

Editorial board

[Editorial Board](#)

Article 106022

[View PDF](#)

Research article

[Demonstration of safety for rice bran wax and sunflower wax based on bridging to other naturally derived waxes used in foods](#)

N. Choksi, D. McMillan, D. Schmitt, C. Doepker, R.G. Henderson

Article 105990

新規ワックスには安全性文書が必要であり、従来は実験動物を用いた一連の試験を実施していた。毒性が低い、あるいは無毒と一般に認められているよく研究された物質群（例：ワックス）については、新規物質のデータ不足を補うために安全性情報を活用するブリッジング手法の適用が検討される。本評価の目的は、ブリッジング評価手順を用いてデータギャップを補完し、2種類の新規植物性ワックス（米ぬかワックスおよびひまわりワックス）の安全性を実証することである。欧州化学物質庁（ECHA）の枠組み手法を用い、新規ワックスと4種類の十分に評価済みの植物性ワックスとの組成類似性を確立した。評価済み植物性ワックスのエビデンスベースに基づき、ブリッジング評価では米ぬかワックスおよびひまわりワックスの吸収は限定的であると予測された。ブリッジング評価ではさらに、米ぬかワックスとひまわりワックスは反復経口投与毒性が限定的であり、生殖毒性・発生毒性物質でも発がん性物質でもないことが予測された。米ぬかワックスの急性毒性および変異原性活性の予測欠如は実験データによって裏付けられた。結論として、本事例研究はブリッジングアプローチが毒性データギャップを埋めることで追加の生体試験免除を支持し、安全性を確保するとともに動物実験の使用を削減できることを示している。

Abstract

Novel waxes require safety documentation, which traditionally involves using a battery of assays in experimental animals. For a class of well-studied substances (e.g., waxes) generally recognized to be of low or no toxicity, bridging methods that leverage safety information to fill data gaps for new substances may be considered. The aim of this assessment was to use a bridging assessment procedure to fill data gaps to demonstrate safety for two novel plant waxes (rice bran wax and sunflower wax). Using the European

Chemicals Agency (ECHA) framework methodology, compositional similarity was established between the novel waxes and four well-evaluated plant waxes. Using the evidence bases for the evaluated plant waxes, the bridging assessment predicted that rice bran and sunflower waxes would have limited absorption. The bridging assessments also predicted that rice bran and sunflower waxes had limited repeat-dose oral toxicity, and were not reproductive or developmental toxicants or carcinogenic. Predicted lack of acute and mutagenic activity by rice bran wax was supported by experimental data. In conclusion, this case study shows that the bridging approach can fill toxicity data gaps, supporting a waiver of additional *in vivo* tests, thus ensuring safety, as well as reducing the use of animal testing.

Research article

[Regulatory experience with the comparative *in vitro* metabolism study based on an analysis of 70 studies with pesticide active ingredients – a reality check](#)

Umma Salma, Anne Schmitt, Soyub Rime, Lars Niemann, Carsten Kneuer

Article 105992

[View PDF](#)

農薬の使用は、増加を続ける人口に十分な食糧供給を確保する上で、現代農業から切り離せない不可欠な要素である。しかし、その本質的な毒性ゆえに、市場流通前に厳格な試験が必要とされる。欧州連合では 2013 年、有効成分を用いた *in vitro* 代謝試験が義務化された。残念ながら、他のほとんどの毒性学的エンドポイントとは対照的に、その実施に関する統一試験ガイドラインは未だ確立されていない。導入から 10 年以上を経た現在、我々はこのデータ要件に関する実践的経験を分析することを目的とした。このため、70 件の比較 *in vitro* 代謝研究をレビューした。研究間には、種選択、試験系、試験濃度、培養時間など、方法論上の顕著な差異が認められた。これらの差異と、法的拘束力はないものの既存の推奨事項からの逸脱は、特にヒトとラットの代謝の単純な比較を超えて、これらの研究の活用可能性を制限している。*in vitro* 生体内変化試験の実施方法に関する調和されたガイダンスが緊急に必要である。その導入は、ヒト特有または不均衡な代謝物の同定可能性を高めるだけでなく、次世代リスク評価の支援にもつながり得る。

Abstract

The use of pesticides is an inseparable and undeniable part of modern agriculture to ensure sufficient food supply for a still-growing population but, due to their intrinsic toxic nature, rigorous testing is needed before making them available on the market. In the European Union, *in vitro* metabolism studies with the active ingredients became mandatory in 2013. Unfortunately, in contrast to most other toxicological endpoints, a

harmonised test guideline for their conduct is not yet available. More than 10 years after its introduction, we aimed to analyse the practical experience with that data requirement. For this purpose, 70 comparative *in vitro* metabolism studies were reviewed. Significant methodological differences were noticed among the studies, including species selection, test systems, tested concentrations, and incubation times. These differences and the deviations from existing but not legally binding recommendations limit the use that could be made of these studies, in particular beyond a simple comparison of human and rat metabolism. There is an urgent need for a harmonised guidance how to perform the *in vitro* biotransformation studies. Its implementation would not only increase the likelihood to identify unique or disproportionate human metabolites but might also support next-generation risk assessment.

Research article

[An evaluation of the utility of blood concentration of somatic mutagens to inform germ cell mutagenic hazard](#)

Roger Godschalk, Bente Brauwers, Connie L. Chen, Raffaella Corvi, ... Francesco Marchetti

Article 105989

世界調和システム（GHS）は化学物質の危険有害性伝達を標準化する。このシステムにおいて、生殖細胞変異原性は遺伝性変異の可能性から特に重要視される。しかしながら、この種の試験はほとんど実施されておらず、生殖細胞変異原性評価には代替手法が必要である。一つの戦略は、体細胞変異原が生殖腺に到達し生殖細胞で突然変異を誘発するかを予測するために生理学的パラメータを用いることである。したがって、健康環境科学研究所の遺伝毒性技術委員会は、体細胞変異原の血中濃度が生殖細胞における遺伝毒性効果を予測できるかどうかを検討した。我々は、優性致死試験データを有する 11 物質と、雄生殖細胞におけるトランスジェニック齧歯類遺伝子変異データを有する 30 物質について、血中濃度と共に分析した。体細胞組織における遺伝毒性結果（例：小核、変異誘導）と生殖細胞変異原性結果との間に有意な関連性が認められた一方で、遺伝毒性応答にはかなりの変動性が観察された。この変動性は血中濃度だけでは説明できなかった。特に注目すべきは、体細胞と生殖細胞の両方で陽性反応を示した物質の血中濃度が、体細胞の遺伝毒性では陽性でありながら生殖細胞では陰性であった物質の血中濃度と類似していた点である。我々は、体細胞の遺伝毒性物質の血中濃度だけでは生殖細胞変異原性を予測するには不十分であると結論づける。

Abstract

The Globally Harmonized System standardizes chemical hazard communication. Within this system, germ cell mutagenicity holds unique importance due to the potential of heritable mutations. Yet, such testing is rarely performed, requiring alternative approaches to assess germ cell mutagenic potential. One strategy involves using physiological parameters to predict if somatic cell mutagens reach the gonads and induce mutations in germ cells. Therefore, the Health and Environmental Sciences Institute's Genetic Toxicology Technical Committee examined whether blood concentrations of somatic cell mutagens can predict genotoxic effects in germ cells. We analyzed 11 substances with dominant lethal test data and 30 with transgenic rodent gene mutation data in male germ cells, together with blood concentrations. While significant associations were found between genotoxic outcomes in somatic tissues (e.g., micronuclei, mutation induction) and outcomes for germ cell mutagenicity, considerable variability was noted in genotoxic responses. This variability could not be explained by blood concentrations alone. Notably, blood levels of substances positive in both somatic and germ cells were similar to those that were positive for somatic cell genotoxicity and negative in germ cells. We conclude that the concentration of a somatic cell genotoxic substance in blood is insufficient to predict germ cell mutagenicity.

Research article

[Exploration of virtual control groups and Bayesian approaches for rat fertility studies](#)

Christopher J. Bowman, Dingzhou Li, Thi Dong Binh Tran, Natasha R. Catlin, ... Sarah N. Campion

Article 106004

本研究では、ラット生殖能力試験において、同時対照群動物の使用を代替・削減し統計解析を改善する可能性を、歴史的対照データ（HCD）の活用によって評価した。本解析は、一貫した動物特性と試験手順を用いた単一試験施設からのデータを使用し、2018年から2023年にかけて実施された12件のラット生殖能力試験から得られた13のデータセットで構成された。必須の繁殖エンドポイントについて、標準統計法（同時対照群：CCG）と比較し、完全およびハイブリッド仮想対照群（VCG）ならびにベイズ統計的アプローチを評価した。結果として、十分な標本サイズのCCGと完全VCG/ハイブリッドVCG間では、ほとんどの必須生殖エンドポイントにおいて感度と特異度が概ね同等であることが示された。利用可能な全HCD（高精度データ）を活用したベイズ解析は、一部の例外を除き、全ての必須生殖エンドポイントにおいてCCGおよびVCG（完全/ハイブリッド）と同等以上の感度・特異度を達成した。HCDを用いたこれらの手法を適用した後

向き症例研究では、動物使用量の削減という利点に加え、全手法で同等の統計的性能が確認された。総じて、本研究はラットにおける必須生殖エンドポイントに対し、VCG（完全型またはハイブリッド型）またはベイズ手法を用いることで感度向上と動物使用量削減が可能なことを示唆している。

Abstract

This study evaluates the potential of using historical control data (HCD) in rat fertility studies to replace/reduce concurrent control animal use and improve statistical analysis. This analysis was conducted using data sourced from a single test facility using consistent animal attributes and study procedures and consisted of 13 datasets from 12 rat fertility studies conducted between 2018 and 2023. For required fertility endpoints, we have evaluated full and hybrid Virtual Control Group (VCG) and Bayesian statistical approaches compared with standard statistics used for concurrent control groups (CCG). Our findings demonstrate that the sensitivity and specificity of most required fertility endpoints were generally similar between CCG and full or hybrid VCGs of sufficient sample size. Bayesian analyses leveraging all available HCD offered similar or superior sensitivity and specificity to CCGs and VCGs (full or hybrid) for all required fertility endpoints, with some exceptions. A retrospective case study implementing these approaches with HCD illustrated similar statistical performance across all approaches in addition to the benefit of reduced animal use. Overall, this effort illustrates the potential to improve sensitivity and reduce animal use with VCG (full or hybrid) or Bayesian approaches for required fertility endpoints in the rat.

Research article

[Regulatory safety evaluation of key lime \(*Citrus aurantiifolia*\) peel ethanol extract: Acute, 90-day repeated-dose, and genotoxicity studies](#)

Yunjin Choi, Seonghui Kim, Duhyeon Kim, Kyoung Sik Park, ... Suengmok Cho

Article 106005

キーライム (*Citrus aurantiifolia*) の果皮は、果汁加工の主要な副産物であり、フラボノイドやその他の生物活性物質を豊富に含む。食品由来成分としての安全な使用を支援するため、キーライム果皮エタノール抽出物 (KLPE) の化学的特性評価を実施し、OECD 試験ガイドライン (No. 420、408、471、473、474) に基づき、GLP に準拠した包括的な毒性評価を実施した。本プログラムには、急性経口毒性試験、28 日間の回復期間を伴う 90 日間の反復投与試験、ならびに *in vitro* および *in vivo* での遺伝毒性試験が含まれた。KLPE は死亡や臨床症状を引き起こさず、体重、摂食量、血液検査、臓器重量は対照群と同等であった。組織病理学的病変や遺伝毒性効果は認められなかった。LD50 および

無有害影響量 (NOAEL) はいずれも試験最高用量である 2000 mg/kg 体重/日を超え、広い安全域を示した。これらの結果は、KLPE の人間摂取における安全性を確認する規制基準レベルの証拠を提供し、世界市場における機能性食品および栄養補助食品原料としての応用を支持するものである。

Abstract

Key lime (*Citrus aurantiifolia*) peel, a major by-product of juice processing, is rich in flavonoids and other bioactives. To support its safe use as a food-derived ingredient, we chemically characterized key lime peel ethanol extract (KLPE) and conducted a full toxicological evaluation under OECD Test Guidelines (No. 420, 408, 471, 473, 474) and in compliance with GLP. The program included acute oral toxicity, a 90-day repeated-dose study with a 28-day recovery, and in vitro and in vivo genotoxicity assays. KLPE caused no mortality or clinical signs, and body weight, food intake, hematology, and organ weights were comparable to controls. No histopathological lesions or genotoxic effects were observed. Both the LD₅₀ and the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) exceeded 2000 mg/kg BW/day, the highest dose tested, indicating a wide safety margin. These results provide regulatory-grade evidence confirming the safety of KLPE for human consumption and support its application as a functional food and nutraceutical ingredient in global markets.

Research article

[Biomonitoring arsenic exposure by ancestry: the healthy life in an urban setting \(HELIUS\) study](#)

L.M. Brewster, A. Ishwardat, B.J. van den Born, M.M.A.L. Pelters, ... G.A. van Montfrans

Article 105994

欧州の政策立案者はヒ素曝露を規制し公衆衛生を守るためバイオモニタリングを活用しているが、祖先集団における潜在的に高い曝露レベルは依然として研究が不十分である。オランダ・アムステルダムは無作為抽出集団を対象に、欧州系オランダ人とアジア・アフリカ系オランダ人に層別化したヒ素曝露を評価した (n = 60、女性 30 名、年齢 40~63 歳)。誘導結合プラズマ質量分析法による尿中ヒ素総量を分析し、食品摂取頻度質問票を用いて米・魚・水摂取からの無機ヒ素曝露量を算出 (基準値 < 0.8 nmol/kg 体重/日)。尿中ヒ素量 (40~4828 nmol/L、平均 532 (SE 116) ; 欧州系オランダ人 312 (60) 対 アジア・アフリカ系オランダ人 642 (169))、米摂取量 (343 nmol/L (95 % CI, 112-575)/100 g 米) と独立して関連していた。尿中ヒ素 (40~4828 nmol/L、平均 532 (SE 116) ; 欧州系オランダ人では 312 (60)、ア

アジア系およびアフリカ系オランダ人では 642 (169)、米の摂取量 (米 100g あたり 343 nmol/L (95% CI, 112-575)) と独立して関連していた。

無機ヒ素摂取量 (87~976 nmol/日、平均 397、標準誤差 32)、欧州系オランダ人では 175 (14)、アジア・アフリカ系オランダ人では 508 (37) のアジア系およびアフリカ系オランダ人 (6.7 (0.5) nmol/kg 体重/日) と比較して、無機ヒ素摂取量は収縮期血圧と独立して関連していた (3.1 (1.5-4.8) mm Hg/100 nmol iAs)。

欧州在住の特定の祖先サブグループにおける高ヒ素摂取は懸念される。これらのサブグループを監視し、無機ヒ素摂取量を避けられない最小限に抑えるための健康政策を策定すべきである。

Abstract

Policymakers in Europe utilize biomonitoring to regulate exposure to arsenic and protect public health, but potentially high exposure levels among ancestral subgroups remain understudied.

We assessed arsenic exposure in a random population sample of Amsterdam, the Netherlands, stratified by European-Dutch vs Asian and African-Dutch ancestry (n = 60, 30 women, aged 40–63 years). We analyzed total spot urinary arsenic with inductively coupled plasma mass spectrometry and used food frequency questionnaires to calculate the exposure to inorganic arsenic (reference point <0.8 nmol/kg body mass/day) from rice, fish, and water consumption.

Urinary arsenic (40–4828 nmol/L, mean 532 (SE 116); respectively 312 (60) in European-Dutch vs. 642 (169) in Asian and African-Dutch), was independently associated with rice consumption (343 nmol/L (95 % CI, 112–575)/100 g rice).

Inorganic arsenic intake (87–976 nmol/day, mean 397, SE 32), respectively 175 (14) in European-Dutch (2.4 (0.2) nmol/kg body mass/day) vs 508 (37) in Asian and African-Dutch (6.7 (0.5) nmol/kg body mass/day), was independently associated with systolic blood pressure (3.1 (1.5–4.8) mm Hg/100 nmol iAs).

The high dietary arsenic exposure among certain ancestry subgroups living in Europe is concerning. Health policies should be developed to monitor these subgroups and reduce their inorganic arsenic intake to the unavoidable minimum.

Research article

[Current approaches to the interpretation of bioactivity data from a neural network formation assay to inform developmental neurotoxicity potential of chemical exposure](#)

Kelly E. Carstens, Timothy J. Shafer

Article 106008

ネットワーク形成アッセイ (NFA) は、化学物質の発達神経毒性誘発可能性を評価するために開発された一連の *in vitro* アッセイの一部である。本アッセイは、マイクロ電極アレイ記録を用いてラットニューロンの相互接続ネットワーク形成を追跡し、ネットワーク活動、バースト、接続性の異なる側面を示す最大 17 種類のエンドポイントを導出する。このため、本アッセイは一連のアッセイの中で最も複雑なもののひとつであり、データ解釈は困難を伴う場合がある。本稿では、NFA データ解釈のための目的に適合したアプローチに関する提言を行う。これには NFA 実験設計の基本、データ解析手法、ToxCast パイプラインを用いた濃度応答モデリングが含まれる。また、データ解釈のためのワークフローを提供し、本アッセイデータ評価時に頻繁に直面する一般的な課題について論じる。

Abstract

The Network Formation Assay (NFA) is part of a battery of *in vitro* assays developed to evaluate chemicals for the potential to cause developmental neurotoxicity. This assay follows the formation of interconnected networks of rat neurons using microelectrode array recordings, deriving up to 17 different endpoints informing different aspects of network activity, bursting, and connectivity. As such, it is one of the most complex assays in the battery, and interpretation of the data from this assay can be challenging. This work provides recommendations on a fit-for-purpose approach for the interpretation of data from the NFA, including the basics of the NFA experimental design, data analysis approaches, and concentration-response modeling with the ToxCast Pipeline. This manuscript also provides a workflow for data interpretation and discusses common issues that are often confronted when evaluating the data from this assay.

Research article

[A CDER perspective: Landscape of New Approach Methodologies \(NAMs\) submitted in drug development programs](#)

Tyna Dao, Nakissa Sadrieh

Article 106007

本研究では、過去 15 年間にわたり FDA に提出された新規アプローチ手法 (NAM) を用いた研究の動向を分析した。研究では、独自開発の医薬品評価研究センター (CDER) 検索ツールを活用し、各種医薬品申請書類における電子共通技術文書 (eCTD) モジュール 4 のキーワードを調査した。調査対象は、2022 年食品医薬品総合法改正法 (FDORA) で特定されたものを含む 5 つの NAM カテゴリーに焦点を当てた : *in vitro*、*in silico*、*in chemico*、非ヒト *in vivo*、その他の NAM。結果、NAM 提出の 93% が 2 つのカテゴリーに集中していた : *in chemico* (49%) と *in vitro* (44%)。その他のカテゴリー (インケ

ミコ、系統的に下位の種を用いた非ヒトインビボ、その他の複合手法を含む) は著しく低い割合を示した。幹細胞由来モデルやサンドイッチ培養モデルを含む *in vitro* NAM は、3D モデルや臓器チップ/MPS モデルと比較して高い普及率を示した。*in silico* NAM の比較的高い普及率は、申請ごとに複数の研究報告書が提出されたことに起因し、これは様々な代謝産物や異なる *in silico* プラットフォームの使用に起因する。化学的および非ヒト生体内 NAMs の提出件数は限定的であり、後者ではゼブラフィッシュ研究が主流を占めた。本研究は、医薬品開発における NAMs の現状利用をより深く理解するための CDER の活動の一端を示すと同時に、規制上重要な影響を及ぼす可能性のある NAMs の検証に向けた重点分野と資源配分の優先順位付けを裏付ける証拠を提供するものである。本稿で提示したデータマイニング作業には技術的制約があるものの、その結果は CDER が長年にわたり医薬品申請において NAMs データを受領してきた事実を裏付けている。しかしながら、業界が NAM データのほんの一部しか FDA に提出していないことは認識しており、これらの手法に対する科学的信頼性を構築するため、NAM 提出の増加を奨励します。十分な事例研究が利用可能になることによってのみ、CDER は 2025 年 4 月に発行された NAM ロードマップの目標達成に向け前進し、最終的に可能かつ実行可能な場合には動物試験を段階的に廃止することが可能となります。

Abstract

This study analyzes the landscape of studies using New Approach Methodologies (NAMs) and submitted to the FDA over the past 15 years. The study utilized a custom-developed Center for Drug Evaluation and Research (CDER) search tool to examine keywords in Module 4 of the Electronic Common Technical Document (eCTD) across various drug applications. The investigation focused on five NAM categories, including some of those identified in the 2022 Food and Drug Omnibus Reform Act (FDORA): *in vitro*, *in silico*, *in chemico*, nonhuman *in vivo*, and other NAMs. Results indicated that 93 % of NAM submissions were concentrated in two categories: *in silico* (49 %) and *in vitro* (44 %), with other categories (including *in chemico*, nonhuman *in vivo* from phylogenetically lower species and other combined methods) demonstrating significantly lower representation. *In vitro* NAMs, including stem cell-derived and sandwich culture models, showed higher prevalence compared to 3D models and organ chip or MPS models. The relatively high prevalence of *in silico* NAMs, was due to the submission of multiple study reports per application, attributed to various metabolites and the use of different *in silico* platforms. *In chemico* and nonhuman *in vivo* NAMs demonstrated limited submissions, with zebrafish studies predominating in the latter category. This study highlights one of CDER's activities aimed at better understanding the current usage of NAMs in drug development, while providing evidence to support areas of focus and prioritization of resources towards the validation of NAMs with significant regulatory impact potential.

Despite technical limitations in the datamining work presented here, the findings confirm that CDER has been receiving NAMs data in drug applications for a long time. Nevertheless, we acknowledge that industry submits only a fraction of their NAM data to FDA, therefore we encourage increased NAM submissions which would contribute to building scientific confidence in these methods. It is only through the availability of sufficient case studies, that CDER can move towards reaching the goals of NAMs Roadmap issued in April 2025, and ultimately phasing out animal studies when possible and feasible.

Research article

[Kinetics, tolerability and safety of \(R\)-1,3-butanediol \(S\)-lactate ester \(LaKe\): A randomized controlled cross-over trial in adults with obesity](#)

Simon K. Kjær, Nikolaj Rittig, Jens M. Bruun, Niels Møller, Mads Svart

Article 106013

[View PDF](#)

高ケトン血症および高乳酸血症は、各個別の化合物を外因的に補充することで誘導される。本研究では、新規乳酸-ケトンエステル (LaKe) である (R) -1,3-ブタンジオール (S) -乳酸エステルの安全性プロファイルを検討した。4 週間の LaKe 補充により高ケトン血症・高乳酸血症が誘導され、実施可能・耐容性良好・安全であると仮説を立てた。この無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験では、肥満の健康な成人 (N = 10) が、28 日間、1 日 2 回、25 mL (約 27.75 g) の LaKe または味を合わせた非カロリープラセボを摂取し、29 日目に実験室環境で追加投与を受け、絶食および連続採血を行った。コンプライアンスは 80% 以上で、脱落者はいなかった。28 日間の LaKe 摂取は全体的に良好な耐容性を示したが、臓器機能バイオマーカーに影響を与えることなく、軽度から中等度の胃腸副作用が認められた。LaKe 25 mL 摂取後、 β -ヒドロキシ酪酸 (β HB) および乳酸濃度はそれぞれ 0.6 mmol/L (四分位範囲 0.5-0.675 mmol/L) および 2.15 mmol (四分位範囲 1.5-2.65 mmol/L) でピークに達したが、血液ガスおよび電解質は正常範囲内に留まった。LaKe は β HB と乳酸の両方の血中濃度を上昇させる。1 日 2 回 28 日間の LaKe 摂取は、軽度から中等度の胃腸障害を伴うものの、良好な耐容性と安全性が確認された。

Abstract

Hyperketonemia and hyperlactatemia can be induced by exogenous supplementation of each individual compound. In this study we examined the safety profile of (R)-1,3-butanediol (S)-lactate ester, a new lactate-ketone ester (LaKe). We hypothesized that 4 weeks of LaKe supplementation would induce hyperketonemia, hyperlactatemia, be

feasible, tolerable, and safe. In this randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study, otherwise healthy adults with obesity (N = 10) received 25 mL (~27.75 g) LaKe or taste-matched non-caloric placebo twice daily for 28 days, followed by an additional dose in a laboratory setting on day 29 with fasting and continuous blood sampling. Compliance was $\geq 80\%$ with no dropouts. 28 days of LaKe consumption was overall well tolerated but associated with mild to moderate gastrointestinal side effects without affecting organ function biomarkers. Following a 25 mL dose of LaKe, beta-hydroxybutyrate (β HB) and lactate concentrations peaked at 0.6 mmol/L (IQR 0.5–0.675 mmol/L) and 2.15 mmol (IQR 1.5–2.65 mmol/L), respectively, while blood gases and electrolytes remained within normal ranges. LaKe elevates blood concentrations of both β HB and lactate. The consumption of LaKe twice daily for 28 days is well tolerated and safe, although associated with mild to moderate gastrointestinal side effects.

Research article

[Use of human data for risk assessment of pesticides: A review including an evaluation of trichlorfon as case study](#)

Giulia Collatuzzo, Paolo Boffetta

Article 106011

農薬はヒトの健康に影響を与える可能性が疑われているが、その毒性に関するヒトベースのデータは、関連性を確立しリスクを定量化するには不十分な場合が多い。我々はトリクロルフォンの文献をレビューし、ヒトデータに基づく農薬のリスク評価における方法的側面を検討した。農薬毒性の疫学概観を提供し、入手可能な研究の方法的特徴に焦点を当てるとともに、1990年以降に発表された研究を中心に、農薬トリクロルフォンのヒトへの健康影響に関する系統的レビューを組み合わせた。トリクロルフォンの代謝物であるジクロロボス、およびトリクロルフォンと同一の化学式を持つ医薬品メトリフォネートに関する研究も対象とした。トリクロルフォン、ジクロロボス、メトリフォネートの健康影響に関する文献は計60件を同定した。急性影響に関する研究(N=23件)は主に事故や自殺未遂に関連する症例報告で構成され、コリン作動性症候群、消化器症状、全身症状が特徴的であった。慢性影響に関するエビデンスは、農業健康研究(28件)ならびに症例対照研究・横断研究(9件)の分析から得られた。トリクロルフォンまたはジクロロボス曝露と各種アウトカムとの関連可能性を示すエビデンスは不均一であり、因果関係を確立するには不十分であった。農薬リスク評価に用いられる疫学研究の重要な課題には、研究デザイン、曝露の誤分類、定量的曝露データの不足、潜在的な交絡因子の考慮不足が含まれる。トリクロルフォンの潜在的な健康影響に関する高品質な疫学研究は

ほとんど存在しない。確立されたガイドラインに基づき、人工知能の支援を受けた今後の研究は、農薬によるヒト健康リスクに関する知見の不足を補う可能性がある。

Abstract

Pesticides are suspected to cause health effects in humans, but human-based data on their toxicity are often insufficient to establish associations and quantify risks. We reviewed literature on trichlorfon and investigated methodological aspects of risk assessment for pesticides based on human data. We provided an overview of epidemiology of pesticide toxicity, with focus on methodological features of the available studies, combined with a systematic review of the health effects of the pesticide, trichlorfon in humans, focusing on studies published after 1990. Studies on dichlorvos, the metabolite of trichlorfon, as well as metrifonate, a medication with the identical formula as trichlorfon, were included. A total of 60 publications were identified on health effects of trichlorfon, dichlorvos and metrifonate. Studies on acute effects (N = 23 publications) comprised mainly case-reports related to accidents and suicidal attempts, and were connoted by cholinergic syndrome, gastrointestinal and general symptoms. Evidence on chronic effects derived from analyses of the Agricultural Health Study (28 publications), as well as case-control and cross-sectional studies (9 publications). Evidence of possible associations between trichlorfon or dichlorvos exposure and various outcomes was heterogeneous and insufficient to establish causality. Critical features of epidemiology studies used for pesticide risk assessment include study design, exposure misclassification, lack of quantitative exposure data, and lack of consideration to potential confounders. Few high-quality epidemiology studies are available on potential health effects of trichlorfon. Future studies conducted according to established guidelines and supported by artificial intelligence might help to fill the gap on human health risks from pesticides.

Research article

[Methoxyflurane exposure in ambulances: a controlled laboratory study on paramedic safety](#)

Michael A. Austin, Somalin Mao, Jonathan MacLeod, Zachary Cantor

Article 106012

自己投与型フッ素化炭化水素であるメトキシフルランは、外傷性疼痛に対し迅速な緩和効果をもたらす。低用量メトキシフルランはリスクが最小限である一方、救急救命士は断続的な曝露を受ける可能性がある。本研究は救急救命士の安全性、健康基準、患者ケア指針の向上を目的として職業上のリスクを評価する。

厚生労働省認可の救急車内において、運転席および患者室で、換気あり/なしの制御条件下で能動空気サンプリングを実施。12名の健康な参加者が15分間吸入し、EPAおよびISO基準に基づきサンプルを採取。結果は時間加重平均（TWA）曝露値に調整。

24の空気サンプルを採取（年齢中央値30.5歳、女性50%）。曝露濃度は8時間TWA職業基準値およびNIOSH 60分上限値を下回った。換気時における8時間TWA値は運転席0.001ppm、患者室0.033ppmであったが、換気停止時はそれぞれ0.017ppm、0.057ppmに上昇した。換気時における22件の搬送（30分間）の最大TWAレベルは、運転席で0.019ppm、患者室で0.736ppmに達し、換気なしではそれぞれ0.377ppmと1.254ppmに増加した。これらは、12時間の勤務シフト中に30分間の治療および搬送が22回行われるという最悪のケースを想定したものです。換気により曝露は大幅に低減され、プロトコル遵守率は99.1%で、有害事象は発生しませんでした。

この管理された研究により、メトキシフルランが救急車内において安全閾値を大幅に下回る曝露量で安全に使用できることが確認された。換気により潜在的なリスクが最小化され、救急救命士の安全と持続的な疼痛管理が確保される。

Abstract

Methoxyflurane, a self-administered fluorinated hydrocarbon, provides rapid relief for traumatic pain. While low-dose methoxyflurane poses minimal risk, paramedics may experience intermittent exposure. This study assesses occupational risks to enhance paramedic safety, health standards, and patient care directives.

Active air sampling was conducted in a Ministry of Health-approved ambulance, in the driver and patient compartment, under controlled conditions, both with and without ventilation. Twelve healthy participants inhaled for 15 min, with samples collected per EPA and ISO standards. Results were adjusted for time weighted average (TWA) exposure.

Twenty-four air samples were collected (median age 30.5 years, 50% female). Exposure concentrations remained below 8-h TWA occupational limits and NIOSH 60-min ceiling limits. With ventilation, 8-h TWA levels were 0.001 ppm (driver) and 0.033 ppm (patient compartment), rising to 0.017 ppm and 0.057 ppm without ventilation. Maximum TWA levels for 22 transports (30-min duration) reached 0.019 ppm (driver) and 0.736 ppm (patient) with ventilation, increasing to 0.377 ppm and 1.254 ppm without. These were based upon worst-case assumptions of 22 treatment and transport events, each lasting 30 min, over a 12 h work shift. Ventilation significantly reduced exposure, with 99.1% protocol adherence and no adverse events.

This controlled study confirms methoxyflurane's safe use in ambulances with exposure well below safety thresholds. Ventilation minimizes potential risk(s), ensuring paramedic safety and uninterrupted pain management.

Research article

[Evaluation of chronic toxicity and carcinogenicity of HFPO-DA in mice](#)

Chad M. Thompson, Melissa M. Heintz, John M. Cullen, Laurie C. Haws

Article 106014

[View PDF](#)

アンモニウム 2,3,3,3-テトラフルオロ-2-(ヘプタフルオロプロポキシ)-プロパノエート (HFPO-DA; CAS 番号 : 62037-80-3) について、CD-1 マウスに経口投与により 0、0.05、0.1、0.5、または 5 mg/kg-day の HFPO-DA を 9 か月または 18 か月間投与し、潜在的な毒性および発がん性を試験した。各時点において組織病理学的検査を実施するとともに、臨床化学測定を行った。5 mg/kg-day を 18 か月間投与した雄マウスでは生存率の低下が認められたが、9 か月間投与では認められなかった。HFPO-DA に対する最も感受性の高い組織病理学的反応は肝細胞肥大であり、9 か月および 18 か月の曝露期間において両性で有意に増加した。18 か月では、0.1 mg/kg-day 未満では肝細胞肥大は認められなかった。肝腫瘍は、5 mg/kg-day 投与群において、両時点の雄および 18 ヶ月時点の雌で有意に増加した。その他の治療関連腫瘍は認められなかった。マウスにおける既報の研究と一致し、両性の肝臓におけるトランスクリプトーム応答は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR α) シグナル伝達経路の活性化を示した。これらの変化は、肝臓における腫瘍応答が PPAR α の作用機序と一致することを示している。その他の非癌性組織病理学的影響は、雄マウスにおいて副腎 (5 mg/kg-day 投与群で 9 か月以上経過時) および精巣 (≥ 0.5 mg/kg-day 投与群で 18 か月経過時) に限定された。

Abstract

Ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate (HFPO-DA; CAS#: 62037-80-3) was tested for potential toxicity and carcinogenicity in CD-1 mice administered 0, 0.05, 0.1, 0.5, or 5 mg/kg-day HFPO-DA via oral gavage for 9 or 18 months. Histopathological examinations were conducted at each time point along with clinical chemistry measurements. Reduced survival was observed in male mice exposed to 5 mg/kg-day for 18 months but not 9 months. Hepatocellular hypertrophy was the most sensitive histopathological response to HFPO-DA and was significantly increased in both sexes at 9 and 18 months of exposure. At 18 months, hepatocellular hypertrophy was not observed below 0.1 mg/kg-day. Liver tumors were significantly increased at 5 mg/kg-day in males at both timepoints and in females at 18 months. No other treatment related tumors were observed. Consistent with previously published studies in mice, transcriptomic responses in the liver of both sexes showed enrichment of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) signaling pathways. These

changes demonstrate that the tumor response in the liver is consistent with a PPAR α mode of action. Other noncancer histopathological effects were limited to the adrenal gland (5 mg/kg-day at ≥ 9 months) and testes (≥ 0.5 mg/kg-day at 18 months) of male mice.

Research article

[Subchronic oral toxicity and genotoxicity of *Aurantii Fructus Immaturus* water extract](#)

So-Young An, Si-Whan Song, Hyun-Suk Heo, Chang-Wok Park, ... Wan-Seob Cho

Article 106010

未熟柑橘果実 (AFI) 水抽出物は伝統医学で利用されてきたが、その毒性データは依然として不足している。本研究では、韓国国家毒性プログラム (KNTP) の一環として、AFI 水抽出物の一般毒性および遺伝毒性を評価した。AFI 水抽出物に含まれる AFI のマーカー化合物であるナリンジンとネオヘスペリジンは、それぞれ 7.63% および 4.51% であった。これらの含有量は、ナリンジン約 4%、ネオヘスペリジン約 3% を含む AFI 粉末よりも高かった。ラットを用いた急性経口毒性試験 (投与量 2500~10000 mg/kg) では、AFI 水抽出物の致死量中央値 (LD₅₀) が 10000 mg/kg を超えることが示された。5000 mg/kg/日までの用量を用いた亜急性経口毒性試験および同様の用量範囲で 13 週間にわたって実施された亜慢性毒性試験では、投与に関連する有害作用は認められなかった。したがって、ラットにおける AFI 水抽出物の無有害作用量 (NOAEL) は 5000 mg/kg 体重/日であった。さらに、3 種類の遺伝毒性試験 (細菌逆変異試験、in vitro 染色体異常試験、in vivo 小核試験) により、AFI 水抽出物に遺伝毒性がないことが確認された。これらの結果は、AFI 水抽出物のヒト摂取リスク評価のための毒性データを提供するものである。

Abstract

Aurantii Fructus Immaturus (AFI) water extract has been utilized in traditional medicine; however, its toxicity data are still lacking. In this study, we evaluated the general and genetic toxicity of the AFI water extract as a project of the Korea National Toxicology Program (KNTP). Naringin and neohesperidin, marker compounds of AFI, contained in the AFI water extract were 7.63 % and 4.51 %, respectively. These levels were higher than AFI powders, which contain about 4 % naringin and 3 % neohesperidin. The acute oral toxicity study in rats, conducted at doses of 2500–10000 mg/kg, demonstrated that the median lethal dose (LD₅₀) of AFI water extract exceeds 10000 mg/kg. Subacute oral toxicity tests at doses up to 5000 mg/kg/day and subchronic toxicity studies conducted over 13 weeks at similar dose ranges showed no treatment-related adverse effects. Thus, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of AFI water extract in rats was 5000 mg/kg bw/day. Additionally, three genotoxicity assays (bacterial

reverse mutation, *in vitro* chromosomal aberration, and *in vivo* micronucleus tests) confirmed that the AFI water extract is not genotoxic. These results will provide the toxicity data for the risk assessment of AFI water extract for human consumption.

Review article Abstract only

[Assessing carcinogenic outcomes following short-term exposure to potentially DNA-reactive drugs: Are available data sufficient to inform risk assessment?](#)

Dayton M. Petibone, Jennifer M. Shemansky, Timothy W. Robison, Aisar H. Atrakchi, Robert H. Heflich

Article 105993

第 1 相臨床試験の参加者は、重大な健康リスクに曝される可能性がある。標準的な遺伝毒性試験群の結果は、通常、臨床試験開始時に癌リスクに関する情報を得るために利用可能な唯一のデータである。まれではあるが、現行のガイダンスでは明確に定義されていない疑問が時折生じる：第 1 相臨床試験において、健康な成人被験者に安全に投与できる Ames 試験陽性（潜在的に DNA 反応性）薬剤の投与回数はどれほどか？エイムズ陽性薬剤への短期曝露による発がんリスクに関する情報を特定するため文献調査を実施した。これは、健康な成人被験者へのエイムズ陽性薬剤の単回投与または最大 14 日間の投与に関する判断材料となり得る。モデリング応用やヒト研究からの短期曝露リスク予測に関する情報は限られていたが、動物モデルを用いたより広範なデータが利用可能であった。エイムズ陽性物質への短期曝露後のがん発生に関する関連情報は、健康な成人被験者へのエイムズ陽性薬剤の単回投与でさえがんリスクが増加することを示唆している。これらの知見は、エイムズ陽性薬剤候補を用いた第 I 相試験は極めて稀であるべきであり、薬剤投与前に追加の変異原性試験を実施すべきであることを示している。

Abstract

Phase 1 clinical trial participants could potentially be exposed to significant health risks. Findings from a standard battery of genetic toxicology tests typically are the only data available to inform about cancer hazards at the initiation of clinical trials. Although uncommon, a question occasionally arises that is not clearly defined in current guidance: how many doses of an Ames-positive (potentially DNA-reactive) drug can be administered safely to healthy adult subjects during Phase 1 clinical trials? A literature survey was undertaken to identify information on carcinogenic risks from short-term exposures to Ames-positive agents, which might inform about administering an Ames-positive drug as a single dose or over a period of up to 14 days in healthy adult subjects. Limited information was identified on risk predictions for short-term exposures from modeling applications and from human studies, with more extensive data available

using animal models. Relevant information on cancer outcomes following short-term exposures to Ames-positive agents suggest there is an increased cancer risk for administering even a single dose of an Ames-positive drug to healthy adult subjects. These findings indicate that Phase 1 studies with Ames-positive drug candidates should be exceedingly rare, and that additional mutagenicity testing should be performed before drug administration.

Review article

[ICH Q3C Revisited Part I: Re-evaluation of Class 1 Residual Solvents](#)

David J. Snodin

Article 105970

ICH Q3C では、5種類の残留溶媒が「避けるべき」と分類され、クラス1溶媒に指定されている。該当する溶媒は以下の通りである：ベンゼン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1-ジクロロエテン、1,1,1-トリクロロエタン。ICH Q3C は複数回の改訂を経ているが、クラス1溶媒のPDE（許容一日暴露量）限界値は1997年に当初提案された値から変更されていない。その後、新たな毒性学データが得られ、追加の専門家評価が公表されている。現在入手可能な情報を詳細に検討した結果、ベンゼンを除く全てのクラス1溶媒について限界値変更の根拠が認められる。溶媒のうち2種類は変異原性発がん性物質に分類され、ICH M7(R2)で規定される許容摂取量（AI）限界値の設定対象となる。さらに、1日10gの薬物投与量を前提とした濃度ベースでの限界値設定という概念自体にも疑問が呈されている。

Abstract

In ICH Q3C five residual solvents are classified as “should be avoided” and are designated as Class 1 solvents. The solvents in question are: benzene, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, 1,1-dichloroethene and 1,1,1-trichloroethane. Although multiple revisions to ICH Q3C have been made, PDE (permitted daily exposure) limits for Class 1 solvents remain unchanged from those originally proposed in 1997. Since that time, new toxicological data have become available, and additional expert assessments have been published. A detailed review of information currently available indicates that there is a case for a change to limits for all Class 1 solvents except benzene. Two of the solvents can be classified as mutagenic carcinogens making them eligible for determination of AI (acceptable intake) limits as described in ICH M7(R2). In addition, the concept of expressing limits as concentrations, based on the assumption of a daily drug-substance dose of 10 g, is challenged.

Erratum

[Retraction notice to "Safety evaluation and risk assessment of the herbicide roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans" \[Regul. Toxicol. Pharm. 31 \(2000\) 117–165\]](#)

Gary M. Williams, Robert Kroes, Ian C. Munro

Article 106006

[View PDF](#)

DeepL translation / AEIC trial