

Editorial board Free access

[Editorial Board](#)

Article 106045

[View PDF](#)

Commentary

Discussion

[Adulterated cough syrup caused acute kidney failure deaths in children: lessons have still not been learnt](#)

Devaraj Ezhilarasan, Munusamy Karthick

Article 106015

2025年、インドで小児用咳止めシロップ「コールドリフ」を摂取した24人の子どもが急性腎不全により死亡した。インド・タミルナードゥ州のスレサン製薬が製造したロット番号SR-13には、医薬品グレードの添加剤の代わりに用いられた有毒溶剤であるジエチレングリコール (DEG) が46.28%混入していた。患児の腎生検により急性尿細管壊死が確認された。DEGは代謝物である2-ヒドロキシエトキシ酢酸及びジグリコール酸を介し、代謝性アシドーシスと腎毒性を引き起こす。世界的な事例は小児用医薬品におけるDEG混入の繰り返されるリスクを浮き彫りにしている。規制上の不備と品質管理の不備が依然として主要な要因である。このような致命的な発生を防ぐには、適正製造規範 (GMP) の厳格な遵守と警戒的な規制監視が不可欠である。

#### Abstract

In 2025, 24 children in India died after consuming COLDRIF, a paediatric cough syrup, due to acute kidney failure. Batch SR-13 from Sresan Pharmaceuticals in Tamil Nadu, India, was contaminated with 46.28% diethylene glycol (DEG), a toxic solvent used in place of pharmaceutical-grade excipients. Kidney biopsies from children confirmed acute tubular necrosis. DEG toxicity, via its metabolites 2-hydroxyethoxyacetic acid and diglycolic acid, causes metabolic acidosis and nephrotoxicity. Global incidents highlight repeated risks of DEG adulteration in children medicines. Regulatory lapses and poor quality control remain major contributors. Strict adherence to Good Manufacturing Practices and vigilant regulatory oversight are essential to prevent such fatal outbreaks.

## Discussion

### [Confidence in new approach methods \(NAMs\): Ensuring reproducibility, operationalising context-of-use and alignment with decision-making needs](#)

Miriam N. Jacobs, Heli M. Hollnagel, Karma Fussel, Giel Hendriks, ... Robert Landsiedel  
Article 106016

## Research article

### [Establishing best practice for N-nitrosamine read-across and surrogate selection](#)

David J. Ponting, Gabriela de Oliveira Silveira, Philip Rowell, Crina I. Heghes, ...  
Christopher G. Barber  
Article 106009

[View PDF](#)

リードアクロスは、最終的には、確固たる毒性データを有する類似化合物に基づいて、ある化合物の活性について確信を持って判断を下すことである。N-ニトロソアミン化合物群の許容摂取量決定におけるリードアクロス評価の利用は、この重要不純物群に関する規制ガイダンスで推奨されており、ティア 0 スクリーニング手法である発がん性ポテンシー分類法 (CPCA) や、*in vitro*・*in vivo* 毒性試験と同等の重要性が与えられている。しかしながらリードアクロス評価は多面的で手作業を要するプロセスであり、多くの要因に対する専門家の評価が必要である。リードアクロス実施の複雑性は、CPCA 導入の推進要因として認識されている。これ以前には、化合物固有の許容摂取量 (AI) をリードアクロス評価で設定する必要がある化合物が大幅に滞留していた。これは、クラス固有の毒性学的懸念閾値 (TTC) を管理対象とすることが不可能であったためである。しかし、主観的評価からは、安全性の観点からクラス固有の限界値への管理が正当化されないことは明らかであった。本稿では、堅牢な評価を実施し、確信を持って結論を導き出し文書化するために、手動によるリードアクロス評価と、リードアクロス評価のための新世代の半自動インシリコツールの両方で考慮すべき要素を提案する。いくつかの NDSRI について主要な事例研究が提示され、このアプローチの適用可能性が示されている。

## Abstract

Read-across is, ultimately, achieving a confident decision on the activity of a compound based on an analogue compound with robust toxicity data. The use of read-across assessments for the determination of acceptable intakes for N-nitrosamine compounds is recommended in regulatory guidance for this critical impurity class and is given an equal weight to the tier-0 screening approach, the Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA), as well as *in vitro* and *in vivo* toxicological studies. However, read-across assessment is a multifaceted, manual process which requires the expert

assessment of many factors. The complexities of performing read-across have been acknowledged as a driving force for the introduction of the CPCA. Prior to this there was a significant backlog of compounds needing a read-across assessment for a compound-specific acceptable intake (AI) as control to the class-specific threshold of toxicological concern (TTC) was unachievable. It was however clear from subjective assessment that control to the class-specific limit was unwarranted from a safety perspective. In this article the authors propose factors that should be considered in both the manual read-across and the new generation of semi-automated *in silico* tools for read-across assessment, in order to ensure that a robust assessment is performed, and a confident conclusion can be both reached and documented. Key case studies are presented for several NDSRIs, showing the applicability of this approach.

## Research article

### [Dietary administration of \$\alpha\$ -terpineol to Sprague-Dawley rats for 90 days](#)

Michel Aubanel, Christopher Choi, Jan Demyttenaere, Maodo Malick Diop, ... Sean V. Taylor

Article 106017

[View PDF](#)

$\alpha$ -テルピネオールは、香辛料や食品に天然に存在する香料成分です。1999年の国連食糧農業機関/世界保健機関合同食品添加物専門家会議（JECFA）や2006年の欧州食品安全機関（EFSA）などの規制当局および科学専門家機関による評価を経て、意図された使用条件下では安全であると判断されています。高用量香料成分の継続的な安全性を確保するため、経済協力開発機構（OECD）408試験および適正試験所基準（GLP）に準拠した90日間の試験を実施した。対象はスプラグ・ドーリー（SD）ラット（各群10匹/性別）で、目標摂取量に基づき0、50、150、500 mg/kg 体重/日）を目標とする試験を実施した。予定外の死亡例はなく、眼科検査、体重、摂食量、飼料効率、血液検査、血清化学検査、尿検査パラメータ、肉眼的・顕微鏡的観察に有害な変化は認められなかった。統計的有意差は認められなかったものの、高用量群の雄ラットでは精子の過剰な断片化（頭部と尾部の分離）が観察され、精子運動性の低下または消失を引き起こした。観察された特定の精子異常に基づき、無毒性量（NOAEL）は雄SDラットでは中間用量である146 mg/kg 体重/日、雌SDラットでは試験最高用量である500 mg/kg 体重/日と決定された。

## Abstract

$\alpha$ -Terpineol is a flavoring ingredient that occurs naturally in spices and foods. It has been evaluated by regulatory and scientific expert bodies such as the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) in 1999 and the European Food Safety Authority

(EFSA) in 2006 and has been determined safe under the conditions of intended use. To ensure the continued safety of high-usage flavoring ingredients, a 90-day Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) 408 and Good Laboratory Practice (GLP) compliant study was conducted in Sprague-Dawley (SD) rats (10/sex/groups) at target dietary intakes to achieve doses of 0, 50, 150 or 500 mg/kg bw/day. There were no unscheduled deaths and no adverse changes in ophthalmological examinations, body weight, food consumption, food efficiency, hematology, serum chemistry, urinalysis parameters and macroscopic and microscopic observations. While not statistically significant, excessive fragmentation of sperm (head and tail separating) was observed in high-dose males, resulting in reduced or zero sperm mobility. Based on the specific sperm abnormalities observed, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was determined to be the middle dose, 146 mg/kg bw/day for male SD rats and 500 mg/kg bw/day, the highest dose tested, for female SD rats.

## Research article

### [Four-year monitoring of pesticide residues in Egyptian sweet peppers](#)

Farag Malhat, Shokr Abdel Salam Shokr, Fawzy Eissa

Article 106027

本研究では、エジプト市場から採取した 1826 のピーマンサンプル（2021～2024 年）の残留農薬を監視し、QuEChERS 抽出法を用いた LC-MS/MS および GC-MS/MS により 430 種類の農薬をスクリーニングした。結果から懸念される汚染傾向が明らかとなり、EU 最大残留基準値 (MRL) を超過したサンプルは 14.95% (2021 年) から 37.38% (2023 年) に増加した後、28.74% (2024 年) に減少した。年間検出農薬種数は 42～97 種で、アセタミプリドが常に最多 (21.5～29.51%)。ネオニコチノイド系農薬が検出を支配し、年間上位 10 種に常に 2～4 種がランクイン。多重残留汚染は 45.79% (2021 年) から 69.35% (2023 年) へと劇的に増加し、最大 16 種類の農薬が同時に検出されたサンプルも確認された。Chlorpyrifos (クロルピリホス) と bifenazate (ビフェナゼート) は深刻な MRL 違反を示し、それぞれ基準値の 6.2 倍、25.9 倍を超過した。広範な汚染にもかかわらず、13 の集団グループを対象とした慢性的な食事リスク評価では、許容可能な曝露レベルが示され、算出された全%ADI 値は 100%安全閾値を下回った。最も高い曝露は、GEMS/Food G15 集団におけるクロルピリホスの ADI の 3.47%に相当した。現在の消費量は健康リスクを無視できるレベルであるが、MRL 違反と多重残留物の高い発生率は、長期的な食品安全を確保するために農業慣行と規制執行の強化が緊急に必要であることを強調している。

## Abstract

This study monitored pesticide residues in 1826 sweet pepper samples from Egyptian markets (2021–2024), screening for 430 pesticides using QuEChERS extraction with LC-MS/MS and GC-MS/MS. Results revealed concerning contamination trends, with samples exceeding EU Maximum Residue Limits (MRLs) increasing from 14.95 % (2021) to 37.38 % (2023), before declining to 28.74 % (2024). Between 42 and 97 different pesticides were detected annually, with acetamiprid consistently the most prevalent (21.5–29.51 %). Neonicotinoids dominated detections, representing two to four compounds in annual top-10 rankings. Multiple residue contamination escalated dramatically from 45.79 % (2021) to 69.35 % (2023), with samples containing up to 16 pesticides simultaneously. Chlorpyrifos and bifenthrin showed severe MRL violations, exceeding limits by 6.2-fold and 25.9-fold, respectively. Despite extensive contamination, chronic dietary risk assessment across 13 population groups indicated acceptable exposure levels, with all calculated %ADI values below the 100 % safety threshold. The highest exposure corresponded to 3.47 % of the ADI for chlorpyrifos in the GEMS/Food G15 population. While current consumption poses negligible health risks, the high prevalence of MRL violations and multiple residues highlights urgent needs for enhanced agricultural practices and regulatory enforcement to ensure long-term food safety.

## Research article

### [Analysis of occupational exposure limits for hazardous chemical agents of African countries: A comparative study](#)

Nadia Suzette Botha, Ilzé Engelbrecht, Suranie Rachel Horn

Article 106029

[View PDF](#)

職業暴露限界値 (OEL) は、職業衛生専門家が暴露を評価し、職場における有害化学物質 (HCA) への暴露を管理するための措置をいつ講じるべきかを判断するために用いる貴重なツールである。多くの国では、それぞれの労働安全衛生法規に OEL が盛り込まれている。南アフリカでは、有害化学物質規制 (RHCS SA, 1995 年) が 1995 年に初めて公布された。その後廃止され、「有害化学物質に関する規則 (RHCA SA, 2021)」に置き換えられた。本研究は、RHCA SA 2021 に規定される特定の HCA について、旧版 (RHCS SA, 1995) および OEL を有する他のアフリカ諸国と比較し、南アフリカにおける OEL の進展を評価することを目的とした。これにより、アフリカにおける OEL 策定の格差に関する知見を提供することを目的とした。調査結果によれば、アフリカ 54 カ国のうち、労働安全衛生法に OEL を規定しているのはわずか 10 カ国である。5 カ国のアフリカ諸

国の法令文書を幾何平均法を用いて RHCA SA 2021 と比較した。その結果、南アフリカは比較対象となった他のアフリカ諸国（レソトを除く）よりも OEL が緩やかであることが示された。これは、アフリカ諸国における OEL の改善に向けた今後の課題の重要性を浮き彫りにしている。

### Abstract

Occupational exposure limits (OELs) are a valuable tool used by occupational hygiene professionals to assess exposure and determine when measures should be employed to control exposure to hazardous chemical agents (HCAs) in the workplace. Many countries have OELs that are included in their respective occupational health and safety legislation. In South Africa, the Regulations for Hazardous Chemical Substances (RHCS SA, 1995) were first published in 1995. It was repealed and replaced with the Regulations for Hazardous Chemical Agents (RHCA SA, 2021). This study aimed to comparatively evaluate the progress of OELs in South Africa for certain HCAs as stated in the RHCA SA 2021 in terms of the previous version (RHCS SA, 1995) and other countries in Africa with OELs. This was done to provide insights into the gap in OEL development in Africa. The findings show that of the 54 countries in Africa, only 10 have OELs included in their occupational health and safety legislation. Legislative documents from five African countries were compared to the RHCA SA 2021 using the geometric mean method. The results indicate that South Africa has less stringent OELs than the other African countries to which it was compared, with the exception of Lesotho. This highlights the work that still needs to be done to improve OELs in African countries.

### Research article

[Development and evaluation of a novel consensus \*in silico\* model within the OECD GL497 defined approach for skin sensitization prediction](#)

Mika Imamura, Ryoichi Murakami, Masakazu Tateshita, Yasushi Hikida

Article 106028

皮膚感作は化学物質安全性評価における主要なエンドポイントであり、有害結果経路における複数の主要イベント（KE）が関与する。OECD GL497 で定義された統合試験戦略アプローチ（ITS-DA）は、KE1 および KE3 を対象とする非動物試験法と、感作を予測する *in silico* 要素を組み合わせている。我々は、ルールベースシステムと代謝シミュレーション、および局所リンパ節アッセイ（LLNA）とモルモット最大化試験（GPMT）データで訓練された 2 つの統計モデルを統合した新規コンセンサス・*in silico* モデルを開発した。

ITS-DA の *in silico* 要素として適用した場合、本モデルは LLNA データで 77%、ヒトデ

ータで70%のバランス精度を達成し、既存の *in silico* 手法を上回った。さらに、*in chemico* KE1 アッセイを必要としないタンパク質結合ポテンシャル推定のためのルール・統計ベース KE1 代替モデル (RSRKE1) を開発した。RSRKE1 をヒト細胞活性化試験 (h-CLAT、KE3) およびコンセンサスモデルと組み合わせることで、LLNA に対して感度約 80%、効力分類精度約 70% を達成し、ヒトデータでも同等の性能を示した。これらの結果は、コンセンサスモデルと RSRKE1 が確立された ITS-DA ワークフローと同等の予測性能を維持しつつ、特定の *in vitro* 試験を不要にできることを実証している。本アプローチは、皮膚感作性評価における非動物試験戦略の規制当局による受容を支持するものである。

### Abstract

Skin sensitization is a key endpoint in chemical safety assessment, involving multiple key events (KEs) in the adverse outcome pathway. The integrated testing strategy defined approach (ITS-DA) in OECD GL497 combines non-animal methods addressing KE1 and KE3 with an *in silico* component to predict sensitization. We developed a novel consensus *in silico* model integrating a rule-based system with metabolic simulation and two statistical models trained on local lymph node assay (LLNA) and guinea pig maximization test (GPMT) data.

When applied as the *in silico* element of the ITS-DA, the model achieved balanced accuracies of 77 % for LLNA and 70 % for human data, surpassing existing *in silico* approaches. Furthermore, we developed a rule- and statistics-based KE1 replacement model (RSRKE1) that estimates protein-binding potential without *in chemico* KE1 assays. Combining RSRKE1 with the human Cell Line Activation Test (h-CLAT, KE3) and the consensus model yielded sensitivities of ~80 % and potency classification accuracies of ~70 % for LLNA, with similar performance for human data.

These results demonstrate that the consensus model and RSRKE1 can maintain predictive performance comparable to established ITS-DA workflows, while eliminating the need for certain *in vitro* assays. This approach supports regulatory acceptance of non-animal testing strategies for skin sensitization assessment.

### Research article

[Prolonged exposure to nitrate in drinking water does not adversely impact prenatal or birth outcomes in a rat model](#)

Leaf R. Kardol, Avalon Gray, Amina Rhaman, Alexander N. Larcombe, ... Caitlin S. Wyrwoll

Article 106030

[View PDF](#)

硝酸塩 (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) は飲用水の一般的な汚染物質であり、世界保健機関 (WHO) の飲用水ガイドライン値 (50 mg/L NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) を下回る濃度でも、妊娠の有害な結果リスク増加と関連している。しかし、関連濃度における因果関係の証拠は乏しい。本研究は、ヒト曝露に関連する濃度の飲用水硝酸塩への長期曝露が、母体、胎児、および出生結果に及ぼす影響を特徴づけることを目的とした。Wistar ラットを、受胎 3 週間前から妊娠期間を通じて、飲用水中の硝酸ナトリウムとして 0、50、または 100 mg/L の NO<sub>3</sub><sup>-</sup> に曝露させた。妊娠 21 日目に、胎児および胎盤の重量と形態、母体の血漿硝酸塩・亜硝酸塩濃度、内分泌・炎症マーカー、子宮動脈血流動態を分析した。第 2 コホートでは分娩時期と出生体重を評価した。硝酸塩曝露は母体血漿中の硝酸塩・亜硝酸塩濃度を著しく上昇させたが、胎児・胎盤の転帰や内分泌・炎症マーカーに一貫した影響は認められなかった。硝酸塩曝露群では複数の分娩合併症、少産、子宮動脈血流速度の上昇が認められたが、これらの結果は変動が大きかった。本結果は、WHO 飲料水ガイドライン値以上の硝酸塩への慢性曝露がラットの妊娠に微妙な影響を与えることを示しており、疫学研究の知見に対する因果関係の支持とはならない。

#### Abstract

Nitrate (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) is a common drinking water contaminant associated with increased risks of adverse pregnancy outcomes at concentrations below the World Health Organisation (WHO) drinking water guidelines (50 mg/L NO<sub>3</sub><sup>-</sup>). However, causal evidence at relevant concentrations is sparse. This study aimed to characterise the effects of prolonged exposure to drinking water nitrate at concentrations relevant to human exposure on maternal, fetal, and birth outcomes. Wistar rats were exposed to 0, 50 or 100 mg/L NO<sub>3</sub><sup>-</sup> as sodium nitrate in drinking water three weeks pre-conception and throughout gestation. At 21 days gestation, fetal and placental weights and morphology, maternal outcomes including plasma nitrate and nitrite, endocrine and inflammatory markers, and uterine artery haemodynamics were analysed. In a second cohort, birth timing and weight were assessed. While nitrate exposure substantially increased maternal plasma nitrate and nitrite concentrations, no consistent effects were seen on fetal or placental outcomes or endocrine/inflammatory markers. Several birth complications, small litters and higher uterine artery blood velocities were noted in nitrate-exposed groups, but these outcomes were highly variable. These results show that chronic exposure to nitrate at or above the WHO drinking water guidelines subtly impacts rat pregnancy and do not provide causal support for the findings of epidemiological studies.

#### Research article

[Nonclinical development of advanced therapies: Best practices for translational](#)

## [and regulatory success](#)

Piyan Zhang

Article 106032

先進治療法（細胞療法、遺伝子治療、抗体薬物複合体、RNA ベース医薬品を含む）は、生体内薬理学、安全性、トランスレーショナル研究において特有の課題を提示し、グローバルな規制要件に沿った特化型非臨床プログラムを必要とする。本レビューは、IND/CTA 申請を可能とする試験設計のベストプラクティスを統合し、生体内分布、薬物動態/薬力学、免疫原性評価、安全性薬理学、毒性学、用量設定を一貫した戦略に組み込む。FDA、EMA、PMDA の規制枠組みは、早期関与、モダリティ固有のリスク評価、ICH ガイドライン（例：S12）を通じた調和を重視している。主な推奨事項には、関連性のある動物モデルの使用、新規分析手法の採用、トランスレーショナルな不確実性を軽減するための保守的な初回ヒト投与が含まれる。リスク許容度とデータ要件の違いを反映し、腫瘍学と非腫瘍学適応症における異なる考慮事項が強調されている。臨床試験保留事例と承認取得事例の分析は、規制当局の懸念事項の予測、製造体制の整備、堅牢なリスク軽減策の実施の重要性を示唆している。こうした科学的・規制の統合戦略を採用することで、開発者は前臨床研究からヒト臨床試験への移行を効率化し、安全で効果的な先進治療法の提供を加速できる。

### **Abstract**

Advanced therapeutics—including cell and gene therapies, antibody–drug conjugates, and RNA-based medicines—present unique in vivo pharmacology, safety, and translational challenges that require tailored nonclinical programs aligned with global regulatory expectations. This review synthesizes best practices for designing IND/CTA-enabling studies, integrating biodistribution, pharmacokinetics/pharmacodynamics, immunogenic assessment, safety pharmacology, toxicology, and dose selection into a cohesive strategy. Regulatory frameworks from the FDA, EMA, and PMDA emphasize early engagement, modality-specific risk assessment, and harmonization through ICH guidance (e.g., S12). Key recommendations include using relevant animal models, novel analytical methods, and conservative first-in-human dosing to mitigate translational uncertainties. Distinct considerations for oncology versus non-oncology indications are highlighted, reflecting differing risk tolerances and data requirements. Case studies of clinical holds and successful submissions underscore the importance of anticipating regulatory concerns, ensuring manufacturing readiness, and implementing robust risk mitigation. By adopting these integrated scientific and regulatory strategies, developers can streamline translation from preclinical studies to human trials, ultimately accelerating the delivery of safe, effective advanced therapies.

## Research article

### [Analysis of predictive value of animal repeated dose toxicity study results for clinical safety of US FDA-approved anticancer drugs between 2019 and 2023](#)

Gyeyoung Choi, Seungjin Bae, Kyung-Min Lim

Article 106031

非臨床動物試験が臨床的安全性結果を予測する上での翻訳的関連性は、腫瘍学領域の医薬品開発において依然として十分に理解されていない。本研究は、2019年から2023年に米国FDAが承認した63の抗がん剤について、動物反復投与毒性試験における毒性学的所見と臨床試験で発生した治療関連有害事象（TEAE）との一致性を定性的に評価することを目的とした。FDA審査文書から非臨床および臨床安全性データを抽出し、20の臓器系にわたる観察結果を「一致陽性／一致陰性／動物のみ陽性／臨床のみ陽性」の分類枠組みで分類した。臓器系統および動物種ごとに感度、特異度、陽性予測値（PPV）、陰性予測値（NPV）を算出した。分析対象63抗がん剤において、血液・造血器系、肝胆道系、消化器系は高い一致性（特に高いPPVと感度）を示した一方、骨・歯系およびリンパ系は低い転移予測性を示した。予測性能はラット、犬、サルで類似しており、統計的に有意な種間差は認められなかった。これらの知見は、現行の動物モデルが抗がん剤に対して臓器特異的ではあるが、種特異的ではないトランスレーショナル価値を提供することを示唆している。動物実験における予測精度が低い臓器群については、検証済みでヒト関連性の高い代替モデルへの移行が推奨される。これにより、動物犠牲を減らしつつ、トランスレーショナル研究の精度を高めることができる。

#### Abstract

The translational relevance of nonclinical animal studies in predicting clinical safety outcomes remains poorly understood in oncology drug development. This study aimed to qualitatively assess the concordance between toxicological findings from animal repeated-dose toxicity studies and treatment-emergent adverse events (TEAEs) in clinical trials of 63 anticancer drugs approved by the U.S. FDA from 2019 to 2023. We extracted nonclinical and clinical safety data from FDA review documents and categorized observations across 20 organ systems using a Concordant Positive/Concordant Negative/Animal-only Positive/Clinical-only Positive classification framework. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated by organ class and animal species. Among 63 anti-cancer drugs analyzed, hematologic, hepatobiliary, and gastrointestinal systems exhibited high concordance (notably high PPV and sensitivity), while bone/tooth and lymphatic systems showed low translational predictivity. Predictive performance was similar across rats,

dogs, and monkeys, with no statistically significant interspecies differences. These findings suggest that current animal models offer organ-specific, but not species-specific, translational value for anti-cancer drugs. A shift toward validated, human-relevant alternative models is recommended for organ classes with low predictive performance in animal studies, to enhance translational accuracy while reducing animal sacrifice.

## Research article

### [Inter-species variability in 4,4'-methylenedianiline metabolism: insights from human and rat precision-cut liver slices](#)

Marieke A.J. Hof, Jeffrey Sewdihal, Stepan Stepanovic, Jos H. Hermans, ... Frank Klont

Article 106034

[View PDF](#)

ポリウレタンフォーム製造の前駆体である 4,4'-メチレンジアニリン (MDA) への職業曝露は、肝疾患および癌との関連が指摘されている。しかし、その根拠の大半は統計的検出力の低い疫学研究に基づくものであり、実証データは主に動物モデルから得られている。これらは肝臓代謝により反応性代謝物が生成されることを示唆している。そこで我々は、ヒトおよびラットのドナー由来の精密切断肝スライス (PCLS) を用い、10 および 100  $\mu$  M の MDA に 24 時間曝露した後、上清を液体クロマトグラフィー-SWATH 質量分析法で分析した。ヒトおよびラット PCLS で検出された主要代謝物は、MDA の既知の N-アセチル誘導体であり、10  $\mu$  M では代謝物の約 80~90%、100  $\mu$  M では 50~60% を占めた。その他の代謝物は、推定される N-ホルミル化および尿素-グルタミン・尿素-エタノールアミン付加物を含む第 II 相抱合体であった。後者は 10  $\mu$  M で代謝物の約 10% を占め、rPCLS では 100  $\mu$  M で 50% に増加したが、hPCLS では約 25% に留まった。細胞生存率は、全ヒト条件および 10  $\mu$  M の rPCLS では 100% を維持したが、100  $\mu$  M では 5% 未満に低下した。結論として、本研究は両種において MDA の既知の N-アセチル代謝物を確認するとともに、これまで報告されていない比較的珍しい抱合体を明らかにした。さらに、顕著な種間差が観察され、ヒトベースの研究の必要性が強調された。

## Abstract

Occupational exposure to 4,4'-methylenedianiline (MDA), a precursor in polyurethane foam production, has been linked to liver disease and cancer. Most evidence, however, comes from underpowered epidemiological studies, while empirical data are mainly from animal models, which point toward liver metabolism generating reactive metabolites. We thus used precision-cut liver slices (PCLS) from human and rat donors which we exposed to MDA at 10 and 100  $\mu$ M for 24 h, and supernatants were analyzed by liquid chromatography-'SWATH' mass spectrometry. The major metabolite detected in hPCLS

and rPCLS was MDA's known N-acetyl derivative, comprising approximately 80–90 % of metabolites at 10  $\mu$ M and 50–60 % at 100  $\mu$ M. Other metabolites were phase II conjugates, including putative N-formylation and urea-glutamine and urea-ethanolamine adducts. The latter accounted for ~10 % of metabolites at 10  $\mu$ M, increasing to 50 % at 100  $\mu$ M in rPCLS but only reaching ~25 % in hPCLS. Cell viability remained at 100 % across all human conditions and in rPCLS at 10  $\mu$ M, but it dropped below 5 % at 100  $\mu$ M. In conclusion, this study confirmed MDA's well-known N-acetyl metabolite across both species, while also unveiling rather unusual, previously unreported conjugates. Additionally, distinct interspecies differences were observed, underscoring the need for human-based studies.

## Research article

### [Nitroparaffin transcriptional profiles and toxicokinetics support chemical-specific carcinogenicity assessment](#)

A. Rasim Barutcu, Jamie Scaglione, Marjory Moreau, Elizabeth Hofstetter, ... Pamela J. Spencer

Article 106035

ニトロパラフィン類(ニトロメタン(NM)、ニトロエタン(NE)、1-ニトロプロパン(1NP))の毒性プロファイルは、依然として完全には解明されていない。このため、NMの発がん性データをNEおよび1NPに外挿するリードアクロス手法に依存せざるを得ない状況にあるが、こうした外挿の妥当性は不確かである。本研究では、NM、NE、1NPの濃度依存的な転写効果をラット初代肝細胞で検討し、細胞への影響と毒性メカニズムを解明した。細胞毒性、遺伝子発現の差異、経路エンリッチメントを評価し、*in vitro* から *in vivo* への外挿法(IVIVE)を適用して全身的バイオアベイラビリティとクリアランス率を推定した。細胞毒性はNMとNEでは3 mMで観察されたが、1NPでは10 mMまで認められなかった。トランスクリプトーム解析により、3化合物間で発現異常を示す遺伝子や富集経路の重複は最小限であることが明らかになった。NEは最も広範な転写応答を誘発した一方、NMと1NPはより限定的な影響を示した。IVIVE解析はさらに、各化合物の全身的バイオアベイラビリティとクリアランスに明確な差異を示し、毒性動態学的な相違を暗示した。これらの結果を総合すると、構造的類似性のみでは同等の毒性学的挙動を予測できないことが明らかとなった。各ニトロパラフィン固有の分子活性と毒性動態学を示し、この化合物群内でのリードアクロスには、生物活性と毒性動態プロファイルの両方における一致性の実証が必要であることを示唆している。現時点では、NE、NM、1NPの間にこの一致性は認められない。したがって、非指定物質(NM)から指定物質(NE)または1NPへの類推(read-across)への依存は、健康リスクを誤って表現する可能性が

あり、重大な規制上の影響を伴う。

### Abstract

The toxicological profiles of nitroparaffins—nitromethane (NM), nitroethane (NE), and 1-nitropropane (1NP)—remain incompletely characterized. This has led to reliance on read-across approaches, extrapolating carcinogenicity data from NM to NE and 1NP, though the validity of such extrapolations is uncertain. In this study, we examined the concentration-dependent transcriptional effects of NM, NE, and 1NP in primary rat hepatocytes to clarify their cellular impact and mechanisms of toxicity. We assessed cytotoxicity, differential gene expression, and pathway enrichment, and applied in vitro to in vivo extrapolation (IVIVE) to estimate systemic bioavailability and clearance rates. Cytotoxicity was observed at 3 mM for NM and NE but not up to 10 mM for 1NP. Transcriptomic profiling revealed minimal overlap in dysregulated genes and enriched pathways among the three compounds. NE elicited the broadest transcriptional response, whereas NM and 1NP showed more limited effects. IVIVE further indicated distinct systemic bioavailability and clearance, suggesting toxicokinetic differences. Taken together, these results demonstrate that structural similarity alone does not predict comparable toxicological behavior. Each nitroparaffin exhibited unique molecular activity and toxicokinetics, indicating that read-across within this class requires demonstrated concordance in both bioactivity and toxicokinetic profiles, which are currently absent for NE, NM and 1NP. Thus, reliance on read-across from NM to NE or 1NP may misrepresent health risks and carries significant regulatory implications.

### Review article

#### [Risk assessment and pharmacokinetic modeling of incidental ingestion of ethanol from mouthwash](#)

Daniel G. Kougias, Michael Kovoichich, Sadaff Ejaz, Abdulkarim Najjar, ... Michael D. Southall

Article 106018

エタノールを殺菌成分として含むうがい薬は、長い使用歴を持ち、歯のバイオフィルム制御を大幅に強化し歯肉炎症を軽減することで、確立された口腔衛生上の利点がある。エタノール含有うがい薬の顕著な健康効果にもかかわらず、アルコール含有飲料の摂取が潜在的な発がん性物質に分類された結果、エタノール含有製品に対する規制当局および保健当局による継続的な監視が行われている。アルコール含有飲料とは異なり、うがい薬製品は摂取を目的としておらず、潜在的なエタノール曝露量はうがい薬製品では大幅に低い。したがって、我々はリスク評価を実施し、うがい薬製品における推定およびモデル化

された偶発的エタノール曝露量を、内因性血中濃度、食事曝露、およびエタノールに関する健康基準値 (HBGV) と比較検討した。平均使用、90 パーセンタイル、最大ラベル使用量を含む全ての使用シナリオにおいて、推定エタノール曝露量は比較的 low、様々な基準値および健康に基づく指針値 (HBGV) を下回った。これにはエタノールに対する HBGV である 1g/日 (体重 60kg の人間では 16.7mg/kg/日) も含まれる。この保守的な値は、がんを含む全ての慢性健康エンドポイントに対する防護効果があると見なされている。この結果は、うがい薬由来のエタノールが全身のエタノール濃度に有意に寄与せず、食事摂取量範囲内に収まり、HBGV を下回ったことを示唆している。総合的に判断して、本評価ではエタノール含有うがい薬の偶発的な経口曝露は、ごく軽微な健康リスクに過ぎないと結論づけられる。

### Abstract

Mouthwashes containing ethanol for antiseptic properties have a long history of use and well-established oral hygiene benefits by significantly enhancing the control of dental biofilm and reducing gingival inflammation. Despite the substantial health benefits from ethanol-containing mouthwashes, there has been ongoing scrutiny by regulatory and health authorities of products containing ethanol resulting from the classification of consumption of alcohol-containing beverages as a potential carcinogen. Unlike alcohol-containing beverages, mouthwash products are not intended to be ingested, and the potential ethanol exposure is substantially lower for mouthwash products. Therefore, we conducted a risk assessment that benchmarked estimated and modeled incidental exposure to ethanol in mouthwash products against endogenous blood levels, dietary exposure, and health-based guidance values for ethanol. All mouthwash-use scenarios, including average, 90th-percentile, and maximum-label use, resulted in relatively low estimated ethanol exposures that were below various reference and health-based guidance values (HBGVs), including the HBGV of 1 g/day for ethanol (16.7 mg/kg/day in a 60-kg human), a conservative value that is considered to be protective against all chronic health endpoints, including cancer. The findings suggest that ethanol from mouthwash does not significantly contribute to systemic levels of ethanol, falls within dietary intake levels, and remains below HBGVs. Taken together, this assessment concludes that incidental oral exposure of ethanol-containing mouthwashes represents a *de minimis* health risk.