

Editorial board

[Editorial Board](#)

Article 106073

[View PDF](#)

Commentary

Discussion

[Lack of significant risk from everyday dietary nickel: Rethinking the application of oral toxicity reference values](#)

Michael D. Dutton, Chris Bacigalupo

Article 106055

毒性参照値 (TRV) とは、健康被害が生じないと予想される曝露限界値の総称である。TRV は環境品質基準の策定やその他のリスクベース活動に用いられる。複数の有力規制機関が策定したニッケル (Ni) TRV は、硫酸ニッケル六水和物 (NSHH) を経口曝露したラットの毒性データを使用している。これらの TRV は、対照群がニッケルを摂取していないという前提 (実際にはそうではない) のもと、NSHH ベースの投与量を「ニッケル換算」ベースに変換したものである。出発点からヒト関連限界値への外挿により、特定のヒトライフステージで観察される推定正常日常食事ニッケル摂取量を下回る TRV が設定される事例が生じた。結果として、食品中に天然に存在する Ni がヒト健康リスクに寄与すると誤って認識される事態を招いている。現在一般的なリスク評価手法である「基礎食事摂取量を含む」基準でのニッケル TRV 適用は、米国医学研究所 (IOM) の見解と対照的である。IOM は通常の食事に関連する有害影響の証拠はなく、むしろ健康リスクは可溶性ニッケル塩としての過剰摂取に関連すると指摘している。可溶性ニッケル塩に基づく TRV は、通常のニッケル含有食事とは区別されるべきである。

Abstract

Toxicity reference value (TRV) is a general term for an exposure limit below which health impairment is not expected. TRVs are used to develop environmental quality standards and for other risk-based activities. Nickel (Ni) TRVs developed by several influential regulatory agencies have used toxicity data from rats orally exposed to nickel sulfate hexahydrate (NSHH). These TRVs converted doses from an NSHH-basis to an 'as-nickel' basis, under the belief that controls received no Ni, which is not the case. The extrapolation from a point-of-departure to a human-relevant limit has resulted in TRVs that are, in some instances, less than the estimated normal daily dietary nickel intake observed in certain human life stages. As a result, Ni that is present naturally in food

has been incorrectly believed to be contributing to human health risk. The now common risk assessment practice of applying these Ni TRVs on an ‘inclusive of baseline diet’ basis, contrasts with the Institute of Medicine (IOM) perspective that there is no evidence of adverse effects associated with a normal diet: rather, human health risk is associated with excess nickel intake as soluble nickel salts. TRVs based on soluble Ni salts are to be distinguished from the normal Ni-containing diet.

Discussion

[Talc fits the framework of poorly soluble low-toxicity particles - implications for hazard classification](#)

Kevin E. Driscoll, Jeffrey I. Everitt, Paul J.A. Borm

Article 106060

広範な毒性学データベースは、タルクが難溶性・低毒性粒子 (PSLT) の定義的特性を示すことを実証している。これには以下の特徴が含まれる: 生体液中での緩慢な溶解、肺滞留時間の主要決定因子としてのマクロファージ媒介性クリアランス、正常な粒子クリアランス能力を超過する肺負荷量でのみ生じる顕著な炎症性・増殖性反応、そして過剰負荷条件下におけるラット (マウスやハムスターでは認められない) の肺腫瘍発生。この特性プロファイルは、二酸化チタン、カーボンブラック、ディーゼル煤煙などの他の PSLT で報告されたものと一致する。他の PSLT と同様に、タルクは長期の職業曝露後であっても、ヒトにおける肺がんリスク増加と関連付けられていない。これらの知見を総合すると、タルクおよびその他の PSLT に対するラットの有害な肺反応は、固有の毒性ではなく肺過負荷の結果であり、腫瘍反応はラットに特有であることが示されている。したがって、PSLT の危険性分類およびリスク評価においては、反応が過負荷依存性であることを明示的に考慮すべきである。固有の発がん性に関する証拠がない以上、ラットのみで発生し、かつ肺過負荷条件下でのみ生じる肺腫瘍を、ヒトに対する発がんリスクの証拠と解釈すべきではない。ラットにおける過負荷駆動型 PSLT 反応の確立された知見にもかかわらず、最近の IARC および ECHA/RAC 評価では、NTP 研究におけるラット肺腫瘍を固有の発がん性の証拠と解釈している。これらの評価は、タルクの PSLT 特性、肺粒子過負荷に関する広範な証拠、あるいは腫瘍が正常なクリアランス能力を大幅に超える肺負荷下でのみ発生した事実を厳密に考慮していなかった。その結果、NTP の知見の解釈は現在の科学的な知見と矛盾している。

Abstract

An extensive toxicology database demonstrates talc exhibits the defining characteristics of poorly soluble, low-toxicity particles (PSLTs), including slow dissolution in biological fluids; macrophage-mediated clearance as the key determinant of lung residence time; significant inflammatory and proliferative responses only at lung burdens that overload normal particle clearance capacity; and, lung tumors in rats—but not in mice or hamsters—under conditions of excessive overload. This profile mirrors that documented for other PSLTs, such as titanium dioxide, carbon black, and diesel soot. Consistent with

other PSLTs, talc has not been associated with increased lung cancer risk in humans, even after prolonged occupational exposure. Collectively, these observations demonstrate adverse rat lung responses to talc and other PSLTs are a consequence of lung overload rather than intrinsic toxicity, and the tumor response is unique to rats. Accordingly, hazard classification and risk assessment for PSLTs should explicitly consider the overload-dependent nature of responses. In the absence of evidence for intrinsic carcinogenic activity, lung tumors occurring only in rats and only under conditions of lung overload should not be interpreted as evidence of a human cancer hazard. Despite the well-established understanding of overload-driven PSLT responses in rats, recent IARC and ECHA/RAC evaluations interpreted rat lung tumors in the NTP study as evidence of inherent carcinogenicity. These assessments did not rigorously account for the PSLT properties of talc, the extensive evidence on lung particle overload, or that tumors occurred only at lung burdens greatly exceeding normal clearance capacity. Consequently, interpretations of the NTP findings conflict with the current state of the science.

Research article

[Occurrence and dietary risk assessment of pesticide residues in bananas and kiwifruits from Turkey](#)

Fatma Oznur Afacan, Nimo Hussain Yussuf, Tuba Buyuksirit-Bedir, Cagla Kayisoglu, ...
Bulent Kabak
Article 106037

本研究では、トルコで販売されているバナナとキウイフルーツにおける農薬残留物の発生状況と食事リスクを評価した。合計 50 のバナナサンプルと 50 のキウイフルーツサンプルについて、LC-MS/MS 法を用いて 235 種類の農薬残留物を分析した。分析法は、欧州 SANTE/11312/2021 ガイドラインに完全に準拠し、良好な回収率、許容範囲内の精度、十分な感度を示した。農薬残留物はバナナサンプルの 82%、キウイフルーツサンプルの 46% で検出され、それぞれ 28% と 30% のサンプルが EU 最大残留基準値 (MRL) を超過した。バナナではトリアジメフォンとフェナリモルが最も頻繁に検出された化合物であり、キウイフルーツではアセタミプリドとシクロエートが主な残留物であった。決定論的手法と確率論的手法 (モンテカルロシミュレーション) を用いた慢性経口曝露評価では、成人および小児のいずれにおいても慢性危険指数 (Hlc) が閾値 1 を大幅に下回ることを示された。確率論的モデリングにより、曝露分布は右偏りであることが明らかになり、バナナについては成人と小児の 95 パーセンタイル Hlc 値がそれぞれ 0.0068 および 0.0094、キウイフルーツについては 0.0013 および 0.0033 であり、高曝露シナリオでも慢性的な健康リスクはごくわずかであることが確認された。急性危険度指数 (HQa) は成人では概ね 1 未満であったが、単一のキウイフルーツサンプルにおいてイン

ドキサカルブによる小児への潜在的な急性リスク($HQa > 1$)が確認された。これは最悪の曝露条件下において、脆弱な集団に対して急性リスクが生じる可能性があることを示唆している。

Abstract

This study assessed the occurrence and dietary risk of pesticide residues in bananas and kiwifruits marketed in Turkey. A total of 50 banana and 50 kiwifruit samples were analyzed for 235 pesticide residues using LC-MS/MS. The analytical method exhibited satisfactory recoveries, acceptable precision, and adequate sensitivity, in full compliance with the European SANTE/11312/2021 Guidelines. Pesticide residues were detected in 82 % of banana and 46 % of kiwifruit samples, with 28 % and 30 % of samples exceeding the EU maximum residue levels (MRLs), respectively. Triadimefon and fenarimol were the most frequently detected compounds in bananas, while acetamiprid and cycloate were the predominant residues in kiwifruits. Chronic dietary exposure assessment, conducted using both deterministic and probabilistic (Monte Carlo simulation) approaches, indicated that chronic hazard indices (HIC) remained well below the threshold value of 1 for both adults and children. Probabilistic modeling revealed right-skewed exposure distributions, with 95th percentile HIC values of 0.0068 and 0.0094 for adults and children, respectively, for bananas, and 0.0013 and 0.0033 for kiwifruit, thereby confirming negligible chronic health risks even under high-exposure scenarios. Acute hazard quotients (HQa) were generally below 1 for adults, whereas a potential acute risk ($HQa > 1$) was identified for children in a single kiwifruit sample due to indoxacarb, indicating that acute concerns may arise for vulnerable populations under worst-case exposure conditions.

Research article

[Nitrosamine drug substance-related impurities cause DNA methylation adducts *in vitro* and in primary hepatocytes upon Cytochrome P450-dependend metabolic activation](#)

Matthias Vogel, Max J. Carlsson, Claudia Skowron, Christina Felske, ... Jörg Fahrner

Article 106036

[View PDF](#)

N-ニトロソアミンは、食品、化粧品、タバコ製品、そして近年では医薬品にも含まれる DNA アルキル化剤である。シトクロム P450(CYP)による代謝活性化を経て、これらの化合物は DNA 損傷や突然変異を引き起こす。N-ニトロソジメチルアミン(NDMA)のようなよく特徴づけられた化合物とは異なり、ニトロソアミン原薬関連不純物(NDSRI)の遺伝毒性に関するデータは依然として限られている。規制上の重要性を考慮し、本研究では 3 つの NDSRI(N-ニトロソベタヒスチン(NBH)、N-ニトロソフルオキセチン(NFluo)、N-ニトロソノルトリプチリン

(NNT)の遺伝毒性ポテンシャルを NDMA と比較評価した。NDSRI は、代謝活性化を伴う DNA アルキル化アッセイにおいて N7-メチルデオキシグアノシン (N7-MedG) および O6-メチルデオキシグアノシン (O6-MedG) のレベルの上昇によって確認された、明確な DNA メチル化能を示した。各 NDSRI の生体活性化には組換え CYP アイソフォームが差別的に寄与し、酵素特異的な毒性化経路が示された。続いて、全ての NDSRI がラット初代肝細胞において DNA メチル化付加物(N7-MedG > O6-MedG)を生成し、そのレベルは一般的に NDMA によるものより高いことを実証した。一貫して、NDSRI は NDMA よりも多くの DNA 鎖切断を生成し、これは DNA 付加体の動態に追従した。さらに、すべての NDSRI は 24 時間後に細胞毒性を示したが、NDMA では細胞毒性効果は観察されなかった。本研究を総合すると、3 種類の NDSRI がラット初代肝細胞において遺伝毒性を示すことが明らかとなり、これらは変異原性に関するさらなる調査が必要である。

Abstract

N-nitrosamines are DNA alkylating agents found in food, cosmetics, tobacco products and, more recently, drugs. Following Cytochrome P450 (CYP)-mediated metabolic activation, these compounds cause DNA damage and mutations. Unlike well-characterized compounds like *N*-nitrosodimethylamine (NDMA), data on the genotoxicity of nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRIs) remain limited. Given their regulatory relevance, this study assessed the genotoxic potential of three NDSRIs —*N*-nitrosobetahistine (NBH), *N*-nitrosofluoxetine (NFluo), and *N*-nitrosonortriptyline (NNT) —compared to NDMA. The NDSRIs demonstrated distinct DNA methylating potential, confirmed by elevated levels of *N*7-methyl-deoxyguanosine (*N*7-MedG) and *O*6-methyl-deoxyguanosine (*O*6-MedG) in a DNA alkylation assay with metabolic activation. Recombinant CYP isoforms contributed differentially to the bioactivation of each NDSRI, highlighting enzyme-specific pathways of toxification. Subsequently, we demonstrated that all NDSRIs cause DNA methylation adducts (*N*7-MedG > *O*6-MedG) in primary rat hepatocytes, with generally higher levels than those caused by NDMA. Consistently, the NDSRIs generated more DNA strand breaks than NDMA, which followed the DNA adduct kinetics. Furthermore, all NDSRIs showed cytotoxicity after 24 h, whereas no cytotoxic effect was observed for NDMA. Taken together, our study provided evidence that the three NDSRIs are genotoxic in primary rat hepatocytes, which warrants further investigation with regard to their mutagenic potential.

Research article

[Evidence integration in TSCA risk evaluation: The value of tiered risk assessment – A case study using HHCB](#)

Paul C. DeLeo, Darci Ferrer, Aurelia Lapczynski, Stella Wang

Article 106039

[View PDF](#)

米国環境保護庁(EPA)は、有害物質規制法(TSCA)に基づく化学物質リスク評価を支援する体系的レビュープロトコルの証拠統合ステップの一環として、リスク評価における各種情報源のデータ階層を定義している。EPAは「優先度の低い」曝露データ源(例:モデル化データ)と「優先度の高い」情報源(例:モニタリングデータ)を特定している。このリスク評価データへのアプローチは、リスクベース意思決定のための階層的アプローチに関するEPAの主要なガイダンスとは対照的である。我々は、TSCA高優先物質である香料原料7,8,8-ヘキサメチルシクロペンタ[g]-2-ベンゾピラン(HHCB)について、EPAの決定論的モデル「曝露・運命評価スクリーニングツール(EFAST)」を用いた環境曝露データを検討した。7,8,8-ヘキサメチルシクロペンタ[g]-2-ベンゾピラン(HHCB)の環境曝露データを、EPAの決定論的モデル「曝露・運命評価スクリーニングツール(E-FAST)」、公開されている確率論的環境曝露モデル(iSTREEM)、および米国地質調査所(USGS)の全国水情報システム(NWIS)のデータを用いて検討した。HHCBの曝露推定値は、決定論的モデリングから確率論的モデリング、さらにモニタリングデータへと移行するにつれて漸減した。しかし本事例研究は、上位階層の分析が不確実性を低減する可能性はあるものの、リスク結論を改善しない場合があることを示している。反復的なリスク特性評価の過程において、上位階層データの必要性が実証される可能性がある。ただし、他のケースでは、より低い評価レベルでリスク結論を導き出し、既存データのさらなる分析を省略する方が効率的かつ効果的である場合もある。

Abstract

As part of the evidence integration step of its proposed systematic review protocol supporting chemical risk evaluations under the Toxic Substances Control Act (TSCA), the United States Environmental Protection Agency (EPA) describes a data hierarchy for various sources within the risk assessment. EPA identifies “less preferred” exposure data sources (e.g., modeled data) and “more preferred” sources (e.g., monitoring data). This approach to risk assessment data contrasts with substantial EPA guidance regarding tiered approaches for risk-based decision-making. We examined environmental exposure data for the fragrance material 1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethylcyclopenta[g]-2-benzopyran (HHCB), a TSCA high-priority substance, using EPA's deterministic model the Exposure and Fate Assessment Screening Tool (E-FAST), a publicly available probabilistic environmental exposure model (iSTREEM), and data from the United States Geological Survey's National Water Information System. Exposure estimates for HHCB decreased progressively from deterministic modeling to probabilistic modeling to monitoring data. However, this case study illustrates that higher-tier analyses may reduce uncertainty but may not improve the risk conclusions. Over the course of an iterative risk characterization, the need for higher tier data may be demonstrated. However, in other cases, it may be more efficient and effective to draw risk conclusions at a lower tier of assessment and forego further

analysis of existing data.

Research articles

[Analysis of two guideline-compliant developmental neurotoxicity studies with imidacloprid to assist the interpretation of findings that impact global registrations](#)

L.P. Sheets, M. Patel, L. Zorrilla, K. Bothe

Article 106040

[View PDF](#)

イミダクロプリドはネオニコチノイド系殺虫剤であり、1990年代初頭に初めて登録され、農業用、住宅用、獣医用を含む世界的な登録実績を有する。2001年、バイエル社は世界的な登録を支持するため、米国環境保護庁(EPA)および経済協力開発機構(OECD)のガイドラインに準拠したイミダクロプリドの発達神経毒性(DNT)試験結果を報告した。報告書は、最高投与量において一般毒性または急性(神経)毒性に関連する軽微な影響が子孫に認められたものの、いかなる用量でもDNTの証拠は認められないと結論付けた。しかし欧州食品安全機関(EFSA)は、高用量群における特定の結果や、本試験が明確な無影響量(NOEL)を確立したかどうかについて疑問を呈した。その後、Jai Research Foundation(JRF)が他の登録申請者向けに、ガイドライン準拠のイミダクロプリドDNT試験を独立実施。試験設計にはバイエル試験との比較を容易にする要素が組み込まれ、前述の問題点への対応が可能となった。本論文は、更新された文献レビューを踏まえ、両試験の結果を検証。規制上の不確実性と、イミダクロプリドが発達神経毒性物質であるとする非政府組織(NGO)による持続的な主張に対処する。本分析は、バイエル社の研究における高用量群の脳測定値の差異は偶発的であり、処理とは無関係であるという解釈を支持し、イミダクロプリドが発達神経毒性物質ではないことを示唆している。

Abstract

Imidacloprid is a neonicotinoid insecticide that was first registered in the early 1990's, with global registrations that include agricultural, residential and veterinary uses. In 2001, Bayer reported a developmental neurotoxicity (DNT) study with imidacloprid that complied with U.S. EPA and OECD guidelines to support global registrations. The report concluded that there were slight effects in the offspring at the highest dietary level related to general or acute (neuro)-toxicity and no evidence of DNT at any dose; however, the European Food Safety Authority (EFSA) questioned certain findings at the high dose and whether the study established a clear NOEL. More recently, the Jai Research Foundation (JRF) independently conducted a guideline-compliant DNT study with imidacloprid for other registrants, with elements incorporated into the study design to facilitate comparison with the Bayer study that could address these issues. This paper examines the findings from both studies, in the context of an updated literature review, to address regulatory uncertainty and persistent claims from non-governmental organizations that imidacloprid is a developmental neurotoxicant. The present analysis

supports the interpretation that differences in brain measurements at the high dose in the Bayer study were incidental and unrelated to treatment and that imidacloprid is not a developmental neurotoxicant.

Research article

[A comprehensive review of regulatory outcomes and timelines of accelerated FDA approvals for non-oncology therapeutics](#)

Heenam Seo, Mel Kim, Eunyong Kim

Article 106050

がん治療薬の加速承認の大半は承認済みであるが、この枠組みにおける非がん治療薬の規制上の成果を特徴づけた研究はほとんどない。非がん治療薬適応症の規制上の成果と承認までの期間を検討するため、1992年から2024年までの米国食品医薬品局(FDA)の加速承認データベースを用いた横断的分析を実施した。328件の加速承認適応症のうち、98件(30%)が非がん治療薬であった。全体では98件中63件(64%)が完全承認へ移行し、全身性抗感染薬が50%を占めた。77件(79%)の初回適応症のうち55件(71%)が完全承認へ移行したのに対し、21件の追加適応症ではわずか8件(38%)のみであった。非がん領域全適応症における迅速承認取得までの中央値は7.9ヶ月(四分範囲:5.9~10.0ヶ月)、完全承認への転換までの中央値は38.8ヶ月(四分範囲:22.5~63.9ヶ月)であった。加速承認までの中央値は、90件(92%)の化学薬品適応症で6.8ヶ月(四分範囲:5.9~10.0)、8件(8%)の生体医薬品適応症で8.6ヶ月(四分範囲:7.9~11.0)であった。完全承認への転換にはそれぞれ38.8(四分位範囲、22.8~63.8)ヶ月と42.6(四分位範囲、21.3~100.6)ヶ月を要した。非腫瘍学領域の生物学的製剤適応症における加速承認は、腫瘍学領域の生物学的製剤適応症と比較して有意に長い期間を要した(8.6ヶ月対6.0ヶ月;p=0.003)。これらの知見は、加速承認経路で承認された非がん治療薬の臨床的利益を確認するため、規制監視の強化と継続的な市販後評価の重要性を強調している。

Abstract

Most accelerated approvals for oncology drugs have been granted, few studies have characterized the regulatory outcomes of non-oncology drugs within this framework. To examine regulatory outcome and approval timelines of non-oncology drug indications, a cross-sectional analysis was performed using the Food and Drug Administration's accelerated approval database from 1992 to 2024. Among 328 accelerated approval indications, 98 (30 %) were for non-oncology drugs. Overall, 63/98 (64 %) were converted to full approval with systemic anti-infectives accounting for 50 %. Among the 77 (79 %) original indications, 55 (71 %) were converted to full approval, compared to only 8 (38 %) of the 21 supplemental indications. The median times to accelerated approval and convert to full approval for all non-oncology indications were 7.9 (IQR, 5.9–10.0) and 38.8 (IQR, 22.5–63.9) months, respectively. The median time to accelerated approval was 6.8

(IQR, 5.9–10.0) months for 90 (92 %) chemical drug indications and 8.6 (IQR, 7.9–11.0) for 8 (8 %) biologic drug indications; conversion to full approval took 38.8 (IQR, 22.8–63.8) and 42.6 (IQR, 21.3–100.6) months, respectively. Accelerated approvals for non-oncology biologic drug indications took significantly longer than those for oncology biologic indications (8.6 vs. 6.0 months; $p = 0.003$). These findings underscore the importance of enhanced regulatory oversight and continued post-marketing evaluation to confirm the clinical benefits of non-oncology drugs approved via the accelerated pathway.

Research article

[Physicochemical and radon analysis of commercial non-alcoholic carbonated beverages in Iraqi Kurdistan](#)

Alla Ahmed Muhamad Amin, Hiwa Mohammad Qadr

Article 106054

天然に存在する放射性物質、特にラドン(^{222}Rn)ガスは、水源や炭酸化プロセスを通じて炭酸飲料に蓄積する可能性があり、摂取や吸入経路を通じて消費者に曝露をもたらす恐れがある。本調査では、イラク・クルディスタン産の市販非アルコール炭酸飲料 25 品目について、 ^{222}Rn 放射能濃度及び物理化学的パラメータを測定し、関連する放射線健康リスクを評価した。 ^{222}Rn 濃度は 20.4~48.5 mBq/L の範囲で、平均値は 34.0 mBq/L であった。全測定値は、米国環境保護庁(11,100 mBq/L)、WHO(100,000 mBq/L)、国連科学委員会(40,000 mBq/L)が定める飲料水基準値を大幅に下回った。物理化学分析では、pH 値 2.2~4.5、電気伝導度 603~2622 $\mu\text{S/cm}$ 、総溶解固形物 515~2250 mg/L、ブリックス値 0.4~12.3%が確認された。摂取経路と吸入経路の両方を考慮した成人の年間実効線量は、WHO の基準値である 100 $\mu\text{Sv/年}$ を大幅に下回った。生涯がんリスクの超過値は、米国環境保護庁 (USEPA) の許容閾値よりも約 3 桁低かった。統計分析では、 ^{222}Rn 濃度と物理化学的特性との間に有意な相関関係は認められなかった。これらのノンアルコール炭酸飲料は、消費者にとって無視できるレベルの放射線健康リスクしか有していない。ただし、安全基準への継続的な適合を確保し、公衆衛生の保護を維持するためには、市販飲料中の ^{222}Rn 濃度の定期的なモニタリングと、水源水質の継続的な監視が依然として推奨される。

Abstract

Naturally occurring radioactive materials, particularly radon (^{222}Rn) gas, can accumulate in carbonated beverages through source water and carbonation processes, potentially exposing consumers through ingestion and inhalation pathways. This investigation measured ^{222}Rn activity concentrations and physicochemical parameters in 25 commercially available non-alcoholic carbonated beverages from Iraqi Kurdistan and evaluated associated radiological health risks. ^{222}Rn concentrations ranged between 20.4 and 48.5 mBq/L, averaging 34.0 mBq/L. All measurements remained considerably

below drinking water reference limits established by USEPA (11,100 mBq/L), WHO (100,000 mBq/L), and UNSCEAR (40,000 mBq/L). Physicochemical analysis revealed pH values of 2.2–4.5, electrical conductivity of 603–2622 $\mu\text{S}/\text{cm}$, total dissolved solids of 515–2250 mg/L, and Brix values of 0.4–12.3%. Calculated annual effective doses for adults, considering both ingestion and inhalation routes, stayed well beneath the WHO reference level of 100 $\mu\text{Sv}/\text{y}$. Excess lifetime cancer risk values were approximately three orders of magnitude lower than USEPA's acceptable threshold. Statistical analysis showed no significant correlations between ^{222}Rn concentrations and physicochemical properties. These non-alcoholic carbonated beverages present negligible radiological health risks to consumers. However, periodic monitoring of ^{222}Rn concentrations in commercial beverages and continued surveillance of source water quality remain recommended to ensure ongoing compliance with safety standards and maintain public health protection.

Research article

[Smoke Flavoring-a case study demonstrating the value of using Benefit-risk analysis for foods \(BRAFO\) to provide transparency for risk management decisions](#)

Candace Doepker, Allison Franzen, Gregory Brorby, Lauren Brown, ... Daniele Wikoff
Article 106033

[View PDF](#)

欧州連合(EU)では、煙風味主成分(SFPP)の既存認可更新に向けた取り組みが最近完了した。本研究では、3種類の特定 SFPP を用いた食品向け煙香料のベネフィット・リスク評価(BRAFO)を実施した。基準シナリオ(食品の従来型燻製と SFPP の両方を許可する法規)と代替シナリオ(2029年7月1日以降、肉・魚・チーズ向け SFPP を市場から撤廃し、食品の従来型燻製のみを許可)の間で、以下の4指標を評価した: 1) 混合物全体のリスク、2) 多環芳香族炭化水素(PAHs)由来のリスク、3) PAHs 以外の成分由来のリスク、4) 環境への配慮。各指標およびシナリオに関連する情報を特定するため体系的な文献調査を実施し、SFPPsの直接試験データも活用した。全指標は定性的に評価され、十分なデータが存在する場合には定量的評価も実施された。各指標において、代替シナリオよりもリスクが低いという利点を示す参照シナリオが採用された。主要な考慮事項には、安全性を裏付けるための SFPP の堅牢な特性評価と直接試験データが含まれ、これらは従来の食品燻製では管理が不十分である。本評価の結果はリスク・ベネフィット考慮の重要性を示しており、世界中の政策立案者に有益であるべきである。

Abstract

Efforts to renew existing authorizations of smoke flavoring primary products (SFPPs) were recently finalized in the European Union. Herein, a Benefit Risk Assessment for

Foods (BRAFO) was conducted for smoke flavorings using three specific SFPPs. Four metrics were evaluated between a reference scenario (legislation allowing both conventional smoking of foods and SFPPs) and an alternative scenario (SFPPs in meat, fish, and cheese are scheduled to be removed from the market after July 1, 2029, and only conventional smoking of foods is allowed): 1) whole mixture risk, 2) risk from polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), 3) risk from constituents other than PAHs, and 4) environmental considerations. Systematic literature searches were used to identify information pertinent to each metric and scenario; direct testing data for the SFPPs was also used. All metrics were assessed qualitatively; quantitative assessment was also conducted when sufficient data were available. For each metric, the reference scenario prevailed, presenting the benefit of less risk than the alternative scenario. Key considerations involved the robust characterization of the SFPPs and direct testing data to inform safety, which are less controlled in conventional smoking of foods. The results of this assessment demonstrate the importance of risk-benefit considerations and should be helpful to policy makers globally.

Research article

[Do co-formulants influence plant protection product genotoxicity?](#)

Alkiviadis Stagos-Georgiadis, Vishal Raolji, Jeannette Koenig, Philip Marx-Stoelting, ...

Denise Bloch

Article 106059

[View PDF](#)

植物保護製品 (PPPs) は、殺虫活性を担う有効成分 (AS) と、その有効性を支える共配合剤を含んでいる。有効成分は遺伝毒性試験を含む広範な安全性評価を受ける一方、植物保護製品自体は急性毒性および局所毒性のみが評価される。遺伝毒性は発がん性などの長期的な影響に寄与する可能性があり、作業者が濃縮された植物保護製品や噴霧希釈液に曝露されることから、共配合剤の毒性および相互作用への注意が必要である。潜在的な遺伝毒性を持つ共剤を特定し、*in vitro* 試験対象の PPPs を選定するため、*in silico* 解析を実施した。優先選定された 4 つの共剤は 8 種類の PPPs で 1% 濃度を超えたが、既存データにより追加調査は不要と判断された。既知の *in vitro* 遺伝毒性を持つ AS について、共剤との毒性動態学的相互作用を評価した。ジチオカルバメート系殺菌剤メチラム及びジニトロアニリン系除草剤ペンディメタリンを含む農薬製剤の遺伝毒性潜在性は、V79 細胞を用いた *in vitro* 小核試験で評価した。メチラムと農薬製剤間では差異が認められなかったが、最高試験濃度においてペンディメタリン単剤と比較し、製剤化農薬製剤では小核形成が 2 倍増加した。これらの知見は、共製剤自体が単独では遺伝毒性を示す可能性は低いものの、試験した PPP 中のペンディメタリンの遺伝毒性ポテンシャルに影響を与える可能性があることを示唆している。したがって、*in vitro* で遺伝毒性ポテンシャルを示す農薬製剤は、対応する配合 PPP における試験を検討すべきである。

Abstract

Plant protection products (PPPs) contain active substances (AS) providing pesticidal activity and co-formulants supporting efficacy. AS undergo extensive safety assessment, including genotoxicity testing, while PPPs are assessed only for acute and local toxicity. Genotoxicity may contribute to long-term effects like carcinogenesis, and as operators are exposed to concentrated PPPs and spray dilutions, co-formulant toxicity and interactions require attention. An *in silico* analysis was conducted to identify potentially genotoxic co-formulants and prioritise PPPs for *in vitro* testing. Four prioritised co-formulants exceeded 1 % concentration in eight PPPs, but existing data ruled out further investigation. AS with known *in vitro* genotoxic potential were assessed for toxicokinetic interaction with co-formulants. The genotoxic potential of PPPs containing metiram, a dithiocarbamate fungicide, and pendimethalin, a dinitroaniline herbicide, was assessed in V79 cells using *in vitro* micronucleus test. No difference was observed between metiram and its PPP, whereas a 2-fold increase in micronuclei formation occurred in formulated PPP compared to pendimethalin alone at highest tested concentration. These findings indicate that co-formulants, although unlikely to be genotoxic on their own, may influence the genotoxic potential of pendimethalin in the tested PPP. Therefore, AS showing genotoxic potential *in vitro* should be considered for testing in respective formulated PPPs.

Research article

[Ames concordance with the *in vivo* transgenic rodent \(TGR\) gene mutation assay for NDSRIs and relative *in vivo* TGR potency with nitrosamines with robust dose-response carcinogenicity data](#)

Robert A. Jolly, Alejandra Trejo-Martin, Joel P. Bercu, Mark W. Powley, ... Raechel Puglisi

Article 106051

[View PDF](#)

ニトロソアミン(NAs)は、低分子化合物から構造的に複雑な医薬品関連ニトロソアミン(NDSRIs)までを含む多様な変異原性不純物群である。NAsの発がん性は、高い発がん性から弱い発がん性、さらには非発がん性まで幅広い。製薬企業はNDSRIの危険性評価に、ラットおよびハムスター肝誘導S9を用いた*in vitro*エイムズ試験と、*in vivo*トランスジェニック齧歯類(TGR)突然変異試験を活用してきた。33種のNDSRIについてエイムズ試験とTGR試験の結果を比較分析した結果、両試験における全体的な変異原判定の正確性は79%であることが明らかになった。TGR試験で陽性反応を示したNDSRIについて、変異原性ポテンシーの推定値を算出し、確固たる発癌性およびTGR量反応データを持つNAと比較した。これらのNAからの結果は、発

癌性効力(TD50)とTGR 変異原性効力(BMDL50)の間に強い相関関係($r^2 = 0.95$)があることを示しており、これは危険性の特定と許容摂取量(AI)の決定の両方に対するTGR データの使用を支持するものである。定量的リスク評価ツールとTGR アッセイを統合することにより、この研究はNAに関連するリスクを評価するためのより堅牢な枠組みに貢献している。

Abstract

Nitrosamines (NAs) are a diverse class of mutagenic impurities encompassing both small molecules and structurally complex drug-related NAs, referred to as nitrosamine drug substance-related impurities (NDSRIs). NAs display a broad range of carcinogenic potential, from high carcinogenic potency to being weak or even non-carcinogenic. *In vitro* Ames tests, conducted with both rat and hamster liver-induced S9, and *in vivo* transgenic rodent (TGR) mutation assays have been used by pharmaceutical sponsors for hazard identification of NDSRIs. A comparative analysis of Ames tests and TGR results for 33 NDSRIs was performed and revealed an accuracy of 79 % between the overall mutagenic calls in the two assays. For NDSRIs with positive TGR results, mutagenic potency estimates were calculated and compared to NAs with robust carcinogenicity and TGR dose-response data. Results from these NAs demonstrated a strong correlation between carcinogenic potency (TD_{50}) and TGR mutagenic potency ($BMDL_{50}$) ($r^2 = 0.95$), which supports the use of TGR data for both hazard identification and acceptable intake (AI) determination. By integrating quantitative risk assessment tools with TGR assays, this work contributes to a more robust framework for evaluating NA-associated risks.

Research article

[Relative quantitative data of cosmetics consumption: An online survey in Guangzhou, China](#)

Junfeng Deng, Zhen Wu, Xiaodan Lu, Xiaoyu Xian, ... Zhini He

Article 106058

信頼性の高い化粧品消費データは、化粧品の曝露量評価と安全性評価において極めて重要である。しかし、現地データが不足していたため、中国における化粧品の安全性評価は非現地の消費データに依存していた。本研究では、中国広州市における化粧品の消費頻度と消費量を調査するため、オンラインアンケート調査を実施した。アンケートの信頼性と妥当性は、参加者への追跡調査および消費記録・測定の実施を通じて検証された。2013年に収集した有効回答2013件に基づき、ボディウォッシュ、シャンプー、歯磨き粉の使用率は80%を超えた。歯磨き粉、洗顔料、液体石鹸などの個人衛生用品が最も頻繁に使用される化粧品であり、使用頻度の中央値は1日2回であった。さらに、液体石鹸の消費量が最も多く、中央値は4.42g/日であった。さらに、地域間比較により化粧品消費の明確な差異が観察された。本研究では複数の化粧品の消費レベルがSCCS

報告値を上回り、異なる曝露状況の存在を示唆している。中国における化粧品消費の大規模調査として、本研究は正確かつ比較可能なデータを提供し、中国国民の化粧品安全確保における重要な里程碑となる。

Abstract

Reliable cosmetics consumption data is crucial for exposure and safety assessment of cosmetics. However, due to absence of local data, the safety assessment of cosmetics in China relied on non-local consumption data. In this study, an online questionnaire survey was carried out to investigate the frequency and quantity of cosmetics consumption in Guangzhou, China. The reliability and validity of the questionnaire were verified through follow-up with participants and by conducting consumption records and measurements. Based on 2013 valid questionnaires collected, it was found that the prevalence of body wash, shampoo and toothpaste exceeded 80%. Personal hygiene products, such as toothpaste, facial cleanser and liquid soap, were the most frequently used cosmetics, with a median of twice a day. Moreover, liquid soap had the highest consumption amount, with a median of 4.42 g/day. Furthermore, distinct patterns of cosmetics consumption were observed when comparing different regions. In this study, the consumption levels of several cosmetics were higher than the values reported by the SCCS, indicating the existence of different exposure situations. As a large-scale investigation of cosmetic consumption in China, this study provides accurate and comparable data, marking an important milestone in ensuring the safety of cosmetics for the Chinese population.

Review articles

[Towards EU regulatory hazard assessment of metabolic endocrine disruptors: Integrating new biomarkers into OECD test guidelines](#)

Claire Beausoleil, Christophe Rousselle, Eren Ozcagli, Miriam N. Jacobs

Article 106041

[View PDF](#)

「代謝攪乱化学物質」(MDCs)への曝露は、肥満、糖尿病、および／または脂肪肝疾患との関連性がますます指摘されている。実際、これらの代謝変化は、世界的な代謝性疾患の蔓延に関与している可能性がある。

MDCs の健康リスクをより適切に評価・管理するためには、危険性の特定手法の改善が必要である。本レビューでは、現行の OECD 試験ガイドライン(TGs)が MDCs の影響をより適切に捉える方法について述べる。

MDCs に関する有望なヒト関連バイオマーカー、血液パラメータ、エンドポイント、関連組織を OECD TG に潜在的に組み込む根拠となる生物学的・臨床的証拠を記載する。現行の臨床化学ルーチン要件をさらに活用可能であり、満腹感に影響を与えるアディポネクチン減少、レジスチン・レプチン増加といった関連ホルモンの追加評価を含めるべきである。さらに、覚醒状態の動物における脂肪組織分布とインスリン抵抗性の評価、およ

び異なる脂肪組織タイプに関連する組織学的パラメータの評価が推奨される。特定のバイオマーカーやエンドポイントを OECD 哺乳類 *in vivo* 試験に組み込む方法、ならびに EU の内分泌かく乱化学物質 (EDC) 特定戦略や、OECD 内分泌かく乱化学物質の試験・評価に関するガイダンス文書の今後の改訂版への組み込み方法について議論する。

Abstract

Exposure to 'metabolic disrupting chemicals' (MDCs) are increasingly implicated in obesity, diabetes and/or fatty liver disease; indeed, these metabolic changes may play a role in the global metabolic disorders' epidemic. To better assess and manage the health risks of MDCs, improved hazard identification is needed. This review describes how current *in vivo* OECD Test Guidelines (TGs) can better capture MDC effects. The biological and clinical evidence to support the inclusion of promising human relevant biomarkers, blood parameters, endpoints and relevant tissues for MDCs for potential inclusion in OECD TGs is documented. Current clinical chemistry routine requirements could be utilised further, and the additional assessment of relevant hormones such as a decrease in adiponectin, increase in resistin and leptin, which impact satiety, could be additionally included. Additionally, assessment of fatty tissue distribution in alert animals and insulin resistance, is recommended, and histological parameters in relation to the different types of adipose tissue. How specific biomarkers and endpoints could be incorporated into OECD mammalian *in vivo* assays, and how they can be included in the EU strategy for Endocrine Disrupting Chemicals identification and the forthcoming update to the OECD Guidance Document on the Testing and Assessment of Endocrine Disruption chemicals, are discussed.

Review article

[Atmospheric microplastics: A review of pollution characteristics, human exposure pathways, and emerging health risks](#)

MohammadAmin Azizi, Zahra Khashi, Razieh Ashoori, Farzaneh Rostami, Aboolfazl Azhdarpoor

Article 106053

マイクロプラスチック (MP) 汚染は、過剰なプラスチック使用と不適切な廃棄物処理により深刻化する環境問題である。初期の研究は水生・陸生生態系における MP に焦点を当てていたが、近年は大気質への影響も研究対象に加わっている。本包括的総説は屋内・屋外大気中の MP 濃度を検証し、換気の悪い屋内空間で MP 濃度が最も高く、良好な換気が汚染低減に寄与することを明らかにする。湿度や降水量は粒子沈降により MP 濃度を低下させる一方、気温、風、環境条件は MP の拡散と滞留に影響を与える。環境条件と換気設計の効果的な管理は、人間の MP 曝露を低減するために不可欠である。屋内と屋外の環境における MP は異なる特徴

を示す。屋内 MP は主に微小(30 μm 未満)、透明または黒色で、繊維状が主流であり、繊維製品、カーペット、家具に由来する。屋外 MP はより多様で、破片として発見されることが多く、ポリスチレン(PS)、ポリエチレン(PE)、ポリエチレンテレフタレート(PET)などのポリマーで構成される。人間の MP 曝露は主に吸入と摂取によって生じ、粒子蓄積と長時間の滞在により屋内環境の方がリスクが高い。微細なマイクロプラスチック(10 μm 未満、特に 2.5 μm 以下)は肺の深部に到達し、炎症、酸化ストレス、全身毒性を引き起こす可能性がある。粉塵による摂取は、特に乳幼児において懸念される。健康リスクを示す証拠が増加しているにもかかわらず、標準化された方法や規制値の欠如は、統一された曝露評価と対象を絞った公衆衛生介入の緊急性を浮き彫りにしている。本レビューは既存文献を統合することで、現状の知見を定性的に評価し、主要な研究の空白を特定するとともに、将来の政策と曝露低減戦略への示唆について論じる。

Abstract

Microplastics (MPs) pollution is a growing environmental issue due to excessive plastic use and improper waste disposal. While early studies focused on MPs in aquatic and terrestrial ecosystems, recent research has expanded to include air quality. This comprehensive narrative review examines MP concentrations in both indoor and outdoor air, highlighting that poorly ventilated indoor spaces have the highest levels of MPs, while good ventilation helps reduce pollution. Factors such as humidity and precipitation decrease MP concentrations through particle deposition, while temperature, wind, and environmental conditions influence their dispersion and persistence. Effective management of environmental conditions and ventilation design is essential to reduce human exposure to MPs. MPs in indoor and outdoor environments show distinct characteristics. Indoor MPs are mostly small (<30 μm), transparent or black, and mainly appear as fibers, originating from textiles, carpets, and furniture. Outdoor MPs are more diverse, often found as fragments and composed of polymers like polystyrene (PS), polyethylene (PE), and polyethylene terephthalate (PET). Human exposure to MPs occurs primarily through inhalation and ingestion, with indoor environments posing higher risks due to particle accumulation and prolonged human presence. Fine MPs (<10 μm , especially $\leq 2.5 \mu\text{m}$) can penetrate deep into the lungs, causing inflammation, oxidative stress, and systemic toxicity. Ingestion through dust is particularly concerning for infants and toddlers. Despite increasing evidence of health risks, the lack of standardized methods and regulatory limits highlights the urgent need for harmonized exposure assessment and targeted public health interventions. By synthesizing existing literature, this review provides a qualitative assessment of the current state of knowledge, identifies key research gaps, and discusses implications for future policy and exposure mitigation strategies.

Review article Abstract only

[Association between swimming pool attendance and allergic diseases: An updated systematic review and meta-analysis](#)

Qingqing Wu, Xueyu Chen, Xin Ye, Yingqi Yan, ... Jianhong Qiao

Article 106061

近年、疫学研究の増加に伴い、プール利用とアレルギー疾患発症との関連性が示唆されているが、その知見は一貫していない。本システムティックレビューおよびメタアナリシスは、プール利用とアレルギー疾患リスクとの関連性を解明することを目的とする。PubMed、Web of Science、Scopus、Embase を体系的に検索し、2025年8月8日までに発表された関連研究を特定し、抽出データをメタアナリシスした。さらに、サブグループ解析、感度解析、出版バイアスの評価も実施した。合計23研究(参加者54,153名)が対象となった。統合データでは、プール利用と喘息の間に正の相関が認められた[オッズ比(OR)=1.14、95%信頼区間(CI):(1.08-1.21)]が、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、花粉症、喘鳴との有意な関連は認められなかった。サブグループ解析では、小児(喘息:オッズ比=1.14、95%信頼区間:(1.08-1.21))および幼少期曝露群(喘息:オッズ比=1.13、95%信頼区間:(1.06-1.20))でより強い関連性が示された。興味深いことに、幼少期のプール利用は小児のアレルギー性鼻炎と負の関連を示した[オッズ比=0.78、95%信頼区間:(0.63-0.97)]。結論として、プール利用は喘息と有意に関連しており、公衆衛生上の潜在的な影響と関連環境曝露に関するさらなる研究の必要性を強調している。

Abstract

Recently, increasing epidemiological studies have suggested a potential association between swimming pool attendance and allergic outcomes with inconsistent findings. This systematic review and meta-analysis aims to elucidate the association between swimming pool attendance and the risk of allergic diseases. We systematically searched PubMed, Web of Science, Scopus, and Embase to identify relevant studies published up to August 8, 2025, and performed a meta-analysis of the extracted data. Furthermore, subgroup analyses, sensitivity analyses, and assessments of publication bias were also conducted. A total of 23 studies involving 54,153 participants were included. The combined data showed a positive correlation between swimming pool attendance and asthma [$OR = 1.14$, 95% CI (1.08-1.21)], but no significant link with allergic rhinitis, atopic dermatitis, hay fever, or wheezing. Subgroup analyses indicated stronger associations in children [asthma: $OR = 1.14$, 95% CI (1.08-1.21)] and among those with early-life exposure [asthma: $OR = 1.13$, 95% CI (1.06-1.20)]. Interestingly, early swimming pool attendance was negatively associated with allergic rhinitis in children [$OR = 0.78$, 95% CI (0.63-0.97)]. In conclusion, swimming pool attendance was significantly associated with asthma, highlighting potential public health implications and the need for further research into relevant environmental exposures.

Research article

[Derivation of a Point of Departure using NAMs for application in Quantitative Risk Assessment of fragrance materials](#)

Andreas Natsch, Peter Griem, Amaia Irizar, James Bridges, ... Ian Kimber

Article 106052

[View PDF](#)

皮膚感作性は、外用消費者製品の安全性評価における重要な評価項目である。皮膚感作剤として作用する可能性のある成分は、誘導閾値が大きく異なるが、その効力が特徴付けられ、曝露が適切な安全余裕度内に収まる場合、安全に使用できる。この目的のために、香料業界は感作誘導が予想されないレベル(NESIL)を起点とする定量的リスク評価(QRA)を共同開発した。従来、QRAは動物データ、ヒト確認試験、リードアクロスに基づく証拠の重み付けアプローチに依存してきた。新手法(NAMs)のみに基づくアプローチを可能にするため、国際アレルギー評価対話(IDEA)イニシアチブは、ヒトデータと動物データを統合した拡張版基準化学物質効力リスト(RCPL)を開発し、効力値(PV)を導出した。本研究では、皮膚感作性ポテンシー評価のための出発点(NAM-PoD)を導出する定量的NAM(定義済みアプローチ(DAs)を含む)の適性を評価するためにPVを用いる。SARA-ICE DA、回帰DA、GARDskin用量反応試験(GSDR)によって導出されたNAM-PoDの評価は、各アプローチを用いて香料化学物質の感作性効力を確実に予測できることを示している。NAM-PoDとin vivoヒト感作性閾値との比較を通じて、NAM固有の調整係数が導出され、QRAのためのNAM-PoDをNAM-NESILに変換することが可能となった。

Abstract

Skin sensitization is a key endpoint for the safety assessment of topical consumer products. Ingredients with the potential to act as skin sensitizers differ markedly in their threshold for induction but can be used safely if their potency is characterized and exposure remains within an appropriate margin of safety. To this end, the fragrance industry co-developed Quantitative Risk Assessment (QRA) which starts with the No-Expected-Sensitization-Induction-Level (NESIL). Historically, QRA relies on a weight of evidence approach based on animal data, human confirmatory tests and read across. To allow an approach based solely on New Approach Methodologies (NAMs), the International Dialogue for the Evaluation of Allergens (IDEA) initiative, developed an extended Reference Chemical Potency List (RCPL) integrating human and animal data to derive potency values (PV). Here, we use PVs to evaluate the suitability of quantitative NAMs, including Defined Approaches (DAs), to derive a Point-of-Departure (NAM-PoD) for skin sensitization potency assessment. Evaluation of NAM-PoD derived by SARA-ICE DA, Regression DA and GARDskin dose-response assay (GSDR), indicates that the sensitization potency of fragrance chemicals can be reliably predicted using each

approach. Through comparison of NAM-PoDs with *in vivo* human sensitization thresholds, NAM-specific adjustment factors were derived to convert NAM-PoDs into NAM-NESILs for QRA.

DeepL translation / AEIC trial