

Google translation/AEIC trial

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 107 (2019)

[Editorial Board](#)

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104459

Original	Google translation

[Publisher's Note](#)

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104462

Original	Google translation

- Subscription Articles

Commentary

[Opinion of the Scientific Committee on Consumer safety \(SCCS\) – Opinion on Ethylzingerone - 'Hydroxyethoxyphenyl Butanone' \(HEPB\) - Cosmetics Europe No P98 - CAS No 569646-79-3 - Submission II \(eye irritation\)](#)

Ulrike Bernauer, Laurent Bodin, Qasim Chaudhry, Pieter Coenraads, ... Wolfgang Uter

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104393

Original	Google translation
Based on the new information provided by the Applicant, the SCCS considers the use of Hydroxyethoxyphenyl Butanone (HEPB) as a cosmetic preservative in rinse-off, oral care and leave-on cosmetic products with a maximum concentration of 0.7% safe with regard to eye irritation.	申請者によって提供された新しい情報に基づいて、SCCS は、ヒドロキシエトキシフェニルブタノン (HEPB) の使用を、眼に対して最大 0.7% 安全な洗い流し、オーラルケア、およびリーブオン化粧品における化粧品防腐剤として検討しています。刺激。

[Opinion of the Scientific Committee on consumer safety \(SCCS\) – Final opinion](#)

Google translation/AEIC trial

[on the safety of fragrance ingredient Acetylated Vetiver Oil \(AVO\) - \(Vetiveria zizanioides root extract acetylated\) - Submission III](#)

Ulrike Bernauer, Laurent Bodin, Qasim Chaudhry, Pieter Coenraads, ... Wolfgang Uter

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104389

Original	Google translation
<p>On the basis of the safety assessment carried out using a conservative approach, the SCCS considers the use of Acetylated Vetiver Oil (AVO) with 1% alpha-tocopherol as a fragrance ingredient in cosmetic leave-on and rinse-off type products safe at the concentrations proposed by IFRA. Acetylated Vetiver Oil (AVO) contains some constituents that belong to the chemical group of aldehydes and ketones that are known to be reactive towards biological entities, such as DNA and proteins. However, the overall health risk of such components is likely to be negligible at the concentrations intended to be used in cosmetics products. The SCCS has noted that Acetylated Vetiver Oil (AVO) is a moderate skin sensitiser in test animals. Considering the results of the HRIPT study and the fact that AVO has been used for years in cosmetics without evidence of sensitising potential, it is unlikely that AVO would be causing contact allergy in humans. Inhalation toxicity of Acetylated Vetiver Oil (AVO) was not assessed in this Opinion because no data were provided. Assessment of the inhalation risk would</p>	<p>保守的なアプローチを使用して実行された安全性評価に基づいて、SCCS は、化粧品のオンのままで洗い流すタイプの製品の香料成分として、1% α-トコフェロールを含むアセチル化ベチバーオイル(AVO)の使用を検討します。IFRA によって提案された濃度。アセチル化ベチバーオイル(AVO)には、DNA やタンパク質などの生物学的エンティティに対して反応性があることが知られているアルデヒドおよびケトンの化学グループに属するいくつかの成分が含まれています。ただし、そのような成分の全体的な健康リスクは、化粧品での使用を目的とした濃度では無視できる可能性があります。</p> <p>SCCS は、アセチル化ベチバーオイル(AVO)がテスト動物で中程度の皮膚感作物質であることを指摘しています。HRIPT 試験の結果と感作の可能性を示す証拠なしに AVO が化粧品で長年使用されてきたという事実を考慮すると、AVO がヒトに接触アレルギーを引き起こす可能性は低いです。</p> <p>データが提供されなかったため、アセチル化ベチバー油(AVO)の吸入毒性はこの意見では評価されませんでした。アセチル化ベチバーオイル(AVO)を噴霧可能な製品で使用するを意図した場合、吸入リスクの評価が必要になります。</p>

Google translation/AEIC trial

be needed if Acetylated Vetiver Oil (AVO) was intended to be used in sprayable products.	
--	--

Regular Articles

[Garlic and allopurinol attenuate hepatic apoptosis induced by fipronil in male albino rats](#)

Amira A. Sayed, Mohamed A. El-Desouky, Khairy A. Ibrahim

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104400

Original	Google translation
Fipronil (FPN) can induce oxidative tissue damage and may be contemplated as an apoptosis inducer. Our aim is to investigate the possible hepatoprotective roles of garlic or allopurinol (ALP) against fipronil subacute toxicity. Thirty-six mature male albino rats were randomly divided into six groups; the first group was saved as control (C), the 2nd (G) was orally intubated with 500 mg/kg aqueous garlic extract, and the 3rd (A) received 150 mg/L allopurinol in their drinking water. The 4th group (F) was administered 13.277 mg/kg fipronil by gavage, while the 5th (G + F) and 6th (A + F) groups received the same doses of garlic and allopurinol, respectively two hours before fipronil intoxication. Our results revealed that FPN significantly increased the hepatic malondialdehyde, protein carbonyl levels, and the enzymatic activities of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and xanthine	フィプロニル(FPN)は、酸化的組織損傷を誘発する可能性があり、アポトーシス誘発剤として考えられます。私たちの目的は、フィプロニル亜急性毒性に対するニンニクまたはアロプリノール(ALP)の肝保護の役割を調査することです。36匹の成熟した雄のアルビノラットをランダムに6つのグループに分けた。最初のグループはコントロール(C)として保存され、2番目(G)は500 mg / kg のニンニク抽出物を経口挿管され、3番目(A)は飲料水に150 mg / L のアロプリノールを経口投与しました。4番目のグループ(F)には13.277 mg / kg のフィプロニルを強制経口投与しましたが、5番目(G + F)および6番目(A + F)のグループには、フィプロニル中毒の2時間前にそれぞれ同じ量のニンニクとアロプリノールを投与しました。我々の結果は、FPN が肝臓のマロンジアルデヒド、タンパク質のカルボニルレベル、およびスーパーオキシジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、キサンチンオキシダーゼの酵素活性を大幅に増加させたが、対照群と比較してグルタチオン-S-トランスフェラーゼを減少させたことを明らかにしました。さらに、FPN は、肝臓のアポトーシス促進(Bax)およびカスパーゼ3遺伝子発現の有意なアップレギュレーション、抗アポトーシス(Bcl-2)mRNA 遺伝子発現のダウンレギュレーション、およびDNA断片化の誘導

Google translation/AEIC trial

oxidase, but it decreased glutathione-S-transferase compared to the control group. Moreover, FPN exhibited significant up-regulation in the hepatic pro-apoptotic (Bax) and caspase-3 genes expression, down-regulation in the anti-apoptotic (Bcl-2) mRNA gene expression and induced DNA fragmentation. Surprisingly, garlic or allopurinol co-treatment ameliorated the hepatic lipid peroxidation, antioxidants disruption, and apoptosis induced by FPN. In conclusion, garlic and allopurinol relieved the oxidative injury and reduced the fipronil-induced apoptosis probably by improving the tissue antioxidant defense system.	を示しました。驚くべきことに、ニンニクまたはアロプリノールの同時処理は、肝臓の脂質過酸化、抗酸化物質の破壊、および FPN によって誘発されるアポトーシスを改善しました。結論として、ニンニクとアロプリノールは酸化による損傷を軽減し、おそらく組織の抗酸化防御システムを改善することによって、フィプロニル誘発アポトーシスを減少させました。
---	---

[In vitro and in vivo genotoxicity studies on monosodium L-glutamate monohydrate](#)

Asuka Takumi, Yasuko Kawamata, Ryosei Sakai, Takahiro Narita

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104399

Original	Google translation
In response to the lack of authenticated mutagenicity/genotoxicity studies on MSG monohydrate, a series of genotoxicity studies conducted under GLP and according to globally accepted test guidelines (e.g., OECD) was performed. A bacterial reverse mutation test using <i>Salmonella typhimurium</i> (TA100, TA1535, TA98 and TA1537) and <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>) at	MSG 一水和物に関する認証された変異原性/遺伝毒性試験の欠如に対応して、GLP の下で、世界的に受け入れられているテストガイドライン (OECD など) に従って実施された一連の遺伝毒性試験が実施されました。Salmonella typhimurium (TA100、TA1535、TA98 および TA1537) と大腸菌 (WP2 <i>uvrA</i>) を最大濃度 5000 μ g/プレートで使用する細菌の復帰突然変異試験、最大 10Lmmol の濃度の CHL / IU 細胞での in vitro 染色体異常試験 / L (1.9 mg / mL)、最大 10 mmol / L (1.9 mg / mL) の濃度のマウスリンパ腫

Google translation/AEIC trial

<p>concentrations up to 5000 µg/plate, an <i>in vitro</i> chromosomal aberration test in CHL/IU cells at concentrations up to 10 mmol/L (1.9 mg/mL), a mouse lymphoma <i>tk</i> assay at concentrations up to 10 mmol/L (1.9 mg/mL), an <i>in vitro</i> micronucleus test in human peripheral blood lymphocytes at concentrations up to 10 mmol/L (1871 µg/mL), and an <i>in vivo</i> micronucleus test in bone marrow of rats that were gavaged with up to 2000 mg/kg bw were investigated. MSG monohydrate did not cause mutagenicity in any bacterial strain, did not induce chromosomal aberrations in CHL/IU cells or gene mutation in mouse lymphoma cells, was not clastogenic or aneugenic to human lymphocytes, and did not induce micronuclei in erythrocytes of rats when compared with vehicle controls. These results show that MSG is not mutagenic or genotoxic under the study conditions.</p>	<p>tk アッセイ、最大 10 peripheralmmol / L (1871 µg) の濃度のヒト末梢血リンパ球の <i>in vitro</i> 小核試験 / mL)、および最大 2000 mg / kg 体重で強制経口投与されたラットの骨髄における <i>in vivo</i> 小核試験が調査された。MSG 一水和物は、どの細菌株にも変異原性を引き起こさず、CHL / IU 細胞に染色体異常を誘発せず、マウスリンパ腫細胞に遺伝子変異を誘発せず、ヒトリンパ球に対して染色体異常誘発性または異数性を誘発せず、ラットの赤血球に小核を誘発しなかった車両制御。これらの結果は、MSG が試験条件下で変異原性も遺伝毒性もないことを示しています。</p>
--	---

Research article

[Assessment of hypolipidemic, anti-inflammatory and antioxidant properties of medicinal plant *Erica multiflora* in triton WR-1339-induced hyperlipidemia and liver function repair in rats: A comparison with fenofibrate](#)

Rihab Khelifi, Aida Lahmar, Zaineb Dhaouefi, Zahar Kalboussi, ... Leila Chekir-Ghedira

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104404

Original	Google translation
Hyperlipidemia is a serious health threat that has been linked to oxidative stress and systemic inflammation, causing	高脂血症は、酸化ストレスと全身性炎症に関連している深刻な健康上の脅威であり、他の多くの疾患の中で本質的に肝疾患を引き起こします。現在の研究は、

Google translation/AEIC trial

<p>among many other disorders essentially liver disease. The current study was conducted to evaluate the antihyperlipidemic, antioxidant and anti-inflammatory potential of methanol leaf extract from <i>Erica multiflora</i> (M-EML). Triton WR-1339-induced hyperlipidemic rats were divided into six groups: control group (CG), hyperlipidemic group (300 mg/kg body weight “BW”) (HG), hyperlipidemic group treated with M-EML (150 and 250 mg/kg) (HG + M-EML), normal rats treated with M-EML (250 mg/kg) and fenofibrate-treated group (HG + FF) (65 mg/kg). After 24 h of administration, triton WR-1339 induced a significant increase in lipid profile, atherogenic index (AI) and Coronary Risk Index (CRI) in HG group compared to control group. Furthermore, triton WR-1339 administration induced alteration in the status of pro-inflammatory markers (aspartate transaminase, alanine transaminase, IFN-γ and Nitric oxide production). HG group showed also, a high level of lipid peroxidation, an altered antioxidant enzyme profiles and an increase in DNA damages, in liver. However, orally administration of M-EML mitigates significantly these disorders, proving hence a protective potential against triton WR-1339-induced hyperlipidemia. These findings suggest that M-EML extract could be used as functional foods</p>	<p><i>Erica multiflora</i> (M-EML) からのメタノール葉抽出物の抗高脂血症、抗酸化および抗炎症の可能性を評価するために行われました。Triton WR-1339 によって誘発された高脂血症ラットは、6 つのグループに分けられました: 対照グループ (CG)、高脂血症グループ (300 mg / kg 体重 “BW”) (HG)、M-EML で治療された高脂血症グループ (150 および 250 mg / kg) (HG + M-EML)、M-EML (250 mg / kg) で処理された正常なラットおよびフェノフィブラート処理グループ (HG + FF) (65 mg / kg)。投与の 24 時間後、トリトン WR-1339 は、HG グループでは対照グループと比較して脂質プロファイル、アテローム発生指数 (AI) および冠動脈リスク指数 (CRI) の有意な増加を引き起こしました。さらに、トリトン WR-1339 の投与により、炎症誘発性マーカー (アスパラギン酸トランスアミナーゼ、アラントランスアミナーゼ、IFN-γ、一酸化窒素の産生) の状態が変化しました。HG グループはまた、肝臓で高レベルの脂質過酸化、変更された抗酸化酵素プロファイル、および DNA 損傷の増加を示しました。ただし、M-EML の経口投与はこれらの障害を大幅に軽減し、トリトン WR-1339 によって誘発される高脂血症に対する保護の可能性を証明します。これらの発見は、M-EML 抽出物が高脂血症の機能性食品および天然アジュバント治療として使用できることを示唆しています。</p>
--	--

Google translation/AEIC trial

and natural adjuvant treatment of hyperlipidemia.	
---	--

Research article

[Evaluation of skin sensitization potential of chemicals by local lymph node assay using 5-bromo-2-deoxyuridine with flow cytometry](#)

Byeol-I. Han, Jung-Sun Yi, Souk Jin Seo, Tae Sung Kim, ... Jong Kwon Lee

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104401

Original	Google translation
The local lymph node assay using 5-bromo-2-deoxyuridine with flow cytometry (LLNA: BrdU-FCM) is a modified LLNA used to identify skin sensitizers. This assay measures the proliferation of auricular lymph node cells (LNCs) during the induction phase of skin sensitization and the number of BrdU-positive LNCs using flow cytometry. We determined if LLNA: BrdU-FCM can evaluate the skin sensitization potential of 20 substances, including 16 sensitizers and 4 non-sensitizers, that were tested using LLNA: DA and LLNA: BrdU-ELISA but not listed in OECD TG 429. After selecting appropriate vehicles and conducting pre-screen tests in 2 phases, solvents and test concentrations for the main test were determined. In the main study, we measured changes in LN weight, the number of LNCs, and the proportion of BrdU incorporated into LNCs to calculate stimulation indexes (SI). SI was calculated based on the total	5-ブロモ-2-デオキシウリジンをフローサイトメトリーで 使用した局所リンパ節アッセイ(LLNA: BrdU-FCM) は、皮膚感作物質を特定するために使用される修正 LLNA です。このアッセイは、皮膚感作の誘導期にお ける耳介リンパ節細胞(LNC)の増殖と、フローサイト メトリーを使用した BrdU 陽性 LNC の数を測定しま す。LLNA: BrdU-FCM が LLNA: DA および LLNA: BrdU-ELISA を使用してテストされたが OECD TG 429 に記載されていない、16 感作物質と 4 非感作物 質を含む 20 物質の皮膚感作性を評価できるかどう かを判断しました。適切な車両と 2 段階でのプレスク リーニングテストの実施、メインテストの溶媒とテスト 濃度が決定されました。主な研究では、LN 重量の変 化、LNC の数、および刺激指数(SI)を計算するため に LNC に組み込まれた BrdU の割合を測定しまし た。SI は、LNC の総数と LNC への BrdU の組み込 みに基づいて計算されました。すべての物質が増感 剤または非増感剤として正しく分類されていることが わかりました。全体として、LLNA: BrdU-FCM が 20 物質の皮膚感作性を評価できることを確認しました。 さらに、OECD TG 429 にリストされている 22 の参照 物質と 20 の追加物質を組み合わせた結果は、 LLNA: BrdU-FCM と LLNA の一致が以前よりも高い ことを示しました。

Google translation/AEIC trial

number of LNCs and BrdU incorporation in LNCs. We found that all substances were correctly classified as sensitizers or non-sensitizers. Overall, we confirmed that the LLNA: BrdU-FCM can evaluate skin sensitization potential of the 20 substances. Additionally, our results of combining 22 reference substances listed in OECD TG 429 and 20 additional substances showed that concordance of LLNA: BrdU-FCM with the LLNA was higher than before.	
--	--

Research article

[Toxicology and human health risk assessment of polyethoxylated tallow amine surfactant used in glyphosate formulations](#)

Mark A. Martens, Marian S. Bleeke, Vincent A. Leopold, Donna R. Farmer

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104347

Original	Google translation
Roundup® branded herbicides contain glyphosate, a surfactant system and water. One of the surfactants used is polyethoxylated tallow amine (POE-T). A toxicology dataset has been developed to derive the most representative points of departure for human health risk assessments. Concentrated POE-T was very irritating to skin, corrosive to eyes, and sensitizing to skin. The irritation and sensitization potential of POE-T diminishes significantly upon dilution with water. Repeated dosing of rats with POE-T produced gastrointestinal effects but no systemic effect on organ systems.	Roundup®ブランドの除草剤には、グリホサート、界面活性剤システム、および水が含まれています。使用される界面活性剤の1つは、ポリエトキシ化獣脂アミン(POE-T)です。毒性学データセットは、人間の健康リスク評価の出発点として最も代表的なものを導き出すために開発されました。濃縮 POE-T は、皮膚に対して非常に刺激性があり、目に対して腐食性があり、皮膚に過敏性がありました。POE-T の刺激と感作の可能性は、水で希釈すると著しく減少します。POE-T を用いたラットへの反復投与により、胃腸への影響は生じたが、臓器系への全身への影響は生じなかった。POE-T は遺伝毒性がなく、胚-胎児の発育または生殖に影響を与えませんでした。グリホサート製品の農業での使用に関する POE-T の職業上のリスク評価は、暴露マージン(MOE)が最大および幾

Google translation/AEIC trial

POE-T was not genotoxic and had no effect on embryo-fetal development or reproduction. The occupational risk assessment of POE-T for the agricultural use of glyphosate products has demonstrated that margins of exposure (MOEs) are 2517 and 100,000 for maximum and geometric mean dermal exposures, respectively. In the food risk assessment for relevant agricultural uses, the range of MOEs for consumption of foods from plant and animal origin were 330 to 2909. MOEs ≥ 100 are generally considered to be of no toxicological concern. Based on the results of the occupational and food risk assessments, it is concluded that there are no significant human health issues associated with the use of POE-T as a surfactant in glyphosate products.	何平均皮膚暴露でそれぞれ 2517 および 100,000 であることを示しています。関連する農業用途の食品リスク評価では、植物および動物由来の食品を消費するための MOE の範囲は 330~2909 でした。100 以上の MOE は、一般的に毒性の懸念がないと考えられています。職業上および食品リスク評価の結果に基づいて、グリホサート製品の界面活性剤としての POE-T の使用に関連する重大な人間の健康問題はないと結論付けられました。
--	--

Research article

[Biosafety of unmodified ultrafine gold particles \(AuPs\) upon interacting with human blood components before systemic use](#)

Farhat Naz, Amit Kumar Dinda, Renu Saxena, Veena Koul

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104405

Original	Google translation
Ultrafine gold particles (AuPs) can be emerged as a good candidate in the field of drug delivery as well as in imaging applications. However, little attention has been paid to detailed study of nanoparticle's interaction with blood components before systemic use. An	金の超微粒子 (AuPs) は、ドラッグデリバリーの分野だけでなく、イメージングアプリケーションの有力候補として浮上することができます。ただし、全身使用前のナノ粒子と血液成分との相互作用の詳細な研究にはほとんど注意が払われていません。超微細 AuP と血液成分との相互作用の調査は、その臨床応用に不可欠です。本研究では、超微細サイズの AuPs (2±

Google translation/AEIC trial

<p>investigation into the interaction of ultrafine AuPs with blood components is must for its clinical application. In present study, the interaction of ultrafine sized AuPs (2 ± 0.5 nm, 5 ± 1 nm, and 10 ± 2 nm) with blood components and its immunogenic property (pro-inflammatory reaction) was investigated. All three sized AuPs did not cause any significant hemolysis. Plasma coagulation study showed significant increase in Prothrombin time (PT) with International Normalized Ratio (INR) value raised to 1.53 with 10 nm AuPs. Maximum prolongation of activated partial thromboplastin time (APTT) (3.2 s) was seen with 5 & 10 nm sized AuPs. Maximum thrombin time (TT) prolongation was seen with 2 nm (18.3s) with the difference of 1.4 s as compared to control. Platelet aggregation was faster in case of 5 & 10 nm sized AuPs. All three sized AuPs exhibited <i>in-vitro</i> C3 complement activation whereas they did not stimulate significant proliferation of peripheral blood mononuclear cells (PBMC). These findings further validate the utility of ultrafine AuPs for <i>in-vivo</i> applications.</p>	<p>0.5、5 1、および 10 2 nm)と血液成分およびその免疫原性(炎症誘発性反応)との相互作用を調べた。3つのサイズの AuP はすべて、有意な溶血を引き起こさなかった。血漿凝固研究では、国際正規化比(INR)値が 10 nm の AuP で 1.53 に引き上げられ、プロトロンビン時間(PT)が大幅に増加したことが示されました。活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)(3.2μs)の最大延長は、5&10 nm サイズの AuP で見られました。最大トロンビン時間(TT)延長は、2 nm (18.3 秒)で見られ、コントロールと比較して 1.4 秒の違いがありました。5&10 nm サイズの AuP の場合、血小板凝集はより高速でした。3つすべてのサイズの AuP は in vitro C3 補体活性化を示しましたが、末梢血単核球(PBMC)の有意な増殖を刺激しませんでした。これらの調査結果は、生体内アプリケーションのための超微細 AuP の有用性をさらに検証します。</p>
---	---

Research article

[Distribution of fluoride contamination in drinking water resources and health risk assessment using geographic information system, northwest Iran](#)

Mahmood Yousefi, Sahar Ghalehaskar, Farzaneh Baghal Asghari, Afshin Ghaderpoury, ... Ali Akbar Mohammadi

Google translation/AEIC trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104408

Original	Google translation
<p>This paper considers exposure to the concentration of fluoride in drinking water resources of Showt city in West Azerbaijan Province in, Iran, and its related potential health risk assessment issues to the resident populations. For this purpose, 88 drinking water samples were analyzed in 2016 by using the spectrophotometric method. Non-carcinogenic health risks due to F exposure through consumption of drinking water were assessed using the US EPA method. In addition, the associated zoning maps of the obtained results were presented using a geographic information system (GIS). The results indicated that fluoride concentration in drinking water ranged from 0.0 to 5.5 mg L⁻¹ of the study area. Based on this research, 36.36% of the samples had a fluoride level higher than the permissible level, 13.63% had less than the permissible limit, and 50% of the samples had a level within the optimum limit of 0.5–1.5 mg L⁻¹. The Hazard Quotient index (HQ) for children, teenager and adults had health hazards (HQ > 1) in 54.55%, 31.82%, and 22.73% of samples, respectively. Groundwater resources having a risk of more than one were located in the villages of Khilajajam, Kolos, and Shorboulagh. So,</p>	<p>この論文は、イランの西アゼルバイジャン州のショートシティの飲料水資源中のフッ化物の濃度への曝露、および居住者集団への関連する潜在的な健康リスク評価の問題を検討しています。この目的のために、88の飲料水サンプルが分光光度法を使用して2016年に分析されました。飲料水の消費によるF曝露による非発がん性健康リスクは、米国EPAメソッドを使用して評価されました。さらに、得られた結果の関連するゾーニングマップは、地理情報システム(GIS)を使用して提示されました。その結果、飲料水中のフッ化物濃度は、調査地域の0.0から5.5 mg L⁻¹の範囲でした。この調査に基づいて、サンプルの36.36%は許容レベルよりも高いフッ化物レベルを持ち、13.63%は許容限度よりも低く、サンプルの50%は0.5–1.5 mg L⁻¹の最適制限内のレベルを持っていました。子供、ティーンエイジャー、大人のハザード指数(HQ)では、サンプルのそれぞれ54.55%、31.82%、および22.73%に健康被害(HQ > 1)がありました。複数のリスクを持つ地下水資源は、Khilajajam、Kolos、Shorboulaghの村にありました。したがって、これらの研究分野では、歯および骨格のフッ素症の潜在的なリスクがあります。</p>

Google translation/AEIC trial

in these study areas, there are potential risks of dental and skeletal fluorosis.	
---	--

Research article

[Testing developmental toxicity in a second species: are the differences due to species or replication error?](#)

Hedwig M. Braakhuis, Peter T. Theunissen, Wout Slob, Emiel Rorije, Aldert H. Piersma

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104410

Original	Google translation
<p>Developmental toxicity studies for chemical and pharmaceutical safety are primarily performed in rats. Regulatory frameworks may require testing in a second, non-rodent species, for which the rabbit is usually chosen. This study shows that differences in NOAELs or LOAELs (N(L)OAELs) observed between rat and rabbit developmental toxicity studies performed according to OECD guidelines could just as well be caused by study replication errors, and not necessarily by differences in species sensitivity. This conclusion follows from an analysis of a database with rat and rabbit developmental toxicity studies for over 1000 industrial chemicals, pesticides, veterinary drugs and human pharmaceuticals, which included 143 compounds with multiple oral rat studies and 124 compounds with multiple oral rabbit studies.</p> <p>Our analysis confirms earlier findings that, on average over all compounds, rat</p>	<p>化学的および医薬品の安全性に関する発生毒性試験は、主にラットで行われています。規制の枠組みでは、通常はウサギが選ばれる非げっ歯類の第2種での試験が必要になる場合があります。この研究は、OECDガイドラインに従って実施されたラットとウサギの発生毒性試験の間で観察されたNOAELまたはLOAEL(N(L)OAEL)の違いは、研究の複製エラーによって引き起こされる可能性があり、必ずしも種感度の違いによって引き起こされるとは限らないことを示しています。この結論は、複数の経口ラット試験の143の化合物と複数の経口ウサギ試験の124の化合物を含む、1000を超える工業用化学物質、農薬、動物用医薬品およびヒト用医薬品のラットとウサギの発生毒性試験に関するデータベースの分析に基づいています。</p> <p>私たちの分析は、すべての化合物で平均して、ラットとウサギは発達への影響に対する感受性に違いがないという以前の発見を確認しています。ラットとウサギの発達N(L)OAELを比較する相関プロットには、かなりのばらつきがあります。これは、個々の化合物の種の違いとして簡単に解釈されます。ただし、同じ種で2回テストされた化合物の場合、これらのN(L)OAELは最大25倍異なる可能性があります。したがって、発生N(L)OAELの種間差の可能性は、再現</p>

Google translation/AEIC trial

and rabbit do not differ in sensitivity to developmental effects. There is substantial scatter in the correlation plots comparing rat and rabbit developmental N(L)OAELs, which is easily interpreted as species differences for individual compounds. However, for compounds tested twice in the same species, these N(L)OAELs may differ up to a factor of 25. Thus, potential interspecies differences in developmental N(L)OAEL will be overwhelmed by the reproducibility error, rendering the added value of a second species study questionable. As N(L)OAELs serve as point of departure (POD) for setting health-based guidance values in risk assessment, the large reproducibility error of N(L)OAELs should be taken into account by the introduction of an additional uncertainty factor. It is recommended to aim for reducing the reproducibility error by applying dose-response (BMD) analysis, optimize study designs and harmonize study protocols.	性エラーによって圧倒され、付加価値が提供されま す。疑わしい 2 番目の種の研究の。 N(L)OAEL はリスク評価における健康に基づくガイ ダンス値を設定するための出発点 (POD) として機能 するため、追加の不確実性係数の導入により、N(L) OAEL の大きな再現性誤差を考慮に入れる必要があ ります。用量反応 (BMD) 分析を適用し、研究デザイ ンを最適化し、研究プロトコルを調和させることによ り、再現性エラーの低減を目指すことをお勧めしま す。
---	---

Research article

[Mechanistic relationship between biodegradation and bioaccumulation. Practical outcomes](#)

Sabcho D. Dimitrov, Irina A. Dermen, Nadezhda H. Dimitrova, Krasimir G. Vasilev, ...
Ovanes G. Mekenyan

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104411

Original	Google translation
----------	--------------------

Google translation/AEIC trial

According to the REACH Regulation, for all substances manufactured or imported in amounts of 10 or more tons per year, that are not exempted from the registration requirement, a Chemical Safety Assessment (CSA) must be conducted. According to CSA criteria, for these substances persistent, bioaccumulative and toxic (PBT), and very persistent and very bioaccumulative (vPvB) assessment is requested. In order to reduce the number of applications of the expensive bioaccumulation test it seems useful to search thresholds for other related parameters above which no bioaccumulation is observed. Given the known relationship between ready biodegradability and bioaccumulation, one such parameter is biodegradation. This article addresses this relationship in searching for *BOD* threshold above which no vB and B chemicals could be observed. It was found that the regulatory criteria for persistency could be used for identification of not vB and B chemicals. In addition, fish liver metabolism is determined as the most significant factor in reducing of maximum bioaccumulation potential of the chemicals. It was found that parameters associated with the models simulating fish metabolism could be also used for identification of not vB and B chemicals.

REACH 規則によれば、年間 10 トン以上製造または輸入され、登録要件を免除されていないすべての物質について、化学物質安全性評価 (CSA) を実施する必要があります。CSA 基準によると、これらの物質については、持続的、生体蓄積性および毒性 (PBT)、および非常に持続的で非常に生体蓄積性 (vPvB) の評価が要求されます。高価な生物蓄積試験の適用回数を減らすために、生物蓄積が観察されない他の関連パラメーターの閾値を検索することは有用であると思われます。生分解性と生物蓄積性の間に既知の関係がある場合、そのようなパラメーターの 1 つは生物分解です。この記事では、vB と B の化学物質が観測されない BOD しきい値を検索する際のこの関係について説明します。持続性に関する規制基準は、vB および B 化学物質ではないものの同定に使用できることがわかった。さらに、魚の肝臓の代謝は、化学物質の最大の生物蓄積の可能性を減少させる最も重要な要素として決定されています。魚の代謝をシミュレートするモデルに関連するパラメーターは、vB および B 化学物質ではないものの同定にも使用できることがわかりました。

Google translation/AEIC trial

Research article

[Exposure assessments in reproductive and developmental toxicity testing: An IQ-DruSafe industry survey on current practices and experiences in support of exposure-based high dose selection](#)

Paul A. Andrews, Mary Ellen McNerney, Joseph J. DeGeorge

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104413

Original	Google translation
<p>The draft ICH S5(R3) guideline includes an exposure-based endpoint as an option for selecting the high dose in developmental and reproductive toxicity (DART) studies. In 2016, IQ DruSafe conducted an anonymous survey to identify industry practices and experiences related to pharmacokinetic assessments in DART studies in order to facilitate a pragmatic data-driven approach to development of an acceptable multiple of the clinical exposure to be proposed for dose selection in the guideline. Questions in the survey were designed to explore pharmacokinetic differences in pregnant versus non-pregnant animals, and to assess exposure levels attained in the absence of maternal toxicity as well as DART outcomes in animal studies associated with those exposures. Small molecule and therapeutic proteins were analyzed separately. The key findings for small molecules were: a) differences in exposures between pregnant and non-pregnant animals were generally ≤ 3-fold, b) C_{\max} or AUC exposures ≥ 25-fold the</p>	<p>ICH S5(R3)ガイドラインのドラフトには、発生および生殖毒性(DART)研究で高用量を選択するためのオプションとして、曝露ベースのエンドポイントが含まれています。2016年に、IQ DruSafeは匿名の調査を実施し、DART研究における薬物動態評価に関連する業界の慣行と経験を特定し、実際のデータ主導のアプローチにより、ガイドライン。調査の質問は、妊娠した動物と妊娠していない動物の薬物動態の違いを調査し、母体毒性がない場合に達成された曝露レベルと、それらの曝露に関連する動物試験でのDARTの結果を評価するために作成されました。小分子と治療タンパク質を別々に分析した。低分子の重要な発見は次のとおりでした: a) 妊娠中の動物と非妊娠中の動物の間の曝露の差は一般に3倍以下、b) C_{\max} または AUC の曝露は25倍以上31ラットおよびウサギの発生毒性試験のそれぞれ%および23%、および c) 発生毒性試験の3.3%(5/153)および1.6%(2/128)のみが、ラットおよびウサギの奇形または胎児致死に陽性であった。それぞれ、曝露マージンが25倍以上になるまで観察されませんでした。</p>

Google translation/AEIC trial

clinical exposure were achieved in the absence of maternal toxicity for 31% and 23% of rat and rabbit developmental toxicity studies, respectively, and c) only 3.3% (5/153) and 1.6% (2/128) of the developmental toxicity studies were positive for malformations or embryofetal lethality in rats and rabbits, respectively, that were not observed until exposure margins were ≥ 25 -fold.	
---	--

Research article

[Proposal of GHS sub-categorization criteria for LLNA: BrdU-ELISA \(OECD TG442B\)](#)

Yosuke Maeda, Masahiro Takeyoshi

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104409

Original	Google translation
The Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) is a hazard classification and communication system for providing information on the safe handling of chemicals worldwide. While the GHS provides sub-categorization criteria for sensitizers when using the guinea pig maximization test/Buehler test (OECD TG406) and the standard radioisotopic LLNA (OECD TG429), the sub-categorization criteria for LLNA: BrdU-ELISA (OECD TG442B) are not currently provided. In this study, we re-analyzed the existing data of 32 sensitizers classified in the 1A or 1B categories of the GHS, and attempted to	化学品の分類と表示のグローバル調和システム (GHS)は、世界中の化学品の安全な取り扱いに関する情報を提供するための危険分類と通信システムです。GHSは、モルモットの最大化テスト/ビューラーテスト (OECD TG406) および標準の放射性同位体 LLNA (OECD TG429) を使用する場合の増感剤のサブ分類基準を提供していますが、LLNA: BrdU-ELISA (OECD TG442B) のサブ分類基準は次のとおりです。現在提供されていません。この研究では、GHS の 1A または 1B カテゴリーに分類された 32 の増感剤の既存のデータを再分析し、LLNA: BrdU-ELISA を使用して GHS サブカテゴリー化の最適な基準を決定しようとしました。結果として、EC1.6 を使用する場合、GHS サブカテゴリーの最適な基準は 6% と決定され、GHS 1A および GHS 1B カテゴリーの化学物質の正しい結果 (%) は、32 種類すべての化学物質についてそれぞれ 92.3 および 84.2 でした。このア

Google translation/AEIC trial

determine optimal criteria for GHS sub-categorization using LLNA: BrdU-ELISA. Consequently, the optimal criterion for the GHS sub-categorization was determined to be 6% when using EC1.6, showing the correct outcomes (%) for GHS 1A and GHS 1B category chemicals were 92.3 and 84.2 for all 32 chemicals, respectively. When excluding 2-mercaptobenzothiazole which may cause strain specific low response in this assay system, the correct outcomes (%) for GHS 1A chemicals was 100. Further work would be necessary, but the GHS sub-categorization criteria proposed in this study might be promising when using LLNA: BrdU-ELISA to provide information on the skin sensitization potency category of chemicals.	<p>ツッセイシステムで菌株特異的な低反応を引き起こす可能性がある 2-メルカプトベンゾチアゾールを除外すると、GHS 1A 化学物質の正しい結果(%)は 100 でした。さらなる研究が必要ですが、この研究で提案された GHS サブ分類基準は有望かもしれません</p> <p>LLNA を使用する場合: BrdU-ELISA は、化学物質の皮膚感作性カテゴリーに関する情報を提供します。</p>
---	---

Research article

[Health risk assessment for pediatric population associated with ethanol and selected residual solvents in herbal based products](#)

Branislava Srdjenovic, Ljilja Torovic, Nebojsa Kladar, Biljana Bozin, Jan Sudji

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104406

Original	Google translation
In this study, 48 herbal based products (41 for the pediatric population) were analyzed for the presence of ethanol and residual solvents. Ethanol was not detected in only 12% of the products designed for infants or toddlers aged under 2, and not quantified in only 5 of 14 'alcohol free' products. Actual content	<p>この研究では、48 種類の薬草ベースの製品(小児集団では 41 種類)のエタノールと残留溶媒の存在を分析しました。2 歳未満の乳幼児向けに設計された製品の 12%だけでエタノールが検出されず、14 種類の「アルコール不使用」製品のうち 5 種類のみで定量化されませんでした。実際の含有量は、指定されたエタノール量の 11 のサンプルのうち 6 つのサンプルでラベル表示よりも高かった。WHO は、6 歳未満の子</p>

Google translation/AEIC trial

was higher than labeled in six out of 11 samples with specified ethanol quantity. WHO proposed requirement for ethanol content in products intended for use in children under the age of 6 (<0.5%) was not met by as many as 26 samples. Furthermore, calculated blood alcohol levels in children exceeded the relevant toxicological levels for nine samples following a single dose, and for one sample in case of accidental poisoning with the entire package. Regarding the residual solvents, acetone, 1-propanol and 1-butanol were not quantified, 2-propanol was found in two samples in low concentrations, whereas methanol intake via one of the samples exceeded the permitted level for children. The obtained results revealed a significant health concern for the pediatric population due to ethanol intake via herbal based products, calling for the establishment of strict guidelines for ethanol content and labeling.	供(<0.5%)での使用を目的とした製品のエタノール含有量の要件を 26 ものサンプルで満たしていませんでした。さらに、子供の血中アルコール濃度の計算値は、単回投与後の 9 つのサンプルと、パッケージ全体が偶発的に中毒した場合の 1 つのサンプルで、関連する毒物学的レベルを超えていました。残留溶媒については、アセトン、1-プロパノール、1-ブタノールは定量化されておらず、2-プロパノールは低濃度の 2 つのサンプルで検出されましたが、一方のサンプルからのメタノール摂取量は子供の許容レベルを超えていました。得られた結果から、ハーブベースの製品を介したエタノール摂取による小児集団の健康への重大な懸念が明らかになり、エタノール含有量と表示に関する厳格なガイドラインの確立が求められました。
---	---

Research article

[Peanut leaf extract has antioxidant and anti-inflammatory activity but no acute toxic effects](#)

Jocelene Filippin Cossetin, Evelyne da Silva Brum, Rosana Casoti, Camila Camponogara, ... Gabriela Trevisan

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104407

Original	Google translation
<i>Arachis hypogaea</i> L. (peanut) leaves have been popularly used for the	<i>Arachis hypogaea</i> L. (ピーナッツ)の葉は、不眠症や炎症の治療に広く使用されていますが、この植物製

Google translation/AEIC trial

<p>treatment of insomnia and inflammation, but no toxicological study has been performed for this plant preparation. This study aimed to examine the phytochemical composition of peanut leaf hydroalcoholic extract (PLHE) and describe its potential toxic effects and antioxidant and anti-inflammatory properties. The qualitative chemical analysis of PLHE by UHPLC-ESI-HRMS allowed the identification of eight metabolites types (totaling 29 compounds). The 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) assay revealed that PLHE had strong antioxidant effects; it also exhibited nitric oxide (NO)-scavenging capacity. Human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) exposed to PLHE showed no reduced cell viability or increased free double-stranded DNA, NO, or reactive species production. PLHE reversed the cytotoxicity, pro-inflammatory (release of interleukin-1β), and pro-oxidant effects of H₂O₂ on human PBMCs. Acute PLHE toxicity analysis was performed <i>in vivo</i> using the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) 423 guidelines. PLHE single injection (2000 mg/kg, intragastric) did not cause mortality or morbidity or induce changes in hematological or biochemical parameters after 14 days of administration. Thus, PLHE could be a source of bioactive compounds and possesses antioxidant and anti-</p>	<p>剤の毒性学的研究は行われていません。この研究は、ピーナッツの葉の水アルコール抽出物(PLHE)の植物化学的組成を調べ、その潜在的な毒性効果と抗酸化および抗炎症作用について説明することを目的としています。UHPLC-ESI-HRMSによるPLHEの定性的化学分析により、8種類の代謝物(合計29種類の化合物)を特定することができました。1,1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジル(DPPH)アッセイにより、PLHEには強力な抗酸化作用があることが明らかになりました。また、一酸化窒素(NO)の捕捉能力も示しました。PLHEに曝露したヒト末梢血単核細胞(PBMC)は、細胞生存率の低下や、遊離の二本鎖DNA、NO、または反応種の生成の増加を示しませんでした。PLHEは、ヒトPBMCに対するH₂O₂の細胞毒性、炎症誘発性(インターロイキン-1βの放出)、および酸化促進作用を逆転させました。急性PLHE毒性分析は、経済協力開発機構(OECD)423ガイドラインを使用して <i>in vivo</i> で行われました。PLHE単回注射(2000 mg / kg、胃内)は、死亡または罹病を引き起こさなかったか、投与の14日後に血液学的または生化学的パラメーターの変化を誘発しませんでした。したがって、PLHEは生物活性化合物の供給源である可能性があり、エリシチン細胞毒性またはヒトPBMCの遺伝毒性またはラットの急性毒性なしに抗酸化特性および抗炎症特性を備えています。</p>
---	--

Google translation/AEIC trial

inflammatory properties without eliciting cytotoxicity or genotoxicity in human PBMCs or acute toxicity in rats.	
--	--

Research article

[Safety assessment of *Weissella confusa* – A direct-fed microbial candidate](#)

Denisa Cupi, Signe Gry Elvig-Jørgensen

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104414

Original	Google translation
<p><i>Weissella confusa</i> is part of the lactic acid bacteria genera and a member of an autochthonous microbiota of humans and livestock. <i>W. confusa</i> has been proposed to have potential as a direct-fed microbial product, however, there is a lack of studies assessing its safety. A toxicological safety assessment of <i>W. confusa</i> was performed using a battery of <i>in vitro</i>, <i>ex vivo</i> and <i>in vivo</i> studies, testing for genotoxicity, skin and eye irritation and general toxicity. The bacterial reverse mutation (Ames) study did not reveal any genotoxicity in the presence and absence of metabolic activation (S9) at concentrations up to 5000 μg/mL. Moreover, an <i>in vivo</i> mammalian erythrocyte micronucleus study did not reveal any biologically relevant or statistically significant increases in the frequency of micronucleated polychromatic erythrocytes in mice, when tested at concentrations up to 2000 mg/kg body weight. <i>W. confusa</i> did not exert any skin</p>	<p>Weissella confusa は、乳酸菌属の一部であり、人間と家畜の自生微生物相のメンバーです。W. confusa は直接給餌の微生物製品としての可能性がありますと提案されていますが、その安全性を評価する研究が不足しています。W. confusa の毒物学的安全性評価は、in vitro、ex vivo および in vivo の一連の研究を使用して行われ、遺伝毒性、皮膚および眼の刺激、一般的な毒性がテストされました。細菌の復帰突然変異 (Ames) 研究では、代謝活性化 (S9) の存在下と非存在下で、最大 5000 μg/mL の濃度で遺伝毒性は明らかになりませんでした。さらに、in vivo 哺乳動物赤血球小核試験では、2000 mg/kg 体重までの濃度で試験した場合、マウスの小核多染性赤血球の頻度に生物学的関連または統計的に有意な増加は見られませんでした。W. confusa は、再構成された皮膚膜でテストした場合、皮膚刺激の可能性はありませんでした。分離されたニワトリの眼の ex vivo モデルを使用して眼の刺激をテストすると、軽度の刺激が観察されました。90 日間の亜慢性経口毒性 (強制飼養) 研究は、最大 92×10^8 cfu/kg 体重/日 (名目) までの濃度で Sprague Dawley ラットを使用して行われました。その結果、W. confusa は忍容性が高く、毒性の兆候は見られませんでした。雌および雄の動物の観察された有害作用レベル (NOAEL) は、投与された最高濃度であり、92×10^8 cfu/kg 体重/日 (公称値)</p>

Google translation/AEIC trial

irritation potential when tested in reconstructed skin membranes. When tested for eye irritation using an <i>ex vivo</i> model of isolated chicken eyes, mild irritation was observed. The 90-day sub-chronic oral toxicity (gavage) study was performed using <i>Sprague Dawley</i> rats at concentrations up to 92×10^8 cfu/kg body weight/day (nominal). The results showed that <i>W. confusa</i> were well tolerated, and no signs of toxicity were seen. The No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) for both female and male animals was the highest concentration administered, 92×10^8 cfu/kg body weight/day (nominal). In conclusion, the toxicological studies performed confirmed <i>W. confusa</i> to be safe, making it a good candidate as a direct-fed microbial product.	でした。結論として、実施された毒物学的研究は、 <i>W. confusa</i> が安全であることを確認し、直接給餌微生物製品としての良い候補にしています。
---	---

Research article

[Next tier *in vitro* and *in vivo* nonclinical studies further elucidating the safety and toxicity profile of MB-102, a novel fluorescent tracer agent for measurement of glomerular filtration rate](#)

Richard B. Dorshow, Joseph E. Bugaj

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104417

Original	Google translation
MB-102 was designed for measurement of real-time glomerular filtration rate (GFR). Previously reported <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> nonclinical studies clearly demonstrated negligible toxicity, resulting in FDA clearance for First-in	MB-102 は、リアルタイムの糸球体濾過率 (GFR) の測定用に設計されました。以前に報告された <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> 非臨床試験では、無視できる毒性が明らかに示され、ファーストインヒューマンの FDA 認可、概念実証の臨床試験が行われました。安全性と毒性の研究の次の段階がここに報告されています。

Google translation/AEIC trial

<p>Human, proof of concept clinical studies. The next tier of safety and toxicity studies are reported herein.</p> <p>MB-102 did not demonstrate any phototoxic potential in a BALB/c 3T3 mouse fibroblast study. Co-administration of MB-102 and iohexol resulted in pharmacokinetic parameters virtually identical to the values observed upon individual administration in beagle dogs. A single dose of MB-102 administered either intravenously (18.6 mg/mL) or perivenously (0.25 mL) was well-tolerated in NZ white rabbits, with no adverse inflammation or irritation. MB-102 did not induce micronuclei in polychromatic erythrocytes for rat bone marrow cells treated up to 450 mg/kg/day, the maximum feasible dose. Two separate optical imaging studies demonstrated that MB-102 distributes rapidly and thoroughly throughout the test subjects, followed by rapid clearance from the body without any preferential localization in any particular tissue or organ, with the exception of the bladder, which is totally consistent with a known GFR agent. In addition, two-week repeat intravenous (once-daily) toxicity and toxicokinetic studies were conducted in rats and beagles, with no MB-102-related effects.</p> <p>Thus, for the studies reported herein, there were no toxicological effects of concern for MB-102.</p>	<p>MB-102 は、BALB / c 3T3 マウス線維芽細胞研究で光毒性の可能性を示しませんでした。MB-102 とイオヘキソールの同時投与により、ビーグル犬での個別投与で観察された値と実質的に同じ薬物動態パラメーターが得られました。静脈内 (18.6 µmg / mL) または静脈内 (0.25 µmL) のいずれかで投与された MB-102 の単回投与は、NZ の白ウサギで良好な忍容性を示し、有害な炎症や刺激はありませんでした。</p> <p>MB-102 は、最大実行可能用量である 450 mg / kg / 日まで処理されたラット骨髓細胞の多染性赤血球に小核を誘発しなかった。2 つの個別の光学イメージング研究により、MB-102 が被験者全体に迅速かつ完全に分布し、特定の組織または臓器に優先的に局在することなく、身体から急速にクリアランスされることが示されました。既知の GFR エージェント。さらに、2 週間反復の静脈内 (1 日 1 回) 毒性およびトキシコキネティクスの研究が、MB-102 関連の影響なしにラットとビーグル犬で行われました。</p> <p>したがって、ここで報告された研究では、MB-102 に懸念される毒性影響はありませんでした。</p>
--	--

Google translation/AEIC trial

Research article

[Low-level radon exposure and lung cancer mortality](#)

Robert Obenchain, S. Stanley Young, Goran Krstic

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104418

Original	Google translation
<p>Background</p> <p>It is agreed that high level radon exposure is harmful to humans. However, some published literature suggests that low levels of radon show no adverse effects or may even be protective. Claims made using traditional methods of analysis on observational data often fail to replicate. Here, we use a simple, alternative data-analytic strategy for examining effects of low-level indoor radon exposure on lung cancer mortality. One objective will be to demonstrate that local population characteristics can alter expected effects.</p> <p>Methods</p> <p>Observational data on indoor radon exposure levels and lung cancer mortality for 2881 U.S. counties were obtained from federal and state governmental agencies. A new “statistical thinking” step-by-step analysis strategy called Local Control (LC) allows us to perform analyses of observational data that are more objective and “fair” than regression-like methods. LC analytical strategy makes as few and as realistic assumptions as possible. As a result, key</p>	<p>バックグラウンド</p> <p>高レベルのラドン曝露は人体に有害であることが合意されています。しかし、いくつかの公表された文献は、低レベルのラドンは悪影響を示さないか、または保護さえするかもしれないと示唆しています。観測データの従来の分析方法を使用して行われた主張は、しばしば再現に失敗します。ここでは、肺癌死亡率に対する低レベルの屋内ラドン曝露の影響を調べるために、単純な代替データ分析戦略を使用します。1つの目的は、地域の人口特性が予想される影響を変える可能性があることを実証することです。</p> <p>方法</p> <p>2881の米国の郡の屋内ラドン曝露レベルと肺癌死亡率に関する観測データは、連邦および州政府機関から入手されました。ローカル制御(LC)と呼ばれる新しい「統計的思考」の段階的な分析戦略により、回帰のような方法よりも客観的で「公正」な観測データの分析を実行できます。LC分析戦略では、可能な限り少ない現実的な仮定を行います。その結果、主要なLC推論はノンパラメトリックであり、潜在的に不均一な治療効果サイズの推定は堅固です。</p> <p>結果</p> <p>私たちのLC分析は、肺癌死亡率は通常、バックグラウンドのラドン曝露が増加するにつれて減少する傾向があることを示唆しています。ローカルランク相関(LRC)効果サイズは、65歳以上の居住者のパーセンテージ、現在喫煙している居住者のパーセンテージ、肥満の居住者のパーセンテージなど、地域の特</p>

Google translation/AEIC trial

<p>LC inferences are nonparametric, and estimates of potentially heterogeneous treatment effect-sizes are robust.</p> <p>Results</p> <p>Our LC analyses suggest that lung cancer mortality usually tends to decrease as background radon exposure increases. Local rank correlation (LRC) effect-sizes are shown to be predictable from confounding local characteristics like percentage of residents over 65, percentage of residents who currently smoke and percentage of obese residents.</p> <p>Conclusions</p> <p>At low indoor radon exposure levels, reverse (negative) LRCs between radon exposure level and lung cancer mortality predominate. The strengths of these associations vary with local demographics.</p>	<p>性を混乱させることから予測可能であることが示されています。</p> <p>結論</p> <p>屋内ラドン曝露レベルが低い場合、ラドン曝露レベルと肺癌死亡率の間の逆(負の)LRCが優勢です。これらの関連付けの長所は、地域の人口統計によって異なります。</p>
---	---

Research article

[Residue behavior and dietary risk assessment of chlorothalonil and its metabolite SDS-3701 in water spinach to propose maximum residue limit \(MRL\)](#)

Hongfang Lin, Shengming Zhao, Xueqi Fan, Yecheng Ma, ... Jiye Hu

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104416

Original	Google translation
<p>Dietary risk assessment generally combines food consumption data and the concentration of pesticide by using the risk quotient (RQ) method.</p> <p>Chlorothalonil is the second popular fungicide in the world, and its residue and risk assessment in water spinach</p>	<p>食事のリスク評価では、一般に、リスク指数(RQ)メソッドを使用して、食品消費データと農薬の濃度を組み合わせます。クロロタロニルは世界で2番目に人気のある殺菌剤であり、ハウレンソウの残留物とリスク評価は不明のままです。この論文では、ハウレンソウ中のクロロタロニルの野外試験は、人間の健康を保護するために中国で優良農業慣行(GAP)の下で行</p>

Google translation/AEIC trial

remain unknown. In this paper, the field trials of chlorothalonil in water spinach were operated under good agricultural practice (GAP) in China to human health protective. The dissipation experiments demonstrated that chlorothalonil was rapidly degraded in water spinach, with the half-lives of 1.8–3.2 days, and the amount of its metabolite SDS-3701 (4-hydroxy-2,5,6-trichloroisophthalonitrile) taken up through the water spinach roots from the soil was minor. The terminal experiments disclosed that the average residues of chlorothalonil and SDS-3701 in water spinach were below 6.59 mg/kg and 0.01 mg/kg, respectively. The results suggested the chronic dietary risk probability of chlorothalonil was 51.95–59.15% in terms of all registered crops, and the acute dietary risk probability of chlorothalonil was 12.30%–63.01% in water spinach, highlighting that the dietary risk of chlorothalonil in water spinach under GAP was acceptable. MRL of chlorothalonil was proposed as 7 mg/kg for water spinach and 5 days was recommended as a safe pre-harvest interval (PHI) for chlorothalonil application in water spinach field.

われました。散逸実験により、クロロタロニルはホウレンソウで急速に分解され、半減期は 1.8～3.2 日であり、その代謝産物 SDS-3701 (4-ヒドロキシ-2,5,6-トリクロイソフタロニトリル)は、土壌からのホウレンソウの根はマイナーでした。末端実験では、ホウレンソウ中のクロロタロニルと SDS-3701 の平均残留量は、それぞれ 6.59 mg / kg と 0.01 mg / kg 未満でした。結果は、登録されているすべての作物のクロロタロニルの慢性的な食物リスクの確率は 51.95–59.15% であり、クロロホウ酸の急性食物リスクの確率は水ほうれん草で 12.30%–63.01%であることを示唆しており、水ほうれん草におけるクロロタロニルの食餌リスクが強調されています GAP の下で許容されました。クロロタロニルの MRL は、ホウレンソウでは 7 mg / kg と提案され、水ホウレンソウ畑でのクロロタロニル散布の安全な収穫前間隔 (PHI) として 5 日間が推奨されました。

Research article

[Comparative pharmacokinetics of tedizolid in rat plasma and cerebrospinal fluid](#)

Liqiang Gu, Munong Ma, Yuan Zhang, Lijiang Zhang, ... Suhong Chen

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104420

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>To investigate the possibility of tedizolid phosphate's application in the treatment of intracranial infection, a preclinical comparative pharmacokinetic study was designed. Based on the assumption that the classic efflux transporters P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) may participate in the transportation of TDZ, two groups of rats were intravenously administered 6 mg/kg tedizolid phosphate alone or 6 mg/kg tedizolid phosphate combined with 1 mg/kg elacridar which was an inhibitor of P-gp and BCRP. Plasma and cerebrospinal fluid samples were collected according to a pharmacokinetic schedule. All the plasma and cerebrospinal fluid samples were assessed with a validated LC-MS/MS method. The penetration ratio of tedizolid from the blood to cerebrospinal fluid was calculated, and a comparison of the penetration ratios between the two groups was made. The mean C_{max} of tedizolid in the CSF in the tedizolid phosphate group and the tedizolid phosphate combined with elacridar group was 154 ng/mL and 300 ng/mL, respectively, and the mean penetration ratio of tedizolid in the tedizolid phosphate group and the tedizolid phosphate combined with elacridar group was 2.16% and 3.53%, respectively. The relatively high C_{max} in the CSF proved</p>	<p>頭蓋内感染の治療におけるリン酸テジゾリドの適用の可能性を調査するために、前臨床比較薬物動態研究が設計された。古典的な排出トランスポーターP-糖タンパク質 (P-gp) と乳がん耐性タンパク質 (BCRP) が TDZ の輸送に関与する可能性があるという仮定に基づいて、ラットの 2 つのグループに 6 mg / kg のリン酸テジゾリド単独または 6 mg を静脈内投与しました/ kg のテジゾリドリン酸塩は、P-gp および BCRP の阻害剤である 1mg / kg のエラクリダールと組み合わせられました。血漿および脳脊髄液のサンプルを薬物動態スケジュールに従って収集した。すべての血漿および脳脊髄液のサンプルは、検証済みの LC-MS / MS メソッドで評価されました。テジゾリドの血液から脳脊髄液への浸透率を計算し、2 つのグループ間の浸透率を比較しました。リン酸テジゾリド群の CSF 中のテジゾリドの平均 C_{max} と、エラクリダール群と組み合わせたリン酸テジゾリドは、それぞれ 154 ng / mL と 300 ng / mL であり、リン酸テジゾリド群とリン酸テジゾリドにおけるテジゾリドの平均浸透率エラクリダール群と組み合わせると、それぞれ 2.16% と 3.53% でした。CSF の比較的高い C_{max} は、頭蓋内感染の治療におけるリン酸テジゾリドの適用の可能性を示し、同時投与されたエラクリダール群のラットの C_{max}、csf、および AUCcsf の浸透率は、示されている単一投与群のそれよりも高いトランスポーター P-gp と BCRP が tedizolid の輸送に関与している可能性があること。</p>

Google translation/AEIC trial

the possibility of tedizolid phosphate's application in the treatment of intracranial infection, and the higher penetration ratios, $C_{\max, \text{csf}}$ and AUC_{csf} of the rats in co-administered elacridar group than those in the single-administration group indicated that the transporters P-gp and BCRP might be involved in the transportation of tedizolid.	
--	--

Research article

[A weight of evidence approach to investigate potential common mechanisms in pesticide groups to support cumulative risk assessment: A case study with dinitroaniline pesticides](#)

Jeremy A. Leonard, Mark Nelms, Evisabel Craig, Monique Perron, ... Yu-Mei Tan

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104419

Original	Google translation
In 2016, the United States Environmental Protection Agency's (EPA) Office of Pesticide Programs published guidelines for establishing candidate common mechanism groups (CMGs) for cumulative risk assessment (CRA) weight-of-evidence-based screenings. A candidate CMG is a group of chemicals that may share similar structure, apical endpoints, and/or mechanistic data that suggest the potential for a common mechanism of toxicity among them. Here, a weight-of-evidence approach is presented to establish candidacy of a CMG for a group of nine dinitroaniline pesticides. This	2016 年に、米国環境保護庁(EPA)の農薬計画局は、累積リスク評価(CRA)証拠の重みに基づくスクリーニングのための候補共通メカニズムグループ(CMG)を確立するためのガイドラインを公開しました。候補 CMG は、類似の構造、先端のエンドポイント、および/またはそれらの間の共通の毒性メカニズムの可能性を示唆するメカニズムデータを共有する可能性がある化学物質のグループです。ここでは、9 つのジニトロアニリン農薬のグループの CMG の候補を確立するために、証拠の重み付けアプローチが提示されています。このアプローチには、in vitro 毒性データと化学構造の分析とともに、作用機序を決定するための利用可能な in vivo 毒性情報と文献のレビューが含まれます。いくつかのジニトロアニリンと in vivo 試験で観察された毒性を通じて特定されたいくつかの共有標的臓器の構造的類似性にもかかわらず、グル

Google translation/AEIC trial

approach involves review of available <i>in vivo</i> toxicity information and literature to determine mode of action, along with analyses of <i>in vitro</i> toxicity data and chemical structure. Despite structural similarity among some dinitroanilines and some shared target organs identified through toxicity observed in <i>in vivo</i> studies, there were no consistencies among groups, suggesting lack of a common mechanism when all analyses are considered together. For example, two structurally similar compounds with thyroid/liver <i>in vivo</i> effects were not found active in any Toxicity Forecaster (ToxCast) <i>in vitro</i> assays. The weight-of-evidence is insufficient to support the testable hypothesis that dinitroanilines could form a CMG, and highlights the importance of establishing a consensus among multiple lines of evidence prior to CRA.	一歩間に一貫性はなく、すべての分析と一緒に検討すると共通のメカニズムがないことを示唆しています。たとえば、甲状腺/肝臓の <i>in vivo</i> 効果を持つ 2 つの構造的に類似した化合物は、どの毒性予測器 (ToxCast) の <i>in vitro</i> アッセイでも活性が見つかりませんでした。エビデンスの重みは、ジニトロアニリンが CMG を形成する可能性があるという検証可能な仮説をサポートするには不十分であり、CRA の前に複数のエビデンスラインの間でコンセンサスを確立することの重要性を強調しています。
---	---

Research article

[An investigation of the acute central nervous system effects of n-decane](#)

Richard H. McKee, Craig S. Nessel, Juan-Carlos Carrillo

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104421

Original	Google translation
Acute central nervous system (CNS) depression is the most sensitive toxicological effect associated with aliphatic hydrocarbon exposure. No observed effect levels for the CNS effects of aliphatic constituents decrease with	急性中枢神経系 (CNS) うつ病は、脂肪族炭化水素への曝露に関連する最も敏感な毒物学的影響です。炭素数が C10 に増加しても脂肪族成分の CNS 効果の効果レベルは低下しません (Lammers et al., 2011; McKee et al., 2011)。一方、炭素数が > C10 の成分は、最大到達蒸気で CNS 効果を生成させ

Google translation/AEIC trial

increasing carbon number to C10 (Lammers et al., 2011; McKee et al., 2011), whereas constituents with carbon numbers > C10 do not produce CNS effects at maximally attainable vapor concentrations (Nilsen et al., 1988). Accordingly, as n-decane appeared to be the “worst case” for acute CNS effects among aliphatic hydrocarbon solvent constituents, experimental studies were conducted to more precisely define the no effect level. Rats were exposed for 8 h to n-decane, either constantly at 3000 mg/m³ or at higher levels using a discontinuous exposure protocol to assess the influence of fluctuating exposures. Neurobehavioral testing methods including visual discrimination performance and motor activity were used to assess performance, and concentrations of n-decane in blood and brain were measured to obtain pharmacokinetic data. No statistically significant differences were observed in the neurobehavioral tests, establishing 3000 mg/m³ as the no effect level for CNS effects in rats. These data support the recommended guidance value of 1050 mg/m³ for C9–C15 aliphatic hydrocarbons for use in calculating occupational exposure levels for complex hydrocarbon solvents and provide empirical evidence that advice from the ACGIH® that within a working day there should be no more than 3 fluctuations, not longer than 15 min and not exceeding

ん。濃度 (Nilsen et al., 1988)。したがって、n-デカン は脂肪族炭化水素溶媒成分間の急性 CNS 影響の「最悪のケース」であると思われたため、効果のないレベルをより正確に定義するために実験的研究が行われました。変動する曝露の影響を評価するために不連続曝露プロトコルを使用して、ラットを 8 時間、n-デカンに常時 3000mg / m³ またはそれ以上のレベルで曝露しました。視覚的弁別能力および運動活動を含む神経行動学的試験法を使用して能力を評価し、血液および脳中の n-デカンの濃度を測定して薬物動態データを得た。神経行動学的試験で統計的に有意な差は観察されず、ラットの CNS 影響の無影響レベルとして 3000 mg / m³ が確立されました。これらのデータは、複雑な炭化水素溶媒の職業暴露レベルの計算に使用する C9～C15 脂肪族炭化水素の推奨ガイダンス値 1050µmg / m³ をサポートし、ACGIH®から、1 日以内に作業時間内にあるべきであるというアドバイスを示す経験的証拠を提供します 15 分以下で、しきい値限界値 (TLV®) の 3 倍を超えない 3 つの変動は、この物質のグループにとって妥当です。

Google translation/AEIC trial

3 times the Threshold Limit Value (TLV®), is reasonable for this group of substances.	
---	--

Research article

[Allergenicity prediction of novel and modified proteins: Not a mission impossible!](#)
[Development of a Random Forest allergenicity prediction model](#)

Joost Westerhout, Tanja Krone, Almar Snippe, Lilia Babé, ... Kitty CM. Verhoeckx

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104422

Original	Google translation
Alternative and sustainable protein sources (e.g., algae, duckweed, insects) are required to produce (future) foods. However, introduction of new food sources to the market requires a thorough risk assessment of nutritional, microbial and toxicological risks and potential allergic responses. Yet, the risk assessment of allergenic potential of novel proteins is challenging. Currently, guidance for genetically modified proteins relies on a weight-of-evidence approach. Current Codex (2009) and EFSA (2010; 2017) guidance indicates that sequence identity to known allergens is acceptable for predicting the cross-reactive potential of novel proteins and resistance to pepsin digestion and glycosylation status is used for evaluating <i>de novo</i> allergenicity potential. Other physicochemical and biochemical protein properties, however, are not used in the current weight-of-evidence approach. In this study, we	(未来の)食品を生産するには、代替的で持続可能なタンパク質源(藻類、ウキクサ、昆虫など)が必要です。ただし、市場に新しい食料源を導入するには、栄養的、微生物的、毒物学的リスクと潜在的なアレルギー反応の徹底的なリスク評価が必要です。それでも、新規タンパク質のアレルゲンの可能性のリスク評価は困難です。現在、遺伝子組み換えタンパク質のガイドランスは、証拠の重み付けアプローチに依存しています。現在のコーデックス(2009)およびEFSA(2010; 2017)ガイドランスは、既知のアレルゲンに対する配列同一性が、新規タンパク質の交差反応の可能性を予測するために許容可能であり、ペプシン消化およびグリコシル化状態に対する耐性が、 <i>de novo</i> アレルゲン性の可能性を評価するために使用されることを示しています。ただし、他の物理化学的および生化学的タンパク質特性は、現在の証拠の重み付けアプローチでは使用されていません。この研究では、ランダムフォレストアルゴリズムを使用して、物理化学的および生化学的特性に基づいてタンパク質のアレルゲン性の可能性を予測するインシリコモデルを開発しました。最終的なモデルには、29の変数が含まれています。これらはすべて、ProtParam ソフトウェアと PSIPred Protein Sequence Analysis プログラムによってタンパク質シーケンスを使用して計算されました。

Google translation/AEIC trial

<p>have used the Random Forest algorithm for developing an <i>in silico</i> model that yields a prediction of the allergenic potential of a protein based on its physicochemical and biochemical properties. The final model contains twenty-nine variables, which were all calculated using the protein sequence by means of the ProtParam software and the PSIPred Protein Sequence Analysis program. Proteins were assigned as allergenic when present in the COMPARE database.</p> <p>Results show a robust model performance with a sensitivity, specificity and accuracy each greater than $\geq 85\%$. As the model only requires the protein sequence for calculations, it can be easily incorporated into the existing risk assessment approach. In conclusion, the model developed in this study improves the predictability of the allergenicity of new or modified food proteins, as demonstrated for insect proteins.</p>	<p>COMPARE データベースに存在する場合、タンパク質はアレルギー誘発性として割り当てられました。</p> <p>結果は、感度、特異度、および精度がそれぞれ 85% 以上の堅牢なモデルパフォーマンスを示しています。</p> <p>このモデルは計算に必要なタンパク質配列のみを必要とするため、既存のリスク評価アプローチに簡単に組み込むことができます。結論として、この研究で開発されたモデルは、昆虫タンパク質で実証されているように、新しいまたは変更された食品タンパク質のアレルゲン性の予測可能性を向上させます。</p>
---	--

Research article

[An FDA oncology analysis of toxicities associated with PBD-containing antibody-drug conjugates](#)

Haleh Saber, Natalie Simpson, Tiffany K. Ricks, John K. Leighton

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104429

Original	Google translation
With a new generation of antibody-drug conjugates (ADCs) that contain a drug-to-antibody ratio (DAR) of 2, the question	2 の薬物対抗体比 (DAR) を含む新世代の抗体薬物複合体 (ADC) では、技術の進歩がより安定した腫瘍特異的な ADC をもたらしたかどうかという疑問が残る

Google translation/AEIC trial

remains whether advances in technology have resulted in more stable and tumor-specific ADCs. These ADCs are anticipated to cause minimal systemic exposures of payloads, with toxicities being evident mainly at tumor sites. We examined 15 ADCs with PBD-dimer payloads and a DAR of 2 and concluded that dose limiting toxicities in animals and in humans are generally related to the payload. Both the payloads and the ADCs had pro-inflammatory responses causing severe toxicities that were at times of low incidence, making it difficult to assess a cause-effect relationship. Due to their low incidence, single-patient cohorts may not detect these events and such design may not be suitable in first-in-human (FIH) trials. The commonly proposed approach by the sponsors for FIH dose selection was 1/6 th highest non-severely toxic dose (HNSTD) in monkeys. This approach resulted in an acceptable balance of safety and efficient dose escalation in phase 1 trials, when using data from repeat-dose toxicology studies and body surface area for scaling. No sponsor used the data generated in rodents or proposed novel approaches for FIH dose selection.	ます。これらの ADC は、ペイロードの全身曝露を最小限に抑えることが期待されており、主に腫瘍部位で毒性が明らかです。PBD ダイマーペイロードと 2 の DAR を備えた 15 の ADC を調査し、動物およびヒトにおける用量制限毒性は一般にペイロードに関連していると結論付けました。ペイロードと ADC の両方に炎症誘発性の応答があり、発生率が低いときに深刻な毒性を引き起こしたため、因果関係を評価することが困難でした。発生率が低いため、単一患者のコホートではこれらのイベントを検出できない可能性があり、そのようなデザインは最初の人間での (FIH) 試験に適さない場合があります。FIH の用量選択に関してスポンサーが一般的に提案しているアプローチは、サル 1/6 の非重症毒性用量 (HNSTD) でした。このアプローチにより、反復投与の毒性学研究と体表面積のデータをスケーリングに使用した場合、フェーズ 1 試験で安全性と効率的な用量漸増の許容できるバランスが得られました。げっ歯類で生成されたデータを使用したスポンサーや、FIH の線量選択に提案された新しいアプローチを使用したスポンサーはいない。
---	---

Research article

[Acute oral toxicity and repeated dose 28-day oral toxicity studies of MIL-101 nanoparticles](#)

Chia-Hung Liu, Hsien-Chun Chiu, Hsiang-Ling Sung, Jyun-Yi Yeh, ... Shing-Hwa Liu

Google translation/AEIC trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104426

Original	Google translation
<p>Metal-organic frameworks (MOFs) nanoparticles are a class of porous crystalline materials constructed from the bonding metal ions or clusters linked with organic ligands to form frameworks. MIL-101(Cr), one of the most representative MOFs, is a three-dimensional chromium terephthalate-base porous material consisted of chromium (III)-trimers cross-linked by 1,4-benzene dicarboxylate. The present study focused on determining the safety of MIL-101(Cr) nanoparticle. The acute oral toxicity and 28-day oral toxicity in mice were investigated. An acute oral toxicity test of MIL-101(Cr) nanoparticle for female mice showed that no mortality or any significant change observed at 2000 mg/kg body weight. A dose-dependent 28-day oral toxicity evaluation of MIL-101(Cr) nanoparticle for male and female mice revealed no significant effects on mortality, feed consumption, body weight, organ weight, and behavior. Assessments of hematology, clinical biochemistry, and histopathology revealed no adverse effects in mice treated with MIL-101(Cr) nanoparticle (10–1000 mg/kg). These results suggest that MIL-101(Cr) nanoparticle has no significant acute and subacute toxicity. The no observed adverse effect level of MIL-101(Cr) nanoparticle was defined as</p>	<p>有機金属フレームワーク(MOF)ナノ粒子は、結合金属イオンまたはクラスターが有機リガンドと結合してフレームワークを形成することから構築された多孔性結晶材料のクラスです。最も代表的な MOF の 1 つである MIL-101(Cr)は、1,4-ベンゼンジカルボキシレートで架橋されたクロム(III)トリマーで構成された 3 次元クロムテレフタレートベースの多孔質材料です。本研究は、MIL-101(Cr)ナノ粒子の安全性を決定することに焦点を当てました。マウスの急性経口毒性および 28 日間経口毒性を調査した。MIL-101(Cr)ナノ粒子の雌マウスに対する急性経口毒性試験では、2000 mg / kg 体重で死亡率や有意な変化は観察されなかった。男性および女性のマウスに対する MIL-101(Cr)ナノ粒子の用量依存性の 28 日間経口毒性評価では、死亡率、飼料消費量、体重、臓器重量、および行動に有意な影響はありませんでした。血液学、臨床生化学、および組織病理学の評価では、MIL-101(Cr)ナノ粒子(10–1000 mg / kg)で処理されたマウスに悪影響は見られませんでした。これらの結果は、MIL-101(Cr)ナノ粒子には、急性および亜急性の有意な毒性がないことを示唆しています。MIL-101(Cr)ナノ粒子の観察された有害作用レベルは、雄と雌のマウスに対して 28 日間経口で少なくとも 1000mg / kg / 日と定義されました。</p>

Google translation/AEIC trial

at least 1000 mg/kg/day orally for 28 days for male and female mice.	
--	--

Research article

[Statistical analysis of the reproducibility and predictive capacity of MCTT HCE™ eye irritation test, a me-too test method for OECD TG 492](#)

Song-E Lim, Donghwan Lee, SeungJin Bae, Kyung-Min Lim

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104430

Original	Google translation
We aimed to conduct additional statistical analysis of the reproducibility and predictive capacity of MCTT HCE™ eye irritation test (EIT), a me-too test method for OECD TG 492 with the data generated during the validation study in which 30 reference chemicals were tested in three repeated runs by three independent laboratories. We evaluated the within-laboratory reproducibility (WLR) and the between-laboratory reproducibility (BLR) through tabulation and graphs and presented the concordance of eye irritancy prediction with 95% Wilson's confidence intervals (CIs). Also, the analyses of the Intra-Class Correlation Coefficient (ICC) and Bland-Altman plot were applied to confirm the reproducibility and the comparability, referring to the validated methods of OECD TG 492. Kappa analysis was also performed to check the degree of agreement of the within- and between-laboratory reproducibility and agreement between MCTT HCE™ EIT	私たちは、MCTT HCE™眼刺激性試験(EIT)の再現性と予測能力の追加の統計分析を行うことを目的としました。これは、30の参照化学物質が3つの独立した研究所による3回の繰り返し分析。研究室内再現性(WLR)と研究室間再現性(BLR)を表とグラフで評価し、95%のウィルソンの信頼区間(CI)で眼刺激性予測の一致を示しました。また、クラス内相関係数(ICC)とBland-Altmanプロットの分析を適用して、再現性と比較可能性を確認し、OECD TG 492の検証済みの方法を参照しました。一致の程度を確認するためにカッパ分析も行いました実験室内および実験室間の再現性と、MCTT HCE™EITと参照メソッドとの間の合意の比較。総予測法に対する誤予測を介して予測能力を計算しました。予測能力(感度、特異度、および精度)は、ウィルソンのCIの95%で提示されました。また、ブートストラップリサンプリングを実行して、さらにテストされた30の化学物質と141の参照化学物質の単純なパーセンタイル法によって95%CIを表現しました。まとめると、WLR(92.2%)とBLR(93.3%)はパフォーマンス基準(WLRW≥90%とBLR≥85%)の基準を満たし、ICC分析とBland-Altmanプロットの結果は許容できるWLRとBLRを示唆しましたまた、30の参照化学物質の予測能力の結果は、PSに記載されている感度、特異性、および精度の基準を満たすことにより、MCTT HCE™EIT

Google translation/AEIC trial

and the reference methods. We calculated the predictive capacity via misprediction over total prediction method. The predictive capacity (sensitivity, specificity, and accuracy) was presented with 95% of Wilson's CIs. Also, bootstrap resampling was performed to express the 95% CI by the simple percentile methods for 30 chemicals and 141 reference chemicals additionally tested. Collectively, WLR (92.2%) and BLR (93.3%) met the criteria of the performance standards (WLR \geq 90% and BLR \geq 85%), and the results of ICC analysis and the Bland-Altman plot suggested an acceptable WLR and BLR and comparability to other validated methods of OECD TG 492. Also, the predictive capacity results for the 30 reference chemicals confirmed the good performance of the MCTT HCE™ EIT by satisfying the criteria of sensitivity, specificity, and the accuracy stated in the PS. The bootstrap resampling method showed a predictive capacity, sufficiently satisfying the criteria stated in the Performance Standards.	の優れた性能を確認しました。ブートストラップ再サンプリング法は、予測能力を示し、性能基準に記載された基準を十分に満たしていました。
---	---

Research article

[Integrated in silico and in vitro genotoxicity assessment of thirteen data-poor substances](#)

Yen K. Tran, Julie K. Buick, Jennifer L.A. Keir, Andrew Williams, ... Carole L. Yauk

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104427

Original	Google translation
----------	--------------------

Google translation/AEIC trial

The Canadian Domestic Substances List (DSL) contains chemicals that have not been tested for genotoxicity as their use pre-dates regulatory requirements. In the present study, (quantitative) structure-activity relationships ((Q)SAR) model predictions and *in vitro* tests were conducted for genotoxicity assessment of 13 data-poor chemicals from the DSL (i.e. CAS numbers 19286-75-0, 13676-91-0, 2478-20-8, 6408-20-8, 74499-36-8, 26694-69-9, 29036-02-0, 120-24-1, 84696-48-9, 4051-63-2, 5718-26-3, 632-51-9, and 600-14-6). First, chemicals were screened by (Q)SAR models in Leadscape® and OASIS TIMES; two chemicals were excluded from (Q)SAR as they are complex mixtures. Six were flagged by (Q)SAR as potentially mutagenic and were subsequently confirmed as mutagens using the Ames assay. Of nine chemicals with clastogenic (Q)SAR flags, eight induced micronuclei in TK6 cells. Benchmark dose analysis was used to evaluate the potency of the chemicals. Four chemicals were bacterial mutagens with similar potencies. Three chemicals were more potent in micronuclei induction than the prototype alkylating agent methyl methanesulfonate and three were equipotent to the mutagenic carcinogen benzo[a]pyrene in the presence of rat liver S9. Overall, 11 of the 13 DSL chemicals demonstrated at least one type of genotoxicity *in vitro*. This study demonstrates the application of

カナダ国内物質リスト(DSL)には、規制要件よりも古いため、遺伝毒性について試験されていない化学物質が含まれています。本研究では、(定量的)構造活性相関((Q)SAR)モデル予測と *in vitro* 試験が、DSL からの 13 のデータの少ない化学物質の遺伝毒性評価のために行われました(つまり、CAS 番号 19286-75-0、13676-91-0、2478-20-8、6408-20-8、74499-36-8、26694-69-9、29036-02-0、120-24-1、84696-48-9、4051-63-2、5718-26-3、632-51-9、および 600-14-6)。最初に、化学物質は Leadscape® および OASIS TIMES の (Q)SAR モデルによってスクリーニングされました。2 つの化学物質は複雑な混合物であるため、(Q)SAR から除外されました。6 つは (Q)SAR により変異原性の可能性があるというフラグが立てられ、その後 Ames アッセイを使用して変異原性があることが確認されました。染色体異常誘発 (Q)SAR フラグが付いた 9 つの化学物質のうち、8 つが TK6 細胞に小核を誘発した。化学物質の効力を評価するために、ベンチマーク用量分析が使用されました。4 つの化学物質は、同様の効力を持つ細菌変異原でした。3 つの化学物質は、プロトタイプのアルキル化剤であるメタンサルホン酸メチルよりも小核誘導において強力であり、3 つは、ラット肝臓 S9 の存在下で変異原性の発がん性物質であるベンゾ[a]ピレンと同等の効力を示した。全体として、13 種類の DSL 化学物質のうち 11 種類が *in vitro* で少なくとも 1 種類の遺伝毒性を示した。この研究は、さらなる調査を優先するための遺伝毒性効力分析の適用を示しています。

Google translation/AEIC trial

genotoxic potency analysis for prioritizing further investigations.	
--	--

Review Article

[Comparative study of feminine hygiene product regulations in Korea, the European Union, and the United States](#)

Jin Il Kwak, Sun-Hwa Nam, Dasom Kim, Youn-Joo An

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104397

Original	Google translation
Recently, Korean consumers have experienced public health issues as a result of problematic feminine hygiene products. Consumers and local civic groups have urged manufacturers and the Korean government to provide clear information based on comprehensive studies and strengthen related policies. In this study, we collected and compiled information on the relevant regulations and organizations in Korea, the European Union, and the United States to compare the management systems and legal status of feminine hygiene products around the world. We confirmed that the definition of feminine hygiene products is similar for Korea, the EU, and the US; however, they are categorized as quasi-drugs in Korea, general products in the EU, and medical devices in US according to various regulations. Although we cannot completely prevent human exposure to chemicals in modern society, it is vital to establish a management system for the safe use and production of	最近、韓国の消費者は問題のある女性用衛生製品の結果として公衆衛生問題を経験しています。消費者と地元の市民団体は、メーカーと韓国政府に包括的な研究に基づいた明確な情報を提供し、関連する政策を強化するよう要請しました。この調査では、韓国、EU、米国の関連する規制や組織に関する情報を収集してまとめ、世界中の女性用衛生用品の管理システムと法的地位を比較しました。私たちは、女性用衛生用品の定義が韓国、EU、米国で同様であることを確認しました。しかし、さまざまな規制により、韓国では医薬部外品、EUでは一般製品、米国では医療機器に分類されています。現代社会では化学物質への人間の曝露を完全に防ぐことはできませんが、科学的および法的に健全な方法で女性用衛生製品を安全に使用および製造するための管理システムを確立することが不可欠です。この研究は、女性向け衛生製品研究の規制毒物学およびリスク評価分野に貢献することができます。

Google translation/AEIC trial

feminine hygiene products in a scientifically and legally sound manner. This research can contribute to the regulatory toxicology and risk assessment fields of feminine hygiene product research.	
--	--

Review article

[An update on the animal studies conducted for biosimilar approvals – Regulatory requirement vs actual scenario](#)

Parag Pipalava, Ronak Patel, Miten Mehta, Meghana Dahiya, ... Vinu Jose

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104415

Original	Google translation
Nonclinical animal studies are considered as an integral part of biosimilar development program to demonstrate similarity and safety. We have compiled, reviewed and summarized animal studies conducted for European Medicines Agency (EMA) and United States Food and Drug Administration (US FDA) submission from 2006 till December 2018. The commonest animal studies conducted included repeat-dose toxicity study along with toxicokinetic, local tolerance and immunogenicity assessments, while the least common included primary pharmacodynamic, pharmacokinetic, safety pharmacology and single-dose toxicity studies. Animal studies were designed based on pharmacology of the drug, disease condition and innovator studies. Studies mostly used EU-sourced	非臨床動物試験は、類似性と安全性を実証するためのバイオシミラー開発プログラムの不可欠な部分と見なされます。2006年から2018年12月まで、欧州医薬品庁(EMA)と米国食品医薬品局(US FDA)の提出物に対して実施された動物実験をまとめ、レビューし、要約しました。局所寛容と免疫原性の評価。一方、最も一般的なものには、一次薬力学的、薬物動態学的、安全性薬理学、単回投与毒性試験が含まれます。動物実験は、薬物の薬理学、病状、革新者研究に基づいて設計されました。研究では主に、EU調達の参照製品をコンパレータとして使用しました。米国と欧州連合(EU)の両方で承認されたバイオシミラーについては、同様のデータパッケージがこれらの地域に提出されました。分析データに基づく動物実験の放棄を許可する規制ガイドラインにもかかわらず、米国およびEUで承認されたほぼすべてのバイオシミラーについて動物実験が実施されています。バイオシミラーの規制承認をサポートするために、動物実験の関連性を再評価する必要性が高まっています。バイオシミラーの段階的評価と、残された不確実性に基づいて適切な場合にのみ必要な場合にのみ動物試験を

Google translation/AEIC trial

reference products as a comparator. For biosimilars approved both in the US and European Union (EU), similar data packages were submitted to these regions. Despite the regulatory guidelines allowing waiver of animal studies based on analytical data, animal studies have been conducted for almost all the approved biosimilars in the US and EU. There is an increasing need to re-assess the relevance of animal studies to support regulatory approval of biosimilars. Stepwise assessment for biosimilarity and conducting animal studies only if required at the right instance based on residual uncertainties may assist in optimizing animal study requirement for biosimilar development.	実施することは、バイオシミラー開発のための動物試験要件の最適化に役立つ場合があります。
---	---

Letter to Editor

[Exaggeration of health risk of congener alcohols in unrecorded alcohol: does this mislead alcohol policy efforts?](#)

Dirk W. Lachenmeier, Stephan G. Walch, Jürgen Rehm

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104432

Original	Google translation

Correspondence

[Can be the health risk from consumption of unrecorded fruit spirits containing alcohols other than ethanol ruled out?](#)

Orsolya Bujdosó, László Pál, Attila Nagy, Ervin Árnay, ... Sándor Szűcs

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104431

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation

Correspondence

[Letter to the editor regarding the article “Is a combination of assays really needed for non-animal prediction of skin sensitization potential? Performance of the GARD™ \(Genomic Allergen Rapid Detection\) assay in comparison with OECD guideline assays alone and in combination.”](#)

Andy Forreryd, Henrik Johansson, Tim Lindberg, Kathrin S. Zeller, Malin Lindstedt

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104439

Original	Google translation

Corrigendum

Corrigendum to “Is there any difference between the health risk from consumption of recorded and unrecorded spirits containing alcohols other than ethanol? A population-based comparative risk assessment” [Regul. Toxicol. Pharmacol. 106 (2019) 334–345]

Orsolya Bujdosó, László Pál, Attila Nagy, Ervin Árnýas, ... Sándor Szűcs

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104412

Original	Google translation

Open Access Articles

Regular Articles

[Curation and analysis of clinical pathology parameters and histopathologic findings from eTOXsys, a large database project \(eTOX\) for toxicologic studies](#)

Mark D. Pinches, Robert Thomas, Rosemary Porter, Lucinda Camidge, Katharine Briggs

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104396

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>Large data sharing projects amongst the pharmaceutical industry have the potential to generate new insights using data on a scale that has not been previously available. A retrospective analysis of the preclinical toxicology data collected as part of the eTOX project was conducted with the aim to provide background rates and treatment-related value analysis on both clinical pathology and histopathology datasets.</p> <p>Incorporated into this analysis was an extensive data consolidation task to standardise all data. Reference intervals for common clinical pathology parameters in rat and dog were generated, alongside background histopathology incidence rates in the liver, heart and kidney. Systematically applied decision thresholds allowed consistent relabelling of data points considered anomalous, and maximum fold change estimates. Relabelling of anomalous data points was conducted for the histopathology data using a Bayesian model to identify dose-dependent increases in pathologies. The results of this study allow: newly generated data to be analysed using the same methodology, rates and distributions to be used when building predictive dose-response models, and the possibility to correlate clinical pathology findings with concurrent histopathology findings. In</p>	<p>製薬業界間での大規模なデータ共有プロジェクトは、これまで利用できなかった規模のデータを使用して新しい洞察を生み出す可能性があります。eTOX プロジェクトの一部として収集された前臨床毒物学データの遡及的分析は、臨床病理学と組織病理学の両方のデータセットのバックグラウンド率と治療関連の値分析を提供することを目的として行われました。この分析には、すべてのデータを標準化するための広範なデータ統合タスクが組み込まれていました。ラットとイヌの一般的な臨床病理学パラメーターの基準範囲が、肝臓、心臓、腎臓の背景組織病理発生率とともに生成されました。体系的に適用された決定しきい値により、異常と見なされるデータポイントの一貫した再ラベル付け、および最大変化倍率の推定が可能になりました。異常なデータポイントの再ラベル付けは、病理学の用量依存的な増加を識別するベイズモデルを使用して、組織病理学データに対して行われました。この研究の結果により、予測手法の用量反応モデルを構築する際に使用するのと同じ方法論、比率、分布を使用して新たに生成されたデータを分析し、臨床病理所見と同時組織病理所見を関連付ける可能性があります。このペーパーの前半では、データのキュレーションについて説明し、後半では、分析方法と結果について報告します。</p>

Google translation/AEIC trial

the first half of this paper we discuss data curation, in the second half we report on the analytical methods and results.

Research article

[Genetic toxicology *in silico* protocol](#)

Catrin Hasselgren, Ernst Ahlberg, Yumi Akahori, Alexander Amberg, ... Glenn J. Myatt

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104403

Original	Google translation
<p><i>In silico</i> toxicology (IST) approaches to rapidly assess chemical hazard, and usage of such methods is increasing in all applications but especially for regulatory submissions, such as for assessing chemicals under REACH as well as the ICH M7 guideline for drug impurities. There are a number of obstacles to performing an IST assessment, including uncertainty in how such an assessment and associated expert review should be performed or what is fit for purpose, as well as a lack of confidence that the results will be accepted by colleagues, collaborators and regulatory authorities. To address this, a project to develop a series of IST protocols for different hazard endpoints has been initiated and this paper describes the genetic toxicity <i>in silico</i> (GIST) protocol. The protocol outlines a hazard assessment framework including key effects/mechanisms and their relationships to endpoints such as gene mutation and clastogenicity. IST</p>	<p>化学的危険性を迅速に評価するためのインシリコ毒物学(IST)アプローチ、およびそのような方法の使用はすべてのアプリケーションで増加していますが、特に REACH の下での化学物質の評価や薬物不純物に関する ICH M7 ガイドラインなどの規制当局への提出が対象です。IST アセスメントの実行には、そのようなアセスメントおよび関連する専門家によるレビューの実行方法の不確実性や目的に適したものの不確実性、および同僚や共同研究者が結果を受け入れるという自信の欠如など、いくつかの障害があります。および規制当局。これに対処するために、さまざまなハザードエンドポイント用の一連の IST プロトコルを開発するプロジェクトが開始され、このペーパーでは、遺伝毒性 <i>in silico</i> (GIST) プロトコルについて説明します。プロトコルは、主要な効果/メカニズムを含むハザード評価フレームワーク、および遺伝子変異や染色体異常誘発性などのエンドポイントとの関係について概説しています。情報を組み合わせて評価の信頼性を評価するための定義済みのアプローチとともに、これらの影響/メカニズムの評価をサポートする IST モデルとデータがレビューされます。このプロトコルは、複数の業界にわたる毒物学者、計算科学者、規制科学者のコンソーシアムを通じて開発され、インシ</p>

Google translation/AEIC trial

models and data are reviewed that support the assessment of these effects/mechanisms along with defined approaches for combining the information and evaluating the confidence in the assessment. This protocol has been developed through a consortium of toxicologists, computational scientists, and regulatory scientists across several industries to support the implementation and acceptance of <i>in silico</i> approaches.	リコアプローチの実装と受け入れをサポートしています。
--	----------------------------

Research article

[Investigation of number of replicate measurements required to meet cigarette smoke chemistry regulatory requirements measured under Canadian intense smoking conditions](#)

Alison Eldridge, Tatiana Betson, Marcos Vinicius Gama, Graham Errington, Kevin McAdam

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104402

Original	Google translation
There has been increased interest in recent years in regulatory reporting of cigarette smoke toxicants. There is a great deal of diversity in current regulatory standards around the world in terms of the identities of regulated toxicants, and the number of replicate analyses stipulated for their measurement. Furthermore, analytical methods developed collaboratively by several organisations and intended for regulatory analysis generally differ in their recommended replicate numbers to	近年、タバコの煙毒物の規制報告への関心が高まっています。規制されている毒物の識別と、その測定のために規定された反復分析の数に関して、世界中の現在の規制基準には非常に多様性があります。さらに、いくつかの組織によって共同で開発され、規制分析を目的とした分析方法は、一般に、推奨される複製数が規制当局によって規定されているものとは異なります。これらの不整合を考慮して、タバコの煙毒物の規制分析に必要な複製の最も適切な数を調べる演習を行いました。 ドイツのたばこ市場では、1つの時点でのサンプリングが行われ、161のブランドがカナダの激しい喫煙条件を使用して単一の研究所でサンプリングおよび分

Google translation/AEIC trial

<p>those stipulated by regulators. In view of these inconsistencies, we undertook an exercise to examine the most appropriate numbers of replicates required for regulatory analysis of cigarette smoke toxicants.</p> <p>A one-point-in-time sampling exercise was undertaken of the German cigarette market, with 161 brands sampled and analysed in a single laboratory using Canadian Intense smoking conditions. Seven replicate measurements were made for each analyte and product, other than nicotine, CO and nicotine-free dry particulate matter for which eight replicate measurements were made. After confirming the absence of order of analysis effects, a variety of statistical tests (such as group assessment, paired comparisons, linear regression models and ratio analysis) were conducted examining mean values, SDs and CVs to identify the role of numbers of analytical replicates on data quality.</p> <p>The statistical analysis showed no difference in mean values for any of the 18 toxicants irrespective of replicate numbers (between 3 and 7 or 8). The large majority of analytes showed no difference in data variability with replicate number; but some very small differences (much lower than within product variability) were observed for a minority of compounds. Similarly, paired analysis showed no significant differences between mean values</p>	<p>析されました。ニコチン、CO、およびニコチンを含まない乾燥粒子状物質を除いて、各検体および製品について7回の繰り返し測定が行われ、8回の繰り返し測定が行われました。分析効果の順序が存在しないことを確認した後、さまざまな統計テスト(グループ評価、ペア比較、線形回帰モデル、比率分析など)を実施して、平均値、SD、およびCVを調べ、分析反復の数の役割を特定しましたデータ品質。</p> <p>統計分析では、反復数に関係なく(3と7または8の間)、18種類の毒物のいずれについても平均値に違いはありませんでした。分析対象物の大多数は、反復数によるデータの変動性に違いを示しませんでした。しかし、いくつかの非常に小さな違い(製品のばらつき内よりもはるかに低い)が少数の化合物で観察されました。同様に、ペア分析では、少数の非常に低い差異(<5%)を除いて、ほとんどの場合、異なる複製数を使用して得られた平均値の間に有意な差異はありませんでした。線形回帰分析では、3回と7回の繰り返しで得られた値の間に、96~98%(91%のクロトンアルデヒド以外)の相関が示されました。同様に、製品ごとの平均値比分析では、3回と7回の繰り返しで得られた値の間に95%の一貫性が示されました。</p> <p>したがって、たばこの主流の煙毒物排出量を正確に測定するには3回の複製で十分であり、一部の規制管轄区域で規定されている7回の複製を使用しても、精度や精度が向上しないと結論付けます。</p>
---	---

Google translation/AEIC trial

<p>obtained using different replicate numbers in most cases, apart from very low differences (<5%) for a small number. Linear regression analysis showed correlations around 96 to 98% (other than crotonaldehyde at 91%) between values obtained with 3 vs 7 replicates. Similarly, per product mean value ratio analysis showed 95% consistency between values obtained with 3 and 7 replicates.</p> <p>We therefore conclude that three replicates is sufficient for precise determination of cigarette mainstream smoke toxicant emissions, and that use of 7 replicates as stipulated in some regulator jurisdictions does not offer any greater accuracy or precision.</p>	
---	--

Research article

[Use of social media to establish vapers puffing behaviour: Findings and implications for laboratory evaluation of e-cigarette emissions](#)

Kevin McAdam, Anna Warrington, Alice Hughes, David Adams, ... Christopher Proctor

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 107: Article 104423

Original	Google translation
<p>The recent growth in e-cigarette use has presented many challenges to Public Health research, including understanding the potential for e-cigarettes to generate toxic aerosol constituents during use. Recent research has established that the way e-cigarettes are puffed influences the magnitude of emissions from these devices, with puff</p>	<p>電子タバコの使用における最近の成長は、電子タバコが使用中に有毒なエアロゾル成分を生成する可能性を理解することを含む、公衆衛生の研究に多くの課題を提示しました。最近の研究により、電子タバコの膨らみ方がこれらのデバイスからの排出量に影響を与えることが確認されており、膨らみ期間が主要な推進力です。ラボ全体でテストアプローチを調和させるために、標準化されたパフイングマシン法が開発されていますが、成功には、実際のパフイング動作</p>

Google translation/AEIC trial

<p>duration the dominant driving force. Standardised puffing machine methods are being developed to harmonise testing approaches across laboratories, but critical to their success is the degree with which they accurately reflect vapers real-world puffing behaviours (topography). Relatively limited data is available examining the way vapers puff, with significant inconsistencies between studies. Here we report the creation and analysis of a large database of public-domain vaping videos to establish e-cigarettes puffing behaviour in near natural settings.</p> <p>Over 300 videos containing 1200 puffing events from 252 vapers were obtained from social media sources, divided approximately equally amongst cigalike, Ego and Advanced Personal Vapouriser (“APV”, also referred to as “boxmod”) types of e-cigarettes. Analysis showed that similar mean puff durations were found for all three categories of vaping devices. This includes direct-to-lung as well as mouth-to-lung puffing behaviours. A 3 s puff duration, as used in the recently published ISO puffing standard ISO 20,768:2018, appears appropriate for average behaviours. However, the wide diversity of puffing durations observed amongst vapers means it may be challenging to identify a simple yet comprehensively representative single machine-puffing regimen for laboratory studies. A puff</p>	<p>(地形)を正確に反映する度合いが重要です。比較的限制されたデータが、研究間の有意な不一致を伴う、vapers puff の方法を調べて入手できます。ここでは、パブリックドメインの vaping ビデオの大規模なデータベースの作成と分析を報告し、ほぼ自然な環境での電子タバコの吸煙動作を確立します。</p> <p>ソーシャルメディアソースから、252 ペーパーから 1200 パフイベントを含む 300 以上のビデオが取得され、cigalike、Ego および Advanced Personal Vapouriser (「APV」、「boxmod」とも呼ばれる)タイプの電子タバコの間でほぼ均等に分割されました。分析の結果、vaping デバイスの 3 つのカテゴリすべてで、同様の平均パフ時間が見られました。これには、直接肺から口肺への吹出行動が含まれます。最近公開された ISO パフ規格 ISO 20,768:2018 で使用されている 3 秒間のパフ持続時間は、平均的な動作に適しているようです。ただし、vapers 間で観測されたパフ期間の多様性は、実験室での研究のために単純であるが包括的に代表的な単一マシンのパフ養生法を特定するのが難しいことを意味します。約 5.6 秒のパフ持続時間は、ペーパー間の 95 パーセンタイルのパフ動作を表すようであり、さらに強力なパフ体制を求める科学者および規制当局にとって適切な選択かもしれません。エアロゾルへの暴露への影響を考慮する必要がある、一連の新しい行動パターンが確認されています。</p> <p>vapers のパブリックドメインのビデオレコードは、実際の使用動作に関する貴重でアクセス可能な洞察を提供します。これは無料で入手でき、常に新しい資料で更新されているため、実際の蒸気の挙動を理解しようとする科学者に貴重なりソースを提供します。</p>
--	---

Google translation/AEIC trial

<p>duration of around 5.6 s appears to represent 95th percentile puffing behaviours amongst vapers and may be an appropriate choice for scientists and regulators seeking an additional more intense puffing regime. A range of new behavioural patterns have been identified whose impact on aerosol exposure need to be considered.</p> <p>Public-domain video records of vapers provides valuable and accessible insights into real-world use behaviours. It is freely available, and constantly updated with new material, and therefore provides a valuable resource for scientists seeking to understand real-world vaping behaviours.</p>	
--	--