

Google translation/AEIC trial

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 108 (2019)2

[Editorial Board](#)

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104494

Original	Google translation

Subscription Articles

Commentary

[Opinion of the Scientific Committee on Consumer safety \(SCCS\) – Opinion on the safety of cosmetic ingredient salicylic acid \(CAS 69-72-7\)](#)

SCCS, Eirini Panteri, Ulrike Bernauer, Laurent Bodin, ... W. Uter

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104376

Original	Google translation

Regular Articles

[Determination of offspring NOAEL for zeta-cypermethrin using internal exposure data from rat developmental neurotoxicity studies](#)

Zhiwei Liu, Appavu Chandrasekaran, John M Becker

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104425

Original	Google translation
Developmental neurotoxicity (DNT) studies via dietary method of administration have been conducted for zeta-cypermethrin, a pyrethroid insecticide. The objectives of the current study were to determine the toxicokinetics (TK) of zeta-cypermethrin	ピレスロイド系殺虫剤であるゼータ-シペルメトリンについて、食事による投与方法による発達神経毒性 (DNT) の研究が行われました。現在の研究の目的は、強制経口投与後の生後日 (PND) 11、21 および 90 ラットにおけるゼータ-シペルメトリンのトキシコキネティクス (TK) を決定し、DNT および TK 研究からの内部暴露データを使用して子孫の NOAEL を計算す

Google translation/AEIC trial

in postnatal day (PND) 11, 21 and 90 rats after gavage doses and use the internal exposure data from the DNT and TK studies to calculate an offspring NOAEL in mg/kg/day during lactation. The DNT studies showed that zeta-cypermethrin is not a developmental neurotoxicant. The NOAEL for maternal and offspring was determined to be 125 ppm (9.0 and 21.4 mg/kg/day for dams during gestation and lactation, respectively), based on systemic toxicity of reductions in maternal body weight, body weight gains and food consumption and offspring body weight at 300 ppm (LOAEL). The TK data from the gavage study showed that dose normalized C_{max} and AUC is approximately 3-fold and 2-fold higher in PND 11 and 21 than those in PND 90 rats. By using the mean maternal/offspring plasma concentrations (535/245 ng/mL) during lactation day LD/PND 5–21 from the range-finding DNT studies, a conservative 3.1X relative TK factor (exposure ratio from the gavage study) and equation $3.1 \times 535/21.4 = 245/x$, the offspring NOAEL of 125 ppm was calculated to be 3.2 mg/kg/day during lactation. The offspring NOAEL based on internal exposure data from DNT studies and TK data after gavage doses is considered conservative for risk assessment for all human populations including infants and children for zeta-cypermethrin.

ることでした授乳中の mg / kg / 日で。DNT の研究は、ゼータ-シベルメトリンは発達神経毒性物質ではないことを示しました。母体および子孫の NOAEL は、母体の体重、体重増加、摂食量および子孫の減少の全身毒性に基づいて、125 ppm (妊娠中および授乳中のダムではそれぞれ 9.0 および 21.4 mg / kg / 日) と決定されました 300 ppm (LOAEL) での体重。強制飼養試験の TK データは、PND 11 と 21 の線量正規化 C_{max} と AUC が PND 90 ラットよりも約 3 倍と 2 倍高いことを示しました。授乳日の LD / PND 5–21 における、母体/子孫の平均血漿中濃度 (535/245 ng / mL) を使用して、レンジファインディング DNT 研究から、保守的な 3.1X 相対 TK 係数 (強制経口投与研究からの暴露比率) および式 $3.1 \times 535 / 21.4 = 245 / x$ 、125 ppm の子孫の NOAEL は、授乳中 3.2 mg / kg / 日と計算されました。強制経口投与後の DNT 研究からの内部被ばくデータと TK データに基づく子孫 NOAEL は、ゼータ-シベルメトリンの乳児と子供を含むすべての人間集団のリスク評価では控えめと見なされています。

Google translation/AEIC trial

Research article

[Percutaneous penetration of drugs applied in transdermal delivery systems: an *in vivo* based approach for evaluating computer generated penetration models](#)

Anne J. Keurentjes, Howard I. Maibach

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104428

Original	Google translation
<p>Human skin is a viable pathway for administration of therapeutics. Transdermal delivery systems (TDS) have been approved by the US-FDA since 1981. To enable the risk assessment of dermal exposure, predictive mathematical models are used. In this work the accuracy of predicted flux of the models is compared to experimental human <i>in vivo</i> data of drugs applied in US-FDA approved TDS. A database of pharmacokinetic data of drugs applied in TDS was used and updated. Three mathematical models (QSAR) were used to calculate predicted fluxes, and compared to the human <i>in vivo</i> data. For more than half of the drugs applied in TDS, the predicted flux by the mathematical models was an underestimation compared to the flux calculated with the experimental <i>in vivo</i> data. The flux was over- or underestimated by a factor 10–100. All mathematical models were significantly correlated with the experimental <i>in vivo</i> data. The process of percutaneous penetration has several influencing</p>	<p>人間の皮膚は、治療薬を投与するための実行可能な経路です。経皮デリバリーシステム(TDS)は、1981年以來、米国FDAによって承認されています。皮膚暴露のリスク評価を可能にするために、予測数学モデルが使用されます。この作業では、モデルの予測フラックスの精度が、US-FDA承認のTDSで適用された薬物の実験的な人間の<i>in vivo</i>データと比較されます。TDSに適用された薬物の薬物動態データのデータベースが使用され、更新されました。3つの数学モデル(QSAR)を使用して、予測された流束を計算し、人間の<i>in vivo</i>データと比較しました。TDSに適用された薬物の半分以上では、数学モデルによる予測フラックスは、実験的な<i>in vivo</i>データで計算されたフラックスと比較して過小評価でした。フラックスは、係数10~100で過大または過小評価されました。すべての数学モデルは、実験的な<i>in vivo</i>データと有意に相関していました。経皮浸透のプロセスにはいくつかの影響因子があり、TDSはこれらの因子のいくつかを最小限に抑えます。制限について説明します。透過係数の検証と標準化に焦点を当てたさらなる研究が必要です。この研究は、数学的モデルの適切な使用法と制限を改善するための刺激を与えるはずの観察結果を提供します。</p>

Google translation/AEIC trial

factors, TDS minimize some of these factors. Limitations are discussed. Further research is needed, with a focus on validation and standardization of the permeability coefficient. This work offers observations that should give a stimulus for refinement on the appropriate usage and limitations of mathematical models.	
---	--

Research article

[Towards quantitative read across: Prediction of Ames mutagenicity in a large database](#)

Romualdo Benigni

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104434

Original	Google translation
<i>In silico</i> chemical safety assessment can support the evaluation of hazard and risk following potential exposure to a substance, thus stimulating an increased interest for the use of Structure-Activity based approaches by regulatory authorities, particularly QSAR and Read Across. Whereas the longer history of QSAR led to recognize the crucial requirements for predictivity, there are still challenges faced by adopting Read Across to a larger extent in a regulatory setting, namely standardization and objective criteria. In previous research, suitable conditions for applying Read Across to the prediction of the Ames mutagenicity of metabolites and degradation products of pesticides were established: a standardized similarity	インシリコの化学的安全性評価は、物質への潜在的な暴露後の危険とリスクの評価をサポートし、規制当局、特に QSAR とリードアクロスによる構造活性ベースのアプローチの使用に対する関心の高まりを刺激します。QSAR の長い歴史が予測性の重要な要件の認識につながった一方で、規制の設定、つまり標準化と客観的な基準で Read Across をより広範囲に採用することで直面する課題がまだあります。以前の研究では、農薬の代謝産物と分解生成物の Ames 変異原性の予測に Read Across を適用するための適切な条件が確立されました。基本的な分子特性と構造類似性に同時に基づく標準化された類似性基準が、多くのケーススタディに正常に適用されました。ここでは、調査がキュレーションされた Ames 変異原性結果の大規模データベースに拡張されます。類似性基準を適用できる約 2,000 の化学物質について、Read Across の予測性は高かった: 特異度 0.72、感度 0.90、精度 0.85。これは、Ames テストのアッセイ内変動性や、QSAR モデルの予測性に匹敵します。

Google translation/AEIC trial

criterion based simultaneously on basic molecular properties and Structural Similarity was successfully applied to a number of case studies. Here the investigation is extended to a large database of curated Ames mutagenicity results. For around 2,000 chemicals for which the similarity criterion was applicable, the predictivity of Read Across was high: specificity 0.72, sensitivity 0.90, accuracy 0.85. This compares favourably with the Ames test intra-assay variability, and with the predictivity of QSAR models. The need for standardization and rigorous validation of Read Across is emphasized.	Read Across の標準化と厳密な検証の必要性が強調されています。
--	--------------------------------------

Research article

[Comparative pharmacokinetic and biodistribution study of two distinct squalene-containing oil-in-water emulsion adjuvants in H5N1 influenza vaccines](#)

Million A. Tegenge, Linda S. Von Tungeln, Steven A. Anderson, Robert J. Mitkus, ...
Frederick A. Beland

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104436

Original	Google translation
Background In recent years, there has been great interest from academia, industry and government scientists for an increased understanding of the mode of action of vaccine adjuvants to characterize the safety and efficacy of vaccines. In this context, pharmacokinetic (PK) and biodistribution studies are useful for quantifying the concentration of vaccine	バックグラウンド 近年、ワクチンの安全性と有効性を特徴付けるワクチンアジュバントの作用機序の理解を深めることについて、学界、産業界、政府の科学者から大きな関心が寄せられています。このコンテキストでは、薬物動態 (PK) と生体内分布の研究は、機構的または毒物学的に関連する標的組織におけるワクチンアジュバントの濃度を定量化するのに役立ちます。 方法

Google translation/AEIC trial

<p>adjuvants in mechanistically or toxicologically relevant target tissues.</p> <p>Methods</p> <p>In this study, we conducted a comparative analysis of the PK and biodistribution profile of radiolabeled squalene for up to 336 h (14 days) after intramuscular injection of mice with adjuvanted H5N1 influenza vaccines. The evaluated adjuvants included an experimental-grade squalene-in-water (SQ/W) emulsion (AddaVax®) and an adjuvant system (AS03®) that contained squalene and α-tocopherol in the oil phase of the emulsion.</p> <p>Results</p> <p>The half-life of the initial exponential decay from quadriceps muscle was 1.5 h for AS03 versus 12.9 h for AddaVax. At early time points (1–6 h), there was about a 10-fold higher concentration of labeled squalene in draining lymph nodes following AS03 injection compared to AddaVax. The area-under-concentration curve up to 336 h ($AUC_{0-336hr}$) and peak concentration of squalene in spleen (immune organ) was about 1.7-fold higher following injection of AS03 than AddaVax. The peak systemic tissue concentration of squalene from the two adjuvants, with or without antigen, remained below 1% of injected dose for toxicologically relevant target tissues, such as spinal cord, brain, and kidney. The pharmacokinetics of AS03 was unaffected by the presence of H5N1</p>	<p>この研究では、アジュバント添加 H5N1 インフルエンザワクチンをマウスに筋肉内注射した後、最大 336 時間(14 日間)の放射性標識スクアレンの PK および体内分布プロファイルの比較分析を行いました。評価されたアジュバントには、実験グレードの水中スクアレン (SQ / W) エマルジョン (AddaVax®) と、エマルジョンの油相にスクアレンと α-トコフェロールを含むアジュバントシステム (AS03®) が含まれていました。</p> <p>結果</p> <p>大腿四頭筋からの最初の指数関数的減衰の半減期は、AS03 では 1.5 時間、AddaVax では 12.9 時間でした。初期の時点(1~6 時間)では、AddaVax と比較して、AS03 注射後のリンパ節の排出では、標識されたスクアレンの濃度が約 10 倍高かった。脾臓(免疫器官)における 336 時間(AUC0-336 時間)までの濃度下面積曲線とスクアレンのピーク濃度は、AS03 の注射後、AddaVax よりも約 1.7 倍高かった。抗原の有無にかかわらず、2 つのアジュバントからのスクアレンの全身組織のピーク濃度は、脊髄、脳、腎臓などの毒物学的に関連する標的組織に対して、注入された用量の 1%未満のままでした。AS03 の薬物動態は、H5N1 抗原の存在による影響を受けませんでした。</p> <p>結論</p> <p>この研究は、従来の SQ / W 乳液アジュバントと比較して、マウスの大腿四頭筋から AS03 が急速に減少し、局所リンパ節などの機械的に関連する組織への移行が増加することを示しています。潜在的な毒物学的標的組織への全身組織暴露は非常に低かった。</p>
---	---

Google translation/AEIC trial

<p>antigen.</p> <p>Conclusions</p> <p>This study demonstrates a rapid decline of AS03 from the quadriceps muscles of mice as compared to conventional SQ/W emulsion adjuvant, with an increased transfer to mechanistically relevant tissues such as local lymph nodes. Systemic tissue exposure to potential toxicological target tissues was very low.</p>	
--	--

Research article

[Nonclinical safety assessment of PF614: A novel TAAP prodrug of oxycodone for chronic pain indication](#)

P.S. Joshi, N. Sanakkayala, L. Kirkpatrick, P.S. Terse

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104433

Original	Google translation
<p>PF614, a novel trypsin activated abuse protection (TAAP) prodrug of oxycodone, is being studied as chronic pain analgesic with extended release and abuse resistant properties. A series of nonclinical safety studies were conducted to support PF614 introduction to clinical trials. Ames assays (PF614 and its metabolites), comet assay (PF614 ≤ 50 mg/kg/day oral gavage in rats) and micronucleus assay (PF614 ≤ 175 mg/kg/day oral gavage in rats) were negative. hERG assay IC₅₀ for PF614 was ≥300 μM. PF614 (0.1 and 10 μM) showed a low permeability in Caco-2 cells (≤1.17 x 10⁻⁶ cm/s) and was not a P-gp or BCRP substrate or inhibitor. The mean</p>	<p>オキシコドンの新規トリプシン活性化乱用防止 (TAAP) プロドラッグである PF614 は、徐放性および乱用耐性のある慢性疼痛鎮痛剤として研究されています。臨床試験への PF614 の導入をサポートするために、一連の非臨床安全性試験が実施されました。エイムスアッセイ (PF614 およびその代謝物)、コメットアッセイ (PF614 ≤ 50 mg / kg / day 経口強制経口投与) および小核アッセイ (PF614 ≤ 175 mg / kg / day 経口強制経口投与) は陰性でした。PF614 の hERG アッセイ IC₅₀ は ≥300 μM でした。PF614 (0.1 および 10 M) は、Caco-2 細胞で低い透過性 (≤1.17 x 10⁻⁶ cm / s) を示し、P-gp または BCRP 基質または阻害剤ではありませんでした。血漿中のすべての濃度のうち、結合していない PF614 の平均パーセントは、それぞれ、ラット、イヌ、およびヒトで 91.2 ~ 98.4、79.4 ~ 100、および 52.9 ~ 79.9% の範囲でした。また、PF614 はラット、イヌ、およびヒト肝細胞で</p>

Google translation/AEIC trial

<p>percent unbound PF614 among all concentrations in plasma ranged from 91.2 to 98.4, 79.4 to 100, and 52.9-79.9% in rat, dog, and human, respectively. Also, PF614 was metabolically stable in rat, dog, and human hepatocytes with no metabolites identified. Safety pharmacology study in dog indicated moderately lower heart rate at ≥ 2 mg/kg oral gavage doses. Toxicity studies of PF614 in rat and dog with daily oral doses of 25 and 18 mg/kg, respectively, for 14 Days were well tolerated with favorable safety profile supporting its further clinical evaluation.</p>	<p>代謝的に安定しており、代謝産物は確認されていません。犬の安全性薬理試験では、2.5 mg / kg 以上の強制経口投与で心拍数が中程度に低下したことが示されました。ラットおよびイヌにおける PF614 の毒性試験は、それぞれ 25 および 18mg / kg の毎日の経口投与で、14 日間、良好な忍容性を示し、そのさらなる臨床評価を裏付ける良好な安全性プロファイルが得られました。</p>
---	--

Research article

[Reproductive and developmental toxicity screening of polyhexamethylene guanidine phosphate by oral gavage in rats](#)

Jinsoo Lee, Ji-Seong Jeong, Sang Yun Kim, Wan-Jung Im, ... Wook-Joon Yu

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104440

Original	Google translation
<p>Polyhexamethylene guanidine phosphate (PHMG-P) has effective antimicrobial activity against various microorganisms and has been widely used as a biocide in commercial products. However, its use as a humidifier disinfectant has provoked fatal idiopathic lung disease in South Korea, especially in pregnant or postpartum women and their young children. PHMG-P-related toxicological studies of reproduction and development in experimental animals have not been</p>	<p>ポリヘキサメチレンジアジンリン酸 (PHMG-P) は、さまざまな微生物に対して効果的な抗菌活性があり、製品の殺生物剤として広く使用されています。ただし、加湿剤消毒剤としての使用は、韓国、特に妊娠中または産後の女性とその幼児において致命的な特発性肺疾患を引き起こしています。実験動物における生殖および発達の PHMG-P 関連の毒性学的研究は確認されていないため、その毒性学的特性を評価することにより、PHMG-P への初期経口曝露の潜在的影響を調査した。PHMG-P は、交配前、交配、妊娠および泌乳初期の期間中、Sprague-Dawley ラットに 0、13、40、および 120 mg / kg の用量レベルで強制</p>

Google translation/AEIC trial

identified, and thus, we investigated the potential effects of early-stage oral exposure to PHMG-P by assessing its toxicological properties. PHMG-P was repeatedly administered by oral gavage at dose levels of 0, 13, 40 and 120 mg/kg to Sprague-Dawley rats during the pre-mating, mating, gestation and early lactation periods, and then general systemic and reproductive/developmental toxicities were investigated. At 120 mg/kg, PHMG-P-related toxicities including subdued behavior, thin appearance, decreased body weight, decreased food consumption and decreased F1 pup body weight were observed. Based on the results of this study, the no-observed-adverse-effect levels (NOAELs) of PHMG-P for both general systemic effects and development are considered to be 40 mg/kg/day.	経口投与され、その後、全身および生殖/発生毒性を調査した。120 mg / kg で、PHMG-P 関連の毒性が抑制された行動、薄い外観、体重の減少、摂食量の減少、F1 子犬の体重の減少などが観察されました。この研究の結果に基づいて、PHMG-P の観察された有害作用レベル (NOAELs) は、一般的な全身作用と発達の両方で 40 mg / kg / 日と見なされます。
--	---

Research article

[Safety Evaluation of PQ Birch Allergy Immunotherapy to Support Product Development](#)

Paul Baldrick, James W. Hutchings, Matthew D. Heath, Murray A. Skinner

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104441

Original	Google translation
PQ Birch represents an allergen-specific immunotherapy for the treatment of birch pollinosis. It consists of native birch pollen extract chemically modified with glutaldehyde adsorbed to L-tyrosine in its microcrystalline form with addition	PQ バーチは、バーチ花粉症の治療のためのアレルゲン固有の免疫療法を表します。これは、L-チロシンに微結晶形態で吸着したグルトアルデヒドで化学修飾された天然の白樺花粉抽出物で、アジュバントのモノホスホリルリピド A (MPL®) が追加されています。非臨床安全性試験戦略は、現在の法律および規制情

Google translation/AEIC trial

<p>of the adjuvant Monophosphoryl Lipid A (MPL®). A nonclinical safety testing strategy was designed based upon interpretation of current legislation and regulatory intelligence and comprised genotoxicity studies (bacterial reverse mutation and Chinese hamster ovary micronucleus assays), a rat repeat dose toxicology study and a rabbit local tolerance study. No safety findings of concern were found. Thus, no evidence of genotoxicity was found. Relatively minor, immunostimulatory effects were seen following repeated subcutaneous dosing (once every 2 weeks for 13 weeks) as reversible increased white cell count (notably neutrophils), increased globulin level (resulting in decreased albumin/globulin [A/G] ratio) and increased fibrinogen, as well as minor dose site reaction in the form of inflammatory cell infiltrate. These findings are likely due to the immunostimulatory nature of MPL® and/or the presence of L-tyrosine within the adjuvanted vaccine. Similar dose site inflammatory changes to the injected formulation were also noted in the rabbit local tolerance study.</p>	<p>報の解釈に基づいて設計され、遺伝毒性試験(細菌の復帰突然変異およびチャイニーズハムスター卵巣小核試験)、ラット反復投与毒性試験、およびウサギ局所耐性試験で構成されました。懸念される安全性の所見は見つかりませんでした。したがって、遺伝毒性の証拠は見出されなかった。比較的少量の免疫刺激効果が、皮下投与の繰り返し(13週間に2週間に1回)後に見られ、可逆的な白血球数(特に好中球)の増加、グロブリンレベルの増加(アルブミン/グロブリン[A/G]比の減少)、および増加フィブリノーゲンだけでなく、炎症細胞浸潤の形で少量の投与部位反応。これらの所見は、MPL®の免疫刺激性および/またはアジュバント添加ワクチン内のL-チロシンの存在が原因である可能性があります。注射された製剤と同様の投与部位の炎症性変化は、ウサギの局所耐性研究でも認められた。</p>
--	---

[Acute and sub-acute oral toxicity studies of standardized extract of *Nasturtium officinale* in Wistar rats](#)

M. Clemente, M.D. Miguel, K.B. Felipe, C. Gribner, ... O.G. Miguel

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104443

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p><i>Nasturtium officinale</i> (watercress) is a perennial dicotyledonous plant, rich in vitamins, minerals and chemical compounds. The leaves of this plant, which contain glucosinolate, are used for its diuretic and hypoglycemic effects. The purpose of the study was to investigate the safety of the standardized extract of <i>Nasturtium officinale</i> (SENO) with phenylethyl glucosinolate 5.0 mg/ml⁻¹, using acute and sub-acute oral dosage in Wistar rats. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) analyzed the chemical composition, from aerial parts of watercress. In the acute toxicity study, dose estimated was LD₅₀ in the range of 2000–5000 mg/kg, signs of mortality and toxicity on female rats were observed for 14 days, after single doses of 2000 and 5000 mg/kg. In the sub-acute study, female and male rats, age 10 weeks, were supplemented at doses of 250, 500 and 1000 mg/kg for 28 days. On the 29th day, rats were fasted, anesthetized, euthanized, then their blood used for hematological and biochemical evaluation. No significant changes in general behavior were reported regarding the acute study, while the sub-acute study demonstrated no toxicity of the hematopoietic and biochemical systems. The results showed that SENO at dosage up to 5000 mg/kg in acute study was safe, and NOAEL (no-</p>	<p>キンレンカ(クレソン)は、多年生双子葉植物で、ビタミン、ミネラル、化学物質が豊富です。この植物の葉は、グルコシノレートを含み、利尿作用と血糖降下作用のために使用されます。この研究の目的は、Wistar ラットの急性および亜急性経口投与量を使用して、フェニルエチルグルコシノレート 5.0 mg / ml-1 を含むナスタチウムオフィシナール(SENO)の標準化された抽出物の安全性を調査することでした。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)はクレソンの地上部からの化学組成を分析しました。急性毒性試験では、推定用量は LD50 が 2000–5000mg / kg の範囲であり、死亡率と雌ラットの毒性の兆候が 2000 および 5000mg / kg の単回投与後 14 日間観察された。亜急性試験では、10 週齢の雌ラットと雄ラットに、250、500、1000 mg / kg の用量で 28 日間補充した。29 日目に、ラットを絶食させ、麻酔をかけ、安楽死させ、血液を血液学的および生化学的評価に使用した。急性試験に関しては、一般的な行動に有意な変化は報告されなかったが、亜急性試験では、造血系および生化学系の毒性は示されなかった。結果は、急性試験で 5000mg / kg までの用量の SENO が安全であり、亜急性での NOAEL(観察された副作用レベル)が 1000mg / kg までであったことを示しました。</p>

Google translation/AEIC trial

observed-adverse-effect levels) in the sub-acute, was up to 1000 mg/kg.	
---	--

Research article

[Data derived Extrapolation Factors for developmental toxicity: A preliminary research case study with perfluorooctanoate \(PFOA\)](#)

Michael L. Dourson, Bernard Gadagbui, Chijioke Onyema, Patricia M. McGinnis, Raymond G. York

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104446

Original	Google translation
Guidelines of the United States Environmental Protection Agency (EPA, 1991) and the International Programme on Chemical Safety (IPCS, 2005) suggest two different default positions for dosimetric extrapolation from experimental animals to humans when the dosimetry of the critical effect is not known. The default position of EPA (1991) for developmental toxicity is to use peak concentration (or Cmax) for this dosimetric extrapolation. In contrast, IPCS (2005, page 39) states its default position for dosimetric choice in the absence of data is to use the area under the curve (or AUC). The choice of the appropriate dose metric is important in the development of either a Chemical Specific Adjustment Factor (CSAF) of IPCS (2005) or a Data Derived Extrapolation Factor (DDEF) of EPA (2014). This research shows the derivation of a DDEF for developmental toxicity for perfluorooctanoate (PFOA), a	米国環境保護庁(EPA、1991)と国際化学物質安全プログラム(IPCS、2005)のガイドラインでは、重要な影響の線量測定が不明な場合に、実験動物から人間への線量測定外挿の2つの異なるデフォルトの位置を提案しています。発生毒性に関するEPA(1991)のデフォルトの位置は、この線量測定の外挿にピーク濃度(またはCmax)を使用することです。対照的に、IPCS(2005年、39ページ)は、データがない場合の線量測定選択のデフォルトの位置は、曲線(またはAUC)の下領域を使用することであると述べています。適切な線量測定基準の選択は、IPCS(2005)の化学物質固有調整係数(CSAF)またはEPA(2014)のデータ導出外挿係数(DDEF)のいずれかの開発において重要です。この研究は、現在注目されている化学物質であるペルフルオロオクタノエート(PFOA)の発生毒性に対するDDEFの導出を示しています。ここでは、EPA(2016)によって特定された発生への影響のレビューから適切な線量調整の特定が試みられます。これらの効果の一部はCmaxに関連しているように見えますが、ほとんどは平均濃度またはそのAUCに関連しているようですが、特定の効果の開発の重要な期間中のみです。Elcombe et al.によるフェーズ1の臨床試験でPFOAに36週間まで曝露した後の、新たに利用可能で注意深くモニターしたヒト

Google translation/AEIC trial

chemical of current interest. Here, identification of the appropriate dosimetric adjustment from a review of developmental effects identified by EPA (2016) is attempted. Although some of these effects appear to be related to Cmax, most appear to be related to the average concentration or its AUC, but only during the critical period of development for a particular effect. A comparison was made of kinetic data from PFOA exposure in mice with newly available and carefully monitored kinetic data in humans after up to 36 weeks of PFOA exposure in a phase 1 clinical trial by Elcombe et al. (2013). Using the average concentration during the various exposure windows of concern, the DDEF for PFOA was determined to be 1.3 or 14. These values are significantly different than comparable extrapolations by several other authorities based on differences in PFOA half-life among species. Although current population exposures to PFOA are generally much lower than both the experimental animal data and the clinical human study, the development of these DDEFs is consistent with current guidelines of both EPA (2014) and IPCS (2005).

の動態データと、マウスの PFOA 暴露の動態データを比較しました。(2013)。関心のあるさまざまな曝露期間中の平均濃度を使用して、PFOA の DDEF は 1.3 または 14 であると決定されました。これらの値は、種間の PFOA 半減期の違いに基づいて、他のいくつかの当局による同等の推定値と大幅に異なります。現在の PFOA への暴露量は一般に実験動物データと臨床ヒト研究の両方よりもはるかに低いですが、これらの DDEF の開発は EPA(2014)と IPCS (2005)の両方の現在のガイドラインと一致しています。

Research article

[Dissipation rates and residue levels of diflubenzuron and difenoconazole on peaches and dietary risk assessment](#)

Maofeng Dong, Lin Ma, Xiuping Zhan, Jianbo Chen, ... Li Zhao

Google translation/AEIC trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104447

Original	Google translation
<p>The dissipation kinetics, residue levels, and potential risks of diflubenzuron and difenoconazole on peaches were investigated under open field conditions. Two years of field trials were carried out in Shanghai, China, and the half-lives of diflubenzuron and difenoconazole on peaches ranged from 4.4 to 25d. Their terminal residue concentrations on peaches were 0.022–5.7 mg/kg after three of the tested sampling intervals. Based on the maximum residue levels (MRLs) of difenoconazole on peaches, a preharvest interval (PHI) of 14 d was proposed. A PHI of 10 d was proposed for diflubenzuron after a dietary safety assessment. During the safety assessment, the hazard quotient (HQ) and risk quotient (RQ) on peaches were determined. The results showed that the HQs (3.6–8.3%) and RQs(51–55%) of diflubenzuron were acceptable, proving that diflubenzuron poses no potential health risks. For difenoconazole, the HQs (0.027–0.071%) were satisfactory, but the RQs (115–116%) exceeded 100%, which indicated potential risk.</p>	<p>モモに対するジフルベンズロンとジフェノコナゾールの消散速度、残留レベル、および潜在的なリスクを、オープンフィールド条件下で調査しました。中国の上海で2年間の野外試験が行われ、桃のジフルベンズロンとジフェノコナゾールの半減期は4.4～25日でした。モモのそれらの最終残留濃度は、テストされた3つのサンプリング間隔の後、0.022–5.7 mg / kg でした。モモのジフェノコナゾールの最大残留レベル(MRL)に基づいて、収穫前の間隔(PHI)は14 dと提案されました。食事の安全性評価の結果、ジフルベンズロンの PHI は10 dと提案されました。安全性評価中に、モモのハザード指数(HQ)とリスク指数(RQ)が決定されました。結果は、ジフルベンズロンの HQ (3.6～8.3%)および RQ (51～55%)が許容範囲内であることを示し、ジフルベンズロンが潜在的な健康リスクをもたらさないことを証明しました。ジフェノコナゾールでは、HQ (0.027～0.071%)は満足のいくものでしたが、RQ (115～116%)は100%を超えており、これは潜在的なリスクを示しています。</p>

Research article

[Characterization of *in vitro* Mrp2 transporter model based on intestinal organoids](#)

Lei Zhang, Chenmeizi Liang, Peipei Xu, Mingyao Liu, ... Xin Wang

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104449

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>Multidrug resistance associated protein 2 (MRP2) is an important efflux transporter involved in clinical drug disposition and drug-drug interactions. The study of MRP2-mediated drug transport has become an integral part of drug discovery and development. In particular, screening of specific MRP2 inhibitors will help overcome the multidrug resistance in cancer. In this report, a new method for rapid and sensitive detection of Mrp2 function was established via using mouse small intestinal organoids. Firstly, small intestinal crypts isolated from mouse intestine were induced by Noggin, R-spondin1 and EGF to develop three-dimensional (3D) organoids. Secondly, the 3D organoids were characterized by the physical and physiological structure of Mrp2-mediated drug transport. Finally, Mrp2 fluorescent substrate 5(6)-carboxyl- 2', 7'-dichlorofluorescein (CDF) and its inhibitor MK-571 and probenecid were used to demonstrate Mrp2-mediated CDF transport in 3D organoids. The results showed that the small intestinal organoids have a physiological structure for Mrp2-mediated compound transport. Moreover, MK-571 and probenecid, inhibitors of MRP2, significantly decreased the accumulation of CDF in 3D organoids. In summary, a novel intestinal organoid</p>	<p>多剤耐性関連タンパク質 2(MRP2)は、臨床薬物動態および薬物間相互作用に關与する重要な排出トランスポーターです。MRP2 を介した薬物輸送の研究は、薬物の発見と開発に不可欠な部分となっています。特に、特定の MRP2 阻害剤のスクリーニングは、がんにおける多剤耐性の克服に役立ちます。このレポートでは、マウスの小腸オルガノイドを使用して、Mrp2 機能を迅速かつ高感度に検出する新しい方法が確立されました。最初に、マウスの腸から分離された小腸陰窩は、Noggin、R-spondin1、および EGF によって誘導され、3 次元(3D)オルガノイドが発生しました。第二に、3D オルガノイドは Mrp2 を介した薬物輸送の物理的および生理学的構造によって特徴付けられました。最後に、Mrp2 蛍光基質 5(6)-カルボキシル-2', 7'-ジクロロフルオレセイン(CDF)およびその阻害剤 MK-571 およびプロベネシドを使用して、3D オルガノイドにおける Mrp2 を介した CDF 輸送を実証しました。結果は、小腸オルガノイドが Mrp2 を介した化合物輸送のための生理学的構造を持っていることを示しました。さらに、MK-571 とプロベネシド、MRP2 の阻害剤は、3D オルガノイドにおける CDF の蓄積を大幅に減少させました。要約すると、新しい腸オルガノイドモデルは、Mrp2 を介した薬物輸送の迅速かつ効果的な研究のために成功裏に確立されました。</p>

Google translation/AEIC trial

model has been successfully established for the rapid and effective study of Mrp2-mediated drug transport.	
--	--

Research article

[Investigation of quality review issues and the association with application characteristics for new drug applications in first-cycle reviews](#)

Jhih-Siang Liou, Lin-Chau Chang

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104448

Original	Google translation
Quality, essential in the drug development and approval process, was demonstrated to be a major reason leading to multiple reviews for New Drug Applications (NDAs) submitted to the United States Food and Drug Administration (USFDA). The present study aimed at systematically investigating quality deficiencies described in the first-cycle NDA reviews of the approved drug products to identify the types of concerns and the association between the occurrence of quality deficiencies and the characteristics of the NDAs. Publicly available review documents of NDAs approved by the USFDA between January 1, 2009 and August 31, 2018 were retrieved from the Drugs@FDA database. Issues frequently observed included those related to pharmaceutical development, control of drug product, stability of drug product, and facility/Good Manufacturing Practice. NDAs involving more resources	医薬品開発および承認プロセスに不可欠な品質は、米国食品医薬品局 (USFDA) に提出された新薬申請 (NDA) の複数のレビューにつながる主要な理由であることが実証されました。本研究は、承認された医薬品の第 1 サイクル NDA レビューに記載されている品質不足を体系的に調査し、懸念の種類と品質不足の発生と NDA の特性との関連を特定することを目的としています。2009 年 1 月 1 日から 2018 年 8 月 31 日の間に USFDA によって承認された NDA の公に利用可能なレビュードキュメントは、Drugs @ FDA データベースから取得されました。頻繁に観察された問題には、医薬品の開発、医薬品の管理、医薬品の安定性、および施設/優良製造実務に関する問題が含まれていました。新しい分子エンティティなどのより多くのリソースとより高い優先度を含む NDA、連邦食品医薬品化粧品法のセクション 505(b)(1) に基づいて提出された NDA、優先審査ステータス、「迅速な承認」が付与された Investigational New フェーズ 2 の会議が終了した医薬品の申請は、品質不足の頻度が低いことに関連していることが判明しました。医薬品の安全で効果的な使用を確実にし、医薬品承認プロセスを促進するために、品質面への注意を高めることが強く推奨されます。

Google translation/AEIC trial

and higher priority, such as new molecular entities, NDAs submitted under section 505(b)(1) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, with priority review status, granted 'accelerated approval', with Investigational New Drug applications, with end-of-phase 2 meeting(s), were found to be associated with lower frequencies of quality deficiencies. Increased attention to quality aspects would be highly recommended to ensure the safe and efficacious use of drugs and to facilitate the drug approval process.	
---	--

Research article

[Consumer safety evaluation of pyraclostrobin residues in strawberry using liquid chromatography tandem mass spectrometry \(LC-MS/MS\): An Egyptian profile](#)

Farag Malhat, El-Sayed Saber, Shokr Abd Elsalam Shokr, Mohamed Tawfic Ahmed, Alaa El-Sayed Amin

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104450

Original	Google translation
The dissipation rates of pyraclostrobin, a methoxyacrylate strobilurin group fungicide, along with its final residues and dietary exposure in strawberry were studied under Egyptian field conditions. Extraction was performed using a QuEChERS method, while residue determination was performed using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) with limits of quantitation of 0.001 mg/kg. At three different fortification levels (1.0, 10 and	メトキシアクリル酸ストロビルリン系殺菌剤であるピラクロストロビンの散逸率と、その最終残留量およびイチゴの食事曝露を、エジプトの野外条件下で調査しました。抽出は QuEChERS メソッドを使用して行われ、残留定量は、0.001 mg/kg の定量限界で液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS / MS) を使用して行われました。未処理のイチゴサンプルにピラクロストロビンを 3 種類の強化レベル (1.0、10、100 µg / g) で適用した場合、回収率は 97~104% で、相対標準偏差 (RSD) は 1~6% (n = 6) でした。報告された分析方法は、特異性、再現性、定量限界、および回収率に関する標準要件を満たしています。推奨

Google translation/AEIC trial

100 ng/g) of pyraclostrobin applied to untreated strawberry samples, the recoveries ranged between 97 and 104% with relative standard deviation (RSD) of 1–6% (n = 6). The reported analytical method fulfills the standard requirements with regard to specificity, repeatability, limit of quantitation and recoveries. The half-life ($t_{1/2}$) of pyraclostrobin after one single application of the recommended rate was 5 days. Risk assessment study was carried out by comparing the national estimated daily intake (NEDI) against acceptable daily intake (ADI) under good agricultural practice (GAP) conditions. Results indicated that strawberry treated with pyraclostrobin at the recommended dosage, are safe for human consumption three days after two successive applications with 14 days interval between each application. The present research should pave the way for the establishment of the safe and proper use of pyraclostrobin in strawberry in Egypt.	速度の単回投与後のピラクロストロビンの半減期($t_{1/2}$)は5日でした。リスク評価研究は、農業の適正な慣行(GAP)の条件下で、国の推定1日の摂取量(NEDI)と許容される1日の摂取量(ADI)を比較することによって行われました。結果は、推奨用量のピラクロストロビンで処理されたイチゴが、各適用の間隔が14日である2回の連続適用の3日後に人間が消費しても安全であることを示しました。現在の研究は、エジプトのイチゴにピラクロストロビンを安全かつ適切に使用するための道を開くはずです。
--	--

Research article

[The ADME profile of the fungicide tricyclazole in rodent via the oral route: A critical review for human health safety assessment](#)

Marco Corvaro, Michael Bartels

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104438

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

Google translation/AEIC trial

<p>Herein, we publish data from regulatory studies investigating the oral ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion) of tricyclazole in <i>vivo</i>, <i>in silico</i> and <i>in vitro</i>. The oral route is relevant to human dietary exposure assessment. Tricyclazole is readily absorbed and highly bioavailable in rodents (>86%) with indication of saturation of absorption at high doses. Enterohepatic recirculation is evident. Excretion occurs quickly both via urinary (31–64%) and faecal routes (39–65%), with substantial biliary elimination in the rat ($\geq 58\%$). The tricyclazole-derived radioactivity is distributed to major organs, including those investigated in <i>in vivo</i> genotoxicity studies (liver, kidney, gastrointestinal tract and bone marrow). There is no evidence of bioaccumulation. Metabolism is extensive (approximately 30 metabolites), with the liver being identified as the primary metabolism organ with Phase I and II enzymes involved. Several metabolites are formed following an initial cleavage of the central thiazole ring, with no loss of free triazole from the remaining phenyl ring. A group of 4 metabolites derive from an initial oxidation step with the formation of the tricyclazole-alcohol, a relevant crop metabolite, and account for up to 13% of the administered dose. <i>In vitro</i> metabolism, investigated with liver microsomes, confirmed that humans do not form unique metabolites.</p>	<p>ここでは、in vivo、in silico、および in vitro でのトリシクラゾールの経口 ADME (吸収、分布、代謝、排泄) を調査する規制当局の研究からのデータを公開します。経口経路は、ヒトの食事暴露評価に関連しています。トリシクラゾールはげっ歯類で容易に吸収され、生物学的利用能が高い(> 86%) ため、高用量で吸収が飽和します。腸肝循環が明らかである。排泄は、尿路 (31~64%) と糞便経路 (39~65%) の両方で急速に発生し、ラットでは大幅な胆汁排泄 ($\geq 58\%$) が起こります。トリシクラゾール由来の放射能は、in vivo 遺伝毒性試験で調査されたもの (肝臓、腎臓、消化管、骨髄) を含む主要な臓器に分布しています。生体内蓄積の証拠はありません。代謝は広範囲にわたり (約 30 種類の代謝物)、肝臓が第 I 相および第 II 相酵素が関与する主要な代謝器官として特定されています。中央のチアゾール環が最初に開裂した後、いくつかの代謝物が形成され、残りのフェニル環から遊離のトリアゾールが失われることはありません。4 つの代謝産物のグループは、関連する作物代謝産物であるトリシクラゾールアルコールの形成を伴う最初の酸化ステップに由来し、投与量の最大 13% を占めます。肝ミクロソームを用いて調査された in vitro 代謝は、人間が独特の代謝物を形成しないことを確認しました。</p>
--	--

Google translation/AEIC trial

Research article

[Derivation of a chronic reference dose for perfluorohexane sulfonate \(PFHxS\) for reproductive toxicity in mice](#)

Jonathan M. Ali, Stephen M. Roberts, David S. Gordon, Leah D. Stuchal

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104452

Original	Google translation
<p>Perfluorohexane sulfonate (PFHxS) is a six-carbon perfluoroalkyl sulfonic acid that was used as an industrial surfactant, but is now found as an environmental contaminant worldwide. In addition to its use as an industrial surfactant, it is a legacy contaminant from the use of aqueous film-forming foams. Despite its widespread occurrence in the environment and evidence of biological activity associated with PFHxS and similar perfluoroalkyl sulfonic acids in rodents, there is no oral toxicity value currently available from the IRIS Database. To derive an oral reference dose (RfD) for PFHxS, available toxicity studies were reviewed using a weight-of-evidence approach. A 42-day mouse reproductive study was chosen as the critical study for the derivation of the oral RfD. Benchmark dose modeling was utilized to derive a point of departure (POD) for a reduction in litter size. A 95% lower confidence limit on the benchmark dose (BMDL) of 13,900 ng/mL (serum PFHxS) was modeled for a reduction in litter size. An oral RfD for</p>	<p>パーフルオロヘキサンスルホネート(PFHxS)は、工業用界面活性剤として使用されていた6炭素のパーフルオロアルキルスルホン酸ですが、現在、世界中の環境汚染物質として発見されています。工業用界面活性剤としての使用に加えて、水性フィルム形成フォームの使用による従来の汚染物質です。環境でのその広範な発生とげっ歯類におけるPFHxSおよび類似のパーフルオロアルキルスルホン酸に関連する生物活性の証拠にもかかわらず、現在IRISデータベースから利用可能な経口毒性値はありません。PFHxSの経口参照用量(RfD)を導出するために、エビデンスの重み付けアプローチを使用して、利用可能な毒性研究がレビューされました。42日間のマウス生殖試験が、経口RfDの導出に関する重要な試験として選択されました。ベンチマークの線量モデリングを利用して、ごみのサイズを縮小するための出発点(POD)を導き出しました。13,900 ng/mL(血清PFHxS)のベンチマーク用量(BMDL)の95%下限信頼限界が、同腹児サイズの縮小のためにモデル化されました。4.0 ng/kg/dのPFHxSの経口RfDは、人間の半減期を調整した線量測定換算係数と300の合計不確実性係数の適用を使用して、BMDLを人間の同等の経口投与量に変換することによって計算されました。追加の研究が必要ですPFHxSへの経口ばく露に関連する毒性をよりよく特徴づけ、毒性値の発達を改善する。</p>

Google translation/AEIC trial

PFHxS of 4.0 ng/kg/d was calculated by conversion of the BMDL to a human equivalent oral dose using a human half-life adjusted dosimetric conversion factor and the application of a total uncertainty factor of 300. Additional research is needed to better characterize the toxicity associated with oral exposure to PFHxS and refine the development of toxicity values.

Research article

[Persistence, dissipation, and risk assessment of a combination formulation of trifloxystrobin and tebuconazole fungicides in/on tomato](#)

Krishan Kumar Sharma, Vandana Tripathy, Cherkuri Sreenivasa Rao, Vemuri Shashi Bhushan, ... Suresh Walia

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104471

Original	Google translation
Multi-locational supervised field trials were conducted in different agro-climatic regions in India to study dissipation of trifloxystrobin and tebuconazole in tomato after spraying a combination formulation (trifloxystrobin 25% + tebuconazole 50%, 75WG) at recommended doses: (i) single (trifloxystrobin 87.5 g a.i. ha ⁻¹ + tebuconazole 175 g a.i. ha ⁻¹) and (ii) double (trifloxystrobin 175 g a.i. ha ⁻¹ + tebuconazole 350 g a.i. ha ⁻¹). Fruit samples were extracted with ethyl acetate using a modified QuEChERS method. The residues (parent fungicides + metabolite) were analyzed	インドのさまざまな農業気候地域で複数の場所で監督された実地試験が行われ、推奨される用量で組み合わせ製剤(トリフロキシストロビン 25%+テブコナゾール 50%、75WG)を散布した後の、トマトにおけるトリフロキシストロビンとテブコナゾールの消失を調査しました: (i) 単一(トリフロキシストロビン 87.5 g ai ha-1 +テブコナゾール 175 g ai ha-1)および(ii)ダブル(トリフロキシストロビン 175 g ai ha-1 +テブコナゾール 350 g ai ha-1)。変更された QuEChERS メソッドを使用して、酢酸エチルで果物サンプルを抽出しました。残留物(親殺菌剤+代謝産物)は、それぞれ GC-ECD および GC-MS で分析および確認されました。トマトにおけるトリフロキシストロビンとテブコナゾールの半減期(t _{1/2})は、単回で 1.08 から 1.72 および 1.13 から 1.64 日まで変動しました。二重投与でそれぞれ 1.27 から 2.13 と 1.24 から 1.96 日。5 日間

Google translation/AEIC trial

and confirmed by GC–ECD and GC–MS, respectively. The half–life ($t_{1/2}$) of trifloxystrobin and tebuconazole in tomato varied from 1.08 to 1.72 and 1.13 –to 1.64 days at single; and 1.27 to 2.13 and 1.24 to 1.96 days at double dose, respectively. Since maximum residue limit (MRL) at pre–harvest interval (PHI) of 5 days is impractical, as tomato is usually harvested and consumed almost everyday after the last spray, the risk assessment was performed at minimum PHI of 1 day. Accordingly, on the basis of supervised field trial data and using OECD MRL calculator, MRL of 0.5 and 1.5 mg kg ⁻¹ at single dose were proposed for trifloxystrobin and tebuconazole in/on tomato, respectively.	の収穫前の間隔 (PHI) での最大残留限度 (MRL) は実用的ではないため、トマトは通常、最後のスプレー後ほぼ毎日収穫および消費されるため、リスク評価は最小の 1 日の PHI で実行されました。したがって、監督されたフィールド試験データに基づいて、OECD MRL 計算機を使用して、トマト内/トマト上のトリフロキシストロビンとテブコナゾールについて、それぞれ 0.5 と 1.5 dosemg kg ⁻¹ の MRL が提案されました。
--	---

Research article

[Subchronic toxicity of cerium nitrate by 90-day oral exposure in wistar rats](#)

Yu Wu, Xiaoqiao Tang, Wenxiang Yang, Jun Fan, ... Bolin Fan

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104474

Original	Google translation
This study evaluated the subchronic toxicity of cerium nitrate and determined the no observed adverse effect level (NOAEL) in Wistar rats. In accordance with the Organization for Economic Co-operation and Development guidelines, cerium nitrate was orally administered to Wistar rats by gavage at 0, 0.2, 75, 150, and 300 mg/kg bw/day for 90 days, followed by 28 days of recovery period in	この研究は、硝酸セリウムの亜慢性毒性を評価し、Wistar ラットで観察されなかった有害作用レベル (NOAEL) を決定しました。経済協力開発機構のガイドラインに従って、硝酸セリウムを Wistar ラットに 0、0.2、75、150、および 300 mg / kg bw / 日で 90 日間強制経口投与し、その後 28 日間経口投与した。300 mg / kg bw / 日と対照群の回復期間。以下のパラメーターを評価した: 死亡率、異常、体重、摂食量、血液学、血清生化学、尿検査、肉眼的剖検および組織病理学。治療の最後に、300 mg / kg 体重/日グル

Google translation/AEIC trial

the 300 mg/kg bw/day and the control groups. The following parameters were evaluated: mortality, abnormalities, body weight, food consumption, hematology, serum biochemistry, urinalysis, gross necropsy and histopathology. At the end of the treatment, several significant changes were observed in the 300 mg/kg bw/day groups: relatively decreased mean body weight of males, increased LYMPH%, RET% and decreased NEUT%, RBC of the females, increased ALT, AST and decreased ALB, T-Bil, CHO, CK, LDH of males. Significantly decreased T-Bil, CHO, CK and LDH were also observed in males of the 150 mg/kg bw/day group. Pathological examination revealed that the incidences of foreign body granulomatous lesions in lungs were higher in the 150 and 300 mg/kg bw/day groups as compared with the control group. These findings were attributed to unexpected gavage exposure because the granuloma exhibited a bronchiole-derived distribution. Taken together, the NOAEL of cerium nitrate in Wistar rats is set to be 75 mg/kg bw/day in the present study.

ープでいくつかの重要な変化が観察されました: 男性の平均体重の相対的な減少、LYMPH%、RET%の増加、NEUT%の減少、女性の RBC、ALT の増加、男性の AST および ALB、T-ビル、CHO、CK、LDH の減少。T-Bil、CHO、CK、LDH の大幅な減少は、150 mg / kg 体重/日のグループの男性でも観察されました。病理学的検査の結果、肺の異物肉芽腫性病変の発生率は、対照群と比較して 150 および 300 mg / kg bw / 日群で高かった。肉芽腫は細気管支由来の分布を示したため、これらの発見は予期せぬ強制経口投与に起因した。まとめると、本研究では Wistar ラットの硝酸セリウムの NOAEL は 75 mg / kg bw / day に設定されています。

Research article

[Variance of body and organ weights in 28-day studies in mice](#)

Heike Antje Marxfeld, Karin Küttler, Martina Dammann, Sibylle Gröters, Bennard van Ravenzwaay

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104472

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>The OECD guideline 407 outlines the conduct of 28-day studies in rodents to detect systemic toxicity with focus on endocrine and immunotoxic effects. It was validated with the rat as preferred model species. Justification is required for other rodent species, as an increased variability is expected compared to the rat. We investigated the variability of organ weights in the mouse and compared this to data published for the rat in the validation report of test guideline 407. Furthermore, the influence of the immunotoxic model substance cyclophosphamide on spleen and thymus weights in the mouse in immunotoxicity studies (duration 28 days) is reported and discussed, an immunotoxic model substance was not included in the validation report. Historical control data were compiled for mouse studies performed according to OECD 407 and for immunotoxicity studies between 2008 and 2013 at BASF SE. For absolute weights, the coefficient of variation was determined for each study group and compared with the rat. Adrenal glands, ovaries and to lesser degree testes and prostate showed higher coefficients of variation in the mouse (most pronounced in adrenal glands in male animals: rat 5%–17%, CD1 mouse 20%–51%). Effects of cyclophosphamide were best detected measuring the thymus weight.</p>	<p>OECD ガイドライン 407 は、げっ歯類における 28 日間の研究の実施を概説し、内分泌および免疫毒性効果に焦点を当てた全身毒性を検出します。それは好ましいモデル種としてラットで検証されました。他のげっ歯類種については、ラットと比較して変動が増加すると予想されるため、正当化が必要です。マウスの臓器重量の変動性を調査し、これをテストガイドライン 407 の検証レポートでラットについて公開されたデータと比較しました。さらに、免疫毒性試験におけるマウスの脾臓および胸腺重量に対する免疫毒性モデル物質シクロホスファミドの影響（期間 28 日）が報告および議論されているが、免疫毒性モデル物質は検証報告書に含まれていなかった。歴史的 management データは、OECD 407 に従って実施されたマウス研究と、2008 年から 2013 年の BASF SE での免疫毒性研究についてまとめられました。絶対重量については、変動係数が各研究グループについて決定され、ラットと比較されました。副腎、卵巣、および程度の低い精巣と前立腺は、マウスでより高い変動係数を示しました（雄動物の副腎で最も顕著：ラット 5%-17%、CD1 マウス 20%-51%）。シクロホスファミドの効果は、胸腺重量を測定することで最もよく検出されました。</p>

Google translation/AEIC trial

Research article

[Assessment of FD&C Yellow No. 6 \(Sunset Yellow FCF\) effects on sperm count, motility and viability in the rat in a 28-day toxicity study](#)

Maria Bastaki, Odete R. Mendes, Mark R. Bauter, Sean V. Taylor

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104479

Original	Google translation
<p>Sunset Yellow FCF was tested for 28-days in male Hsd:SD® rats for its potential effect on sperm quality parameters at dietary concentrations of 6,000, 12,000 and 18,000 ppm, corresponding to target doses of 500, 1000, and 1500 mg/kg bw/day. The measured average daily intake was 490, 944, and 1,475 mg/kg bw/day, based on feed consumption and stability of Sunset Yellow FCF in the diet. The animals fed diets with Sunset Yellow FCF presented no clinical signs of toxicity and no differences in feed consumption, body weights, organ weights, ophthalmology, hematology, clinical chemistry, urinalysis, or coagulation parameters that were considered adverse. No mortality or abnormalities were observed at necropsy, and no microscopic changes were observed in histopathology. Increased testes weights relative to body weight in animals of the middle and high intake groups were not associated with any abnormal findings in histopathology. Sperm quality evaluation presented no adverse effects on sperm motility,</p>	<p>Sunset Yellow FCF は、500、1000、および 1500 mg / kg malebw の目標用量に対応する食事性濃度 6,000、12,000 および 18,000 ppm での精子品質パラメーターへの潜在的影響について、28 日間テストされました。/日。飼料摂取量と食事中的サンセツイエローFCF の安定性に基づくと、測定された 1 日平均摂取量は 490、944、および 1,475 mg / kg bw / 日でした。サンセツイエローFCF を含む食事を与えられた動物は、毒性の臨床的兆候を示さず、飼料消費量、体重、臓器重量、眼科、血液学、臨床化学、尿検査、または凝固パラメーターに有害と見なされた違いはありませんでした。剖検で死亡または異常は観察されず、組織病理学では微視的变化は観察されなかった。中および高摂取群の動物における体重と比較した精巣重量の増加は、組織病理学における異常な所見とは関連していませんでした。精子の質の評価では、精子の運動性、精巣上体の精子数、均質化抵抗性の精子数、または精子の形態学的発達に悪影響はありませんでした。したがって、この試験の条件下で有害影響がない場合、サンセツイエローFCF の NOAEL は、雄ラットで 1,475 µmg / kg bw / 日であり、食餌の 18,000 µppm に相当しました。</p>

Google translation/AEIC trial

epididymal sperm count, homogenization-resistant spermatid count, or sperm morphological development. Therefore, in the absence of any adverse effects under the conditions of this study, the NOAEL for Sunset Yellow FCF was 1,475 mg/kg bw/day in male rats, corresponding to 18,000 ppm in the diet.	
--	--

Research article

[Nonclinical safety of tildrakizumab, a humanized anti-IL-23p19 monoclonal antibody, in nonhuman primates](#)

Michael Santostefano, Danuta Herzyk, Diana Montgomery, Jayanthi Wolf

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104476

Original	Google translation
Tildrakizumab (also known as MK-3222), is a high-affinity, humanized, immunoglobulin G1κ monoclonal antibody targeting the p19 subunit of interleukin-23 recently approved for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in the US, Europe, and Australia. The safety profile of tildrakizumab was characterized in nonclinical studies using a pharmacologically relevant cynomolgus monkey model. In repeat-dose toxicity studies, cynomolgus monkeys were chronically treated with subcutaneous (SC) injections of 100 mg/kg of tildrakizumab every 2 weeks up to 9 months. Tildrakizumab was well tolerated, with no toxicological findings (including assessment of reproductive	ティルドラキズマブ(別名 MK-3222)は、米国、ヨーロッパ、オーストラリアで最近中等度から重度のプラーク乾癬の治療に承認された、インターロイキン 23 の p19 サブユニットを標的とする高親和性のヒトヒムノグロビン G1κ モノクローナル抗体です。チルドラキズマブの安全性プロファイルは、薬理学的に関連するカニクイザルモデルを使用した非臨床試験で特徴付けられました。反復投与毒性試験では、カニクイザルに2週間から最大9か月ごとに100 mg / kg のチルドラキズマブを皮下(SC)注射で長期投与しました。ティルドラキズマブの忍容性は良好であり、推奨されるヒト投与量の100 mg の約90倍の全身曝露で、毒性学的所見(生殖器官の評価、ホルモン効果、および心血管系、呼吸器系、中枢神経系機能を含む)はありませんでした。妊娠中のサルで実施された胚胎発生研究では、チルドラキズマブ 100 μ mg / kg の皮下投与後、発生中の胎児に治療関連の影響は見られませんでした。出生前および出生後の発達研究では、

Google translation/AEIC trial

organs; hormonal effects; and cardiovascular, respiratory, and central nervous system function) at systemic exposures approximately 90 times higher than the recommended human dose of 100 mg. An embryofetal developmental study conducted in pregnant monkeys revealed no treatment-related effects to the developing fetus following SC administration of tildrakizumab 100 mg/kg. In a pre- and postnatal development study, 2 neonatal deaths due to potential viral infection at 100 mg/kg were considered of uncertain relationship to the treatment based on a lack of historical data on the occurrence of viral infection in neonate cynomolgus monkeys. The results of this comprehensive nonclinical safety program support the safe use of tildrakizumab.	100 mg / kg のウイルス感染の可能性による 2 人の新生児死亡が、カニクイザル新生児におけるウイルス感染の発生に関する歴史的データの欠如に基づいて、治療との不確実な関係と見なされました。この包括的な非臨床安全プログラムの結果は、チルドラキズマブの安全な使用をサポートしています。
--	--

Research article

[Reducing the need for animal testing while increasing efficiency in a pesticide regulatory setting: Lessons from the EPA Office of Pesticide Programs' Hazard and Science Policy Council](#)

Evisabel Craig, Kelly Lowe, Gregory Akerman, Jeffrey Dawson, ... Anna Lowit

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104481

Original	Google translation
As part of EPA's commitment to reducing animal testing, the Office of Pesticide Programs (OPP) created the Hazard and Science Policy Council (HASPOC). This group considers requests for waiving	動物実験を削減するという EPA の取り組みの一環として、農薬計画局 (OPP) は危険科学科学評議会 (HASPOC) を設立しました。このグループは、人間の健康リスク評価のための動物実験要件の放棄の要求を検討し、証拠の重み付けアプローチに基づいて推

Google translation/AEIC trial

animal study requirements for human health risk assessments and makes recommendations based on a weight-of-the-evidence approach. Since its inception in 2012, the HASPOC has evaluated over one thousand requests to waive animal studies required by default for pesticide evaluation. Here, the number of studies waived, and the types of studies represented were analyzed to determine the impact of the HASPOC decisions in terms of animal and monetary savings. Overall, the waiving of studies by HASPOC resulted in over 200 thousand animals saved. There were also savings of over \$300 million in study costs and over \$6 million in study review costs as well as less time spent in study processing and review by EPA staff. Thus, the HASPOC has built significant efficiencies into the risk assessment process while continuing to protect human health.	奨を行います。HASPOC は 2012 年の開始以来、農薬の評価にデフォルトで必要とされる動物実験を放棄するという 1,000 件を超える要求を評価してきました。ここでは、放棄された研究の数、および表された研究のタイプを分析して、動物および金銭的節約の観点から HASPOC 決定の影響を判断しました。全体として、HASPOC による研究の放棄により、20 万頭以上の動物が救われました。また、研究費用は 3 億ドル以上、研究レビュー費用は 600 万ドル以上節約され、EPA スタッフによる研究処理とレビューに費やす時間も短縮されました。したがって、HASPOC は、人間の健康を保護し続けながら、リスク評価プロセスに大幅な効率を組み込みました。
--	---

Short communication

[MRI-based preclinical discovery of DILI: A lesson from paracetamol-induced hepatotoxicity](#)

Ireneusz P. Grudzinski, Monika Ruzycka, Andrzej Cieszanowski, Wojciech Szeszkowski, ... Magdalena Bamburowicz-Klimkowska

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104478

Original	Google translation
Worldwide, drug-induced liver injury (DILI) is a major cause of hepatic failure. It is also the leading cause of	世界中で、薬物誘発性肝障害(DILI)が肝不全の主な原因です。また、これは、離脱、注意表示、および認可された薬物の使用制限の主な原因でもあります。し

Google translation/AEIC trial

<p>withdrawal, cautionary labeling, and restricted usage of licensed drugs; therefore, European Medicines Agency (EMA) and United States Food and Drug Administration (FDA) warn that the existing methods of assessing DILI are insufficient and that some of the translational biomarkers of hepatotoxicity must be relooked. Magnetic resonance imaging (MRI) seems to be a proper tool in elucidating the effects of DILI in both preclinical and clinical studies, providing excellent visualization of the morphology of the liver parenchyma. Therefore, herein, we propose preclinical MRI assessment of liver injury in experimental paracetamol-treated rats. Quantitative MRI clearly provides evidence of adverse effects in the liver tissue caused by a single overdose of paracetamol (1 g kg^{-1} and $1.5 \text{ g kg}^{-1} \text{ b.w.}$). The results of the MRI were confirmed by the histopathological examination (H&E) of the rat liver specimen, however the adverse effects were not disclosed due to standard aminotransferase assays (ALT/AST) in rat blood serum. The results of our analysis demonstrate the successful application of MRI in the examination of paracetamol-induced hepatotoxicity in rats; it has a potential to serve as the early diagnostic tool for the prediction of DILI in preclinical evaluation.</p>	<p>たがって、欧州医薬品庁(EMA)および米国食品医薬品局(FDA)は、DILIを評価する既存の方法では不十分であり、肝毒性のトランスレーショナルバイオマーカーの一部を再検討する必要があると警告しています。磁気共鳴画像法(MRI)は、前臨床試験と臨床試験の両方でDILIの効果を解明するための適切なツールのようにあり、肝実質の形態の優れた視覚化を提供します。したがって、ここでは、実験的パラセタモール処理ラットにおける肝障害の前臨床MRI評価を提案します。定量的MRIは、パラセタモールの単回過剰摂取(1 g kg^{-1} および $1.5 \text{ g kg}^{-1} \text{ b.w.}$)によって引き起こされる肝臓組織への悪影響の証拠を明確に提供します。MRIの結果は、ラットの肝臓標本の組織病理学的検査(H&E)によって確認されましたが、ラットの血清中の標準的なアミノトランスフェラーゼアッセイ(ALT / AST)により、副作用は明らかにされませんでした。私たちの分析の結果は、ラットのパラセタモール誘発肝毒性の検査におけるMRIの応用が成功していることを示しています。前臨床評価におけるDILIの予測のための早期診断ツールとして役立つ可能性があります。</p>
--	--

Google translation/AEIC trial

Review article

[Elemental impurities in pharmaceutical products adding fuel to the fire](#)

M. Maithani, R. Raturi, P. Sharma, V. Gupta, P. Bansal

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104435

Original	Google translation
The pharmaceuticals may generate impurities at various stages of development, transportation and storage which make them risky to be administered. Thus, it is essential that these impurities must be detected and quantified. However, their presence as impurities in finished products is virtually unavoidable, even under GMP conditions. Control of elemental impurities in pharmaceutical materials is currently undergoing a transition from control based on concentrations in components of drug products to control based on permitted daily exposures in drug products. Within the pharmaceutical community, there is uncertainty regarding the impact of these changes on manufactures of drug products. This uncertainty is fueled due to lack of publicly available information on elemental impurity levels in common pharmaceutical excipients. The present compilation gives an account of updated information about elemental impurities and reviews the regulatory aspects for such impurities in active pharmaceutical ingredients/drug formulations. In addition, the aim of this article is to	医薬品は、開発、輸送、および保管のさまざまな段階で不純物を生成する可能性があり、そのため投与が危険になります。したがって、これらの不純物を検出して定量化する必要があります。ただし、GMP 条件下であっても、完成品に不純物として含まれることは事実上避けられません。医薬品材料中の元素不純物の管理は、現在、医薬品の成分の濃度に基づく管理から、医薬品の許容される毎日の曝露に基づく管理への移行が進んでいます。製薬業界では、これらの変更が医薬品の製造業者に与える影響について不確実性があります。この不確実性は、一般的な医薬品添加剤の元素不純物レベルに関する公的に入手可能な情報がないために発生しています。現在の編集では、元素不純物に関する最新情報の説明を提供し、医薬品有効成分/製剤中のそのような不純物の規制面を概説します。さらに、この記事の目的は、医薬品に含まれる元素不純物の品質管理に使用されている、現在使用されている定量分析法を確認して説明することです。

Google translation/AEIC trial

review and discuss the currently used quantitative analytical method, which is used for quality control of elemental impurities in pharmaceutical products.

Review article

[The 21st Century movement within the area of skin sensitization assessment: From the animal context towards current human-relevant *in vitro* solutions](#)

Renato Ivan de Ávila, Malin Lindstedt, Marize Campos Valadares

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104445

Original	Google translation
In a regulatory context, skin sensitization hazard and risk evaluations of manufactured products and their ingredients (e.g. cosmetics) are mandatory in several regions. Great efforts have been made within the field of 21st Century Toxicology to provide non-animal testing approaches to assess the skin allergy potential of materials (e.g. chemicals, mixtures, nanomaterials, particles). Mechanistic understanding of skin sensitization process through the adverse outcome pathway (AOP) has promoted the development of <i>in vitro</i> methods, demonstrating accuracies superior to the traditional animal testing. These <i>in vitro</i> testing approaches are based on one of the four AOP key events (KE) of skin sensitization: formation of immunogenic hapten-protein complexes (KE-1 or the molecular initiating event, MIE), inflammatory keratinocyte responses (KE-2), dendritic	規制の状況では、いくつかの地域では、製品とその成分(化粧品など)の皮膚感作の危険性とリスク評価が必須です。21世紀の毒性学の分野では、材料(化学物質、混合物、ナノ材料、粒子など)の皮膚アレルギーの可能性を評価するための非動物試験アプローチを提供するために多大な努力が払われています。有害転帰経路(AOP)による皮膚感作プロセスの機構的理解により、 <i>in vitro</i> 法の開発が促進され、従来の動物試験よりも優れた精度が実証されました。これらの <i>in vitro</i> テストアプローチは、皮膚感作の4つの AOP キーイベント(KE)の1つに基づいています: 免疫原性ハプテン-タンパク質複合体(KE-1 または分子開始イベント、MIE)の形成、炎症性ケラチノサイト応答(KE-2)、樹状細胞の活性化(KE-3)、Tリンパ球の活性化と増殖(KE-4)。この更新では、歴史的に使用されている <i>in vivo</i> メソッドの概要と、現在の <i>in chemico</i> および <i>cell</i> メソッドでの OECD ガイドラインの指定の有無にかかわらず、皮膚アレルギーの可能性のある皮膚の安全性評価のための人間関連の <i>in vitro</i> テスト方法の進捗状況を分析するための概要を提供します材料。ここでは、皮膚感作 AOP の KE に向けられた 96 の <i>in vitro</i> 試験アプローチを確認することに焦点を当てています。

Google translation/AEIC trial

cell activation (KE-3), and T-lymphocyte activation and proliferation (KE-4). This update provides an overview of the historically used *in vivo* methods as well as the current *in chemico* and *in cell* methods with and without OECD guideline designations to analyze the progress towards human-relevant *in vitro* test methods for safety assessment of the skin allergenicity potential of materials. Here our focus is to review 96 *in vitro* testing approaches directed to the KEs of the skin sensitization AOP.

Open Access Articles

[Comparative levels of carbonyl delivery between mass-market cigars and cigarettes](#)

Joseph J. Jablonski, J. Hunter Maines, Andrew G. Cheetham, I. Gene Gillman

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104453

Original	Google translation
The recent 2016 deeming of cigars by the US Food and Drug Administration (FDA) has led to increased interest in cigar science, including ways to accurately measure the harmful and potentially harmful constituents (HPHCs) found within mainstream cigar smoke. At present, there are standardized methods for evaluating HPHCs in mainstream cigarette smoke but none specific to cigar analysis except for nicotine and carbon monoxide. This study sought to analyze carbonyl delivery in marketed cigars and cigarillos and compare them against	最近の 2016 年に米国食品医薬品局 (FDA) が葉巻と見なしたことで、主流の葉巻の煙に含まれる有害および潜在的に有害な成分 (HPHC) を正確に測定する方法など、葉巻科学への関心が高まっています。現在、主流のタバコの煙中の HPHC を評価するための標準化された方法がありますが、ニコチンと一酸化炭素を除いて、葉巻分析に固有のものはありません。この研究では、市販されている葉巻とシガリロでのカルボニルの供給を分析し、タバコに含まれるレベルと比較しました。これを達成するために、CORESTA 推奨のメソッド 74 (CRM-74) は、シガーの収集に必要な煙の時間の増加による、トラップ効率とカルボニルヒドラゾン付加物の安定性の評価を含む、葉巻の喫煙用に最適化されました。製品ごとに、CRM-64 条件下で喫

Google translation/AEIC trial

levels found in cigarettes. To accomplish this the standard cigarette method, CORESTA recommended method 74 (CRM-74), was optimized for cigar smoking including an evaluation of the trapping efficiency and the stability of the carbonyl-hydrazone adducts due to the increased smoke time required for cigar collection. On a per product basis, carbonyl delivery from cigars smoked under CRM-64 conditions was found to yield similar levels of formaldehyde and greater levels of acetaldehyde, acrolein and crotonaldehyde than measured in mainstream cigarette smoke collected under conditions prescribed under ISO standard 3308. Furthermore, on a per product basis, cigarettes smoked under the ISO 20778 intense smoking regime delivered higher levels of formaldehyde, acrolein and crotonaldehyde as compared to cigars smoked under the CORESTA regime, while acetaldehyde was found to be higher in mainstream cigar smoke. Given the recent deeming, this work expands upon previously reported work, limited in scope by either number of products or analytes reported, through the analysis of carbonyl delivery found in the mainstream smoke for 12 brands of cigars and cigarillos.

煙された葉巻からのカルボニルデリバリーは、ISO 標準 3308 で規定された条件下で収集された主流のタバコの煙で測定されたものと同じレベルのホルムアルデヒドとアセトアルデヒド、アクロレイン、クロトンアルデヒドを生成することがわかりました。製品ごとに、ISO 20778 の激しい喫煙体制の下で喫煙されたタバコは、CORESTA 体制の下で喫煙された葉巻と比較して、ホルムアルデヒド、アクロレイン、クロトンアルデヒドのレベルが高くなりましたが、アセトアルデヒドは主流の葉巻の煙で高いことがわかりました。最近の考えによると、この研究は、12 ブランドのシガーおよびシガリロの主流煙に含まれるカルボニル供給の分析を通じて、報告された製品数または分析対象物の範囲によって範囲が制限された以前に報告された研究を拡張しています。

Research article

[The food contaminant acetamide is not an *in vivo* clastogen, aneugen, or](#)

Google translation/AEIC trial

[mutagen in rodent hematopoietic tissue](#)

Martha M. Moore, Bhaskar Gollapudi, Rajendra Nagane, Nadeem Khan, ...

Venkataraman Bringi

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104451

Original	Google translation
Acetamide (CAS 60-35-5) is classified by IARC as a Group 2B, possible human carcinogen, based on the induction of hepatocellular carcinomas in rats following chronic exposure to high doses. Recently, acetamide was found to be present in a variety of human foods, warranting further investigation. The regulatory body JECFA has previously noted conflicting reports on acetamide's ability to induce micronuclei (MN) in mice <i>in vivo</i> . To better understand the potential <i>in vivo</i> genotoxicity of acetamide, we performed acute MN studies in rats and mice, and a subchronic study in rats, the target species for liver cancer. In the acute exposure, animals were gavaged with water vehicle control, 250, 1000, or 2000 mg/kg acetamide, or the positive control (1 mg/kg mitomycin C). In the subchronic assay, bone marrow of rats gavaged at 1000 mg/kg/day (limit dose) for 28 days was evaluated. Both acute and subchronic exposures showed no change in the ratio of polychromatic to total erythrocytes (P/E) at any dose, nor was there any increase in the incidence of micronucleated polychromatic	アセトアミド(CAS 60-35-5)は、IARC により、高用量への慢性暴露後のラットにおける肝細胞癌の誘発に基づいて、グループ 2B、ヒト発がん性の可能性がある物質として分類されています。最近、アセトアミドがさまざまな人間の食物に含まれていることが判明したため、さらに調査する必要があります。規制機関の JECFA は、以前に、生体内でマウスに小核(MN)を誘発するアセトアミドの能力に関する相反する報告を指摘しています。アセトアミドの潜在的な <i>in vivo</i> 遺伝毒性をよりよく理解するために、ラットとマウスで急性 MN 研究を実施し、肝癌の標的種であるラットで亜慢性試験を実施しました。急性ばく露では、動物に水媒体対照、250、1000、または 2000µmg / kg アセトアミド、または陽性対照(1 mg / kg マイトマイシン C)を強制投与した。亜慢性アッセイでは、1000 mg / kg / 日(限界用量)で 28 日間強制投与されたラットの骨髓を評価しました。急性暴露と亜慢性暴露の両方で、どの用量でも多染性対総赤血球(P / E)の比率に変化はなく、小核多染性赤血球(MN-PCE)の発生率も増加しませんでした。アセトアミドの変異原性の可能性は、 <i>in vivo</i> の Pig-a 遺伝子突然変異アッセイを用いて、媒体対照または 1500 mg / kg / day アセトアミドで強制飼養された雄ラットで評価された。アセトアミド処理動物では、変異赤血球や網状赤血球の増加はありませんでした。急性試験と亜慢性試験の両方で、処理された動物の血漿アセトアミドの上昇は、全身曝露の証拠を提供しました。この研究に基づいて、アセトアミドは <i>in vivo</i> で齧歯類の造血組織において染色体異常

Google translation/AEIC trial

erythrocytes (MN-PCE). Potential mutagenicity of acetamide was evaluated in male rats gavaged with vehicle control or 1500 mg/kg/day acetamide using the <i>in vivo</i> Pig-a gene mutation assay. There was no increase in mutant red blood cells or reticulocytes in acetamide-treated animals. In both acute and sub-chronic studies, elevated blood plasma acetamide in treated animals provided evidence of systemic exposure. We conclude based on this study that acetamide is not clastogenic, aneugenic, or mutagenic <i>in vivo</i> in rodent hematopoietic tissue warranting a formal regulatory re-evaluation.	誘発性、異数性誘発性、または変異原性がないことを正式に再評価する必要があると結論します。
--	--

Research article

[Control performance of fish short term reproduction assays with fathead minnow \(*Pimephales promelas*\)](#)

James R. Wheeler, Pablo Valverde-Garcia, Mark Crane

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104424

Original	Google translation
The fish short-term reproduction assay (FSTRA) is an <i>in vivo</i> screen to assess potential interactions with the fish endocrine system. After a 21-day exposure period vitellogenin (VTG) and secondary sexual characteristics are measured in males and females. Egg production and fertility are also monitored daily throughout the test. This paper presents data from 49 studies performed to satisfy test orders from the	魚の短期生殖アッセイ(FSTRA)は、魚の内分泌系との潜在的な相互作用を評価するための <i>in vivo</i> 画面です。21 日間の暴露期間の後、ビテロジェニン(VTG)と二次性的特徴が男性と女性で測定されます。卵の産出数と繁殖力もテスト全体を通じて毎日監視されています。このペーパーは、米国環境保護庁の内分泌かく乱物質スクリーニングプログラムからのテストオーダーを満たすために実行された 49 件の研究のデータを示しています。データ評価レコードを使用して、ファットヘッドミノー(<i>Pimephales promelas</i>)を使用してさまざまなラボで実施された FSTRA のテ

Google translation/AEIC trial

<p>United States Environmental Protection Agency's Endocrine Disruptor Screening Program. Data Evaluation Records were used to collate the typical control variability and performance of test parameters in FSTRAs conducted in different laboratories with fathead minnow (<i>Pimephales promelas</i>). We also examine the statistical power of FSTRA endpoints and assess whether available historical control data (HCD) assist evidence-based interpretation of the endpoints. Statistically significant inter-laboratory differences were found for all endpoints except survival. HCD could therefore be usefully developed on a laboratory-by-laboratory basis to aid interpretation of new study data. Reliable HCD ranges could be developed for survival, body weight/length, gonadal somatic index, fertilisation success, and male tubercle score, and used in association with stated test acceptability criteria to interpret FSTRA data. In contrast, high intra- and inter-laboratory control variability for VTG and fecundity means that HCD for these endpoints are of limited use during study interpretation.</p>	<p>ストパラメーターの典型的な制御変動性とパフォーマンスを照合しました。また、FSTRA エンドポイントの統計力を調べ、利用可能な履歴管理データ(HCD)がエンドポイントの証拠に基づく解釈を支援するかどうかを評価します。生存期間を除くすべてのエンドポイントで、統計的に有意な検査室間差異が見つかりました。したがって、HCD は、新しい研究データの解釈を支援するために、研究室ごとに有効に開発できます。信頼性の高い HCD 範囲は、生存率、体重/長さ、性腺の体細胞指数、受精の成功、および男性の結核スコアについて開発され、FSTRA データを解釈するための所定のテスト許容基準と組み合わせて使用できます。対照的に、VTG と繁殖力の実験室内および実験室間の制御変動性が高いということは、これらのエンドポイントの HCD が研究の解釈中に限定的に使用されることを意味します。</p>
--	--

Research article

[Time to first cigarette of the day and 4-\(methylnitrosamino\)-1-\(3-pyridyl\)-1-butanol \(NNAL\) in adult regular and non-daily smokers: \(NHANES\) 2007–10](#)

Steven A. Branstetter, Russell T. Nye, Joshua E. Muscat

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104454

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>As the number of regular smokers has decreased over the last decade, the prevalence of light (<10 cigarettes per day) and non-daily smokers has increased. As the FDA continues to develop regulations for tobacco products, understanding factors related to toxin exposure in all smokers is essential. The present study evaluated the relation between the tobacco-specific carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), as measured by its metabolite, and patterns of heavy smoking (>10 cigarettes per day), light smoking and non-daily smoking and the time to the first cigarette of the day (TTFC), a robust predictor of nicotine addiction, cessation failure, sleep disruption and other health indicators. Findings from a sample of 352 smokers suggest that among intermittent, non-daily and light daily smokers, TTFC of the day was associated with higher levels of NNK metabolite, an effect which was mediated by urinary cotinine levels, but not by the number of cigarettes smoked per day. This suggests these groups of smokers may be puffing each cigarette more intensely, thus increasing nicotine and toxin exposure, despite fewer overall cigarettes. These findings provide further information regarding toxicant exposure associated with lower-frequency smoking and has implications</p>	<p>過去 10 年間で常用喫煙者の数が減少したため、光 (1 日あたり 10 本未満のタバコ) および非日常喫煙者の有病率が増加しています。FDA がたばこ製品の規制を開発し続けているため、すべての喫煙者の毒素曝露に関連する要因を理解することが不可欠です。本研究では、その代謝物によって測定されたタバコ固有の発がん物質 4-(メチルニトロソアミノ)-1-(3-ピリジル)-1-ブタノン(NNK)と、喫煙のパターン(1 日あたり 10 本以上のタバコ)との関係を評価しました)、軽い喫煙と非毎日の喫煙、その日の最初のタバコまでの時間(TTFC)、ニコチン中毒、禁煙の失敗、睡眠障害、その他の健康指標の強力な予測因子。352 人の喫煙者のサンプルからの調査結果は、断続的で非日常的で軽い毎日の喫煙者の間で、その日の TTFC が高レベルの NNK 代謝産物と関連していたことを示唆しています。1 日あたりの喫煙。これは、これらの喫煙者グループが各紙巻たばこをより強く吹いているため、全体的な紙巻たばこの数が少ないにもかかわらず、ニコチンと毒素への曝露が増加している可能性があることを示唆しています。これらの調査結果は、低周波喫煙に関連する毒物への曝露に関するさらなる情報を提供し、ニコチンの低下したタバコや他のタバコ製品を用いた将来の規制調査アプローチに影響を与えます。</p>

Google translation/AEIC trial

for future regulatory research approaches with lowered nicotine cigarettes and other tobacco products.	
--	--

Research article

[In vitro RHE skin sensitisation assays: Applicability to challenging substances](#)

A. Mehling, E. Adriaens, S. Casati, B. Hubesch, ... D. Basketter

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104473

Original	Google translation
In the last 20 years, alternative approaches to the identification of skin sensitisation hazards have been at the forefront of the 3Rs and have helped refine the validation and acceptance processes. However, experience with the local lymph node assay showed that, post-validation, challenges still occurred, particularly when a wider diversity of chemical substances was addressed, a situation which will arise with validated in vitro alternatives. In the present work, a range of substances potentially challenging to assess in current nonanimal OECD test guidelines were evaluated in several of the emerging in vitro alternatives. Twelve such substances (of which just over half were known skin sensitisers) were assessed in 4 assays, all based on reconstructed human epidermis (RHE) models. For hazard identification, the overall predictive accuracy ranged around 70% for three assays, although for one (SensCeeTox), it fell below 50% when	過去 20 年間、皮膚感作性の危険性を特定するための代替アプローチが 3R の最前線にあり、検証と承認プロセスの改善に役立っています。しかし、ローカルリンパ節アッセイの経験から、検証後、特に化学物質の多様性に対処した場合、検証済みの in vitro 代替法で発生する状況で、課題が依然として発生することがわかりました。現在の研究では、現在の非動物性 OECD テストガイドラインで評価することが潜在的に困難な一連の物質が、新たな in vitro 代替法のいくつかで評価されました。12 のそのような物質(そのうち半分以上が既知の皮膚感作物質であった)は、すべて再構築されたヒト表皮(RHE)モデルに基づいた 4 つのアッセイで評価されました。ハザードの特定では、全体的な予測精度は 3 つのアッセイで約 70% の範囲でしたが、1 つ(SensCeeTox)では、人間のデータをベンチマークとして使用した場合、50%を下回りました。ほとんどの場合、感度は高く、感作は過大に予測されていました。これらの物質は他の動物以外の方法で評価するのが困難だったので、結果は、3D RHE モデルが動物の使用に戻さなくても皮膚感作の可能性を評価するための有用なツールである可能性があることを示しています。

Google translation/AEIC trial

human data was used as the benchmark. In most cases, sensitivity was high, such that sensitisation was overpredicted. As the substances were challenging to assess in other nonanimal methods, the results indicate that the 3D RHE models may be a useful tool for assessing skin sensitisation potentials without needing to revert to animal use.

Research article

[Dermal absorption study OECD TG 428 mass balance recommendations based on the EFSA database](#)

Felix M. Kluxen, Sébastien Grégoire, Andreas Schepky, Nicky J. Hewitt, ... Christiane Wiemann

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104475

Original	Google translation
The European Food Safety Authority (EFSA) guidance (EFSA, 2017) for dermal absorption (DA) studies recommends stringent mass balance (MB) limits of 95–105%. EFSA suggested that test material can be lost after penetration and requires that for chemicals with <5% absorption the non-recovered material must be added to the absorbed dose if MB is <95%. This has huge consequences for low absorption pesticides. Indeed, one third of the MBs in the EFSA DA database are outside the refined criteria. This is also true for DA data generated by Cosmetics Europe (Grégoire et al., 2019), indicating that this criterion is often not achieved even	皮膚吸収(DA)研究に関する欧州食品安全機関(EFSA)のガイダンス(EFSA、2017)は、95~105%の厳しい物質収支(MB)の制限を推奨しています。EFSAは、浸透後に試験材料が失われる可能性があることを示唆しており、吸収率が5%未満の化学物質の場合、MBが95%未満の場合、非回収材料を吸収用量に追加する必要があります。これは、低吸収農薬に大きな影響を与えます。実際、EFSA DAデータベースのMBの3分の1は、洗練された基準の範囲外です。これは、Cosmetics Europe(Grégoire et al.、2019)によって生成されたDAデータにも当てはまり、高度に標準化されたプロトコルを使用した場合でも、この基準が達成されないことがよくあります。EFSAは、最新の分析およびピペッティング技術によりこの基準を達成できると仮定していますが、科学的根拠は提供されていません。プロトコルの手順がMBにどのように影響するかを説明し、EFSA DAデータ

Google translation/AEIC trial

when using highly standardized protocols. While EFSA hypothesizes that modern analytical and pipetting techniques would enable to achieve this criterion, no scientific basis was provided. We describe how protocol procedures impact MB and evaluate the EFSA DA database to demonstrate that MB is subject to random variation. Generic application of “the addition rule” skews the measured data and increases the DA estimate, which results in unnecessary risk assessment failure. In conclusion, “missing material” is just a random negative deviation to the nominal dose. We propose a data-driven MB criterion of 90–110%, fully in line with OECD recommendations.	ベースを評価して、MB がランダムな変動の影響を受けることを示します。「追加ルール」の一般的なアプリケーションは、測定されたデータを歪め、DA の見積もりを増加させます。その結果、不必要なリスク評価が失敗します。結論として、「不足している材料」は、公称線量に対するランダムな負の偏差です。OECD の推奨事項と完全に一致する、90～110%のデータ駆動型 MB 基準を提案します。
--	--

Short communication

[Finding synergies for the 3Rs – Repeated Dose Toxicity testing: Report from an EPAA Partners' Forum](#)

Charles Laroche, Erwin Annys, Hans Bender, Danielle Botelho, ... Mark T.D. Cronin

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104470

Original	Google translation
The European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) convened a Partners' Forum on repeated dose toxicity (RTD) testing to identify synergies between industrial sectors and stakeholders along with opportunities to progress these in existing research frameworks. Although RTD testing is not performed across all	動物実験への代替アプローチに関する欧州パートナーシップ(EPAA)は、既存の研究フレームワークでこれらを進める機会とともに、産業部門と利害関係者の間の相乗効果を特定するための反復投与毒性(RTD)試験に関するパートナーズフォーラムを招集しました。RTDテストはすべての産業セクターで実行されるわけではありませんが、OECDの承認済みテストは、豊富な情報源を提供し、化学物質の使用に関する安全性の決定に極めて重要な役割を果たすこと

Google translation/AEIC trial

industrial sectors, the OECD accepted tests can provide a rich source of information and play a pivotal role for safety decisions relating to the use of chemicals. Currently there are no validated alternatives to repeated dose testing and a direct one-to-one replacement is not appropriate. However, there are many projects and initiatives at the international level which aim to implement various aspects of replacement, reduction and refinement (the 3Rs) in RDT testing. Improved definition of use, through better problem formulation, aligned to harmonisation of regulations is a key area, as is the more rapid implementation of alternatives into the legislative framework. Existing test designs can be optimised to reduce animal use and increase information content. Greater use of exposure-led decisions and improvements in dose selection will be beneficial. In addition, EPAA facilitates sharing of case studies demonstrating the use of Next Generation Risk Assessment applying various New Approach Methodologies to assess RDT.	ができます。現在のところ、反復投与試験に代わる有効な代替手段はなく、直接 1 対 1 の交換は適切ではありません。ただし、RDT テストでの置換、削減、および改良 (3R) のさまざまな側面を実装することを目的とした国際レベルのプロジェクトやイニシアチブは数多くあります。法の枠組みへの代替案のより迅速な実施と同様に、規制の調和に合わせたより良い問題の定式化を通じて、使用の定義を改善することが重要な領域です。既存のテスト設計を最適化して、動物の使用を減らし、情報量を増やすことができます。ばく露主導の決定のより大きな利用と線量選択の改善は有益であろう。さらに、EPAA は、RDT を評価するためのさまざまな新しいアプローチ方法論を適用する次世代リスク評価の使用を示すケーススタディの共有を促進します。
--	--

Review article

[Scientific assessments in European food law: Making it future-proof](#)

Alie de Boer

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104437

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

Google translation/AEIC trial

<p>European food laws increasingly use scientific evidence to protect consumers from hazards and to prevent the use of misleading information. In this article, the use of risk assessment in European food law is analysed and the implications of the recently adopted adjustments to the EU's General Food Law are reviewed. The risk analysis cycle that has been implemented in many authorisation decisions of the European Commission has resulted in the increased level of public health protection since 2002. The food law evaluation under REFIT however identified various shortcomings, including the civil societies' perception that various elements of EFSA's work lacked transparency and independence. To deal with these identified issues, the newly adopted regulation will bring about specific adjustments to the General Food Law and sectorial legislation. Although these adjustments are expected to improve European food policies, today's EU food laws should be further enhanced by improving the use of nutritional sciences in food law. Such joint efforts can result in a higher level of consumer protection and further advance the internal European market. Only through improving the systematic way to conduct scientific analyses into and by enhancing their use in risk management, European food law will become more future-proof.</p>	<p>ヨーロッパの食品法では、科学的証拠を使用して消費者を危険から保護し、誤解を招く情報の使用を防止しています。この記事では、ヨーロッパの食品法におけるリスク評価の使用を分析し、最近採用された EU の一般的な食品法に対する調整の影響についてレビューします。欧州委員会の多くの認可決定で実施されたリスク分析サイクルにより、2002 年以降、公衆衛生保護のレベルが向上しました。しかし、REFIT に基づく食品法の評価では、さまざまな要素が EFSA の作業には透明性と独立性が欠けていました。これらの特定された問題に対処するために、新たに採用された規制は、一般食品法および部門別法律に特定の調整をもたらすでしょう。これらの調整はヨーロッパの食品政策を改善すると期待されていますが、今日の EU の食品法は、食品法における栄養学の利用を改善することによってさらに強化されるべきです。そのような共同の取り組みは、より高いレベルの消費者保護をもたらす、ヨーロッパの内部市場をさらに前進させる可能性があります。科学的分析を実施する体系的な方法を改善し、リスク管理におけるそれらの使用を強化することによってのみ、ヨーロッパの食品法はより将来性のあるものになります。</p>
--	---

Google translation/AEIC trial

Review article

[Classification or non-classification of substances with positive tumor findings in animal studies: Guidance by the German MAK commission](#)

Britta Laube, Sandra Michaelson, Veronika Meischner, Andrea Hartwig, ... Michael Schwarz

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104444

Original	Google translation
One of the important tasks of the German Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (known as the MAK Commission) is in the evaluation of a potential for carcinogenicity of hazardous substances at the workplace. Often, this evaluation is critically based on data on carcinogenic responses seen in animal studies and, if positive tumor responses have been observed, this will mostly lead to a classification of the substance under investigation into one of the classes for carcinogens. However, there are cases where it can be demonstrated with a very high degree of confidence that the tumor findings in the experimental animals are not relevant for humans at the workplace and, therefore, the MAK Commission will not classify the respective substance into one of the classes for carcinogens. This paper will summarize the general criteria used by the MAK Commission for the categorization into “carcinogen” and	作業場における化学物質の健康有害性調査のためのドイツ上院委員会(MAK 委員会として知られている)の重要なタスクの1つは、職場での有害物質の発がん性の可能性の評価です。多くの場合、この評価は動物実験で見られた発がん性反応に関するデータに厳密に基づいており、陽性の腫瘍反応が観察された場合、これはほとんどの場合、調査中の物質を発がん性物質のクラスの1つに分類することになります。ただし、実験動物の腫瘍所見が職場の人間に関連しないことが非常に高い確信度で示される場合があるため、MAK 委員会はそれぞれの物質を次のいずれかに分類しません。発がん物質のクラス。この文書では、MAK 委員会が「発がん性物質」と「非発がん性物質」に分類するために使用する一般的な基準を要約し、この手順を他の国内および国際機関が使用する手順と比較します。

Google translation/AEIC trial

“non-carcinogen” and compare this procedure with those used by other national and international organizations.	
--	--

Review article

[Metabolomics as read-across tool: An example with 3-aminopropanol and 2-aminoethanol](#)

S. Sperber, M. Wahl, F. Berger, H. Kamp, ... B.v Ravenzwaay

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 108: Article 104442

Original	Google translation
Read-across and grouping is one of the most commonly used alternative approaches for data gap filling in registrations submitted under the REACH Regulation as defined by the European Chemicals Agency (ECHA) in their ‘Read-Across Assessment Framework’ (RAAF, 2017). At the same time, the application of read-across is rejected by ECHA frequently due to various reasons. As a major reason hereof, applicants fail to reduce the level of ‘remaining uncertainty’ intrinsic to every read-across approach compared to testing a substance experimentally. Recently, the use of metabolomics to support read-across cases with biological information has been reported in a case study with phenoxy herbicides (Ravenzwaay et al., 2016). In the present case-study a ‘weight-of-evidence’ read-across approach from 2-aminoethanol (MEA = ‘source’) to 3-aminopropanol (3AP = ‘target’) with metabolomics as	Read-across and grouping は、欧州化学物質庁 (ECHA) の「Read-Across Assessment Framework」(RAAF、2017) で定義されている REACH 規制に基づいて提出された登録でデータギャップを埋めるために最も一般的に使用される代替アプローチの 1 つです。同時に、さまざまな理由により、リードアクロスの適用が ECHA によって頻繁に拒否されます。その主な理由として、申請者は、物質を実験的にテストする場合と比較して、すべてのリードアクロスアプローチに固有の「残存する不確実性」のレベルを下げることはできません。最近、フェノキシ除草剤を用いたケーススタディで、生物学的情報を伴う先読み症例をサポートするためのメタボロミクスの使用が報告されています (Ravenzwaay et al., 2016)。現在のケーススタディでは、2-アミノエタノール (MEA = 'source') から 3-アミノプロパノール (3AP = 'target') への「エビデンスの重み」の読み取りアプローチを使用して、メタボロミクスを「サポートする証拠」として残りを減らします。不確実性が報告されています。利用可能なデータに基づいて 2 つの類似物質の高い構造的類似性を実証し、メタボロームデータがこのリードアクロスアプローチの機構的類似性に関する信頼性をどのように追加するかを報告します。最後に、メタボロミクスによってサポートされるここで説明されているリ

Google translation/AEIC trial

<p>‘supporting evidence’ reducing the remaining uncertainties is reported. We demonstrate the high structural similarity of the two analogous substances based on the available data and we report how metabolome data add confidence concerning mechanistic similarity in this read-across approach. Finally, the herein described read-across case supported by metabolomics is used to cover the data gaps in repeated dose and reproductive toxicity endpoint of 3AP via weight of evidence for the REACH-registration.</p>	<p>ードアクロスのケースは、REACH 登録の証拠の重みを介して、3AP の反復投与および生殖毒性エンドポイントのデータギャップをカバーするために使用されます。</p>
---	---