

Google translation/AEIC trial

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 109 (2019)

Regular Articles

[Quantitative prediction of repeat dose toxicity values using GenRA](#)

G. Helman, G. Patlewicz, I. Shah

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104480

Original	Google translation
Computational approaches have recently gained popularity in the field of read-across to automatically fill data-gaps for untested chemicals. Previously, we developed the generalized read-across (GenRA) tool, which utilizes <i>in vitro</i> bioactivity data in conjunction with chemical descriptor information to derive local validity domains to predict hazards observed in <i>in vivo</i> toxicity studies. Here, we modified GenRA to quantitatively predict point of departure (POD) values obtained from US EPA's Toxicity Reference Database (ToxRefDB) version 2.0. To evaluate GenRA predictions, we first aggregated oral Lowest Observed Adverse Effect Levels (LOAEL) for 1,014 chemicals by systemic, developmental, reproductive, and cholinesterase effects. The mean LOAEL values for each chemical were converted to log molar equivalents. Applying GenRA to all chemicals with a minimum Jaccard similarity threshold of 0.05 for Morgan fingerprints and a maximum of 10 nearest neighbors predicted systemic, developmental, reproductive, and	テストされていない化学物質のデータギャップを自動的に埋める読み取り手法の分野では、最近、計算手法が人気を博しています。以前は、 <i>in vitro</i> 生物活性データを化学記述子情報と組み合わせて利用して、ローカルの有効性ドメインを導出し、 <i>in vivo</i> 毒性試験で観察された危険を予測する一般化された読み取り (GenRA) ツールを開発しました。ここでは、GenRA を変更して、米国 EPA の毒性参照データベース (ToxRefDB) バージョン 2.0 から取得した出発点 (POD) の値を定量的に予測しました。GenRA 予測を評価するために、最初に全身、発達、生殖、およびコリンエステラーゼ効果によって 1,014 種類の化学物質の経口最低観察有害影響レベル (LOAEL) を集計しました。各化学物質の平均 LOAEL 値は、モル当量に変換されました。モルガンフィンガープリントの最小 Jaccard 類似性しきい値が 0.05 であり、最近傍が最大 10 であるすべての化学物質に GenRA を適用すると、全身、発達、生殖、およびコリンエステラーゼ阻害の予測最小 LOAEL 値が 0.22、0.22、0.14、および 0.43 の R ² 値で予測され、それぞれ。ただし、構造的に類似した化学物質 (2 から 362 の化学物質を含む) のクラスターに対してローカルで GenRA を評価すると、全身、発生、生殖、およびコリンエステラーゼの LOAEL 予測の平均 R ² 値は、それぞれ 0.73、0.66、0.60 および 0.79 に向上しました。私たちの調査結果は、化学毒性の状況の複雑さと、POD の予測に

Google translation/AEIC trial

cholinesterase inhibition min aggregated LOAEL values with R ² values of 0.23, 0.22, 0.14, and 0.43, respectively. However, when evaluating GenRA locally to clusters of structurally-similar chemicals (containing 2 to 362 chemicals), average R ² values for systemic, developmental, reproductive, and cholinesterase LOAEL predictions improved to 0.73, 0.66, 0.60 and 0.79, respectively. Our findings highlight the complexity of the chemical-toxicity landscape and the importance of identifying local domains where GenRA can be used most effectively for predicting PODs.	GenRA を最も効果的に使用できるローカルドメインを特定することの重要性を強調しています。
---	--

Research article

[Preclinical toxicity evaluation of JD5037, a peripherally restricted CB₁ receptor inverse agonist, in rats and dogs for treatment of nonalcoholic steatohepatitis](#)

Vijay Pralhad Kale, Seth Gibbs, John A. Taylor, Amy Zmarowski, ... Pramod S. Terse

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104483

Original	Google translation
JD5037 is a novel peripherally restricted CB ₁ receptor (CB ₁ R) inverse agonist being developed for the treatment of visceral obesity and its metabolic complications, including nonalcoholic fatty liver disease and dyslipidemia. JD5037 was administered by oral gavage at 10, 40, and 150 mg/kg/day dose levels for up to 34 days to Sprague Dawley rats, and at 5, 20, and 75 mg/kg/day dose levels for 28 consecutive days to Beagle	JD5037 は、内臓肥満および非アルコール性脂肪性肝疾患や脂質異常症を含むその代謝性合併症の治療のために開発されている、新規末梢末梢限定 CB ₁ 受容体 (CB ₁ R) インバースアゴニストです。JD5037 は、強制経口投与により 10、40、および 150 mg / kg / 日の用量レベルで 34 日間まで Sprague Dawley ラットに投与され、5、20、および 75 mg / kg / day 用量レベルで 28 日間連続してビーグル犬。ラットでは、10 mg / kg の女性と 40 mg / kg の男性で常同行動の発生率が高く、神経行動学的検査中に反射テストと感覚テストの反応が遅くなったのは、10 と 40 mg / kg

Google translation/AEIC trial

<p>dogs. In rats, higher incidences of stereotypic behaviors were observed in 10 mg/kg females and 40 mg/kg males, and slower responses for reflex and sensory tests were observed only in males at 10 and 40 mg/kg during neurobehavioral testing. Sporadic minimal incidences of decreased activity (males) and seizures (both sexes) were observed in rats during daily clinical observations, without any clear dose-relationship. Male dogs at 75 mg/kg during treatment period, but not recovery period, had an increased incidence of gut associated lymphoid tissue hyperplasia and inflammation in the intestine. In both species, highest dose resulted in lower AUCs indicative of non-linear kinetics. Free access to food increased the plasma AUC_{∞} by ~4.5-fold at 20 mg/kg in dogs, suggesting presence of food may help in systemic absorption of JD5037 in dogs. Based on the study results, 150 mg/kg/day in rats, and 20 and 75 mg/kg/day doses in male and female dogs, respectively, were determined to be the no-observed-adverse-effect-levels (NOAELs).</p>	<p>の男性だけでした。活動の減少(雄)と発作(両性)の散発的な最小発生率は、明確な用量関係なしに、毎日の臨床観察中にラットで観察されました。回復期間ではなく治療期間中の 75mg / kg の雄犬は、腸内の腸関連リンパ組織過形成および炎症の発生率が増加しました。両方の種で、最高用量は非線形動態を示すより低い AUC をもたらしめました。食物への自由なアクセスにより、犬の血漿 AUC_{∞} が 20 mg / kg で約 4.5 倍に増加しました。研究結果に基づいて、ラットで 150 μmg / kg / 日、オスとメスのイヌでそれぞれ 20 および 75 μmg / kg / 日が、観察されていない有害作用レベル (NOAEL) であると決定されました。。</p>
--	--

Research article

[Evaluation of preclinical safety profile of SPH3127, a direct renin inhibitor, after 28-day repeated oral administration in Sprague-Dawley rats and cynomolgus monkeys](#)

Yu Mao, Leduo zhang, Hua Li, Xin Li, ... Guangxin Xia

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104484

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>SPH3127, a newly developed oral nonpeptide direct renin inhibitor with good tolerance and favorable ADME (absorption distribution metabolism excretion) properties in preclinical species, is now being evaluated in phase I clinical trial. In this work, the subchronic toxicity of SPH3127 in Sprague-Dawley rats and cynomolgus monkeys has been characterized. Rats and monkeys received SPH3127 orally (30, 300, 900 and 20, 100, 450 mg/kg/day, respectively) on a consecutive daily dosing schedule for 28 days followed by a 28-days recovery period for one third of the animals. The adverse effects of SPH3127 on rats and monkeys mainly included kidney and cardiovascular toxicity, which were consistent with pharmacologic perturbations of physiologic processes associated with the intended molecular targets for this class of renin signaling inhibitors. Moderate liver weight increases accompanied by CYP3A induction were seen in 300 and 900 mg/kg/day rats but not in monkeys or <i>in vitro</i> human hepatocytes. One 450 mg/kg/day monkey died early at day 23 with apparent myelosuppression characterized by atrophy of thymus and spleen, and the relevance to the action of SPH3127 remained unclear. Most of the treatment-induced effects were reversible upon discontinuation of</p>	<p>SPH3127 は、前臨床種で良好な耐性と良好な ADME (吸収分布代謝排泄) 特性を備えた、新しく開発された経口ノンペプチド直接レニン阻害剤で、第 1 相臨床試験で評価されています。この研究では、Sprague-Dawley ラットおよびカニクイザルにおける SPH3127 の亜慢性毒性が特徴付けられています。ラットとサルは、SPH3127 を経口で (それぞれ 30、300、900、20、100、450 mg / kg / 日) 連続 28 日間投与し、その後、動物の 3 分の 1 を 28 日間回復させました。SPH3127 のラットとサルに対する悪影響には、主に腎臓と心血管の毒性が含まれ、これは、このクラスのレニンシグナル伝達阻害剤の目的の分子標的に関連する生理学的プロセスの薬理的摂動と一致しました。CYP3A 誘導を伴う中程度の肝臓重量の増加は、300 および 900mg / kg / 日のラットで見られましたが、サルや <i>in vitro</i> ヒト肝細胞では見られませんでした。1 日 450 mg / kg / 日のサルが 23 日目に早期に死亡し、胸腺と脾臓の萎縮を特徴とする明らかな骨髄抑制があり、SPH3127 の作用との関連性は不明のままでした。治療による影響のほとんどは、治療の中止時に可逆的でした。SPH3127 の観察されなかった有害作用レベル (NOAEL) は、Sprague-Dawley ラットでは 30 mg / kg / day、カニクイザルでは 20µmg / kg / day であることが、腎臓と心血管の変化に基づいて、そして高用量の動物。</p>

Google translation/AEIC trial

treatment. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of SPH3127 was determined to be 30 mg/kg/day for Sprague-Dawley rats and 20 mg/kg/day for cynomolgus monkeys based on the kidney and cardiovascular changes found at mid- and high-dose animals.

Research article

[Subchronic toxicity evaluation of ethanol extract of *Cassia tora* L. seeds in rats](#)

Mu-Jin Lee, Jong-Hyun Nho, Beo-Deul Yang, Ho Park, ... Jong-Choon Kim

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104487

Original	Google translation
<p><i>Cassia tora</i> Linn. is an annual or perennial plant of the Fabaceae/Leguminosae family. It is used in traditional medicine for various biological activities including anti-constipation, anti-inflammatory, visual acuity, and hepato-protective activities. The present study was carried out to investigate the potential toxicity of <i>C. tora</i> L. seed ethanol extract (CTSEE) following a 13-week repeated oral administration to Sprague-Dawley rats. CTSEE was administered orally to male and female rats for 13 weeks at 0 (control), 500, 1000, and 2000 mg/kg/day ($n=10$, for male and female rats for each dose). Additional recovery groups from the control group and high dose group were observed for a 4-week recovery period. At the end of the treatment and recovery periods, animals were</p>	<p>カシアトラリン。マメ科/レグミノサエ科の一年生または多年生植物です。それは抗便秘、抗炎症、視力、および肝保護活動を含む様々な生物学的活動のために伝統医学で使用されています。本研究は、13 週間繰り返し Sprague-Dawley ラットに経口投与した後の <i>C. tora</i> L. 種子エタノール抽出物 (CTSEE) の潜在的な毒性を調査するために行われました。CTSEE は、雄および雌のラットに 13 週間、0 (対照)、500、1000、および 2000 μ mg / kg / 日で経口投与された (各用量の雄および雌ラットでは $n=10$)。対照群と高用量群の追加の回復群が 4 週間の回復期間で観察された。処置および回復期間の終わりに、動物を犠牲にし、それらの器官の重さを量り、血液サンプルを収集した。試験したどの用量でも、臨床徴候、体重、摂食量、発情周期、精子パラメーター、尿検査、血液学、血清生化学、剖検所見、臓器重量、および組織病理学に治療に関連した悪影響はありませんでした。現在の実験条件下では、CTSEE の観察されなかった有害作用レベルは両性で 2000mg / kg / 日以上であり、標的臓器は特定されなかった。</p>

Google translation/AEIC trial

sacrificed, and their organs were weighed and blood samples collected. There were no treatment-related adverse effects in clinical signs, body weight, food consumption, estrous cycle, sperm parameters, urinalysis, hematology, serum biochemistry, necropsy findings, organ weight, and histopathology at any doses tested. Under the present experimental conditions, the no-observed-adverse-effect level of the CTSEE was >2000 mg/kg/day in both genders, and no target organs were identified.

Research article

[Antineoplastic properties of zafirlukast against hepatocellular carcinoma via activation of mitochondrial mediated apoptosis](#)

Pranesh Kumar, Aakriti Agarwal, Ashok K. Singh, Anurag Kumar Gautam, ... Sudipta Saha

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104489

Original	Google translation
Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancers worldwide and has limited treatment options. In view of this, zafirlukast (ZAF) was administered orally to DEN-induced HCC rats to evaluate its antineoplastic properties. ELISA, qRT-PCR and Western blot were used to determine the molecular mechanism associated with ZAF therapy for HCC. We found that HCC developed as a result of lower expression of caspases 3 and 9, but their levels	肝細胞癌(HCC)は世界中で最も一般的な癌の1つであり、治療の選択肢は限られています。これを考慮して、zafirlukast(ZAF)をDEN誘発HCCラットに経口投与して、その抗腫瘍特性を評価しました。ELISA、qRT-PCR、ウエスタンブロットを使用して、HCCのZAF治療に関連する分子メカニズムを決定しました。カスパーゼ3および9の発現が低下した結果としてHCCが発生したが、eNOS、BAX、BAD、およびCyt Cの発現が低下したとき、およびiNOS、Bcl-xl、およびBcl-2が増加しました。ここでも、ZAF(80 mg / kg 用量)処理により、カスパーゼを介したアポトーシス因子、すなわちBAXおよびBcl-2タンパク

Google translation/AEIC trial

returned to normal when the expression of eNOS, BAX, BAD, and Cyt C was decreased and when the expression of iNOS, Bcl-xl, and Bcl-2 was increased. Again, ZAF (80 mg/kg dose) treatment normalized the expression of caspase-mediated apoptotic factors, i.e. BAX and Bcl-2 proteins, as established through Western blot analysis. Later, ¹ H NMR-based serum metabolomics study revealed that levels of perturbed metabolites in DEN-induced rat serum returned to normal after ZAF administration. Altogether, the antineoplastic potential of ZAF was found to be comparable, and to some degree better, than the marketed chemotherapeutic 5-fluorouracil, which may be beneficial for anti-HCC treatment from a future drug design perspective.	質の発現が、ウエスタンブロット分析で確立されたように正規化されました。その後、 ¹ H NMR ベースの血清メタボロミクス研究により、DEN 誘発ラット血清の摂動代謝産物のレベルが ZAF 投与後に正常に戻る事が明らかになりました。全体として、ZAF の抗腫瘍性の可能性は、将来の薬剤設計の観点から抗 HCC 治療に有益である可能性がある市販の化学療法剤 5-フルオロウラシルよりも同等である程度優れていることがわかりました。
---	--

Research article

[Comparison of metabolic and mitogenic response *in vitro* of the rapid-acting insulin lispro product SAR342434, and US- and EU-approved Humalog®](#)

Marcus Korn, Paulus Wohlfart, Thomas Gossas, Mari Kullman-Magnusson, ... Norbert Tennagels

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104497

Original	Google translation
SAR342434 is a biosimilar of insulin lispro (Humalog® U-100). Batches of SAR342434 were compared with Humalog® batches of either EU or US origin in a panel of <i>in vitro</i> biological	SAR342434 は、インスリンリスプロ (Humalog® U-100) のバイオシミラーです。SAR342434 のバッチは、インスリン受容体 (IR) アイソフォーム A (IR-A) および B (IR-B) と IR- A / IR-B 自動リン酸化。表面プラズモン共鳴バイオセンサーベースのアッセイは、可溶

Google translation/AEIC trial

<p>assays that included insulin binding to insulin receptor (IR) isoforms A (IR-A) and B (IR-B) and IR-A/IR-B autophosphorylation. A surface plasmon resonance biosensor-based assay was developed to characterize the kinetics of insulin binding to solubilized full-length IR-A or IR-B. Insulin-dependent metabolic activity assays included inhibition of lipolysis in <i>in vitro</i> differentiated human adipocytes, glucose uptake in L6-myocytes, and repression of glucose-6-phosphatase gene expression in human hepatocytes. Mitogenic activity assays included insulin binding to insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R), IGF1R autophosphorylation, and cell proliferation in MCF-7 cells. Weighted geometric means and their respective 95% confidence intervals (CI) were calculated for all 50% inhibitory or effective concentration values and kinetic binding constants for IR-A and IR-B. Statistical evaluation of the data demonstrated that the 90% CIs of the ratio of geometric means between SAR342434 and Humalog® EU or Humalog® US were within the predefined acceptance limits for each assay. Insulin lispro as SAR342434 solution demonstrated similarity to both US- and EU-approved Humalog® based on a side-by-side biological similarity assessment.</p>	<p>化された全長 IR-A または IR-B へのインスリン結合の動態を特徴付けるために開発されました。インスリン依存性代謝活性アッセイには、<i>in vitro</i> 分化ヒト脂肪細胞における脂肪分解の阻害、L6 筋細胞におけるグルコース取り込み、およびヒト肝細胞におけるグルコース-6-ホスファターゼ遺伝子発現の抑制が含まれていました。分裂促進活性アッセイには、インスリン様成長因子-1 受容体 (IGF1R) へのインスリン結合、IGF1R 自己リン酸化、MCF-7 細胞における細胞増殖が含まれます。加重幾何平均とそれぞれの 95% 信頼区間 (CI) は、IR-A および IR-B のすべての 50% 阻害または有効濃度値と速度論的結合定数について計算されました。データの統計的評価により、SAR342434 と Humalog®EU または Humalog®US の間の幾何平均の比率の 90%CI は、各アッセイで事前定義された許容範囲内であることが実証されました。SAR342434 ソリューションとしてのインスリンリスプロは、生物学的類似性評価を並べて、米国と EU の両方が承認した Humalog®との類似性を示しました。</p>
---	--

Google translation/AEIC trial

Research article

[Toxicological significance of increased serum alkaline phosphatase activity in dog studies of pesticides: Analysis of toxicological data evaluated in Japan](#)

Yoko Yokoyama, Atsushi Ono, Midori Yoshida, Kiyoshi Matsumoto, Mikako Saito

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104482

Original	Google translation
Increased serum alkaline phosphatase (ALP) activity is an indicator of hepatobiliary damage in humans and experimental animals. Practically, increased ALP accompanied by no other hepatotoxic changes is often encountered in toxicity studies of pesticides in dogs. Here, we analyzed the toxicological significance of increased ALP in response to 206 pesticides evaluated by the Food Safety Commission of Japan as toxicological evaluation reports in their risk assessment process. Our analysis indicated that increased ALP was more frequent in dogs (108/206) than in rats (36/206). In 87 of 108 pesticides, increased ALP was observed with hepatotoxicity in dogs. However, increased ALP had no specific relationship with certain types of hepatotoxicity and was not a sensitive marker of hepatotoxicity. Approximately 50% of 87 pesticides showing hepatotoxicity also induced liver hypertrophy. No hepatotoxic changes were seen with the remaining 21 pesticides, other than increases in liver weight and/or liver hypertrophy. Most of	血清アルカリホスファターゼ (ALP) 活性の増加は、ヒトおよび実験動物における肝胆管損傷の指標です。実際には、他の肝毒性の変化を伴わない ALP の増加は、犬の農薬の毒性試験でしばしば見られます。ここでは、日本食品安全委員会によって評価された 206 の農薬に対応して増加した ALP の毒性学的重要性を、リスク評価プロセスにおける毒性評価レポートとして分析しました。私たちの分析は、ALP の増加がラット (36/206) よりもイヌ (108/206) でより高頻度であることを示しました。108 の農薬のうち 87 で、犬に肝毒性を伴う ALP の増加が観察されました。ただし、ALP の増加は特定の種類の肝毒性との特定の関係はなく、肝毒性の高感度マーカーではありませんでした。肝毒性を示す 87 種類の農薬の約 50% も肝肥大を誘発しました。残りの 21 種類の農薬では、肝臓重量の増加や肝肥大を除いて、肝毒性の変化は見られませんでした。これらの 21 種類の農薬のほとんどは、げっ歯類ではフェノバルビタールのような肝臓代謝酵素誘導剤でした。これらの結果は、肝毒性の所見がない場合、ALP の増加がイヌの肝毒性の指標ではないことを示唆しています。この分析は、犬における ALP の毒性学的重要性の新しい解釈を提供し、農薬の毒性学的評価に貢献する可能性があります。

Google translation/AEIC trial

these 21 pesticides were phenobarbital-like liver metabolism enzyme inducers in rodents. These results suggested that increased ALP was not an indicator of hepatotoxicity in dogs if hepatotoxic findings were absent. This analysis provided a new interpretation of the toxicological significance of ALP in dogs and could contribute to toxicological evaluation of pesticides.

Research article

[Tetrahydrofuran-induced tumors in rodents are not relevant to humans: Quantitative weight of evidence analysis of mode of action information does not support classification of tetrahydrofuran as a possible human carcinogen](#)

Wolfgang Dekant

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104499

Original	Google translation
Inhalation of tetrahydrofuran (THF) causes a marginal increase in the incidence of renal tumors in male rats and an increase in the incidence of liver tumors in female mice. Quantitative weight of evidence (QWoE) was applied to assess experimental support for biologically plausible modes of action (MoA) of tumor formation by THF and their human relevance. QWoE did not obtain support for a MoA to induce kidney tumors in male rats from THF exposure via $\alpha_2\mu$ -globulin nephropathy, exacerbation of chronic progressive nephropathy (CPN), DNA-damage, or recurrent cytotoxicity but obtained	テトラヒドロフラン(THF)を吸入すると、オスのラットでは腎腫瘍の発生率がわずかに増加し、メスのマウスでは肝腫瘍の発生率が増加します。証拠の量的重み(QWoE)を適用して、THFによる腫瘍形成の生物学的にもっともらしい作用モード(MoA)とその人間の関連性の実験的サポートを評価しました。QWoEは、MoAのサポートが、 $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症、慢性進行性腎症(CPN)の悪化、DNA損傷、または再発性細胞毒性を介したTHF曝露から、雄ラットに腎臓腫瘍を誘発するのを獲得しなかったが、構成的アンドロゲンに対して中程度から良好なサポートを得た受容体(CAR)を介した雌マウスの肝腫瘍の誘導のためのMoA。CARの活性化の結果としての腫瘍は、ヒトに関連するとは見なされません。雄ラットの腎臓腫瘍の増加はTHF曝露とここで得られたマウスのCARを介したMoAのサポートに関連している可能性が低い

Google translation/AEIC trial

moderate to good support for a constitutive androgen receptor (CAR)-mediated MoA for the induction of liver tumors in female mice. Tumors as a consequence of CAR-activation are not considered relevant to humans. Considering the previous conclusion that the increases in kidney tumors in male rats are unlikely related to THF-exposure and the support for a CAR-mediated MoA in mice obtained here, these tumors should not be used as a basis for THF cancer classification.	という以前の結論を考慮すると、これらの腫瘍は THF がん分類の基礎として使用すべきではありません。
---	--

Research article

[Sub-acute toxicological study of artemisinin-piperaquine tablets in rhesus monkeys](#)

Xiaobo Li, Zhiyong Xu, Yueming Yuan, Li Ru, ... Qin Xu

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104486

Original	Google translation
Artemisinin-piperaquine tablet (trade name Artequick, ATQ), is a novel combination therapy for the treatment of malaria and especially for resistant <i>P.falciparum</i> malaria. The aim of our study was to assess the potential sub-acute toxicity profile of ATQ by oral administration route in rhesus monkeys. Monkeys were administrated once daily with doses of ATQ (39.1, 78.2, 156.4 mg/kg) for 21 days and then followed-up a 56-day recovery period. The administration of ATQ at high dose produced significant changes in the	アルテミシニン-ピペラキンタブレット(商品名 Artequick、ATQ)は、マラリアの治療、特に耐性熱帯熱マラリア原虫の新しい併用療法です。私たちの研究の目的は、アカゲザルの経口投与経路によって ATQ の潜在的な亜急性毒性プロファイルを評価することでした。サルに 1 日 1 回 ATQ (39.1、78.2、156.4 mg / kg) を 21 日間投与し、その後 56 日間の回復期間を追跡した。ATQ を高用量で投与すると、主に消化器系および神経系に關与する臨床症状に有意な変化が生じました。サルでは高用量で体重減少、摂食量および体温の有意な低下が観察されました。様々な血液学的および生化学的パラメーターの変化、および有意な病理学的病変(副腎、胸腺および大腿骨骨端)が、治療期間の終わりに中および高用量群で観察さ

Google translation/AEIC trial

clinical signs primarily involved in gastrointestinal and nervous systems. Body weight loss, significant decrease in food consumption and body temperature were observed in monkeys at high dose. Various hematological and biochemical parameters changes, and significant pathological lesions (adrenal gland, thymus and femur epiphyseal) were observed in the middle and high dose group at the end of the treatment period. However, the toxic effects of ATQ were reversed and delayed adverse drug reaction did not occur during the recovery period. Based on the results of this study, the no-observed-adverse-effect level for ATQ was considered to be 39.1 mg/kg in rhesus monkeys.	れた。ただし、ATQ の毒性作用は逆転し、回復期間中に遅延した薬物副作用は発生しませんでした。この研究の結果に基づいて、アカゲザルでは、ATQ の無影響レベルは 39.1 mg / kg であると考えられました。
---	--

Research article

[90-Day repeated oral toxicity test of D-allulose produced from *Microbacterium foliorum*](#)

MinJi An, JiSun Lee, Yeong-Chul Park, ChongJin Park, Hye-Jung Kim

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104485

Original	Google translation
D-allulose is considered an ideal substitute for sucrose, because it has 70% of the sweetness of sucrose and ultra-low energy. Chemical and biotechnological methods have been developed to produce D-allulose from D-fructose because D-allulose exists in extremely small quantities in nature. In this study, we performed a 90-day	D-アルロースは、ショ糖の甘さの 70%と超低エネルギーであるため、ショ糖の理想的な代替品と見なされています。D-アルロースは自然界に極めて少量存在するため、D-フルクトースからダルルロースを生成するための化学的およびバイオテクノロジー的方法が開発されました。この研究では、マイクロバクテリウムフォリオラム(サラダ人参から分離された非 GMO 種)から生産された D-アルロースを 0、1250、2500、5000 mg / kg / の投与量で使用して、90 日間反復経

Google translation/AEIC trial

repeated oral dose toxicity test on rats using D-allulose produced from <i>Microbacterium foliorum</i> —a non-GMO species isolated from salad ginseng—in dosages of 0, 1250, 2500 and 5000 mg/kg/day. We developed a toxicity determination criterion based on the significant change caused by the administration of the substance to estimate the NOEL, NOAEL, and LOAEL of the substance applied in this study. This test found only minor compound-related changes in both male and female rats in the high dose group and no important compound-related changes. Thus, we determined the NOAEL of D-allulose in both sexes to be 5,000 mg/kg/day. This study's finding of a NOAEL of 5,000 mg/kg/day should ensure that D-allulose produced from <i>Microbacterium foliorum</i> is classified as a safe and ordinary substance.	口投与毒性試験を行いました。日。この試験で適用される物質の NOEL、NOAEL、LOAEL を推定するために、物質の投与によって引き起こされた有意な変化に基づいて毒性測定基準を開発しました。このテストでは、高用量群の雄と雌の両方のラットで、化合物に関連した小さな変化のみが見つかり、化合物に関連した重要な変化はありませんでした。したがって、両性のダルロースの無毒性量は 5,000 mg / kg / 日であると決定した。この試験での 5,000 µmg / kg / 日の NOAEL の発見は、 <i>Microbacterium foliorum</i> から生成された D-アルロースが安全で通常の物質として分類されることを保証するはずで。
--	---

Research article

[Evaluating potential refinements to existing Threshold of Toxicological Concern \(TTC\) values for environmentally-relevant compounds](#)

Mark D. Nelms, Prachi Pradeep, Grace Patlewicz

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104505

Original	Google translation
The Toxic Substances Control Act (TSCA) mandates the US EPA perform risk-based prioritisation of chemicals in commerce and then, for high-priority substances, develop risk evaluations that	有害物質規制法 (TSCA) は、米国 EPA に商業上の化学物質のリスクベースの優先順位付けを実行することを義務付け、次に優先度の高い物質について、毒性データを暴露情報と統合するリスク評価を開発する。データが不十分な化学物質について検討されて

Google translation/AEIC trial

<p>integrate toxicity data with exposure information. One approach being considered for data poor chemicals is the Threshold of Toxicological Concern (TTC). Here, TTC values derived using oral (sub)chronic No Observable (Adverse) Effect Level (NO(A)EL) data from the EPA's Toxicity Values database (ToxValDB) were compared with published TTC values from Munro et al. (1996). A total of 4554 chemicals with structures present in ToxValDB were assigned into their respective TTC categories using the Toxtree software tool, of which toxicity data was available for 1304 substances. The TTC values derived from ToxValDB were similar, but not identical to the Munro TTC values: Cramer I ((ToxValDB) 37.3 c. f. (Munro) 30 μg/kg-day), Cramer II (34.6 c. f. 9.1 μg/kg-day) and Cramer III (3.9 c. f. 1.5 μg/kg-day). Cramer III 5th percentile values were found to be statistically different. Chemical features of the two Cramer III datasets were evaluated to account for the differences. TTC values derived from this expanded dataset substantiated the original TTC values, reaffirming the utility of TTC as a promising tool in a risk-based prioritisation approach.</p>	<p>いる1つのアプローチは、毒性学的懸念の閾値 (TTC) です。ここでは、EPAの毒性値データベース (ToxValDB) からの経口(サブ)慢性の観察不能(有害)影響レベル(NO(A)EL)データを使用して導出されたTTC値を、Munroらの公開されたTTC値と比較しました。(1996)。ToxValDBに存在する構造を持つ合計4554の化学物質は、Toxtreeソフトウェアツールを使用してそれぞれのTTCカテゴリに割り当てられ、その毒性データは1304物質で利用可能でした。ToxValDBから導出されたTTC値は類似していますが、Munro TTC値と同じではありませんでした。Cramer I ((ToxValDB) 37.3 cf (Munro) 30 μg/kg-day)、Cramer II (34.6 cf 9.1 μg/kg-day) および Cramer III (3.9 cf 1.5 μg/kg-day)。Cramer III の5パーセンタイル値は統計的に異なることがわかりました。2つのCramer III データセットの化学的特徴を評価して、違いを説明しました。この拡張されたデータセットから派生したTTC値は、元のTTC値を実証し、リスクベースの優先順位付けアプローチにおける有望なツールとしてのTTCの有用性を再確認しました。</p>
---	---

Research article

[Safety and tolerability of sustained exogenous ketosis using ketone monoester drinks for 28 days in healthy adults](#)

Adrian Soto-Mota, Hannah Vansant, Rhys D. Evans, Kieran Clarke

Google translation/AEIC trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104506

Original	Google translation
<p>Throughout history, the only way humans could raise their blood ketone levels was by several days of fasting or by following a strict low-carb, high-fat diet. A recently developed, dietary source of ketones, a ketone monoester, elevates d-β-hydroxybutyrate (βHB) to similar concentrations within minutes, with βHB remaining raised for several hours. To date, the longest human safety study of the exogenous ketone ester was for 5 days, but longer consumption times may be desired. Here we report results for 24 healthy adults, aged 18–70 years, who drank 25 ml (26.8 g) of the ketone monoester, (<i>R</i>)-3-hydroxybutyl (<i>R</i>)-3-hydroxybutyrate, three times a day for 28 days (a total of 2.1 L).</p> <p>Anthropomorphic measurements, plus fasting blood and urine analyses were made weekly. It was found that elevating blood β HB concentrations from 0.1 to 4.1 (± 1.1) mM three times a day for 28 days had no effect on body weights or composition, fasting blood glucose, cholesterol, triglyceride or electrolyte concentrations, nor blood gases or kidney function, which were invariably normal. Mild nausea was reported following 6 of the 2,016 drinks consumed. We conclude that sustained exogenous ketosis using a</p>	<p>歴史を通じて、人間が血中ケトン濃度を上げる唯一の方法は、数日間の断食か、または厳密な低炭水化物高脂肪食に従うことでした。最近開発された食餌性のケトン源であるケトンモノエステルは、d-β-ヒドロキシ酪酸(βHB)を数分以内に同様の濃度に上昇させ、βHBは数時間上昇したままです。現在までのところ、外因性ケトンエステルの最も長いヒト安全性研究は5日間でしたが、より長い消費時間が望まれる場合があります。ここでは、25ミリリットル(26.8ミリグラム)のケトンモノエステル、(R)-3-ヒドロキシブチル(R)-3-ヒドロキシブチレート(1日3回、28日間)を18~70歳の24人の健康な成人の結果を報告します。(合計2.1L)。擬人化測定に加えて、空腹時の血液と尿の分析が毎週行われました。血中βHB濃度を0.1から4.1(± 1.1)mMに1日3回28日間上昇させても、体重または組成、空腹時血糖、コレステロール、トリグリセリドまたは電解質濃度、および血液ガスまたは腎機能に影響がないことが判明しました、それは常に正常でした。軽度の吐き気は、消費された2,016杯の飲料のうち6杯が報告されました。ケトンモノエステルを使用した持続的な外因性ケトシスは、健康な成人にとって安全で忍容性が高いと結論付けています。</p>

Google translation/AEIC trial

ketone monoester is safe and well-tolerated by healthy adults.	
--	--

[Cataracts and statins. A disproportionality analysis using data from VigiBase](#)

Diego Macías Saint-Gerons, Francisco Bosco Cortez, Giset Jiménez López, José Luis Castro, Rafael Tabarés-Seisdedos

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104509

Original	Google translation
The basis of the association between statin use and cataract has been explored using the World Health Organization (WHO) global database of individual case safety reports (ICSRs) for drug monitoring (VigiBase) through January 2019. The reporting odds ratios (RORs) as a measure of disproportionality for reported cataracts and individual statins have been calculated. Subgroup analyses according to statin lipophilicity, sex, and age groups have been performed. Moreover, RORs have been calculated for non-statin lipid lowering drugs. An increased disproportionality has been found for most individual statins lovastatin: [ROR: 14.80, 95% confidence interval (CI): 13.30, 16.46], atorvastatin (ROR: 3.48, 95% CI 3.19–3.80), pravastatin (ROR: 3.15, 95% CI: 2.54–3.90), rosuvastatin (ROR: 2.90, 95% CI: 2.53–3.31), simvastatin (ROR: 2.27, 95%CI: 1.99–2.60), fluvastatin (ROR: 2.03, 95% CI: 1.33–3.08) and statins (overall) ROR:	スタチンの使用と白内障の関連の基礎は、2019 年 1 月までの薬物モニタリング (VigiBase) の個別症例安全性報告 (ICSR) の世界保健機関 (WHO) グローバルデータベースを使用して調査されています。レポートオッズ比 (ROR) は、報告された白内障と個々のスタチンの不均衡の尺度が計算されました。スタチンの親油性、性別、年齢層に応じたサブグループ分析が行われました。さらに、ROR は非スタチン脂質低下薬について計算されています。ほとんどの個々のスタチンロバスタチンで不均衡の増加が見られました: [ROR: 14.80、95%信頼区間 (CI): 13.30、16.46]、アトルバスタチン (ROR: 3.48、95%CI 3.19–3.80)、プラバスタチン (ROR: 3.15、95%CI: 2.54–3.90)、ロスバスタチン (ROR: 2.90、95%CI: 2.53–3.31)、シンバスタチン (ROR: 2.27、95%CI: 1.99–2.60)、フルバスタチン (ROR: 2.03、95%CI: 1.33–3.08) およびスタチン (全体) ROR: 3.66、95%CI: 3.46–3.86)。白内障とスタチン (薬物クラス) の不均衡の増加は、スタチンの親油性、性別、グループの年齢 (65 歳以上または 64 歳未満) に関係なく見られます。他の脂質低下薬 (エゼチミブ、フィブラート系薬剤、PCSK9 阻害剤) の不均衡は見つかりませんでした。これらの調査結果は、薬物クラスとしてのスタチンに関連する白内障のリスクの増加を示唆しています。リスクを特徴付けるためのさらなる研究が推奨されます。スタチンによる

Google translation/AEIC trial

3.66, 95% CI:3.46–3.86). Increased disproportionality for cataract and statins (drug-class) have been found regardless of statin lipophilicity, sex and group age (more or less than 65 years old). No disproportionality was found for other lipid-lowering drugs (ezetimibe, fibrates or PCSK9 inhibitors). These findings suggest an increased risk of cataract associated with statins as a drug-class. Further studies to characterize the risk are advised. Benefits and potential harms should be considered before starting treatment with statins.	治療を開始する前に、利益と潜在的な害を考慮する必要があります。
---	---------------------------------

Research article

[In vitro and in vivo toxicity evaluation of non-neuroleptic phenothiazines, antitubercular drug candidates](#)

Sumayah Salie, Antoinette Labuschagné, Avril Walters, Sohair Geyer, ... Nai-Jen Hsu

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104508

Original	Google translation
The phenothiazine-derived antipsychotic drugs, such as chlorpromazine and thioridazine, are bactericidal against drug-sensitive and drug-resistant strains of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , but produce undesirable side effects at clinically relevant doses. We have previously modified four novel phenothiazines and maintained their antimycobacterial activity. This study evaluated the pharmacological and toxicity profiles of these novel non-	クロロプロマジンやチオリダジンなどのフェノチアジン由来の抗精神病薬は、結核菌の薬剤感受性および薬剤耐性株に対して殺菌作用がありますが、臨床的に適切な用量では望ましくない副作用を引き起こします。以前に4つの新しいフェノチアジンを変更し、その抗マイコバクテリア活性を維持しました。この研究では、代謝安定性、動的溶解度、および in vitro での潜在的な細胞毒性効果について、これらの新規非神経弛緩性フェノチアジン、PTZ3、PTZ4、PTZ31、および PTZ32 の薬理学的および毒性プロファイルを評価しました。これらの薬物候補の安全な使用をさらにサポートするために、C57BL / 6 マウスの in vivo 薬理学

Google translation/AEIC trial

neuroleptic phenothiazines, PTZ3, PTZ4, PTZ31 and PTZ32, for their metabolic stability, kinetic solubility and potential cytotoxic effects <i>in vitro</i> . To further support the safe use of these drug candidates, the <i>in vivo</i> pharmacological and toxicity profiles were assessed in C57BL/6 mice via single or repeated oral gavage. In acute toxicity studies, all four modified phenothiazines showed favourable safety in mice. When treated daily with 100 mg/kg of PTZ3 and PTZ4 for 2 weeks, mice displayed no signs of toxicity. Alternatively, treatment with PTZ31 resulted in 20% mortality with no toxicity evident in biochemical or histological analysis, while exposure to PTZ32 resulted in a 45% survival with increased serum concentrations of uric acid and alkaline phosphatase. The combined non-neuroleptic and antimycobacterial effects of the novel phenothiazines PTZ3, PTZ4, PTZ31 and PTZ32 demonstrated favourable pharmacological and toxicity profiles in this study, highlight the potential of these compounds as suitable anti-tuberculosis drug candidates.	的および毒性プロファイルを、単一または反復経口強制飼養により評価しました。急性毒性試験では、4種類の修飾されたフェノチアジンすべてがマウスで良好な安全性を示しました。100 mg / kg の PTZ3 および PTZ4 で 2 週間毎日処理した場合、マウスは毒性の兆候を示しませんでした。あるいは、PTZ31 での治療は生化学的または組織学的分析で明らかな毒性のない 20% の死亡率をもたらしたが、PTZ32 への暴露は尿酸およびアルカリホスファターゼの血清濃度の増加で 45% の生存をもたらした。新規のフェノチアジン PTZ3、PTZ4、PTZ31、および PTZ32 の非神経弛緩作用と抗マイコバクテリア作用の組み合わせは、この研究で好ましい薬理学的および毒性プロファイルを示し、適切な抗結核薬候補としてこれらの化合物の可能性を強調しています。
--	---

Research article

[Development of a prioritization method for chemical-mediated effects on steroidogenesis using an integrated statistical analysis of high-throughput H295R data](#)

Derik E. Haggard, R. Woodrow Setzer, Richard S. Judson, Katie Paul Friedman

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104510

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>Synthesis of 11 steroid hormones in human adrenocortical carcinoma cells (H295R) was measured in a high-throughput steroidogenesis assay (HT-H295R) for 656 chemicals in concentration-response as part of the US Environmental Protection Agency's ToxCast program. This work extends previous analysis of the HT-H295R dataset and model by examining the utility of a novel prioritization metric based on the Mahalanobis distance that reduced these 11-dimensional data to 1-dimension via calculation of a mean Mahalanobis distance (mMd) at each chemical concentration screened for all hormone measures available. Herein, we evaluated the robustness of mMd values, and demonstrate that covariance and variance of the hormones measured appear independent of the chemicals screened and are inherent to the assay; the Type I error rate of the mMd method is less than 1%; and, absolute fold changes (up or down) of 1.5 to 2-fold have sufficient power for statistical significance. As a case study, we examined hormone responses for aromatase inhibitors in the HT-H295R assay and found high concordance with other ToxCast assays for known aromatase inhibitors. Finally, we used mMd and other ToxCast cytotoxicity data to demonstrate prioritization of the most</p>	<p>ヒト副腎皮質癌細胞(H295R)における11のステロイドホルモンの合成は、米国環境保護庁のToxCastプログラムの一環として、濃度反応における656種類の化学物質のハイスループットステロイド合成アッセイ(HT-H295R)で測定されました。この作業は、HT-H295R データセットとモデルの以前の分析を拡張し、それぞれの平均マハラノビス距離(mMd)の計算を介してこれらの11次元データを1次元に削減したマハラノビス距離に基づいて、新しい優先順位付けメトリックのユーティリティを調べます。利用可能なすべてのホルモン測定値についてスクリーニングされた化学物質濃度。ここでは、mmd 値の堅牢性を評価し、測定されたホルモンの共分散と分散が、スクリーニングされた化学物質とは無関係に表示され、アッセイに固有であることを示しています。mMd メソッドのタイプ I エラー率は 1%未満です。また、1.5 倍から 2 倍の絶対倍率変化(上または下)は、統計的有意性に十分な力を持っています。ケーススタディとして、HT-H295R アッセイでアロマトラーゼ阻害剤のホルモン応答を調べ、既知のアロマトラーゼ阻害剤の他の ToxCast アッセイとの高い一致を発見しました。最後に、mmd と他の ToxCast 細胞毒性データを使用して、in vitro または in silico スクリーニングの候補として、最も選択的で活性な化学物質の優先順位付けを示しました。</p>

Google translation/AEIC trial

selective and active chemicals as candidates for further <i>in vitro</i> or <i>in silico</i> screening.	
---	--

Research article

[Transitioning to composite bacterial mutagenicity models in ICH M7 \(Q\)SAR analyses](#)

Curran Landry, Marlene T. Kim, Naomi L. Kruhlak, Kevin P. Cross, ... Lidiya Stavitskaya

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104488

Original	Google translation
The International Council on Harmonisation (ICH) M7(R1) guideline describes the use of complementary (quantitative) structure-activity relationship ((Q)SAR) models to assess the mutagenic potential of drug impurities in new and generic drugs. Historically, the CASE Ultra and Leadscape software platforms used two different statistical-based models to predict mutations at G-C (guanine-cytosine) and A-T (adenine-thymine) sites, to comprehensively assess bacterial mutagenesis. In the present study, composite bacterial mutagenicity models covering multiple mutation types were developed. These new models contain more than double the number of chemicals (n = 9,254 and n = 13,514) than the corresponding non-composite models and show better toxicophore coverage. Additionally, the use of a single composite bacterial mutagenicity model	国際調和会議(ICH)M7(R1)ガイドラインでは、補完的(定量的)構造活性相関((Q)SAR)モデルを使用して、新薬および後発医薬品の医薬品不純物の変異原性を評価しています。歴史的に、CASE Ultra および Leadscape ソフトウェアプラットフォームは、2つの異なる統計ベースのモデルを使用して、G-C(グアニン-シトシン)および A-T(アデニン-チミン)サイトでの変異を予測し、細菌の変異誘発を包括的に評価しました。本研究では、複数の変異型をカバーする複合細菌変異原性モデルが開発されました。これらの新しいモデルには、対応する非複合モデルよりも化学物質の数が2倍以上(n = 9,254 と n = 13,514)含まれており、より有毒な物質のカバレッジを示します。さらに、単一の複合細菌変異原性モデルを使用すると、レビューが必要なモデル出力の数が減るため、ICH M7 (Q)SAR ワークフローでの不純物分析が簡素化されます。独自の製薬化学空間を表す 388 種類の薬物不純物の外部検証セットは、66~82%の感度、91~95%の負の予測性、96%のカバレッジの範囲のパフォーマンス統計を示しました。この取り組みは、これらの(Q)SAR モデルと ICH M7(R1)でのそれらの使用に対する主要な機能強化を表しており、薬物不純物の細菌変異原性の可能性を評価する際の予測精度、

Google translation/AEIC trial

simplifies impurity analysis in an ICH M7 (Q)SAR workflow by reducing the number of model outputs requiring review. An external validation set of 388 drug impurities representing proprietary pharmaceutical chemical space showed performance statistics ranging from of 66–82% in sensitivity, 91–95% in negative predictivity and 96% in coverage. This effort represents a major enhancement to these (Q)SAR models and their use under ICH M7(R1), leading to improved patient safety through greater predictive accuracy, applicability, and efficiency when assessing the bacterial mutagenic potential of drug impurities.	適用性、および効率が向上することにより、患者の安全性が向上します。
---	-----------------------------------

Research article

[The Grouping and Assessment Strategy for Organic Pigments \(GRAPE\): Scientific evidence to facilitate regulatory decision-making](#)

Ursula G. Sauer, Reinhard Kreiling

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104501

Original	Google translation
This article presents the Grouping and Assessment Strategy for Organic Pigments (GRAPE). GRAPE is driven by the hypotheses that low (bio)dissolution and low permeability indicate absence of systemic bioavailability and hence no systemic toxicity potential upon oral exposure, and, for inhalation exposure, that low (bio)dissolution (and absence of surface reactivity, dispersibility and <i>in</i>	この記事では、有機顔料のグループ化と評価の戦略 (GRAPE) について説明します。GRAPE は、低(生体)溶解性と低透過性が全身性バイオアベイラビリティの欠如を示し、したがって経口暴露による全身毒性の可能性がないことを示すという仮説、および吸入暴露の場合、その低(生体)溶解性(および表面反応性、分散性がない)および <i>in vitro</i> の影響)は、有機顔料が「固有の毒性の可能性のない難溶性粒子」であることを示しています。GRAPE Tier 1 では、(生体)溶解性と(生体)溶解が評価され、Tier 2 では、 <i>in</i>

Google translation/AEIC trial

<p><i>vitro</i> effects) indicate that the organic pigment is a 'poorly soluble particle without intrinsic toxicity potential'. In GRAPE Tier 1, (bio)solubility and (bio)dissolution are assessed, and in Tier 2, <i>in vitro</i> Caco-2 permeability and <i>in vitro</i> alveolar macrophage activation. Thereafter, organic pigments are grouped by common properties (further considering structural similarity depending on the regulatory requirements). In Tier 3, absence of systemic bioavailability is verified by limited <i>in vivo</i> screening (rat 28-day oral and 5-day inhalation toxicity studies). If Tier 3 confirms no (or only very low) systemic bioavailability, all higher-tier endpoint-specific animal testing is scientifically not-relevant. Application of the GRAPE can serve to reduce animal testing needs for all but few representative organic pigments within a group. GRAPE stands in line with the EU REACH Regulation (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals). An ongoing research project aims at establishing a proof-of-concept of the GRAPE.</p>	<p><i>vitro</i> Caco-2 透過性と <i>in vitro</i> 肺胞マクロファージ活性化が評価されます。その後、有機顔料は共通の特性によってグループ化されます(規制要件に応じて構造の類似性をさらに考慮します)。Tier 3 では、全身バイオアベイラビリティの欠如が限られた <i>in vivo</i> スクリーニングで検証されています(28 日間のラット経口および 5 日間の吸入毒性試験)。ティア 3 が全身性バイオアベイラビリティを確認しない場合(または非常に低い場合)、すべての上位ティアのエンドポイント固有の動物実験は科学的に関連しません。GRAPE を適用すると、グループ内の代表的な有機顔料を除くすべての動物試験のニーズを減らすことができます。GRAPE は、EU REACH 規則(化学物質の登録、評価、認可、制限)に準拠しています。現在進行中の研究プロジェクトは、GRAPE の概念実証を確立することを目的としています。</p>
--	---

Short Communications

[Impact of electronic cigarette heating coil resistance on the production of reactive carbonyls, reactive oxygen species and induction of cytotoxicity in human lung cancer cells *in vitro*](#)

Silvia Cirillo, Jose F. Urena, Joshua D. Lambert, Fabio Vivarelli, ... Ryan J. Elias

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104500

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>Electronic cigarette (e-cigarette; e-cig) use has grown exponentially in recent years despite their unknown health effects. E-cig aerosols are now known to contain hazardous chemical compounds, including carbonyls and reactive oxygen species (ROS), and these compounds are directly inhaled by consumers during e-cig use. Both carbonyls and ROS are formed when the liquid comes into contact with a heating element that is housed within an e-cig's atomizer. In the present study, the effect of coil resistance (1.5 Ω and 0.25 Ω coils, to obtain a total wattage of 8 ± 2 W and 40 ± 5 W, respectively) on the generation of carbonyls (formaldehyde, acetaldehyde, acrolein) and ROS was investigated. The effect of the aerosols generated by different coils on the viability of H1299 human lung carcinoma cells was also evaluated. Our results show a significant ($p < 0.05$) correlation between the low resistance coils and the generation of higher concentrations of the selected carbonyls and ROS in e-cig aerosols. Moreover, exposure to e-cig vapor reduced the viability of H1299 cells by up to 45.8%, and this effect was inversely related to coil resistance. Although further studies are needed to better elucidate the potential toxicity of e-cig emissions, our results suggest that these devices may expose users to hazardous</p>	<p>電子タバコ (e-cigarette; e-cig) の使用は、未知の健康への影響にもかかわらず、近年飛躍的に増加しています。E-cig エアロゾルには、カルボニルや活性酸素種 (ROS) などの危険な化学物質が含まれていることが知られており、これらの化合物は e-cig の使用中に消費者が直接吸入します。液体が電子タバコのアトマイザー内に収容されている加熱要素と接触すると、カルボニルと ROS の両方が形成されます。本研究では、カルボニル (ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレイン) と ROS の生成に対するコイル抵抗 (それぞれ 1.5 Ω コイルと 0.25 Ω コイル、合計ワット数を 8 ± 2 W と 40 ± 5 W にする) の影響調査しました。異なるコイルによって生成されたエアロゾルが H1299 ヒト肺癌細胞の生存率に及ぼす影響も評価されました。私たちの結果は、低抵抗コイルと e-cig エアロゾル中の選択されたカルボニルと ROS の高濃度の生成との間に有意な ($p < 0.05$) 相関があることを示しています。さらに、e-cig 蒸気への曝露により、H1299 細胞の生存率が最大 45.8% 減少し、この効果はコイル抵抗に反比例しました。電子タバコの潜在的な毒性をよりよく解明するためにさらなる研究が必要ですが、私たちの結果は、これらのデバイスが有害な化合物にユーザーをさらし、それが慢性呼吸器疾患を促進する可能性があることを示唆しています。</p>

Google translation/AEIC trial

compounds which, in turn, may promote chronic respiratory diseases.	
---	--

[Applying non-animal strategies for assessing skin sensitisation report from an EPAA/cefic-LRI/IFRA Europe cross sector workshop, ECHA helsinki, February 7th and 8th 2019](#)

David Basketter, Philippe Azam, Silvia Casati, Marco Corvaro, ... Laura H. Rossi

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104477

Original	Google translation
Four years on since the last cross sector workshop, experience of the practical application and interpretation of several non-animal assays that contribute to the predictive identification of skin sensitisers has begun to accumulate. Non-animal methods used for hazard assessments increasingly are contributing to the potency sub-categorisation for regulatory purposes. However, workshop participants generally supported the view that there remained a pressing need to build confidence in how information from multiple methods can be combined for classification, sub-categorisation and potency assessment. Furthermore, the practical experience gained over the last few years, highlighted the overall high potential value of using the newly validated methods and testing strategies, but also that limitations for certain substance/product classes may become evident with further use as had been the	最後の分野横断ワークショップから4年後、皮膚感作物質の予測的同定に寄与するいくつかの非動物アッセイの実用化と解釈の経験が蓄積され始めました。ハザード評価に使用される非動物法は、規制目的の効力のサブ分類にますます貢献しています。しかし、ワークショップの参加者は一般的に、分類、サブ分類、および効力評価のために複数の方法からの情報をどのように組み合わせることができるかについて信頼を築く差し迫った必要性が残っているという見解を支持しました。さらに、過去数年に渡って得られた実務経験により、新しく検証されたメソッドとテスト戦略を使用することの全体的な高い潜在的価値が強調されましたが、特定の物質/製品クラスの制限は、その他の新しい規制方法。利用可能な情報が増えるにつれて、データと照合された経験を検討することで、長所と制限をさらに判断し、それらの使用の信頼性を高めることができます。最後に、メソッドとテスト戦略の検証のための人間とin vivoの動物データの組み合わせに基づく、非感作物質とさまざまな感作性の物質の実質的かつ普遍的に受け入れられているデータセットの必要性が再度強調されました。

Google translation/AEIC trial

case with other new regulatory methods. As the available information increases, review of the data and collated experience could further determine strengths and limitations leading to more confidence in their use. Finally, the need for a substantial and universally accepted dataset of non-sensitisers and substances of different sensitising potencies, based on combined human and in vivo animal data for validation of methods and test strategies was re-emphasised.	
---	--

Review Article

[Pulmonary toxicity in rats following inhalation exposure to poorly soluble particles: The issue of impaired clearance and the relevance for human health hazard and risk assessment](#)

Peter M.J. Bos, Ilse Gosens, Liesbeth Geraets, Christiaan Delmaar, Flemming R. Cassee

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2019; 109: Article 104498

Original	Google translation
Intensive discussions are ongoing about the interpretation of pulmonary effects observed in rats exposed to poorly soluble particles. Alveolar clearance differs between rats and humans and becomes impaired in rats at higher exposure concentrations. Some have doubted the human relevance of toxic effects observed in rats under impaired clearance conditions and have suggested that experimental exposures should stay below concentrations inducing impaired	溶解度の低い粒子に曝露されたラットで観察された肺への影響の解釈について、激しい議論が続けられています。肺泡クリアランスはラットとヒトで異なり、高濃度の暴露ではラットで障害となる。一部の人は、障害のあるクリアランス条件下のラットで観察された毒性効果の人間の関連性を疑い、実験的暴露がクリアランスの障害を誘発する濃度以下に留まるべきであることを示唆しています。ただし、規制目的では、危険を完全に理解するために、比較的高濃度での潜在的な健康への影響に関する洞察が必要です。粒子クリアランスの障害の多くの側面は依然として不明であり、人の健康への危険とリスク評価を妨げています。クリ

Google translation/AEIC trial

<p>clearance. However, for regulatory purposes, insight in potential health effects at relatively high concentrations is needed to fully understand the hazard. Many aspects of impaired particle clearance remain unclear, hampering human health hazard and risk assessment. For an adequate evaluation of the impact of impaired clearance on pulmonary toxicity, a clear definition of alveolar clearance is needed that enables to quantitatively relate the level of impairment to the induction of adverse pulmonary health effects. Also, information is needed on the mechanism of action and the appropriate dose metric for the pulmonary effects observed. In absence of these data, human hazard and risk assessment can only be performed in a pragmatic way. Unless available data clearly point out otherwise, rat pulmonary toxicity including lung inflammation and tumour formation, needs to be considered relevant for human hazard and risk assessment.</p>	<p>アランス障害が肺毒性に及ぼす影響を適切に評価するには、障害のレベルを肺の健康への悪影響の誘発に定量的に関連付けることができる肺泡クリアランスの明確な定義が必要です。また、観察された肺への影響に関する作用機序と適切な線量測定基準に関する情報も必要です。これらのデータがない場合、人間の危険とリスク評価は実用的な方法でのみ実行できます。利用可能なデータが明確に別の方法で指摘していない限り、肺の炎症や腫瘍形成を含むラットの肺毒性は、人の危険とリスク評価に関連すると考える必要があります。</p>
---	--