

# Google translation/AEIC trial

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 110 (2020)

## [Editorial Board](#)

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation

## Commentary

### [Qualification of impurities based on metabolite data](#)

Lars Weidolf, Thomas Andersson, Joel P. Bercu, Andreas Brink, ... Bruce Trela

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation

## Commentary

### [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., 2020; 110:

Original	Google translation

## Commentary

### [Toxicity of orange peel-originated hesperidin in Sprague Dawley rats](#)

Liping Wei, Yimei Wang, Hua Li, Yan Chang, Min Hong

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation

# Google translation/AEIC trial

--	--

## Commentary

### [Toxicity of orange peel-originated hesperidin in Sprague Dawley rats](#)

Y. Li, A.D. Kandhare, A.A. Mukherjee, S.L. Bodhankar

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation

## Regular Articles

### [An FDA analysis of clinical hold deficiencies affecting investigational new drug applications for oncology products](#)

Michael L. Manning, Matthew D. Thompson, Haleh Saber, Virginia E. Maher, ... John K. Leighton

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
A systematic analysis of new commercial investigational new drug applications (IND) submitted to the FDA's Office of Hematology and Oncology Products (OHOP) in the Center for Drug Evaluation and Research was conducted to quantify the most common reasons INDs for oncology indications go on clinical hold. In OHOP, less than 10% of INDs went on hold or were withdrawn within the 30-day safety review period. Of INDs that were placed on hold, deficiencies were mainly clinical, followed by concerns related to pharmaceutical quality and nonclinical development. INDs were also	腫瘍評価の IND が臨床的に保留になる最も一般的な理由を定量化するために、医薬品評価研究センターの FDA の血液腫瘍製品局 (OHOP) に提出された新しい商業的治験新薬申請 (IND) の体系的な分析が行われました。OHOP では、30 日間の安全審査期間内に保留された、または撤回された IND は 10% 未満です。保留された IND のうち、欠乏症は主に臨床的であり、その後に医薬品の品質と非臨床開発に関する懸念が続きました。IND は、開発の段階、製品の種類、スポンサーの規制経験、および IND に先立つ会議の発生にも基づいて特徴付けられました。保留にされた IND は、主に人類初の試験用であるか、規制の経験が少ないスポンサーによって提出されました。保留中または安全に処理できる IND には、同等のレートで IND 前の会議がありましたが、経験が豊富なスポンサーは、経験の少ない会議と比較して、

# Google translation/AEIC trial

characterized based on phase of development, product type, sponsors' regulatory experience, and occurrence of a pre-IND meeting. INDs that were placed on hold were mostly for first-in-human trials or submitted by sponsors with limited regulatory experience. INDs that went on hold or were safe-to-proceed had pre-IND meetings with comparable rates but sponsors with substantial experience appeared to benefit more from pre-IND meetings compared to those with limited experience. The time interval between the pre-IND meeting and the IND submission was longer for INDs that went on hold. To obtain useful FDA feedback on product development, it is essential to provide focused questions and supporting information in pre-IND meeting packages.	IND 前の会議からより多くの利益を得たようです。IND 事前会議と IND 提出の間の時間間隔は、保留になった IND の方が長かった。製品開発に関する有用な FDA フィードバックを得るには、事前の会議パッケージで焦点を絞った質問とサポート情報を提供することが不可欠です。
---	--

## Regular Articles

### [Linking internal dosimetries of the propyl metabolic series in rats and humans using physiologically based pharmacokinetic \(PBPK\) modeling](#)

Jordan N. Smith, Kimberly J. Tyrrell, Jeremy P. Smith, Karl K. Weitz, Willem Faber

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
The metabolic series approach has successfully linked internal dosimetries of metabolically related compounds reducing cost and time for chemical risk assessments. Here, we developed a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model in rats and humans for	代謝シリーズのアプローチは、化学的に関連する化合物の内部線量分布をうまくリンクさせ、化学的リスク評価のコストと時間を削減しました。ここでは、酢酸プロピル、1-プロパノール、プロピオンアルデヒド、プロピオン酸を含むプロピル代謝シリーズのラットおよびヒトにおける生理学ベースの薬物動態(PBPK)モデルを開発しました。製造業者は、化学合成中にこれらの化

# Google translation/AEIC trial

the propyl metabolic series including propyl acetate, 1-propanol, propionaldehyde, and propionic acid. Manufacturers use these compounds as organic solvents and intermediates during chemical synthesis. Public exposures can occur through using consumer products containing propyl compounds like cosmetics, aerosol sprays, or foods, and occupational exposures can occur at manufacturing facilities. To develop the PBPK model, we measured *in vitro* metabolism of propyl acetate in blood and liver S9 fractions. We measured concentrations of propyl compounds in blood following intravenous (iv) infusion of  $^{13}\text{C}$ -propanol or  $^{13}\text{C}$ -propionic acid and closed chamber inhalation exposures to propyl acetate or propanol in rats. Using these studies and other published data, we modified an existing PBPK model for the butyl metabolic series to simulate time course concentrations of propyl compounds in rats and humans. Consistent with measured *in vitro* and *in vivo* data, the optimized propyl series model predicts rapid clearance of propyl acetate, higher concentrations of propanol in blood from propyl acetate inhalation compared to propanol inhalation in rats but not in humans, and low concentrations of propionic acid in blood from exposures to propyl acetate or propanol. Regulators can use this model as a tool for propyl compound risk assessment by linking

化合物を有機溶媒および中間体として使用します。公衆暴露は、化粧品、エアゾールスプレー、または食品などのプロピル化合物を含む消費者製品を使用することで発生する可能性があり、職業暴露は製造施設で発生する可能性があります。PBPK モデルを開発するために、血液および肝臓の S9 画分の酢酸プロピルの *in vitro* 代謝を測定しました。ラットにおける  $^{13}\text{C}$ -プロパノールまたは  $^{13}\text{C}$ -プロピオン酸の静脈内 (iv) 注入および酢酸プロピルまたはプロパノールへの密閉チャンバー吸入暴露後の血液中のプロピル化合物の濃度を測定しました。これらの研究および他の公開データを使用して、ブチル代謝シリーズの既存の PBPK モデルを修正し、ラットおよびヒトのプロピル化合物の時間経過濃度をシミュレートしました。測定された *in vitro* および *in vivo* データと一致して、最適化されたプロピルシリーズモデルは、酢酸プロピルの急速なクリアランス、ヒトではなくラットのプロパノール吸入と比較した酢酸プロピル吸入からの血中プロパノールの高濃度、およびプロピオン酸の低濃度を予測します。酢酸プロピルまたはプロパノールへの暴露による血液。規制当局は、このモデルを、さまざまな暴露シナリオの下で内部線量分布をリンクすることにより、プロピル化合物のリスク評価のツールとして使用できます。

# Google translation/AEIC trial

internal dosimetries under various exposure scenarios.	
--	--

## Regular Articles

### [Use of benchmark dose models in risk assessment for occupational handlers of eight pesticides used in pome fruit production](#)

Jane Gurnick Pouzou, John Kissel, Michael G. Yost, Richard A. Fenske, Alison C. Cullen

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
The benchmark dose has been frequently recommended for the creation of points of departure for regulatory dose limits, but many regulations, including pesticide risk assessment and registration in the United States, continues to rely on NOAEL methods as the OECD toxicological standard methods recommend. This study used data from studies in support of pesticide registration for eight different compounds to build dose-response models and calculate benchmark doses and confidence limits. The results were compared to the NOAEL of the same study. A probabilistic estimate of dose was compared with all points of departure to demonstrate differences in the protective ability of each different selected limit. While neither the BMD/BMDL nor the NOAEL was consistently more protective, the advantage of using the BMD in quantifying the uncertainty of the point	規制線量限度の出発点の作成にはベンチマーク線量が頻繁に推奨されていますが、米国の農業リスク評価および登録を含む多くの規制は、OECD 毒物学的標準法が推奨するように、NOAEL 法に依存し続けています。この研究では、8 種類の化合物の農業登録をサポートする研究のデータを使用して、用量反応モデルを構築し、ベンチマーク用量と信頼限界を計算しました。結果は、同じ研究の NOAEL と比較されました。線量の確率的推定値をすべての出発点と比較して、選択した各限界の防護能力の違いを示しました。BMD / BMDL も NOAEL も一貫してより保護的ではなかったが、出発点の不確実性の定量化に BMD を使用する利点は強調されており、BMD の導出に現在の OECD ガイドライン研究を使用する可能性は、これらのケース。

# Google translation/AEIC trial

of departure is highlighted, and the feasibility of using current OECD-guideline studies for derivation of a BMD is demonstrated in these cases.

## Regular Articles

### [Characteristics of exposure factors and inhalation exposure to selected spray consumer products in Korean population](#)

Hyerin Shin, Yelim Jang, Miyoung Lim, Ji Young Park, ... Kiyoun Lee

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Many consumer spray products are sold for various purposes. Use of spray products can cause adverse health effects. This study evaluated exposure factors for consumer spray products and assessed the particle inhalation exposure. Six consumer spray products were evaluated: an automobile interior cleaner, car deodorizing spray, anti-static spray, waterproofing spray, microorganism deodorizer, and disinfectant spray. The exposure factors were based on 10,000 respondents over 15 years old. Inhalation dose was calculated from the concentration released into the room air and time used. The use rates of the spray products ranged from 0.4 to 11% and differed significantly by gender ( $p < 0.001$ ). Aerosol types had a higher mass per use and longer duration of usage than trigger types. The median concentration of the trigger type ranged from 17.35 to	多くの消費者向けスプレー製品は、さまざまな目的で販売されています。スプレー製品の使用は、健康への悪影響を引き起こす可能性があります。この研究では、消費者向けスプレー製品の暴露係数を評価し、粒子吸入暴露を評価しました。6つの消費者向けスプレー製品を評価しました:自動車インテリアクリーナー、車の消臭スプレー、帯電防止スプレー、防水スプレー、微生物脱臭剤、および消毒剤スプレー。暴露係数は、15歳以上の10,000人の回答者に基づいています。吸入線量は、室内空気に放出された濃度と使用時間から計算されました。スプレー製品の使用率は0.4から11%の範囲で、性別によって大きく異なりました( $p < 0.001$ )。エアロゾルタイプは、トリガータイプよりも使用あたりの質量が大きく、使用時間が長くなりました。トリガータイプの中央濃度は17.35から373.38 $\mu\text{mg} / \text{m}^3$ で、エアロゾルタイプの中央濃度は36.66から1601.97 $\mu\text{mg} / \text{m}^3$ でした。トリガーおよびエアロゾルタイプの吸入線量の中央値は、それぞれ2.04 $\times 10^{-3}$ ~0.20および2.60 $\times 10^{-3}$ ~1.71 / kg / 日の範囲でした。消毒剤スプレーの吸入用量は教育レベルに応じて増加しましたが( $p < 0.001$ )、他のスプレー製品の吸入用量は性別、年齢、収入、または教育と有意に関連していませんでした。

# Google translation/AEIC trial

373.38 mg/m <sup>3</sup> , while that of the aerosol type ranged from 36.66 to 1601.97 mg/m <sup>3</sup> . The median inhalation dose of the trigger and aerosol types ranged from $2.04 \times 10^{-3}$ to 0.20 and $2.60 \times 10^{-3}$ to 1.71 mg/kg/day, respectively. The inhalation dose of the disinfectant spray increased with the level of education ( $p < 0.001$ ), while the inhalation doses of the other spray products were not significantly associated with gender, age, income, or education.	
---	--

## Regular Articles

### [Acute and subacute \(28 days\) toxicity of green coffee oil enriched with diterpenes cafestol and kahweol in rats](#)

Naila Albertina de Oliveira, Thaisa Meira Sandini, Heber Peleg Cornelio-Santiago, Elaine Cristina Lanzoni Martinelli, ... Heidge Fukumasu

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Green coffee oil enriched with cafestol and kahweol was obtained by supercritical fluid extraction using carbon dioxide while its safety and possible effects from acute and subacute treatment were evaluated in rats. For acute toxicity study, single dose of green coffee oil (2000 mg/kg) was administered by gavage in female rats. For subacute study (28 days), 32 male rats received different doses of green coffee oil extract (25, 50, and 75 mg/kg/day). In the acute toxicity study, main findings of this	カフェストールとカーウィオールで強化されたグリーンコーヒーオイルは、二酸化炭素を使用した超臨界流体抽出により得られ、その安全性と急性および亜急性治療からの影響の可能性をラットで評価しました。急性毒性試験のために、雌ラットに強制経口投与でグリーンコーヒーオイルの単回投与(2000mg / kg)を投与しました。亜急性試験(28日間)では、32匹の雄ラットに異なる用量のグリーンコーヒーオイル抽出物(25、50、75 mg / kg / 日)を投与しました。急性毒性研究では、この治療の主な所見は、死亡、体重減少、血液学的および生化学的パラメーターの変化、心臓および胸腺の相対的な体重増加がないことを示し、すべての評価された臓器の組織病理学的変化はなかつ



# Google translation/AEIC trial

treatment indicated no mortality, body weight decrease, no changes in hematological and biochemical parameters, and relative weight increase in heart and thymus, without histopathological alterations in all assessed organs. All these findings suggest that LD <sub>50</sub> is higher than aforesaid dose. In the subacute toxicity, main findings showed body weight decrease mainly at the highest dose without food consumption change, serum glucose and tryglicerides levels decrease, and relative weight increase in liver. As evidenced in histopathological pictures, no changes were observed at all treated doses. Our study suggest that green coffee oil can be explored to clinically develop new hypocholesteromic and hypoglycemic agents. However, further studies evaluating long-term effects are needed in order to have sufficient safety evidence for its use in humans.	た。これらの発見はすべて、LD <sub>50</sub> が前述の用量よりも高いことを示唆しています。亜急性毒性では、主な調査結果は、主に食物摂取量の変化なしで最高用量で体重が減少し、血清グルコースとトリグリセライドのレベルが低下し、肝臓の相対重量が増加したことを示した。病理組織学的写真で明らかなように、すべての投与量で変化は観察されませんでした。私たちの研究は、緑のコーヒーオイルを探索して、新しい低コレステロールおよび低血糖剤を臨床的に開発できることを示唆しています。しかし、ヒトでの使用について十分な安全性の証拠を得るためには、長期的な影響を評価するさらなる研究が必要です。
---	--

## Regular Articles

### [A 26-week 20\(S\)-ginsenoside Rg3 oral toxicity study in Beagle dogs](#)

Yonglin Gao, Guangfei Wang, Tong Wang, Guisheng Li, ... Susan Cho

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
20(s)-ginsenoside Rg3 is a red ginseng-derived compound with the formula C <sub>42</sub> H <sub>72</sub> O <sub>13</sub> that has been increasingly used by humans, leading to safety concerns regarding this use. In the	20(s)-ギンセノシド Rg3 は、式 C <sub>42</sub> H <sub>72</sub> O <sub>13</sub> の紅参由来の化合物であり、ヒトによる使用が増加しており、この使用に関する安全性の懸念につながっています。現在の研究では、これらの動物の毒性を調べるために、ビーグル犬に 20(S)-ギンセノシド Rg3(0、



# Google translation/AEIC trial

<p>current study, we conducted a 26-week study during which 20(S)-ginsenoside Rg3 (0, 7, 20, or 60 mg/kg) was continuously administered orally to Beagle dogs in order to explore its toxicity in these animals, with control dogs receiving a vehicle capsule. In total, 10 dogs received each dose of this compound (n = 5 male, n = 5 female per dose). Animals were continuously monitored for a 26-week administration period and a subsequent 4-week follow-up recovery period. At the end of study, we observed no evidence of 20(S)-ginsenoside Rg3 toxicity in clinical indications, body weight, food intake, ophthalmoscopy, electrocardiogram, urinalysis, hematology, serum biochemistry, gross and histopathology findings. However, the kidney relative weight of animals receiving 60 mg/kg of compound was significantly elevated relative to control animals (<math>5.15 \pm 0.88\%</math> vs. <math>4.11 \pm 0.59\%</math>, <math>P &lt; 0.05</math>), and this effect was reversed after 4-week recovery period. Based on these results, the NOAEL value for orally administered 20(S)-ginsenoside Rg3 in dogs is 20 mg/kg.</p>	<p>7、20、または 60 mg / kg)を継続的に経口投与する 26 週間の研究を実施しました。、制御犬が車両カプセルを受け取ります。合計で、10 匹のイヌにこの化合物の各用量を投与した(1 用量あたり n = 5 雄、n = 5 雌)。26 週間の投与期間とその後の 4 週間の追跡回復期間の間、動物を継続的に監視しました。研究の終わりに、臨床徴候、体重、摂食量、検眼鏡検査、心電図、尿検査、血液学、血清生化学、肉眼のおよび組織病理学的所見において 20(S)-ギンセノシド Rg3 毒性の証拠は観察されなかった。しかし、60mg / kg の化合物を投与された動物の腎臓の相対重量は、対照動物と比較して有意に上昇し(<math>5.15 \pm 0.88\%</math>対 <math>4.11 \pm 0.59\%</math>。)。これらの結果に基づくと、イヌに経口投与された 20(S)-ギンセノシド Rg3 の NOAEL 値は 20µmg / kg です。</p>
---	---

## Regular Articles

### [Subchronic \(91-day\) oral toxicity study of cellobiose in rats](#)

Andreas Winkler, Horst Messinger, Albert Bär

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

# Google translation/AEIC trial

Original	Google translation

## Regular Articles

### [The urinary metabolic profile of diethylene glycol methyl ether and triethylene glycol methyl ether in Sprague-Dawley rats and the role of the metabolite methoxyacetic acid in their toxicity](#)

Jeffrey R. Kelsey, Nicole H.P. Cnubben, Jan J.P. Bogaards, René B.H. Braakman, ...  
Karen Smet

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Ethylene glycol ethers are a well-known series of solvents and hydraulic fluids derived from the reaction of ethylene oxide and monoalcohols. Use of methanol as the alcohol results in a series of mono, di and triethylene glycol methyl ethers. The first in the series, monoethylene glycol methyl ether (EGME or 2-methoxyethanol) is well characterised and metabolises in vivo to methoxyacetic acid (MAA), a known reproductive toxicant. Metabolism data is not available for the di and triethylene glycol ethers (DEGME and TEGME respectively). This study evaluated the metabolism of these two substances in male rats following single oral gavage doses of 500, 1000 and 2000 mg/kg for DEGME and 1000 mg/kg for TEGME. As for EGME, the dominant metabolite of each was the acid metabolite derived by oxidation of the terminal hydroxyl group. Elimination of these metabolites was	エチレングリコールエーテルは、エチレンオキシドとモノアルコールの反応に由来する、よく知られた一連の溶媒と油圧作動油です。アルコールとしてメタノールを使用すると、一連のモノ、ジ、およびトリエチレングリコールメチルエーテルが生成されます。シリーズの最初のモノエチレングリコールメチルエーテル(EGME または 2-メトキシエタノール)はよく特徴づけられており、生体内で既知の生殖毒性物質であるメトキシ酢酸(MAA)に代謝されます。代謝データは、ジおよびトリエチレングリコールエーテル(それぞれ DEGME および TEGME)では利用できません。この研究では、DEGME で 500、1000、2000µmg / kg、TEGME で 1000µmg / kg の単回経口強制経口投与後の雄ラットにおけるこれら 2 つの物質の代謝を評価しました。EGME に関しては、それぞれの主要な代謝物は、末端ヒドロキシル基の酸化によって誘導された酸性代謝物でした。これらの代謝物の除去は迅速で、各代謝物の半減期は 4 時間未満でした。両方の物質は、分子内のエーテル基の開裂により少量の MAA (1000 µ mg/ kg の用量で TEGME で約 0.5%、DEGME で約 1.1%) を生成することもわかりました。生成されたこれらの少量の MAA は、DEGME および

# Google translation/AEIC trial

rapid, with half-lives <4 h for each one. Both substances were also found to produce small amounts of MAA (~0.5% for TEGME and ~1.1% for DEGME at doses of 1000 mg/kg) through cleavage of the ether groups in the molecules. These small amounts of MAA produced can explain the effects seen at high doses in reproductive studies using DEGME and TEGME.	TEGME を使用した生殖試験で高用量で見られる影響を説明できます。
---	------------------------------------

## Regular Articles

### [Residue analysis of gibberellic acid isomer \(iso-GA3\) in brewing process and its toxicity evaluation in mice](#)

Weikang Sun, Chunfeng Liu, Jiaoyang Luo, Chengtuo Niu, ... Qi Li

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Gibberellic acid (GA3) is an efficient plant growth regulator, which could speed up barley germination in the brewing industry. However, the residue of GA3 in malt gets denatured into an isomer, termed iso-GA3. In this study, the concentration of iso-GA3 and the conversion rate of GA3 to iso-GA3 during the brewing process was studied by high performance liquid chromatography and the potential toxicity of iso-GA3 was evaluated in ICR mice. The concentration of iso-GA3 increased in the saccharification and wort boiling processes while its concentration was stable during fermentation. The maximum conversion rates of GA3 to iso-	ジベレリン酸(GA3)は、効率的な植物成長調整剤であり、醸造業界のオオムギの発芽を早めることができます。ただし、麦芽中のGA3の残留物は、iso-GA3と呼ばれる異性体に変性されます。この研究では、醸造プロセス中のiso-GA3の濃度とiso-GA3への変換率を高速液体クロマトグラフィーで研究し、iso-GA3の潜在的な毒性をICRマウスで評価しました。iso-GA3の濃度は、糖化および麦汁煮沸プロセスで増加しましたが、発酵中はその濃度は安定していました。カナダのモルト、オーストラリアのモルトSCO、およびオーストラリアのモルトFAQにおけるGA3からiso-GA3への最大変換率は、それぞれ88%、87%、87%でした。急性経口毒性試験では、iso-GA3の致死量の中央値(LD50)は2.82 µg / kg 体重(BW)でした。28日間の反復投与毒性試験では、iso-GA3はマウスの体重減少を引き起こす可能性があります。そして、高用量群のマウスは、食物消費のわずか

# Google translation/AEIC trial

GA3 in Canadian malt, Australian malt SCO and Australian malt FAQ were 88%, 87% and 87%, respectively. In the acute oral toxicity study, the median lethal dose (LD <sub>50</sub> ) of iso-GA3 was 2.82 g/kg body weight (BW). In the 28-day repeated dose toxicity study, the iso-GA3 could cause weight loss in mice. And the mice of high-dose group showed a slight decrease in food consumption. Moreover, inflammation and cell necrosis were found in kidney and liver tissue, which were alleviated during the recovery phase. These results establish a practical reference for food safety in products, in which GA3 is added as a food additive.	な減少を示しました。さらに、腎臓および肝臓組織に炎症および細胞壊死が見られ、これらは回復期に緩和されました。これらの結果は、GA3 が食品添加物として添加されている製品の食品安全性の実用的な基準を確立します。
---	--

## Regular Articles

### [Chemical compounds causing severe acute toxicity in heavy liquids used for intraocular surgery](#)

Girish K. Srivastava, Cristina Andrés-Iglesias, Rosa M. Coco, Ivan Fernandez-Bueno, ... J. Carlos Pastor

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Perfluorocarbon liquids (PFCLs) have been considered safe for intraocular manipulation of the retina, but since 2013 many cases of acute eye toxicity causing blindness have been reported in various countries when using various commercial PFCLs. All these PFCLs were CE marked (Conformité Européenne), which meant they had been subjected to evaluation complying	パーフルオロカーボン液(PFCL)は、網膜の眼内操作に対して安全であると考えられていますが、2013 年以降、さまざまな商用 PFCL を使用する際に、失明を引き起こす急性眼毒性の多くの症例がさまざまな国で報告されています。これらの PFCL はすべて CE マーク(Conformité Européenne)であり、国際標準化機構(ISO)ガイドラインに準拠した評価の対象となっていました。これらの劇的な出来事により、PFCL の安全性と ISO ガイドラインに基づいて実施されたいくつかの細胞毒性試験の有効性に関する疑問が提起さ

# Google translation/AEIC trial

<p>with the International Organization for Standardization (ISO) guidelines. These dramatic events raised questions about the safety of PFCLs and the validity of some cytotoxicity tests performed under ISO guidelines. Samples from toxic batches were analyzed by gas chromatography-mass spectrometry combined with Raman and infrared spectrometry. Perfluorooctanoic acid, dodecafluoro-1-heptanol, ethylbenzene and tributyltin bromide were identified and evaluated by a direct contact cytotoxicity test using ARPE-19 cell line, patented by our group (EP 3467118 A1). Perfluorooctanoic acid at a concentration of <math>&gt;0.06</math> mM and tributyltin bromide at a concentration of <math>\geq 0.016</math> mM were shown to be toxic, whereas the concentration found in the toxic samples reached 0.48 mM, and 0.111 mM, respectively. These finding emphasized the idea that determination of partially fluorinated compounds are not enough to guarantee the safety of these medical devices.</p>	<p>れました。有毒なバッチからのサンプルは、ラマンおよび赤外線分光法と組み合わせたガスクロマトグラフィー質量分析法によって分析されました。ペルフルオロオクタン酸、ドデカフルオロ-1-ヘプタノール、エチルベンゼンおよび臭化トリブチルスズが同定され、我々のグループが特許を取得した ARPE-19 細胞株を使用した直接接触細胞毒性試験により評価されました (EP 3467118 A1)。0.06<math>\mu</math>m 以上の濃度のペルフルオロオクタン酸と 0.016<math>\mu</math>m 以上の濃度の臭化トリブチルスズは有毒であることが示されましたが、有毒サンプルで見つかった濃度はそれぞれ 0.48<math>\mu</math>m および 0.111<math>\mu</math>m に達しました。</p> <p>これらの発見は、部分的にフッ素化された化合物の測定では、これらの医療機器の安全性を保証するには不十分であるという考えを強調しています。</p>
---	--

## Regular Articles

### [Preclinical safety evaluation of triacylglycerol lipase QLM from \*Burkholderia ubonensis\*](#)

Alastair Mak, Ryan R. Simon

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Triacylglycerol lipases are well characterized enzymes that catalyze the	トリアシルグリセロールリパーゼは、脂肪の加水分解を触媒する十分に特徴付けられた酵素です。それら

# Google translation/AEIC trial

<p>hydrolysis of fats. They are biotechnologically relevant enzymes and are used in a wide range of practical applications in industry. Lipase produced from <i>Burkholderia ubonensis</i> (strain PL266-QLM) (Lipase QLM) is being investigated for use as a processing aid in multiple food applications and may therefore be present at trace levels in finished food products. A battery of toxicological studies was therefore conducted on Lipase QLM to support its safe use in food. Lipase QLM was not genotoxic or mutagenic in an <i>in vitro</i> bacterial reverse mutation test and chromosome aberration test. Additionally, no test article-related adverse effects were observed in clinical observations, body weight, food consumption, ophthalmology, hematology, blood chemistry, urinalysis, and macroscopic and microscopic findings in a subchronic toxicity study in rats administered Lipase QLM in the diet at levels of 0%, 0.8%, 2%, and 5% Lipase QLM. The no-observed-adverse-effect level was therefore considered to be 5% Lipase QLM in both sexes [3357.2 and 3777.6 mg/kg body weight/day (2756.3 and 3101.4 mg total organic solids/kg body weight/day) in males and females, respectively] under the test conditions, which supports the safety of this ingredient for use in food for human consumption.</p>	<p>は、バイオテクノロジーに関連する酵素であり、産業界での幅広い実用アプリケーションで使用されています。Burkholderia ubonensis (PL266-QLM 株) (Lipase QLM) から生産されたリパーゼは、複数の食品用途の加工助剤としての使用が調査されているため、最終食品に微量レベルで存在する可能性があります。したがって、食品での安全な使用をサポートするために、リパーゼ QLM で一連の毒物学的研究が行われました。リパーゼ QLM は、in vitro 細菌復帰突然変異試験および染色体異常試験で遺伝毒性または変異原性ではありませんでした。さらに、臨床観察、体重、摂食量、眼科、血液学、血液化学、尿検査、およびレベルで食事のリパーゼ QLM を投与したラットの亜慢性毒性試験での肉眼的および顕微鏡的所見で、試験品に関連する悪影響は観察されなかった 0%、0.8%、2%、および 5% のリパーゼ QLM。したがって、観察された有害作用レベルは、男女ともリパーゼ QLM 5% と考えられた [3357.2 および 3777.6 mg / kg 体重/日 (2756.3 および 3101.4 <math>\mu</math> mg 総有機固形物/ kg 体重/日) および [女性、それぞれ] テスト条件下で、人間が消費する食品に使用するためのこの成分の安全性をサポートしています。</p>
--	--



# Google translation/AEIC trial

## Regular Articles

### [Safety evaluation of \*Bacillus coagulans\* SNZ 1969 in Wistar rats](#)

Anantha Samwarnarao Metlakunta, Raunak Jay Soman

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
<p>Bacillus coagulans SNZ 1969 is a rod-shaped, slightly acidophilic, gram-positive, spore forming and highly resilient bacteria. B. coagulans SNZ 1969 has GRAS (Generally Recognized As Safe) status for use as a probiotic in foods (US FDA number GRN-597). The present study was aimed to assess the safety of a proprietary strain <i>Bacillus coagulans</i> SNZ 1969 by conducting acute and sub-acute 28 days repeated dose oral toxicity studies in Wistar Rats. In the acute toxicity study, the rats were orally fed with 2000 mg/kg body weight (BW) (<math>5 \times 10^{11}</math> CFU/g) of <i>B. coagulans</i> SNZ 1969 as a single dose to determine the LD50 values. In the sub-acute repeated dose toxicity study, six groups of experimental rats received 250, 500, 1000 mg/kgBW/day (<math>5 \times 10^{11}</math> CFU/g) of the test item for 28 consecutive days. The control animals received only water. Four groups of rats were sacrificed after 28 days and the remaining two groups were kept as recovery groups and sacrificed after 42 days. The results of these study indicate that there were no treatment related changes in any of the parameters studied i.e. clinical signs, body weight,</p>	<p>Bacillus coagulans SNZ 1969 は、rod 状で、わずかに好酸性で、グラム陽性の、孢子を形成し、回復力の高い細菌です。B. coagulans SNZ 1969 は、食品中のプロバイオティクスとして使用するための GRAS (一般に安全と認められる)ステータスを持っています (米国 FDA 番号 GRN-597)。本研究の目的は、Wistar ラットで急性および亜急性 28 日間反復投与経口毒性試験を実施することにより、Bacillus coagulans SNZ 1969 株の安全性を評価することでした。急性毒性試験では、ラットに 2000 mg / kg 体重 (BW) (<math>5 \times 10^{11}</math> CFU / g) の B. coagulans SNZ 1969 を単回投与として経口投与し、LD50 値を決定しました。亜急性反復投与毒性試験では、6 群の実験ラットに 250、500、1000 mg / kgBW / 日 (<math>5 \times 10^{11}</math> CFU / g) の試験項目が 28 日間連続して投与されました。対照動物には水のみを与えた。ラットの 4 つのグループは 28 日後に屠殺され、残りの 2 つのグループは回復グループとして維持され、42 日後に屠殺されました。これらの研究の結果は、28 日間の反復投与後に、臨床的兆候、体重、食物摂取、尿検査、血液検査、臨床生化学、肉眼的病理学および組織病理学など、研究したパラメーターのいずれにも治療に関連した変化はなかったことを示しています。結果に基づいて、Bacillus coagulans SNZ 1969 の LD50 は 2000 mg / kg 体重以上であり、この研究から得られた NOAEL は 28 日間 1000 mg / kg / 日であり、これは <math>5 \times 10^{11}</math> CFU に相当すると結論付けられました。/kg。</p>



# Google translation/AEIC trial

food intake, urinalysis, hematological examinations, clinical biochemistry, gross pathology and histopathology after 28 days of repeated administration. Based on the results it was concluded that the LD50 of <i>Bacillus coagulans</i> SNZ 1969 is more than 2000 mg/kg body weight and the NOAEL derived from this study was 1000 mg/kg/day for 28 days, this corresponds to the $5 \times 10^{11}$ CFU/kg.	
---	--

## Regular Articles

### [Biosimilars in Developed Economies: Overview, Status, and Regulatory Considerations](#)

Anurag S. Rathore, Ankita Bhargava

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Biotherapeutics dominate the pipelines of pharmaceutical companies across the world today with products ranging from hormones, immune-modulators, monoclonal antibodies (mAbs), blood coagulation factors, enzymes and vaccines. However, they are considerably more expensive than their small molecule counterparts (pharmaceuticals) and as a result their contribution to the already unacceptably high healthcare costs in the developed economies (Europe, United States, Japan, Canada and South Korea) has been in the limelight in the last decade. This has resulted in the rise of biosimilars, seen as the affordable versions of innovator	バイオセラピューティクスは、ホルモン、免疫調節剤、モノクローナル抗体(mAbs)、血液凝固因子、酵素、ワクチンなど、今日の世界中の製薬会社のパイプラインを支配しています。しかし、それらは対応する小分子(医薬品)よりもかなり高価であり、その結果、先進国(欧州、米国、日本、カナダ、韓国)ですでに容認できないほど高い医療費への貢献が脚光を浴びています過去 10 年間。これは、バイオシミラーの台頭をもたらし、イノベーターのバイオセラピューティクスの手頃なバージョンとみなされています。先進国はバイオ医薬品の世界的な売上の大部分を占めているため、バイオシミラーの魅力的な市場でもあります。これらの法域におけるバイオシミラーの承認に関する規制上の考慮事項は、バイオシミラーの採用に大きな影響を与える可能性があります。このホワイトペーパーでは、先進市場に焦点を当てながら、このトピックに関する展望を提供します。この記事では、ヨーロッパ、米

# Google translation/AEIC trial

biotherapeutics. As the developed economies form the majority of the global sales of biotherapeutics, they are an attractive market for the biosimilars as well. Regulatory considerations for approval of biosimilars in these jurisdictions is likely to have a major impact on the adoption of biosimilars. In this paper, we offer a perspective on this topic while focusing on the developed markets. This article summarizes the main regulatory requirements for approval of biosimilars in Europe, United States, Japan, Canada, and South Korea. An overview on current biosimilars status and market in the aforesaid countries has also been included.	国、日本、カナダ、および韓国におけるバイオシミラーの承認に関する主な規制要件をまとめています。前述の国における現在のバイオシミラーの状況と市場に関する概要も含まれています。
--	--

## Regular Articles

### [Deriving safe short-term chemical exposure values \(STEV\) for drinking water](#)

Frederic D.L. Leusch, Stuart J. Khan, Daniel Deere, David Cunliffe, ... Andrew Humpage

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Small and brief exceedances of chemicals above their guideline values in drinking water are unlikely to cause an appreciable increased risk to human health. As a result, short-term exposure values (STEV) can be derived to help decide whether drinking water can still be supplied to consumers without adverse health risks. In this study, three approaches were applied to calculate and	飲料水中のガイドライン値を超える化学物質の小規模かつ短期の超過は、人間の健康にかなりのリスク増加を引き起こす可能性は低い。その結果、短期曝露値(STEV)を導き出すことで、健康に悪影響を与えることなく飲料水を消費者に供給できるかどうかを判断できます。この研究では、農薬の STEV を計算および比較するために 3 つのアプローチが適用されました。3 つのアプローチには、急性参照線量 (ARfD) に基づいて STEV を作成し(アプローチ 1)、現在のガイドライン値から従来の属性率と不確実性係数を削

# Google translation/AEIC trial

<p>compare STEV for pesticides. The three approaches included basing a STEV on the acute reference dose (ARfD) (Approach 1), removing conventional attribution rates and uncertainty factors from current guideline values (Approach 2) and extrapolating 1 d and 7 d no observed adverse effect levels (NOAEL) from existing toxicity data using a log-linear regression (Approach 3). Despite being very different methods, the three approaches produced comparable STEV generally within an order of magnitude, which often overlapped with other existing short-term exposure values such as short-term no adverse response levels (SNARL) and health advisories (HA). The results show that adjusting the current guideline value using standard extrapolation factors (Approach 2) often produced the most conservative values. Approach 2 was then applied to two other chemical classes, disinfection by-products (DBPs) and cyanotoxins, demonstrating the wider applicability of the approach.</p>	<p>除し(アプローチ 2)、1 d および 7 d の有害作用レベルが観測されない(NOAEL)対数線形回帰を使用した既存の毒性データから(アプローチ 3)。非常に異なる方法であるにもかかわらず、3つのアプローチは一般に1桁以内の匹敵するSTEVを生み出し、これは短期の有害反応レベル(SNARL)や健康勧告(HA)などの他の既存の短期暴露値としばしば重複しました結果は、標準外挿係数(アプローチ 2)を使用して現在のガイドライン値を調整すると、最も保守的な値が生成されることがよくあることを示しています。アプローチ 2 は、消毒副産物(DBP)とシアノトキシンの2つの他の化学物質クラスに適用され、アプローチのより広い適用性を実証しました。</p>
---	--

## Regular Articles

[Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: Dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways](#)

Ning Zhang, Xiaoyan Liu, Lili Zhuang, Xuemei Liu, ... Jianye Fang

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

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

# Google translation/AEIC trial

<p>Berberine has been found to exhibit an array of pharmacological activities relating to the lowering of blood glucose and the treatment of polycystic ovarian syndrome (PCOS). The mechanism underlying these activities, however, is poorly understood. In the present study, female Sprague-Dawley (SD) rats were given oral letrozole to establish a model of insulin-resistant PCOS, and animals were then randomized into untreated or berberine-treated groups (400, 200, or 100 mg/kg). After 28 days, we measured homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and insulin sensitivity index (ISI) values in these animals. We further conducted H&amp;E staining of ovarian tissues, assessed mRNA expression of glucose transporter 4 (GLUT4) <i>via</i> real time PCR, and used Western blotting to measure GLUT4 and PI3K/AKT and MAPK pathway protein levels. Berberine treatment was able to help restore HOMA-IR and ISI values to normal levels while simultaneously bolstering the expression of GLUT4. Normal ovarian morphology was also restored upon berberine treatment. We further found that 400 mg/kg berberine treatment was associated with activation of PI3K/AKT signaling and suppression of the MAPK pathway. In conclusion, berberine has the potential to reduce PCOS pathology and IR values in a rat model system through a mechanism linked to GLUT4 upregulation via</p>	<p>ベルベリンは、血糖値の低下と多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の治療に関連する一連の薬理活性を示すことがわかっています。しかし、これらの活動の根底にあるメカニズムはよくわかりません。本研究では、雌の Sprague-Dawley (SD) ラットに経口レトロゾールを投与してインスリン抵抗性 PCOS のモデルを確立し、その後動物を無作為に非治療群またはベルベリン治療群 (400、200、または 100 mg / kg) に分けました。28 日後、これらの動物のインスリン抵抗性 (HOMA-IR) およびインスリン感受性指数 (ISI) 値の恒常性モデル評価を測定しました。さらに卵巣組織の H&amp;E 染色を実施し、リアルタイム PCR を介してグルコース輸送体 4 (GLUT4) の mRNA 発現を評価し、ウェスタンブロット法を使用して GLUT4 および PI3K / AKT および MAPK 経路タンパク質レベルを測定しました。ベルベリン治療は、HOMA-IR と ISI の値を通常のレベルに戻すと同時に、GLUT4 の発現を強化するのに役立ちました。正常な卵巣の形態もベルベリン治療で回復しました。さらに、400 mg / kg のベルベリン治療が PI3K / AKT シグナル伝達の活性化と MAPK 経路の抑制に関連していることを発見しました。結論として、ベルベリンは、PI3K / AKT 活性化および MAPK 経路抑制を介した GLUT4 アップレギュレーションにリンクされたメカニズムにより、ラットモデルシステムの PCOS 病理学および IR 値を低下させる可能性があります。</p>
---	--

# Google translation/AEIC trial

PI3K/AKT activation and MAPK pathway suppression.	
---	--

## Regular Articles

### [Bioaccessibility of nickel and cobalt in synthetic gastric and lung fluids and its potential use in alloy classification](#)

Katherine E. Heim, Ruth Danzeisen, Violaine Verougstraete, Frédéric Gaidou, ...  
Adriana R. Oller

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
<p>This study investigated nickel and cobalt ion release from the metals and several alloys in synthetic gastric, as well as interstitial and lysosomal lung fluids. Results were used to calculate the relative bioaccessible concentrations (RBCs) of the metals. Nickel release from SS 316L powder in gastric fluid was &gt;300-fold lower than from a simple mixture of powders of the same bulk composition. Gastric bioaccessibility data showed 50-fold higher metal releases per gram of sample from powder than massive forms. RBCs of nickel and cobalt in the alloy powders were lower, equal, or higher in all fluids tested than their bulk concentrations. This illustrates the fact that matrix effects can increase or decrease the metal ion release, depending on the metal ingredients, alloy type, and fluid, consistent with research by others. Acute inhalation toxicity studies with cobalt-containing alloy powders showed that the RBC of</p>	<p>この研究では、合成胃液、ならびに間質性およびリソソーム性肺液中の金属およびいくつかの合金からのニッケルおよびコバルトイオンの放出を調査しました。結果を使用して、金属の相対バイオアクセシビリティ濃度(RBC)を計算しました。胃液中のSS 316L粉末からのニッケル放出は、同じバルク組成の粉末の単純な混合物からの放出よりも300倍以上低かった。胃のバイオアクセシビリティデータは、粉末からのサンプル1グラムあたりの金属放出が、大量の形態よりも50倍高いことを示しました。合金粉末中のニッケルとコバルトのRBCは、試験したすべての流体で、バルク濃度よりも低い、等しい、または高い値でした。これは、他の研究と一致して、金属成分、合金の種類、および流体に応じて、マトリックス効果が金属イオン放出を増加または減少させることができるという事実を示しています。コバルト含有合金粉末を用いた急性吸入毒性試験は、間質性肺液中のコバルトのRBCがバルク濃度よりも急性毒性を予測することを示した。この例は、合金中の金属のRBCがバルク濃度よりも生物学的に利用可能な金属の濃度を推定し、このアプローチがいくつかの人間の健康エンドポイントの合金の分類を改良する手段を提供することを示しています。</p>

# Google translation/AEIC trial

cobalt in interstitial lung fluid predicted acute toxicity better than bulk concentration. This example indicates that the RBC of a metal in an alloy may estimate the concentration of bioavailable metals better than the bulk concentration, and the approach may provide a means to refine the classification of alloys for several human health endpoints.	
---	--

## Short Communications

### [State of the science on alternatives to animal testing and integration of testing strategies for food safety assessments: Workshop proceedings](#)

Agnes L. Karmaus, Heidi Bialk, Suzanne Fitzpatrick, Mansi Krishan

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Rapidly evolving technological methods and mechanistic toxicological understanding have paved the way for new science-based approaches for the determination of chemical safety in support of advancing public health. Approaches including read-across, high-throughput screening, <i>in silico</i> models, and organ-on-a-chip technologies were addressed in a 2017 workshop focusing on how scientists can move effectively toward a vision for 21st century food safety assessments. The application of these alternative methods, the need for further development of standardized practices, and the interpretation and communication of results were	急速に進化する技術的方法と機械的な毒物学的理解は、公衆衛生の進歩を支援する化学的安全性の決定のための新しい科学ベースのアプローチへの道を開いた。リードアクロス、ハイスループットスクリーニング、インシリコモデル、および臓器オンチップ技術を含むアプローチは、科学者が21世紀の食品安全性評価のビジョンに効果的に取り組む方法に焦点を当てた2017年のワークショップで取り上げられました。これらの代替方法の適用、標準化されたプラクティスのさらなる開発の必要性、および結果の解釈と伝達に対処しました。専門家によるプレゼンテーションでは、規制、業界、および学術的な観点が取り上げられ、ワークショップはパネルディスカッションで締めくくられました。



# Google translation/AEIC trial

addressed. Expert presentations encompassed regulatory, industry, and academic perspectives, and the workshop culminated in a panel discussion in which participants engaged experts about current issues pertaining to the application of alternative methods in toxicological testing for food safety assessments.	
--	--

## Short Communications

### [A cross-sector call to improve carcinogenicity risk assessment through use of genomic methodologies](#)

Carole L. Yauk, Alison H. Harrill, Heidrun Ellinger-Ziegelbauer, Jan Willem van der Laan, ... Cyril Pettit

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Robust genomic approaches are now available to realize improvements in efficiencies and translational relevance of cancer risk assessments for drugs and chemicals. Mechanistic and pathway data generated via genomics provide opportunities to advance beyond historical reliance on apical endpoints of uncertain human relevance. Published research and regulatory evaluations include many examples for which genomic data have been applied to address cancer risk assessment as a health protection endpoint. The alignment of mature, robust, reproducible, and affordable technologies with increasing demands for reduced	医薬品および化学物質のがんリスク評価の効率と翻訳関連性の向上を実現するための堅牢なゲノムアプローチが利用可能になりました。ゲノミクスを介して生成された機構および経路データは、人間の関連性が不確実であるという先端的エンドポイントへの歴史的な信頼を超えて前進する機会を提供します。公表されている研究および規制評価には、健康保護エンドポイントとしてのがんリスク評価に対処するためにゲノムデータが適用された多くの例が含まれています。成熟した、堅牢で、再現性があり、手頃な価格の技術と、動物実験を減らすことへの要求の高まりとの整合が、この重要な移行の舞台を設定します。私たちは、学術、政府、非営利、および産業部門の主要な科学者や、化学および医薬品の安全性アプリケーションからの変化に対する共有ビジョンを提示します。この行動への呼びかけは、「がんリスク評価におけるゲノミクスの使用の進歩と障害」に関する 2017 年のワークショ



# Google translation/AEIC trial

animal testing sets the stage for this important transition. We present our shared vision for change from leading scientists from academic, government, nonprofit, and industrial sectors and chemical and pharmaceutical safety applications. This call to action builds upon a 2017 workshop on “Advances and Roadblocks for Use of Genomics in Cancer Risk Assessment.” The authors propose a path for implementation of innovative cancer risk assessment including incorporating genomic signatures to assess mechanistic relevance of carcinogenicity and enhanced use of genomics in benchmark dose and point of departure evaluations. Novel opportunities for the chemical and pharmaceutical sectors to combine expertise, resources, and objectives to achieve a common goal of improved human health protection are identified.	ップに基づいています。著者らは、発がん性の機構的関連性を評価するためのゲノムシグネチャーの組み込み、およびベンチマーク用量および出発点評価におけるゲノミクスの使用の強化を含む、革新的ながんリスク評価の実施への道を提案しています。化学および医薬品部門が専門知識、リソース、および目標を組み合わせて、人間の健康保護を改善するという共通の目標を達成するための新しい機会が特定されています。
---	---

## Short Communications

### [Toxicokinetic testing strategies to demonstrate bone marrow exposure in \*in vivo\* micronucleus study for genotoxicity assessment of agrochemicals](#)

Gopinath C. Nallani, Zhiwei Liu, Appavu Chandrasekaran

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Following adoption of the new OECD test guideline (TG) 474 for the <i>in vivo</i> mammalian erythrocyte micronucleus (MN) test (29 July 2016), demonstration of exposure of target tissue (bone	<i>in vivo</i> 哺乳類赤血球小核(MN)テスト(2016年7月29日)の新しいOECDテストガイドライン(TG)474の採用に続いて、テスト結果が陰性の場合、すなわち標的組織(骨髄)の暴露の証明が必要 細胞遺伝学的損傷。多くの有効成分、関連代謝物、または既存

# Google translation/AEIC trial

marrow) is required, if the test result is negative i.e. no cytogenetic damage. It implies that for many active ingredients, relevant metabolites or significant impurities with existing <i>in vivo</i> MN tests resulting in negative genotoxicity findings, evidence of target tissue exposure may be lacking and is considered a data gap in regulatory reviews. We present here toxicokinetic (TK) testing strategies for the design and conduct of studies that would demonstrate evidence of delivery of the test substance to the bone marrow. To illustrate this, three examples are presented with methods utilized under each scenario. We also propose a decision tree that may help design suitable TK studies to establish evidence of bone marrow exposure.	の <i>in vivo</i> MN 検査で遺伝毒性が陰性になる重大な不純物については、標的組織への暴露の証拠が不足している可能性があり、規制レビューのデータギャップと見なされます。ここでは、試験物質の骨髄への送達の証拠を実証する研究の設計と実施のためのトキシコキネティック(TK)試験戦略を提示します。これを説明するために、各シナリオで使用方法を使用した3つの例を示します。また、骨髄暴露の証拠を確立するための適切なTK研究の設計に役立つ決定木を提案します。
--	---

## Review Articles

### [U.S. Food and Drug Administration's interim reference levels for dietary lead exposure in children and women of childbearing age](#)

Brenna M. Flannery, Laurie C. Dolan, Dana Hoffman-Pennesi, Alexandra Gavelek, ...  
Suzanne Fitzpatrick

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Reducing lead exposure is a public health priority for the US Food and Drug Administration as well as other federal agencies. The goals of this research were to 1) update the maximum daily dietary intake of lead from food, termed an	鉛への曝露を減らすことは、米国食品医薬品局および他の連邦機関にとって公衆衛生上の優先事項です。この研究の目標は、1) 子供および出産適齢期の女性(WOCBA)に対して、暫定参照レベル(IRL)と呼ばれる食物からの鉛の最大1日の食事摂取量を更新し、2) 文献レビューを通じて確認することでした。こ

# Google translation/AEIC trial

interim reference level (IRL), for children and for women of childbearing age (WOCBA) and 2) to confirm through a literature review that with the exception of neurodevelopment, which was not evaluated here, no adverse effects of lead consistently occur at the blood lead level (BLL) associated with the IRL. Because no safe level of lead exposure has yet been identified for children's health, the IRLs of 3 $\mu$ g/day for children and 12.5 $\mu$ g/day for WOCBA were derived from the Centers for Disease Control and Prevention reference value of 5 $\mu$ g/dL BLL, the level at which public health actions should be initiated. The literature review showed that no adverse effects of lead consistently occurred at the BLL associated with the IRLs (0.5 $\mu$ g/dL). The IRLs of 3 $\mu$ g/day for children and 12.5 $\mu$ g/day for WOCBA should serve as useful benchmarks in evaluating the potential for adverse effects of dietary lead.	ここでは評価しなかった神経発達を除き、IRLに関連する血中鉛レベル(BLL)で鉛の悪影響は一貫して発生しません。子どもの健康に対する鉛曝露の安全なレベルはまだ特定されていないため、子どもの IRL は 3 $\mu$ g/日、WOCBA の 12.5 $\mu$ g/日は 5 $\mu$ g/dL BLL の疾病管理予防基準センターから導出されました。公衆衛生活動を開始するレベル。文献レビューは、鉛の悪影響が IRL に関連する BLL で一貫して発生しなかったことを示した(0.5 $\mu$ g/dL)。子供の場合は 1 日あたり 3 $\mu$ g、WOCBA の場合は 12.5 $\mu$ g/日という IRL は、食事での鉛の悪影響の可能性を評価する際の有用なベンチマークとなるはずで。
---	---

## Review Articles

### [Arsenic exposure: A public health problem leading to several cancers](#)

I. Palma-Lara, M. Martínez-Castillo, J.C. Quintana-Pérez, M.G. Arellano-Mendoza, ...  
A. Hernández-Zavala

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Arsenic, a metalloid and naturally occurring element, is one of the most abundant elements in the earth's crust.	ヒ素は、半金属で天然に存在する元素であり、地球の地殻で最も豊富な元素の 1 つです。水は、自然源(地下水、鉱物、地熱プロセス)および鉱業、工業プロセ

# Google translation/AEIC trial

<p>Water is contaminated by arsenic through natural sources (underground water, minerals and geothermal processes) and anthropogenic sources such as mining, industrial processes, and the production and use of pesticides. Humans are exposed to arsenic mainly by drinking contaminated water, and secondarily through inhalation and skin contact. Arsenic exposure is associated with the development of vascular disease, including stroke, ischemic heart disease and peripheral vascular disease. Also, arsenic increases the risk of tumors of bladder, lungs, kidneys and liver, according to the International Agency for Research on Cancer and the Food and Drug Administration. Once ingested, an estimated 70–90% of inorganic arsenic is absorbed by the gastrointestinal tract and widely distributed through the blood to different organs, primarily to the liver, kidneys, lungs and bladder and secondarily to muscle and nerve tissue. Arsenic accumulates in the organs, especially in the liver. Its excretion mostly takes place through urination. The toxicokinetics of arsenic depends on the duration of exposure, pathway of ingestion, physicochemical characteristics of the compound, and affected biological species. The present review outlines of arsenic toxic effects focusing on different cancer types with highest prevalence's by exposure to this</p>	<p>ス、農薬の生産と使用などの人為起源のソースを通じてヒ素によって汚染されています。人間は、主に汚染された水を飲むことによって、そして次に吸入と皮膚接触によってヒ素にさらされます。ヒ素曝露は、脳卒中、虚血性心疾患、末梢血管疾患などの血管疾患の発症に関連しています。また、ヒ素は膀胱、肺、腎臓、肝臓の腫瘍のリスクを増加させます、と国際がん研究機関および食品医薬品局は述べています。摂取すると、無機ヒ素の推定 70~90%が胃腸管に吸収され、血液を介してさまざまな臓器、主に肝臓、腎臓、肺、膀胱、そして二次的に筋肉と神経組織に広く分布します。ヒ素は臓器、特に肝臓に蓄積します。その排泄は主に排尿によって行われます。ヒ素のトキシコキネティクスは、暴露期間、摂取経路、化合物の物理化学的特性、影響を受ける生物種に依存します。現在のレビューでは、このメタロイドと発がんのシグナル伝達経路への曝露により、さまざまながんの種類に焦点を当てたヒ素の毒性効果の概要を説明しています。</p>
---	---

# Google translation/AEIC trial

metalloid and signaling pathways of carcinogenesis.	
---	--

## Review Articles

### [Chemistry, metabolism and pharmacology of carcinogenic alkaloids present in areca nut and factors affecting their concentration](#)

Alpana K. Gupta, Sonam Tulsyan, Nisha Thakur, Vishwas Sharma, ... Ravi Mehrotra

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 110:

Original	Google translation
Areca Nut (AN), the seed of tropical palm tree <i>Areca catechu</i> , is a widely chewed natural product with estimated 600 million users across the world. Various AN products, thriving in the market, portray 'Areca nut' or 'Supari' as mouth freshener and safe alternative to smokeless tobacco. Unfortunately, AN is identified as a Group 1 human carcinogen by International Agency for Research on Cancer (IARC). Wide variation in the level of alkaloids, broadly ranging from 2 to 10 mg/gm dry weight, is observed in diverse variety of AN sold worldwide. For the first time, various factors influencing the formation of carcinogenic alkaloids in AN at various stages, including during the growth, processing, and storage of the nut, are discussed. Current review illustrates the mechanism of cancer induction by areca alkaloids in humans and also compiles dose-dependent pharmacology and toxicology data of arecoline, the most potent carcinogenic alkaloid in AN.	熱帯ヤシの木の種子であるアレカカテチュの種子であるアレカナット(AN)は、世界中で推定 6 億人のユーザーがいる広く噛まれた天然物です。市場で繁栄しているさまざまな AN 製品は、「アレカナッツ」または「スバリ」を口内清浄剤および無煙タバコの安全な代替品として描いています。残念ながら、AN は国際がん研究機関(IARC)によってグループ 1 のヒト発がん物質として特定されています。2~10 mg / gm 乾燥重量の広い範囲のアルカロイドのレベルの幅広い変動が、世界中で販売されているさまざまな種類の AN で観察されています。初めて、ナッツの成長、加工、および貯蔵中を含む、さまざまな段階での AN における発がん性アルカロイドの形成に影響するさまざまな要因が議論されています。現在のレビューは、ヒトのビンロウジュアルカロイドによる癌誘発のメカニズムを示しており、AN で最も強力な発癌性アルカロイドであるアレコリンの用量依存性の薬理学および毒性学データもまとめています。AN のアレコリン含有量の注意深い監視は、世界中で販売されているさまざまな AN サンプルの特性のばらつきを識別するための製品監視研究のツールとして使用できる可能性があります。この記事は、国民の意識を高め、AN の使用と中毒に反対するキャンペーンを開始するために政府機関を敏感にするのに役立ちます。

# Google translation/AEIC trial

Careful monitoring of the arecoline content in AN can potentially be used as a tool in product surveillance studies to identify the variations in characteristics of various AN sample sold worldwide. The article will help to generate public awareness and sensitize the government bodies to initiate campaigns against AN use and addiction.	
---	--