

Google translation/AEIC trial

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 112(2020) No. 1

[Editorial Board](#)

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation

Commentary Articles

[The SCCS guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics](#)

SCCS members, Natalie von Goetz, Wim H. de Jong, Alain Simonnard

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation

[Echocardiography in nonclinical studies: Where are we?](#)

Elizabeth A. Hausner, Xuan Chi

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
Echocardiography is a powerful, noninvasive tool used both in clinical and nonclinical settings, including in drug development. When used appropriately, it can provide valuable translational information about pharmacodynamics, safety pharmacology, or toxicology, helping to define no-observed-adverse-effect levels and providing guidance for clinical monitoring and dose selection. Echocardiography is advantageous in	心エコー検査は、医薬品開発を含む臨床および非臨床環境の両方で使用される強力な非侵襲的なツールです。適切に使用すると、薬力学、安全性薬理学、または毒物学に関する貴重な翻訳情報を提供し、観察されない有害作用レベルの定義を支援し、臨床モニタリングと用量選択のガイダンスを提供します。心エコー検査は、縦断的研究を実施し、安全性評価に使用される動物の数を減らすのに有利です。この目的のために、非臨床薬物開発環境におけるこのイメージング技術の適切な使用を構成するものの明確な宣言はありませんでした。このレビューでは、米国食品医薬

Google translation/AEIC trial

conducting longitudinal studies and reducing the number of animals used in safety assessments. To this end, there has been no clear enunciation of what constitutes appropriate use of this imaging technology in a nonclinical drug development setting. In this review, we describe the use of echocardiography in nonclinical studies in regulatory submissions to the US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. In addition, we discuss three main areas: the operator, image acquisition, and image analysis, where variability may affect the reliability of information generated in an echocardiography study. As a path forward, our recommendation is for a multi-disciplinary expert working group to establish guidelines for education and credentialing of nonclinical echocardiographers as well as quality assurance standards for nonclinical echocardiography labs.	品局医薬品評価研究センターへの規制当局への提出における非臨床試験での心エコー検査の使用について説明します。さらに、3つの主要な領域について説明します。オペレーター、画像取得、画像分析です。ここでは、ばらつきが心エコー検査研究で生成される情報の信頼性に影響を与える可能性があります。今後の道筋として、学際的な専門家ワーキンググループが、非臨床心エコー検査技師の教育と資格認定のガイドライン、および非臨床心エコー検査室の品質保証基準を確立することを推奨します。
--	--

Regular Articles

[The value of avian gross pathology in identifying endocrine disrupting properties](#)

Diana Temple, Timothy Springer, Sean Gallagher, Gunther du Hoffmann, James R. Wheeler

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
The European Chemical Agency and European Food Safety Authority recommend that gross pathology	

Google translation/AEIC trial

findings, from avian reproduction studies, be used to support assessment of potential endocrine disrupting properties of active pesticidal and biocidal substances. In open literature, little information is available on the utility of gross pathology data for informing endocrine evaluations. Here the gross pathology data from historical control groups of 51 northern bobwhite and 51 mallard reproduction tests is analyzed to evaluate the utility of such information. Incidence of gross morphology findings in untreated birds may aid the interpretation of some gross abnormalities, potentially indicative of an endocrine interaction (e.g. reproductive condition). Statistical analysis of the historical control data indicates that gross pathology is not likely to be useful for detecting endocrine effects as abnormalities with relatively high increases in prevalence (more than 20–30%, depending on prevalence in controls) are reliably interpreted as a treatment response. Gross pathology changes are only indicative and not diagnostic of endocrine interactions making it difficult to distinguish gross pathology abnormalities, due to endocrine-mediated effects, from systemic toxicity. This work demonstrates the utility of using historical control analyses to establish the value and properties of selected endpoints for regulatory applications.

Google translation/AEIC trial

[Genotoxicity and carcinogenicity risk assessment of prucalopride, a selective 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist](#)

Hong Wang, Kate Lane, Zhen Lou, Suezanne Parker, Michael Placke

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
Prucalopride, a high affinity, selective serotonin type 4 (5-HT ₄) receptor agonist, was associated with increased neoplasia incidence (in endocrine tissues and liver) in 2-year rodent bioassays, without evidence of a genotoxic mechanism of action. Proposed mechanisms of action involve prolactin and the constitutive androstane receptor (CAR). Epigenetic mechanisms and their relevance to humans are discussed. Data from <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> rodent studies demonstrated that prucalopride-related stimulation of prolactin secretion (via dopamine receptor D2 antagonism at high doses) is a rodent-specific, non-genotoxic mechanism for inducing hyperplasia and neoplasia in prolactin receptor-expressing endocrine tissues. Additional data demonstrated that CAR-mediated liver enzyme induction underlies the observed hepatocellular adenomas and thyroid follicular adenomas in rodents. A 12-month neonatal mouse carcinogenicity study confirmed the lack of a genotoxic mechanism of action. Furthermore, tumors were observed only	高親和性の選択的セロトニン 4 型 (5-HT ₄) 受容体アゴニストであるプルカロプリドは、遺伝毒性作用メカニズムの証拠なしに、2 年間のげっ歯類バイオアッセイで (内分泌組織および肝臓における) 新生物発生率の増加と関連していました。提案されている作用機序には、プロラクチンと構成的アンドロスタン受容体 (CAR) が関与しています。エピジェネティックなメカニズムとその人間との関連性について説明します。in vitro および in vivo げっ歯類研究のデータは、プロラクチン分泌のプルカロプリド関連刺激 (高用量でのドーパミン受容体 D2 拮抗作用による) が、プロラクチン受容体発現内分泌組織の過形成および新生物を誘発するためのげっ歯類特異的、非遺伝毒性メカニズムであることを実証しました。追加データにより、げっ歯類で観察された肝細胞腺腫および甲状腺濾胞腺腫の根底に CAR 媒介肝酵素誘導があることが実証されました。12 か月の新生児マウスの発がん性試験により、遺伝毒性作用機序の欠如が確認されました。さらに、腫瘍は非常に高い暴露でのみ観察されました (2 mg の 1 日治療用量後のヒト暴露よりも、それぞれマウスおよびラットで 200 および 63 倍高い)。これらの研究は、臨床的に無関係であると考えられる非遺伝毒性、げっ歯類特異的、エピジェネティックなメカニズムが、げっ歯類のプルカロプリドへの非常に高い曝露に関連する腫瘍の発生率の増加の原因であり、プルカロプリドはヒトに発がん性の安全性リスクをもたらさないことを示しています。

Google translation/AEIC trial

at very high exposures (200 and 63 fold higher in mice and rats, respectively, than human exposure after a daily therapeutic dose of 2 mg). The studies indicate that non-genotoxic, rodent-specific, epigenetic mechanisms that are considered clinically irrelevant are responsible for the increased incidence of neoplasias associated with very high exposure to prucalopride in rodents, and that prucalopride does not pose a carcinogenic safety risk to humans.

[Preclinical pharmacokinetic, biodistribution, radiation dosimetry, and toxicity studies of ^{99m}Tc-HYNIC-\(Ser\)₃-LTVPWY: A novel HER2-targeted peptide radiotracer](#)

Javad Biabani Ardakani, Fereshteh Talebpour Amiri, Alireza Khorramimoghaddam, Ali Abbasi, ... Seyed Jalal Hosseini-mehr

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
Accurate assessment of the HER2 expression is an essential issue for predicting response to anti-HER2 therapy in breast cancer patients. The aim of this study was to evaluate ^{99m} Tc-HYNIC-(Ser) ₃ -LTVPWY (^{99m} Tc-HYNIC-LY) peptide as a novel HER2-targeted radiolabeled peptide in healthy mice to examine the applicability of this imaging agent in a first-in-human clinical trial. To this end, pharmacokinetic and dosimetry studies were performed according to the ICH guideline M3 (R2)	HER2 発現の正確な評価は、乳がん患者の抗 HER2 療法に対する反応を予測するための重要な問題です。この研究の目的は、 ^{99m} Tc-HYNIC-(Ser) ₃ -LTVPWY (^{99m} Tc-HYNIC-LY) ペプチドを健康なマウスで新規 HER2 標的放射性標識ペプチドとして評価し、このイメージング剤の適用性をファーストインで検討することでした-人間の臨床試験。この目的のために、 ^{99m} Tc-HYNIC-LY を使用した ICH ガイドライン M3 (R2) に従って、薬物動態および線量測定の研究を実施しました。ヒトの放射線吸収線量を推定するために、各マウス器官の蓄積された活動は生体内分布データに基づいて計算されました。さらに、死亡率イベント、体重、血清生化学的、血液学的、および組織病

Google translation/AEIC trial

<p>with ^{99m}Tc-HYNIC-LY. To estimate the radiation-absorbed doses in humans, the accumulated activity in each mouse organ was calculated based on biodistribution data. In addition, toxicology assessment was performed based on mortality events, body weights, and serum biochemical, hematological, and histopathological assays. The pharmacokinetic study showed rapid blood clearance. Based on the results of biodistribution study, the highest radioactivity was observed in the kidneys. The projected absorbed doses to the kidneys, liver, lungs, stomach, and spleen were obtained as $1.70\text{E-}02$, $1.42\text{E-}02$, $1.02\text{E-}02$, $8.62\text{E-}03$, and $8.34\text{E-}03$ mSv/MBq, respectively. The results also revealed that serum biochemical and hematological parameters were in the normal range. No significant morphologic alterations were observed in the liver, kidneys, and spleen tissues. Consequently, the results were indicative of the suitability of ^{99m}Tc-HYNIC-LY peptide for advancement to a first-in-human clinical trial.</p>	<p>理学的アッセイに基づいて、毒物学評価が実施されました。薬物動態研究は、急速な血液クリアランスを示しました。体内分布試験の結果に基づいて、最高の放射能が腎臓で観察されました。腎臓、肝臓、肺、胃、および脾臓への予測吸収線量は、それぞれ $1.70\text{E-}02$、$1.42\text{E-}02$、$1.02\text{E-}02$、$8.62\text{E-}03$、$8.34\text{E-}03$ mSv / MBq として得られました。結果はまた、血清生化学的および血液学的パラメーターが正常範囲内であることを明らかにした。肝臓、腎臓、および脾臓組織に有意な形態学的変化は観察されなかった。その結果、結果は、^{99m}Tc-HYNIC-LY ペプチドがヒト初の臨床試験への進歩に適していることを示していました。</p>
---	--

[Target-specific micronucleus induction by colon carcinogens: 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo\[4,5-b\]pyridine and 1,2-dimethylhydrazine](#)

Hisako Hori, Satomi Shimoyoshi, Yasuhiro Tanaka, Wataru Fujii, ... Makoto Hayashi

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

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

Google translation/AEIC trial

Genotoxicity occurring at the target organs of carcinogenesis is important for understanding the mechanisms of chemical carcinogenicity and also for setting of threshold estimation. *In vivo* gene mutations have been evaluated by transgenic animal models in which any organ can be targeted; however, the methodologies that have been applied to assess chromosomal aberrations including micronucleus induction, are organ restricted, (often to bone marrow hematopoietic cells, as a common example). For food and food-related chemicals, the digestive tract is the important target organ as it is the organ of first contact. In the present study, we used 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP) and 1,2-dimethylhydrazine (DMH) as model chemicals of carcinogens primarily targeting the colon. We evaluated the applicability of colon cells and hepatocytes, together with bone marrow cells, in the micronucleus assay. Both model chemicals induced micronuclei in the colon, which is the target organ of these carcinogens, after short- and long-term treatment(s). The results demonstrate the target specificity of micronucleus induction and the assay using organs other than bone marrow will play an important role in understanding the mechanism of carcinogenicity and predicting new carcinogenic agents.

発がんの標的器官で発生する遺伝毒性は、化学的発がん性のメカニズムを理解するため、および閾値の推定値を設定するために重要です。生体内の遺伝子変異は、任意の臓器を標的とすることができるトランスジェニック動物モデルによって評価されています。ただし、小核の誘導を含む染色体異常の評価に適用されている方法論は、臓器に制限されています(一般的な例として、骨髄造血細胞が多い)。食物および食物関連化学物質については、消化管は重要な標的器官であり、最初に接触する器官です。本研究では、主に結腸を標的とする発がん物質のモデル化学物質として、2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ[4,5-*b*]ピリジン(PhIP)と1,2-ジメチルヒドラジン(DMH)を使用しました。小核試験において、骨髄細胞とともに結腸細胞および肝細胞の適用性を評価しました。両方のモデル化学物質は、短期および長期の治療後にこれらの発がん物質の標的器官である結腸に小核を誘発しました。結果は、小核誘導の標的特異性を示しており、骨髄以外の臓器を使用したアッセイは、発がん性のメカニズムを理解し、新しい発がん性物質を予測する上で重要な役割を果たします。

Google translation/AEIC trial

[Chronic oral toxicity of 3-nitro-1,2,4-triazol-5-one \(NTO\) in rats](#)

Emily May Lent, Allison M. Narizzano, Keith A. Koistinen, Mark S. Johnson

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
<p>To evaluate the effects of chronic exposure to 3-nitro-1,2,4-triazol-5-one (nitrotriazolone, NTO), male and female rats were given <i>ad libitum</i> access to NTO in drinking water at concentrations of 0, 36, 110, 360, 1100, and 3600 mg/L for one year. NTO did not affect body weight, body weight gain, or food consumption in either sex. No treatment-related effects were observed in clinical chemistry and hematology parameters at the 6 month or one year sampling. At both the interim and final sampling, males and females from the 3600 mg/L group produced smaller volumes of urine that was darker, more concentrated, and contained more bilirubin than the controls. Total and motile sperm counts were not affected by NTO treatment. Absolute and relative organ weights did not differ between control and NTO treated groups for either sex. Spontaneous age-related neoplasms occurred in controls and NTO groups at rates consistent with published historic controls. NTO was generally non-toxic in females at the doses tested. Toxicity in males was limited to testicular toxicity</p>	<p>3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-オン(ニトロトリアゾロン、NTO)への慢性暴露の影響を評価するために、オスとメスのラットに0、36の濃度の飲料水中のNTOへの自由なアクセスを与えました。110、360、1100、および3600 mg / L(1年間)。NTOは、どちらの性においても体重、体重増加、または食物消費に影響しませんでした。6か月または1年のサンプリングでは、臨床化学および血液学のパラメーターに治療関連の影響は観察されませんでした。中間および最終サンプリングの両方で、3600 mg / L群の男性と女性は、対照よりも濃く、濃く、ビリルビンを多く含む少量の尿を生成しました。総精子数および運動性精子数は、NTO治療の影響を受けませんでした。絶対臓器重量と相対臓器重量は、対照群とNTO投与群のいずれの性別でも差はありませんでした。自発的な年齢関連新生物は、公開された歴史的コントロールと一致する割合でコントロールおよびNTOグループで発生しました。NTOは一般に、試験した用量の雌では無毒でした。以前の研究で実証されているように、男性の毒性は精巣毒性に限られていた。慢性暴露は低用量で精巣毒性を引き起こさず、この研究で高用量群でのみ観察された毒性は、以前の研究の短期暴露で観察された毒性よりも軽度であり、速度論への研究デザインの影響に関連する可能性があることを示唆しています。1604 mg / L(76 mg / kg-day)のベンチマーク用量(BMD)と921 mg / L(44 mg / kg-day)のベンチマーク用量下限(BMDL10)が男性のNTOの慢性影響について決定されましたラット。</p>

Google translation/AEIC trial

as demonstrated in previous studies. Chronic exposure did not result in testicular toxicity at lower doses and the toxicity observed only in the high dose group in this study is less severe than that observed in shorter exposures of previous studies, suggesting differences may be associated with influences of study design on kinetics. A Benchmark Dose (BMD) of 1604 mg/L (76 mg/kg-day) and a Benchmark Dose Lower Bound (BMDL₁₀) of 921 mg/L (44 mg/kg-day) were determined for chronic effects of NTO in male rats.

[Time extrapolation in regulatory risk assessment: The impact of study differences on the extrapolation factors](#)

S.E. Escher, I. Mangelsdorf, S. Hoffmann-Doerr, F. Partosch, ... M. Batke

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
<p>In human risk assessment, time extrapolation factors (EFs) account for differences in exposure duration of experimental studies. We calculated EFs based on N(L)OEL (no (lowest) observed effect level) ratios, dividing shorter-term by longer-term values. The 'oral' datasets comprised 302 EFs (subacute-subchronic) and 1059 EFs (subchronic-chronic). The 'inhalation' datasets contained 67 EFs (subacute-subchronic) and 226 EFs (subchronic-chronic). The experimental EF distribution</p>	<p>人間のリスク評価では、時間外挿因子 (EF) が実験的研究の暴露期間の違いを説明します。EF を N(L) OEL (観察された (最低) 効果レベルなし) 比に基づいて計算し、短期値を長期値で割った。「経口」データセットは 302 EF (亜急性-慢性) および 1059 EF (亜慢性-慢性) で構成されていました。「吸入」データセットには、67 個の EF (亜急性亜慢性) と 226 個の EF (亜慢性慢性) が含まれていました。</p> <p>実験的 EF 分布経口: 亜慢性-慢性は、用量選択および間隔の偏差などの研究パラメーターが主にデータの分散に影響することを示した。これらの影響を除外すると、長期治療による N(L) OEL の違いをより現実的に表すデータセットが得られました。このデータセッ</p>

Google translation/AEIC trial

oral:subchronic-chronic showed that study parameters like deviation in dose selection and spacing influence mainly the data variance. Exclusion of these influences led to a dataset representing more realistically the difference of N(L)OELs with prolonged treatment. This dataset showed a GM of 1.5, indicating that the impact of a longer treatment period on the study N(L)OEL is on average not high. A factor of 1.5 seemed to be also sufficiently conservative for subacute-subchronic and subchronic-chronic extrapolation (inhalation or oral exposure). EFs for groups of similar compounds did not differ, but for compounds with low and high NOEL values. Relatively toxic compounds (GM 1) might thus not require time extrapolation. Within and between chemical variance was analysed in the dataset oral:subchronic-chronic (GSD 4.8). The variance between chemicals should be considered within extrapolation by selecting an appropriate percentile for which a chemical variance factor is suggested. In risk assessment, often a combination of EFs is required. Our analysis indicates that such a combination will result in an accumulation of non-toxicological variance and therefore unrealistically high EFs. Further evaluations are needed to identify appropriate chemical variance factors for these situations.

トは、1.5 の GM を示しました。これは、研究 N(L) OEL に対するより長い治療期間の影響が平均して高くないことを示しています。1.5 の係数は、亜急性亜慢性および亜慢性慢性外挿(吸入または経口暴露)に対しても十分に保守的であると思われました。同様の化合物のグループの EF には違いはありませんでしたが、NOEL 値が低い化合物と高い化合物では違いがありました。したがって、比較的有毒な化合物(GM 1)は、時間の外挿を必要としない場合があります。化学分散内および化学分散の間は、データセット oral:subchronic-chronic(GSD 4.8)で分析されました。化学分散係数が推奨される適切なパーセンタイルを選択することにより、化学物質間の分散を外挿内で考慮する必要があります。リスク評価では、多くの場合、EF の組み合わせが必要です。私たちの分析は、そのような組み合わせが非毒性学的なばらつきの蓄積をもたらし、したがって非現実的に高い EF をもたらすことを示しています。これらの状況に適した化学的変動要因を特定するには、さらなる評価が必要です。

Google translation/AEIC trial

[An evaluation framework for new approach methodologies \(NAMs\) for human health safety assessment](#)

Stanley T. Parish, Michael Aschner, Warren Casey, Marco Corvaro, ... Alan Boobis

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
The need to develop new tools and increase capacity to test pharmaceuticals and other chemicals for potential adverse impacts on human health and the environment is an active area of development. Much of this activity was sparked by two reports from the US National Research Council (NRC) of the National Academies of Sciences, Toxicity Testing in the Twenty-first Century: A Vision and a Strategy (2007) and Science and Decisions: Advancing Risk Assessment (2009), both of which advocated for “science-informed decision-making” in the field of human health risk assessment. The response to these challenges for a “paradigm shift” toward using new approach methodologies (NAMs) for safety assessment has resulted in an explosion of initiatives by numerous organizations, but, for the most part, these have been carried out independently and are not coordinated in any meaningful way. To help remedy this situation, a framework that presents a consistent set of criteria, universal across initiatives, to evaluate a NAM's fit-for-	新しいツールを開発し、医薬品やその他の化学物質をテストして人間の健康と環境に悪影響を与える可能性を高める必要性は、開発の活発な分野です。この活動の多くは、全米科学アカデミーの米国国立研究評議会(NRC)、21世紀の毒性試験:ビジョンと戦略(2007年)および科学と意思決定:リスク評価の推進からの2つのレポートによって引き起こされました。(2009)、どちらも人間の健康リスク評価の分野で「科学に基づいた意思決定」を提唱しました。安全性評価に新しいアプローチ手法(NAMS)を使用することへの「パラダイムシフト」に対するこれらの課題への対応により、多数の組織によるイニシアチブが爆発的に増加しましたが、ほとんどの場合、これらは独立して実行され、調整されていません意味のある方法で。この状況を改善するために、業界、学術、規制の専門家からなる複数の利害関係者グループによって、NAMの目的に合った評価を行うための、イニシアチブ全体に共通する一貫した一連の基準を提示するフレームワークが開発されました。このフレームワークの目標は、適切な規制のコンテキスト内で最終的に使用できる新しいNAMの開発を加速、促進、促進する信頼性を構築するための関連情報を収集するための構造を提供することにより、既存および将来のイニシアチブの一貫性を高めることです。さらに、このフレームワークは、現在利用可能なNAMを評価し、潜在的な規制アプリケーションへの適合性を判断するための体系的なアプローチを提供します。この3段階の評価フレー

Google translation/AEIC trial

purpose was developed by a multi-stakeholder group of industry, academic, and regulatory experts. The goal of this framework is to support greater consistency across existing and future initiatives by providing a structure to collect relevant information to build confidence that will accelerate, facilitate and encourage development of new NAMs that can ultimately be used within the appropriate regulatory contexts. In addition, this framework provides a systematic approach to evaluate the currently-available NAMs and determine their suitability for potential regulatory application. This 3-step evaluation framework along with the demonstrated application with case studies, will help build confidence in the scientific understanding of these methods and their value for chemical assessment and regulatory decision-making.	ムワークと、ケーススタディによる実証済みのアプリケーションは、これらの方法の科学的理解と、化学物質の評価と規制に関する意思決定の価値に対する信頼を築くのに役立ちます。
---	---

[Comparative nonclinical assessments of the biosimilar PF-06410293 and originator adalimumab](#)

Mazin Derzi, Ahmed M. Shoieb, Sharon L. Ripp, Gregory L. Finch, ... Michael W. Leach

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
Adalimumab, a recombinant fully human monoclonal antibody targeting tumor necrosis factor (TNF), is approved in the United States and Europe to treat	腫瘍壊死因子(TNF)を標的とする組換え型完全ヒトモノクローナル抗体であるアダリムマブは、さまざまな炎症および自己免疫の適応症を治療するために米国およびヨーロッパで承認されています。バイオシミラー

Google translation/AEIC trial

<p>various inflammatory and autoimmune indications. Biosimilars are approved biologics highly similar, but not identical, to approved biotherapeutics. To support clinical development of PF-06410293, an adalimumab biosimilar, nonclinical studies evaluated the structural, functional, toxicologic, and toxicokinetic similarity to originator adalimumab sourced from the United States (adalimumab-US) and European Union (adalimumab-EU). Structural similarity was assessed by peptide mapping. Biologic activity was measured via inhibition of TNF-induced apoptosis and Fc-based functionality assessments. In vivo nonclinical similarity was evaluated in a toxicity study in cynomolgus monkeys administered subcutaneous PF-06410293 or adalimumab-EU (0 or 157 mg/kg/week). Peptide mapping demonstrated PF-06410293, adalimumab-US, and adalimumab-EU had identical amino acid sequences. Comparative functional and binding assessments were similar. Effects of PF-06410293 and adalimumab-EU were similar and limited to pharmacologically mediated decreased cellularity of lymphoid follicles and germinal centers in spleen. Toxicokinetics were similar; maximum plasma concentration and area-under-the-concentration-time curve ratio of PF-06410293:adalimumab-EU ranged from 1.0 to 1.2. These studies supported PF-06410293 entry into</p>	<p>は、承認されたバイオ医薬品と非常によく似ていますが、同一ではありません。PF-06410293 の臨床開発をサポートするために、アダリムマブのバイオシミラー、非臨床試験により、米国(アダリムマブ-US)および欧州連合(アダリムマブ-EU)から発信された創始者アダリムマブとの構造的、機能的、毒物学的、およびトキシコキネティックな類似性が評価されました。構造の類似性は、ペプチドマッピングによって評価されました。生物学的活性は、TNF 誘発アポトーシスの抑制と Fc ベースの機能評価を介して測定されました。皮下 PF-06410293 またはアダリムマブ EU (0 または 157 mg / kg / 週) を投与したカニクイザルの毒性試験で、in vivo での非臨床的類似性が評価されました。ペプチドマッピングにより、PF-06410293、アダリムマブ-US、およびアダリムマブ-EU が同一のアミノ酸配列を有することが示されました。機能的および拘束力の比較評価は類似していた。PF-06410293 とアダリムマブ EU の効果は類似しており、脾臓のリンパ小胞と胚中心の薬理学的に媒介された細胞性の低下に限定されていました。毒性動態は類似していた。PF-06410293:adalimumab-EU の最大血漿濃度と濃度-時間-面積曲線比は 1.0 から 1.2 の範囲でした。これらの研究により、PF-06410293 の臨床開発への参入がサポートされました。現在、多くの規制当局は、in vitro 分析研究後に生物学的類似性に関する不確実性が残っている場合にのみ、非臨床 in vivo 試験を要求しています。</p>
---	--

Google translation/AEIC trial

clinical development. Many regulatory agencies now only request nonclinical in vivo testing if there is residual uncertainty regarding biosimilarity after in vitro analytical studies.

[Regulations for calcium, magnesium or hardness in drinking water in the European Union member states](#)

Frantisek Kozisek

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
Very low or very high concentrations of calcium (Ca) and magnesium (Mg) or total hardness in drinking water have been empirically recognized as the cause of the problems with corrosion, scaling, or taste of water. A large body of scientific evidence over the last 60 years has also attributed health problems to both extremes of these minerals in water. For example, drinking water low in Mg significantly increases the likelihood of cardiovascular mortality. This knowledge is not properly considered in the drinking water quality regulations, especially as more and more water is now produced by desalination disturbing its natural mineral composition. Although the current EU Drinking Water Directive does not include limits for hardness, Ca or Mg, most member states regulate these parameters either through law (12 countries) or technical guidance (7	非常に低い濃度または非常に高い濃度のカルシウム (Ca) およびマグネシウム (Mg) または飲料水の総硬度が、水の腐食、スケーリング、または味の問題の原因として経験的に認識されています。過去 60 年間の科学的証拠の大部分は、水中のこれらのミネラルの両極端に健康上の問題があると考えています。たとえば、Mg が少ない飲料水は、心血管死亡の可能性を大幅に高めます。この知識は、特に天然ミネラル組成を乱す脱塩によってますます多くの水が生産されるようになったため、飲料水の水質規制では適切に考慮されていません。現在の EU 飲料水指令には硬度 (Ca または Mg) の制限は含まれていませんが、ほとんどの加盟国は法律 (12 か国) または技術的ガイダンス (7 か国) のいずれかによってこれらのパラメータを規制しており、いくつかの国が一般向けの教育情報を発行しています。ただし、ほとんどの国の規制は現在の調査に基づいておらず、推奨範囲を提供するものもあるため、比較できません。欧州連合 28 か国の状況のこの要約は、改訂された EU 指令の実施に貢献できる情報を提供することを目的としています。

Google translation/AEIC trial

<p>countries), and several countries have issued educational information for the public. However, the regulations in most countries are not based on current research and not comparable because some provide a recommended range while others provide mandatory minimum or maximum limit values. This summary of the situation in 28 European Union countries is intended to provide information that can contribute to the implementation of the revised EU Directive.</p>	
--	--

Pharmacokinetics of oseltamivir phosphate and oseltamivir carboxylate in non-pregnant and pregnant rhesus monkeys

Lucie Loukotková, Mallikarjuna Basavarajappa, Annie Lumen, Rosemary Roberts, ...
Gonçalo Gamboa da Costa

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
<p>Oseltamivir is an antiviral drug approved to treat influenza in humans. Although the dosing regimen of this drug is well established for non-pregnant patients, it is not clear if the significant physiological alterations associated with pregnancy affect the pharmacokinetics of oseltamivir and, thus, warrant different dosing regimens to assure efficacy. In this study, we investigated the suitability of rhesus macaques as an animal model for studying oseltamivir pharmacokinetics during all trimesters</p>	<p>オセルタミビルは、人間のインフルエンザを治療するために承認された抗ウイルス薬です。この薬の投薬レジメンは妊娠していない患者に対して十分に確立されていますが、妊娠に関連する重要な生理学的変化がオセルタミビルの薬物動態に影響を与えるかどうかは明らかではないため、有効性を保証するために異なる投薬レジメンが必要です。この研究では、妊娠前の状態と比較して、妊娠中期のすべてでオセルタミビルの薬物動態を研究するための動物モデルとしてアカゲザルの適合性を調査しました。具体的には、妊娠第1期、第2期、第3期の前後に与えられたリン酸オセルタミビル 2.5 mg / kg 体重の静脈内および経鼻胃投与後のアカゲザルにおけるオセルタミビルとその</p>

Google translation/AEIC trial

<p>of pregnancy in comparison to pre-pregnant conditions. Specifically, we compared the pharmacokinetics of oseltamivir and its pharmacologically active metabolite oseltamivir carboxylate in rhesus monkeys after intravenous and nasogastric administration of 2.5 mg oseltamivir phosphate/kg body weight given prior to and during the first, second, and third trimesters of pregnancy. Pregnancy had only a modest effect upon the pharmacokinetic parameters of oseltamivir and oseltamivir carboxylate. Monkeys treated intravenously in the third trimester had a reduction in Vd and CL, compared to non-pregnant monkeys. These changes did not occur in the other two trimesters. Pregnant monkeys treated intravenously had 20–25% decrease in $AUC_{0-\infty}$ of oseltamivir carboxylate and a corresponding increase in Vd and CL. Pregnant monkeys treated nasogastrically with oseltamivir phosphate demonstrated a pattern that recapitulated intravenous dosing. Taken together these data indicate that rhesus monkeys are an acceptable model for studying drug-pregnancy interactions.</p>	<p>薬理活性代謝物オセルタミビルカルボキシレートの薬物動態を比較しました。妊娠は、オセルタミビルおよびオセルタミビルカルボキシレートの薬物動態パラメーターにわずかな影響しか与えませんでした。妊娠後期に静脈内投与されたサルは、妊娠していないサルと比較して Vd と CL が低下しました。これらの変更は、他の 2 学期では発生しませんでした。静脈内投与された妊娠サルは、オセルタミビルカルボキシレートの $AUC_{0-\infty}$ が 20～25% 減少し、それに対応して Vd と CL が増加しました。リン酸オセルタミビルで鼻胃に治療した妊娠サルは、静脈内投与を再現するパターンを示した。総合すると、これらのデータは、アカゲザルが薬物と妊娠の相互作用を研究するための許容可能なモデルであることを示しています。</p>
---	--

[A TRPV1 antagonist, PAC-14028 does not increase the risk of tumorigenesis in chemically induced mouse skin carcinogenesis](#)

Jin Kyu Choi, Wonkyung Cho, Ji-Hae Lee, Gyeyoung Choi, Miyoung Park

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>PAC-14028 (Asivatrep: C₂₁H₂₂F₅N₃O₃S) cream is a novel, topical nonsteroidal, anti-inflammatory, and TRPV1 (transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1) antagonist for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis. Concerns about the risk of tumor development by TRPV1 blockade in the skin have been prompted, but these findings were proved to be indirect or are still controversial. This study was tested to determine whether TRPV1 selective antagonist, PAC-14028 cream is safe from the promotion of skin tumorigenesis in the two-stage carcinogenesis model. PAC-14028 cream, 0.25%, 0.5%, or 1.0% was applied once daily topically to mouse skin for up to 24 weeks in two-stage chemical carcinogenesis testing using 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) and 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA). Morbidity/death, clinical signs, tumor formation, activity of EGFR/Akt/mTOR signaling, and systemic exposure to PAC-14028 were investigated. Daily dermal administration of PAC-14028, was not skin carcinogenic. There was also no evidence on the activation of EGFR/Akt/mTOR signaling pathway by the topical treatment of PAC-14028. On Day 169, 1.0% (20 mg/kg/day) of PAC-14028 in female mice resulted in a C_{max}</p>	<p>PAC-14028 (Asivatrep: C₂₁H₂₂F₅N₃O₃S) クリームは、軽度から中等度のアトピー性皮膚炎の治療のための新規の局所非ステロイド性抗炎症薬であり、TRPV1 (一過性受容体電位パニロイドサブファミリー、メンバー1) 拮抗薬です。皮膚における TRPV1 遮断による腫瘍発生のリスクについての懸念が促されましたが、これらの発見は間接的であるか、まだ議論の余地があることが証明されました。この研究は、TRPV1 選択的拮抗薬である PAC-14028 クリームが 2 段階発がんモデルにおける皮膚腫瘍形成の促進から安全であるかどうかを判定するためにテストされました。PAC-14028 クリーム、0.25%、0.5%、または 1.0% は、7、12-ジメチルベンズ[a]アントラセン (DMBA) および 12- O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート (TPA)。罹患率/死亡、臨床徴候、腫瘍形成、EGFR / Akt / mTOR シグナル伝達の活性、および PAC-14028 への全身曝露が調査されました。PAC-14028 の毎日の皮膚投与は、皮膚発がん性ではありませんでした。PAC-14028 の局所治療による EGFR / Akt / mTOR シグナル伝達経路の活性化に関する証拠はありませんでした。169 日目に、雌マウスの PAC-14028 の 1.0% (20 mg / kg / 日) は、それぞれ 12916.0 ng / mL および 78962.9 ng · hr / mL の C_{max} および AUC_{0-τ} をもたらしました。PAC-14028 クリームは忍容性が良好であり、2 ステージ発がん研究で皮膚腫瘍形成のリスクを増加させることはありませんでした。</p>

Google translation/AEIC trial

and AUC _{0-τ} of 12916.0 ng/mL and 78962.9 ng·hr/mL, respectively. PAC-14028 cream was well tolerated and did not increase the risk of skin tumorigenesis in two-stage carcinogenesis study.	
---	--

[Initial hazard assessment of 1,4-dichlorobutane: Genotoxicity tests, 28-day repeated-dose toxicity test, and reproductive/developmental toxicity screening test in rats](#)

Toshime Igarashi, Hiroshi Suzuki, Kazuo Ushida, Mariko Matsumoto, ... Akihiko Hirose

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
1,4-Dichlorobutane (1,4-DCB) is used as raw materials for drugs, pesticides, fragrances, and chemical fibers, and being used as a solvent. Its toxicity data was insufficient for screening assessment under the Japanese Chemical Substances Control Law. We conducted toxicity tests and hazard classification for screening assessment 1,4-DCB showed negative in the Ames test, positive in the <i>in vitro</i> chromosomal aberrations test with metabolic activation, and negative in the <i>in vivo</i> mouse bone-marrow micronucleus test. The 28-day repeated-dose toxicity study, where male and female rats were administered 1,4-DCB by gavage at 0, 12, 60, and 300 mg/kg/day, showed significant effects on the liver and	1,4-ジクロロブタン(1,4-DCB)は、医薬品、農薬、香料、化学繊維の原料として使用され、溶媒として使用されています。その毒性データは、日本の化学物質規制法に基づくスクリーニング評価には不十分でした。スクリーニング評価のために毒性試験とハザード分類を行った。1,4-DCB は、Ames 試験で陰性、代謝活性化を伴う <i>in vitro</i> 染色体異常試験で陽性、 <i>in vivo</i> マウス骨髄小核試験で陰性を示した。28 日間の反復投与毒性試験では、オスとメスのラットに 0、12、60、および 300 mg / kg / 日を強制経口投与して 1,4-DCB を投与し、12 mg から肝臓と脾臓に有意な効果を示しました。 / kg / 日および腎臓 300 mg / kg / 日。門脈周囲の肝細胞肥大および脾臓のチモール顆粒の減少に基づいて、12 mg / kg / 日の最低の有害作用レベル(LOAEL)が得られました。雄および雌ラットに 0、2.4、12、および 60 mg / kg / 日の用量で 1,4-DCB を 42~46 日間強制経口投与した生殖/発生毒性スクリーニング試験により、出産指数が示されました。母体毒性なしで 60 mg / kg / 日で減少した。

Google translation/AEIC trial

pancreas from 12 mg/kg/day and kidney at 300 mg/kg/day. Based on periportal hepatocellular hypertrophy and decreased zymogen granules in pancreas, the lowest observed adverse effect level (LOAEL) of 12 mg/kg/day was obtained. The reproductive/developmental toxicity screening study, in which male and female rats were administered 1,4-DCB by gavage at dose of 0, 2.4, 12, and 60 mg/kg/day for 42–46 days, showed that the delivery index was decreased at 60 mg/kg/day without maternal toxicity. Based on the general toxicity, we classified this chemical as hazard class 2, with a D-value (Derived No Effect Level) of 0.002 mg/kg/day.	一般的な毒性に基づいて、この化学物質をハザードクラス 2 として分類し、D 値(派生無影響レベル)は 0.002 mg / kg / 日でした。
---	--

[Organic compounds percutaneous penetration in vivo in man: Relationship to mathematical predictive model](#)

Anuk Burli, Rebecca M. Law, Jocelyn Rodriguez, Howard I. Maibach

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
Human skin is a common pathway through which chemicals in our environment enter the body. To aid with risk management of environmental chemicals, the US EPA utilizes mathematical models to estimate percutaneous penetration when experimental data is not available. Here, the accuracy of predicted flux by the Potts and Guy model based on in vitro	人間の皮膚は、環境内の化学物質が身体に入る一般的な経路です。環境化学物質のリスク管理を支援するために、米国 EPA は、実験データが入手できない場合に数学モデルを使用して経皮浸透を推定します。ここでは、in vitro 浸透に基づいた Potts and Guy モデルによる予測フラックスの精度を、さまざまな有機化合物の経皮吸収のヒト in vivo データと比較しています。ほとんどの化学物質について、フラックスは 10~100 倍に過大または過小評価されていました。In vitro フラックスは、実験的ヒト in vivo フラックスと

Google translation/AEIC trial

penetration is compared to human in vivo data of percutaneous absorption of various organic compounds. For most chemicals, the flux was over- or underestimated by a factor 10–100. In vitro flux was significantly correlated to experimental human in vivo flux; however, the physiochemical parameters used in the Potts and Guy equation, Kp, Koctanol, and molecular weight, did not correlate significantly with in vivo flux. We discuss possible explanations for why the computer model did not accurately predict in vivo flux. Further research is needed with different types of chemicals encountered in the environment, and/or as used in clinical practice. This manuscript discusses limitations to the mathematical models currently used, and why the models should be further refined for use.	有意に相関していました。ただし、Potts and Guy の式で 사용되는物理化学パラメーター、Kp、Koctanol、および分子量は、生体内フラックスと有意に相関しませんでした。コンピューターモデルが生体内フラックスを正確に予測しなかった理由の可能な説明を説明します。環境で遭遇するさまざまな種類の化学物質、および/または臨床診療で使用する化学物質のさらなる研究が必要です。この原稿では、現在使用されている数学モデルの制限と、使用のためにモデルをさらに改良する必要がある理由について説明します。
--	---

[Silica dioxide nanoparticles aggravate airway inflammation in an asthmatic mouse model via NLRP3 inflammasome activation](#)

Je-Won Ko, Na-Rae Shin, Lim Je-Oh, Tae-Yang Jung, ... Jong-Choon Kim

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
Silica dioxide nanoparticles (SiONPs) are mainly used in the rubber industry; however, they are a major air pollutant in Asia. Thus, extensive research on this issue is required. In this study, we investigated the effects of SiONPs on	二酸化ケイ素ナノ粒子 (SiONP) は、主にゴム産業で使用されます。しかし、それらはアジアの主要な大気汚染物質です。したがって、この問題に関する広範な研究が必要です。この研究では、喘息の悪化に対する SiONP の影響を調査し、卵白アルブミン (OVA) 誘発喘息マウスモデルおよび NCI-H292 細胞を使用し

Google translation/AEIC trial

<p>asthma aggravation and elucidated the underlying mechanism using ovalbumin (OVA)-induced asthmatic mice model and in NCI-H292 cells. Mice exposed to SiONPs showed markedly increased Penh values, inflammatory cell counts, and inflammatory cytokine levels compared to OVA-induced asthmatic mice. Exposure to SiONPs also induced additional airway inflammation and mucus secretion with increases in protein expression levels of thioredoxin-interacting protein (TXNIP), NOD-like receptor pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome, and interleukin (IL)-1β compared to those in OVA-induced asthmatic mice. Treatment of SiONPs in NCI-H292 cells also significantly increased mRNA expression levels of inflammatory cytokines accompanied with elevation in the levels of TXNIP, NLRP3 inflammasome, and IL-1β proteins in a concentration-dependent manner. Taken together, exposure to SiONPs aggravated asthma development, which is closely related to inflammasome activation. Our results provide useful information about the toxicological effects of SiONPs on asthma exacerbation and suggest the need to avoid SiONP exposure especially in individuals with respiratory diseases.</p>	<p>て、根本的なメカニズムを解明しました。SiONP に曝露されたマウスは、OVA 誘発喘息マウスと比較して、Penh 値、炎症細胞数、および炎症性サイトカインレベルの著しい増加を示しました。SiONP への曝露は、チオレドキシン相互作用タンパク質 (TXNIP)、NOD 様受容体ピリンドメイン含有 3 (NLRP3) インフラマソーム、およびインターロイキン (IL)-1β のタンパク質発現レベルの増加とともに、追加の気道炎症および粘液分泌も誘発しました OVA 誘発喘息マウス。NCI-H292 細胞での SiONP の処理は、濃度依存的に TXNIP、NLRP3 インフラマソーム、および IL-1β タンパク質のレベルの上昇を伴う炎症性サイトカインの mRNA 発現レベルも有意に増加させました。まとめると、SiONP への曝露は喘息の発症を悪化させ、これはインフラマソームの活性化と密接に関連しています。我々の結果は、喘息増悪に対する SiONP の毒物学的効果に関する有用な情報を提供し、特に呼吸器疾患を有する個人において SiONP 曝露を避ける必要性を示唆しています。</p>
--	---

Short Communications

[Determining the impact of flavored e-liquids on aldehyde production during](#)

Google translation/AEIC trial

[Vaping](#)

I. Gene Gillman, Alexander S.C. Pennington, Kathy E. Humphries, Michael J.

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
1,2-Propylene glycol and glycerin, principal components of e-liquids, can thermally degrade to form acetaldehyde, acrolein, and formaldehyde when heated in electronic nicotine delivery systems (ENDS). Recently the flavors in e-liquids were suggested to be the major source of these aldehydes. We used the same 10 ENDS devices to test 5 e-liquid formulations (four flavored & one corresponding non-flavored) and measured device mass loss and levels of acetaldehyde, acrolein, and formaldehyde (30 replicate measurements per formulation). Despite finding reasonable variability in measurements of device mass loss, two out of 10 ENDS devices tested produced outlier values for aerosol levels acetaldehyde, acrolein, and formaldehyde. After removing these devices from further analysis, acceptable variability ($\leq 20\%$ RSD) in aerosol levels of acetaldehyde, and formaldehyde were found. The flavored formulations tested resulted in a consistent and selective increase of 150%–200% in acetaldehyde, no increase or decrease in acrolein and depending on the flavor formulation, an increase, a decrease or no change in	電子ニコチン送達システム (ENDS) で加熱すると、e 液体の主成分である 1,2-プロピレングリコールとグリセリンが熱分解してアセトアルデヒド、アクロレイン、およびホルムアルデヒドを形成する可能性があります。最近、電子液体のフレーバーがこれらのアルデヒドの主要な供給源であることが示唆されました。同じ 10 の ENDS デバイスを使用して、5 つの電子液体製剤 (4 つのフレーバーと 1 つの対応する非フレーバー) をテストし、デバイスの質量損失とアセトアルデヒド、アクロレイン、ホルムアルデヒドのレベルを測定しました (1 製剤あたり 30 回の反復測定)。デバイスの質量損失の測定値に合理的な変動性があるにもかかわらず、テストされた 10 の ENDS デバイスのうち 2 つがエアロゾルレベルのアセトアルデヒド、アクロレイン、およびホルムアルデヒドの異常値を生成しました。さらなる分析からこれらのデバイスを取り外した後、アセトアルデヒドとホルムアルデヒドのエアロゾルレベルで許容可能な変動 ($\leq 20\%$ RSD) が見つかりました。試験したフレーバー配合物は、アセトアルデヒドが一貫して選択的に 150%~200% 増加し、アクロレインが増加または減少せず、フレーバー配合物によっては、ホルムアルデヒド濃度が増加、減少または変化しませんでした。私たちの結果と文献の比較は、標準化された ENDS 試験プロトコルの開発の必要性を示しています。私たちの結果は、電子液体製剤の影響を評価する前に、デバイスのばらつきを完全に特徴付けて検討する必要があることをさらにサポートしています。

Google translation/AEIC trial

formaldehyde levels. Comparison of our results to the literature illustrates the need for development of a standardized ENDS testing protocol. Our results further support that device variability must be fully characterized and considered before assessing the impact of e-liquid formulations.

Short Communications

[Towards the development of an omics data analysis framework](#)

Marcha Verheijen, Weida Tong, Leming Shi, Timothy W. Gant, ... Florian Caiment

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
The use of various omics techniques for scientific research is increasing. While toxicogenomics studies have already produced substantial data on diverse omics platforms, to date there has been little routine application in regulatory toxicology. This is despite the promises and excitement of 20 years ago when it was widely speculated that omics methods would reduce or even replace animal use and allow a much enhanced understanding of hazard and susceptibility. One of the reasons for this has been a trepidation about relying on the produced data. It has been argued that omics outputs might not be sufficiently reliable for regulatory application because the techniques, bioinformatics and interpretation can vary. For these reasons the robustness of	科学研究のためのさまざまなオミックス技術の使用が増加しています。トキシコゲノミクス研究により、多様なオミクスプラットフォームに関する実質的なデータがすでに生成されていますが、現在まで、規制毒物学における日常的な応用はほとんどありません。これは、20年前のオミックス手法が動物の使用を減らすか、さらには置き換え、ハザードと感受性の理解を大幅に高めると広く推測されていた期待と興奮にもかかわらずです。この理由の1つは、生成されたデータに依存することに対する不安です。技術、バイオインフォマティクス、および解釈はさまざまである可能性があるため、オミックスの出力は規制への適用に対して十分に信頼できない可能性があると主張されています。これらの理由により、得られた結果の堅牢性が疑問視されています。オミクスデータを信頼することへのこの無口さは、オミクスデータの生成と処理の両方のための国際的に合意されたガイドラインとプロトコルの欠如によってさらに大きくなります。前進する1つの方法は、厳密なデータ分析に基づいた規制アプリケーション(R-ODAF)のオミックスデータ分析フレームワーク

Google translation/AEIC trial

the obtained results is questioned. This reticence to trust omics data is further magnified by the lack of internationally agreed upon guidelines and protocols for both the generation and processing of omics data. One way forward would be to reach a consensus on an omics data analysis framework (ODAF) for regulatory application (R-ODAF) based on rigorous data analysis. The authors of this article are involved in a Long-Range Research Initiative (LRI) project that will propose an R-ODAF for transcriptomics data. The R-ODAF will then be reviewed and evaluated by the main regulatory agencies and consensus forums such as the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). This work builds on The MicroArray Quality Control work that developed standards for the generation of data from microarrays and sequencing but not for reporting or analysis.	(ODAF)について合意に達することです。この記事の著者は、トランスクリプトミクスデータの R-ODAF を提案する Long-Range Research Initiative (LRI) プロジェクトに参加しています。その後、R-ODAF は、経済協力開発機構 (OECD) などの主要な規制機関およびコンセンサスフォーラムによってレビューおよび評価されます。この作業は、マイクロアレイとシーケンシングからデータを生成するための標準を開発したが、レポートまたは分析のためではない、マイクロアレイ品質管理作業に基づいています。
--	--

Review Article

[Systematic review and meta-analysis of epidemiological literature evaluating the association between exposure to man-made vitreous fibers and respiratory tract cancers](#)

Natalie Suder Egnot, Stacey M. Benson, Mark F. Vater, Rebecca Hazan, ...

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation
We conducted a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies that evaluated occupational exposure to	ガラス、岩、スラグウールを含む人工硝子体繊維 (MMVF)、および喉頭、気管、気管支のがんを含む気道がん (RTC) への職業暴露を評価した疫学研究

Google translation/AEIC trial

man-made vitreous fibers (MMVF) including glass, rock, and slag wools, and respiratory tract cancers (RTC) including cancers of the larynx, trachea, bronchus, and lung. The MEDLINE/PubMed and Web of Science databases were searched in order to identify epidemiological studies that evaluated the association between occupational MMVF exposure and RTCs. We performed random-effects meta-analyses of relevant studies identified by our literature search, and evaluated sources of between-study heterogeneity. The pooled relative risk (RR) of RTC among workers exposed to MMVFs was 1.09 (95% CI = 0.97, 1.22). The RR was closer to 1.0 when limiting the analysis to effect estimates from studies that accounted for the main <i>a priori</i> risk factors for RTC, asbestos exposure and smoking (RR = 1.03, 95% CI = 0.90, 1.18). Overall, our synthesis of the epidemiological literature suggests that occupational MMVF exposure is not associated with risk of RTC.	の系統的レビューとメタ分析を実施しました、そして肺。MEDLINE / PubMed および Web of Science データベースを検索して、職業 MMVF 曝露と RTC の関連性を評価した疫学研究を特定しました。文献検索で特定された関連研究の変量効果メタ分析を実行し、研究間不均一性の原因を評価しました。MMVF に曝露した労働者の RTC のプール相対リスク (RR) は 1.09 (95%CI = 0.97, 1.22) でした。RTC、アスベスト曝露および喫煙の主な先験的リスク要因を考慮した研究からの推定値に分析を限定すると、RR は 1.0 に近くなりました (RR = 1.03, 95%CI = 0.90, 1.18)。全体として、疫学的文献の私たちの統合は、職業性 MMVF 曝露が RTC のリスクと関連していないことを示唆しています。
---	---

Letters to Editor

[Pulmonary toxicity in rats following inhalation exposure to poorly soluble particles of low toxicity: Testing at excessive concentrations overwhelming lung clearance?](#)

Josje Arts, Marco Kellert, Nils Krueger, Juergen Nolde, Tobias Schuster

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation

Google translation/AEIC trial

[Response to letter to editor “Pulmonary toxicity in rats following inhalation exposure to poorly soluble particles of low toxicity: Testing at excessive concentrations overwhelming lung clearance”?](#)

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

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 112(!):

Original	Google translation