

Google translation/AETC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115:

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 115 (2020) October

Full text access

[Editorial Board](#)

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104740

[Download PDF](#)

Original	Google translation

Discussion

[Deriving harmonised permitted daily exposures \(PDEs\) for paracetamol \(acetaminophen\) CAS #: 103-90-2](#)

Kamila Gromek, William Hawkins, Tanja Bernier, Claudia Sehner, ... Ester Lovsin Barle

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104692

Original	Google translation
In the pharmaceutical industry, cleaning criteria are required for multipurpose manufacturing facilities. These Health Based Exposure Limits (HBELs), also called permitted daily exposures (PDEs) values, are derived from toxicological and pharmacological evaluation of the active pharmaceutical ingredients (APIs). The purpose of this publication is to show an example of how authors from different companies evaluate a generic drug, paracetamol, and discuss different approaches and relevance of the nonclinical studies for deriving PDEs. PDE limits of 25 mg/day for the oral route, and 20 mg/day for the intravenous	製薬業界では、多目的製造施設に洗浄基準が必要です。これらの健康ベースの曝露制限(HBEL)は、許容される毎日の曝露(PDE)値とも呼ばれ、医薬品有効成分(API)の毒物学および薬理学的評価に基づいています。この出版物の目的は、さまざまな企業の著者がジェネリック医薬品、パラセタモールを評価する方法の例を示し、PDEを導出するための非臨床試験のさまざまなアプローチと関連性について議論することです。本明細書では、経口経路で25 mg/日、静脈内(i.v.)経路および吸入(吸入)経路でそれぞれ20 mg/日のPDE限界が確立された。ただし、PDEの計算には、データのアクセス可能性、企業固有の科学ポリシーの決定、または専門家の判断に基づいた許容可能な違いがあることがすでに認識されています。これらの違いにより、最大で3分の1の値になる場合があります。不必要に高いファクターが適用され

Google translation/AETC Trial

(i.v.) and inhalation (inhal.) routes, respectively, were established herein. However, it has been already recognised that there are acceptable differences in the PDE calculations, which may be based on data accessibility, company-specific science-policy decisions or expert judgments. These differences can cause up to a 3-fold lower or higher values. If unnecessarily high factors are applied, this would result in a very conservative PDE value and unneeded additional cleaning and higher manufacturing costs. The PDE values presented are considered to be protective against adverse and pharmacological effects observed in clinical trials and in this case, a very long postmarketing period of paracetamol.	ると、非常に控えめな PDE 値になり、不要な追加の洗浄と高い製造コストが発生します。提示された PDE 値は、臨床試験で観察された有害な薬理学的影響、この場合は非常に長い市販後のパラセタモールに対して保護的であると考えられています。
---	---

Discussion

[Replacing the refinement for skin sensitization testing: Considerations to the implementation of adverse outcome pathway \(AOP\)-based defined approaches \(DA\) in OECD guidelines](#)

Susanne N. Kolle, Robert Landsiedel, Andreas Natsch
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104713

Original	Google translation
While single non-animal methods have been adopted in OECD test guidelines, combinations of methods (so called defined approaches, DA) are not. Hardly any animal study can be replaced by a single non-animal method, rather DA are needed. The OECD published the	単一の非動物法が OECD テストガイドラインで採用されていますが、方法の組み合わせ(いわゆる定義されたアプローチ、DA)は採用されていません。動物実験を単一の非動物法で置き換えることはほとんどできず、むしろ DA が必要です。OECD は 2012 年に皮膚感作性に関する有害転帰経路(AOP)を発表し、現在、ガイドラインへの DA の実装について議論してい

Google translation/ AETC Trial

<p>Adverse Outcome Pathway (AOP) on skin sensitization in 2012 and is currently discussing the implementation of DA into a guideline. Obviously, it takes thorough considerations and evaluations to validate such DA. Currently we see four preconditions for a proper and expedient implementation of DA in a guideline: (i) The reference data should be selected to allow meaningful evaluations and must not replicate the limitations of the murine local lymph node assay (LLNA) (ii) Methods and prediction models should be validated before they are used in an OECD-adopted DA, (iii) An OECD-adopted DA should follow the respective AOP and (iv) acknowledge regulatory needs and successful toxicological practice. These points still need to be considered in the current discussion at the OECD. A guideline for skin sensitization DA is setting the scene for regulatory acceptance of all new approaches (for any toxicological endpoint) in the future. In this commentary, we are expounding these preconditions to allow a scientifically valid and sustainable application of modern (no-animal) approaches in regulatory toxicology.</p>	<p>ます。明らかに、そのような DA を検証するには、十分な考慮と評価が必要です。現在、ガイドラインに DA を適切かつ適切に実装するための 4 つの前提条件があります。(i) 参照データは、意味のある評価を可能にするように選択する必要があり、マウス局所リンパ節アッセイ (LLNA) の制限を複製してはなりません (ii) 方法予測モデルは、OECD 採用の DA で使用する前に検証する必要があります。(iii) OECD 採用の DA は、それぞれの AOP に従い、(iv) 規制の必要性和毒物学の成功を認める必要があります。これらの点については、OECD での現在の議論で引き続き考慮する必要があります。皮膚感作性 DA のガイドラインは、将来、すべての新しいアプローチ (毒物学的エンドポイント) の規制当局による承認の舞台を設定しています。この解説では、これらの前提条件を説明して、規制毒性学における最新の (動物以外の) アプローチの科学的に有効で持続可能なアプリケーションを可能にします。</p>
---	--

Research article

[Hydroalcoholic extract of leaf of *Arachis hypogaea* L. \(Fabaceae\) did not induce toxic effects in the repeated-dose toxicity study in rats](#)

Google translation/ AETC Trial

Jocelene Filippin Cossetin, Amanda Spring de Almeida, Caren Tatiane de David

Antoniazzi, Sabrina Qader Kudsi, ... Gabriela Trevisan

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104683

Original	Google translation
<p><i>Arachis hypogaea</i> L. (peanut) leaf is traditionally used for the treatment of insomnia in Asia. However, studies describing the safety and toxicity profile for this plant preparation are limited. Thus, the goal of this study was to investigate the toxicity of peanut leaf hydroalcoholic extract (PLHE) repeated treatment. The extract was administered orally (100, 300 or 1000 mg/kg) in male and female Wistar rats for 28 days (OECD guideline 407). PLHE treatment did not cause mortality or weight variation in the animals. Also, there was no alteration on locomotor activity (open field test), motor coordination (rotarod test), or anxiety behaviour (elevated plus-maze test). Male rats had a reduction in relative liver weight (100 mg/kg) and an increase in total kidney weight (1000 mg/kg), but there was no change in biochemical and haematological parameters after PLHE treatment. Free extracellular double-stranded DNA (dsDNA) levels was also evaluated, but PLHE treatment did not increase this parameter in rat organs. Also, the dose of 1000 mg/kg of PLHE significantly increased the total thiols in the liver of females compared with the control animals. Thus, PLHE did not</p>	<p>Arachis hypogaea L. (ピーナッツ)の葉は伝統的にアジアの不眠症の治療に使用されています。ただし、この植物製剤の安全性と毒性プロファイルを説明する研究は限られています。したがって、この研究の目的は、ピーナッツの葉の水アルコール抽出物(PLHE)の反復治療の毒性を調査することでした。抽出物は、雄および雌の Wistar ラットに 28 日間経口投与(100、300、または 1000 mg / kg)した(OECD ガイドライン 407)。PLHE 治療は、動物の死亡率や体重の変動を引き起こさなかった。また、自発運動(オープンフィールドテスト)、運動協調(回転ロッドテスト)、または不安行動(高架式十字迷路テスト)に変化はありませんでした。雄ラットでは、相対肝重量が減少し(100 mg / kg)、総腎臓重量が増加した(1000 mg / kg)が、PLHE 処理後の生化学的および血液学的パラメーターに変化はなかった。無料の細胞外二本鎖 DNA (dsDNA)レベルも評価されましたが、PLHE 治療はラットの臓器でこのパラメーターを増加させませんでした。また、1000 mg / kg の PLHE の用量は、対照動物と比較して女性の肝臓の総チオールを有意に増加させました。したがって、PLHE は、ラットに 28 日間繰り返し暴露した後も毒性を誘発しなかった。</p>

Google translation/ AETC Trial

induce toxicity after repeated exposure for 28 days in rats.	
--	--

Research article

[Toxicological evaluation of exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem/stromal cells](#)

Dae Hyun Ha, Sun-Don Kim, Joon Lee, Hyuck Hoon Kwon, ... Yong Weon Yi

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104686

Original	Google translation
Several studies report that the therapeutic mechanism of action of mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) is mainly mediated by paracrine factors that are released from MSCs such as exosomes. Exosomes are nano-sized extracellular vesicles that are transferred to target cells for cell-to-cell communication. Although MSC-derived exosomes (MSC-exosomes) are suggested as novel cell-free therapeutics for various human diseases, evaluation studies for the safety and toxicity of MSC-exosomes are limited. The purpose of our study was to evaluate the toxicological profile, including skin sensitization, photosensitization, eye and skin irritation, and acute oral toxicity using exosomes derived from human adipose tissue-derived MSCs (ASC-exosomes) in accordance with the OECD guidelines and the principles of Good Laboratory Practice. The ASC-exosomes were classified as a potential non-sensitizer in the skin sensitization test, UN GHS no	間葉系幹細胞/間質細胞 (MSC) の作用の治療メカニズムは、主にエキソソームなどの MSC から放出されるパラクリン因子によって媒介されることがいくつかの研究で報告されています。エキソソームはナノサイズの細胞外小胞であり、細胞間コミュニケーションのために標的細胞に転送されます。MSC 由来のエキソソーム (MSC エキソソーム) は、さまざまな人間の疾患に対する新しい無細胞療法として提案されていますが、MSC エキソソームの安全性と毒性の評価研究は限られています。私たちの研究の目的は、OECD ガイドラインおよびグッドラボラトリープラクティスの原則。ASC エキソソームは、皮膚感作性試験で潜在的な非感作物質、眼刺激性試験で UN GHS カテゴリーなし、皮膚刺激性試験で非刺激性物質として分類され、光毒性に毒性を誘発しなかった試験または急性経口毒性試験。私たちの調査結果は、ASC エキソソームが局所治療として安全であり、毒性試験に悪影響を及ぼさず、治療薬、化粧品成分として、または他の生物学的用途のための潜在的な用途があることを示唆する最初のものです。

Google translation/AETC Trial

category in the eye irritation test, and as a skin non-irritant in the skin irritation test, and did not induce any toxicity in the phototoxicity test or in acute oral toxicity testing. Our findings are the first to suggest that ASC-exosomes are safe for use as a topical treatment, with no adverse effects in toxicological testing, and have potential application as a therapeutic agent, cosmetic ingredient, or for other biological uses.	
--	--

Research article

[Effect of low- and high-level groundwater arsenic on peripheral blood and lung function of exposed rural women](#)

Priyanka Prasad, Nivedita Sarkar, Dona Sinha
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104684

Original	Google translation
The World Health Organization (WHO) recommended maximum contaminant level (MCL) of arsenic (As) in drinking water at 10 µg/L. Many Asian countries still have their MCL for As at 50 µg/L. The current cross sectional study was conducted on asymptomatic females (without As related skin lesions) selected from rural areas of West Bengal, Baruipur and Dhamakhali [low As 11–50 µg/L; N,93]; Kamardanga & Sibhati [high As>50 µg/L; N,70] and Boria [Control; As<10 µg/L N,118] of West Bengal, India. The study was designed to compare the status of peripheral blood and lung function due to prolonged As	世界保健機関(WHO)は、飲料水中のヒ素(As)の最大汚染レベル(MCL)を 10 µg/L で推奨しました。多くのアジア諸国では、As の MCL が 50 µg/L のままです。現在の横断研究は、西ベンガル、バルイプール、ダマハリの農村地域から選択された無症状の女性(As 関連の皮膚病変がない)で実施されました[低 As 11–50 µg/L; N、93];カマルダンガ&シバティ[高 As> 50 µg/L; N、70]およびボリア[コントロール;インドの西ベンガルの As <10 µg/L N、118]。この研究は、長期の As 曝露による末梢血と肺機能の状態を比較するために設計されました。肺機能パラメーターはミラーの予測象限に従って考慮されました-FVC が 80%未満は拘束性肺を示し、FEV1 / FVC が 70%未満は閉塞性肺を示し、予測されたパーセンテージを下回る FVC と FEV1 / FVC の両方が複合肺機能低下を示しましたこの研究は、地下水 As 濃度[22.5±

Google translation/ AETC Trial

<p>exposure. The lung function parameters were considered according to Miller's prediction quadrant - FVC less than 80% indicated restrictive lung, FEV1/FVC less than 70% showed obstructive lung and both FVC and FEV1/FVC less than predicted percentage exhibited combined lung function decrement. The study showed that groundwater As concentration [22.5 ± 19.2 (low), 67.8 ± 26.9 (high) and 1.02 ± 2.3 $\mu\text{g/L}$ (control)] was correlated with nail As content of the enrolled women. Linear regression depicted that nail As content influenced reduction of haemoglobin (β: 0.43; 95%CI: 0.02 to -0.006; $p = 0.0001$) and CD56⁺ NK cells (β: 0.53; 95%CI: 0.07 to -0.03; $p = 0.0001$) per 1 $\mu\text{g/g}$ increase in As in nails. Multivariate logistic regression exhibited that nail As content was associated with reduction of lung function parameters [FEV1 (Exp B: 1.04; 95%CI: 1.022 to 1.055; $p = 0.0001$) and FVC (Exp B: 1.05; 95%CI: 1.03 to 1.07; $p = 0.0001$) per 1 $\mu\text{g/g}$ increase in As in nails. Hence the study may be indicative of the fact that even in asymptomatic women, increase in chronic As exposure may weaken immune surveillance and provoke respiratory ailments.</p>	<p>19.2(低)、67.8 ± 26.9(高)および 1.02 ± 2.3 $\mu\text{g/L}$ (対照)]が登録女性の爪 As 含有量と相関していることを示しました。ネイル As の含有量がヘモグロビン (β : 0.43; 95%CI: 0.02 から -0.006; $p = 0.0001$) と CD56 + NK 細胞 (β : 0.53; 95%CI: 0.07 から -0.03; $p = 0.0001$) の減少に影響を与えたことを示す線形回帰) 1 $\mu\text{g/g}$ あたりの爪の As の増加。多変量ロジスティック回帰は、ネイル As の内容が肺機能パラメーターの減少と関連していたことを示しました[FEV1 (Exp B: 1.04; 95%CI: 1.022 to 1.055; $p = 0.0001$) および FVC (Exp B: 1.05; 95%CI: 1.03 to 1.07; $p = 0.0001$) 爪中の As の 1 $\mu\text{g/g}$ 増加あたり。したがって、この研究は、無症候性の女性でさえ、慢性的な増加として暴露が免疫監視を弱め、呼吸器疾患を引き起こす可能性があるという事実を示している可能性があります。</p>
---	---

Research article

[Toxicological testing of a photoactive phthalocyanine-based antimicrobial substance](#)

Kristina Kejlová, Hana Bendová, Jan Chrz, Markéta Dvořáková, ... Hana Kolářová

Google translation/AETC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104685

Original	Google translation
<p>The aim of the study was toxicological testing of an innovative and efficient antimicrobial agent based on photoactive phthalocyanine (Pc) derivative. A promising Aluminium phthalocyanine (AlPc) with efficient and stable antimicrobial effects was subjected to a battery of toxicological tests to avoid local and systemic toxicity hazard. In compliance with the current European legislation restricting the use of experimental animals, the methods comprised exclusively <i>in vitro</i> procedures based on cellular and tissue models of human origin or mimicking human tissues. The battery of toxicological tests to identify local toxicity included skin corrosion/irritation, eye irritation, and phototoxicity. The basic systemic toxicity tests included acute toxicity, skin sensitization, genotoxicity, and endocrine disruption. The results showed that AlPc induced skin and eye irritation, exhibited borderline sensitization potential and mutagenic potential in one test strain of the Ames test, which was not confirmed in the chromosome aberration test. The AlPc was found to be phototoxic. The results from the cytotoxicity test designed for acute oral toxicity estimation were not conclusive, the acute toxicity potential has to be determined by conventional tests <i>in vivo</i>. Regarding</p>	<p>研究の目的は、光活性フタロシアニン(Pc)誘導体に基づく革新的で効率的な抗菌剤の毒性試験でした。効率的で安定した抗菌効果を持つ有望なアルミニウムフタロシアニン(AIPc)は、一連の毒性試験にかけられ、局所および全身的な毒性の危険を回避しました。実験動物の使用を制限する現在のヨーロッパの法律に準拠して、この方法は、ヒト由来の細胞および組織モデルに基づくか、またはヒト組織を模倣する、インビトロの手順のみで構成されていました。局所毒性を特定するための一連の毒性試験には、皮膚の腐食/刺激、目の刺激、および光毒性が含まれます。基本的な全身毒性試験には、急性毒性、皮膚感作性、遺伝毒性、および内分泌かく乱が含まれていました。その結果は、AIPc が皮膚と眼の刺激を誘発し、染色体異常試験では確認されなかった Ames 試験の 1 つの試験菌株でボーダーライン感作の可能性と変異原性の可能性を示したことを示した。AIPc は光毒性があることがわかった。急性経口毒性評価用に設計された細胞毒性試験の結果は決定的ではなく、急性毒性の可能性は従来の <i>in vivo</i> 試験で決定する必要があります。内分泌かく乱については、ヒトエストロゲン受容体 α に対する AIPc のアゴニスト活性も、ヒトアンドロゲン受容体も観察されませんでした。皮膚浸透/吸収試験により、AIPc が真皮および受容体液に浸透していないことが明らかになり、血流による全身曝露のリスクがないことが確認されました。</p>

Google translation/AETC Trial

endocrine disruption, no agonistic activity of the AlPc on human estrogen receptor α , nor human androgen receptor was observed. The skin penetration/absorption test revealed that the AlPc has not penetrated into the dermis and receptor fluid, confirming no risk of systemic exposure via the bloodstream.	
---	--

Research article

[Confidence interval function analysis to evaluate the risk of mesothelioma among an expanded international cohort of cosmetic talc miners and millers](#)

Gary M. Marsh, A. Michael Ierardi

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104696

Original	Google translation
We used pooled data from international cosmetic talc miner/miller cohorts to determine whether hypothesized increased mesothelioma risks are consistent with the observed data. We evaluated the confidence interval function for the observed pooled mesothelioma SMRs (observed = 1; expected = 3.17, 3.34, or 3.60), and calculated the value of α for the upper 100(1 - 2 α)% confidence limit that equals various SMRs of interest (1.5, 2.0, 2.5, 3.0). Using the mid-value estimate of expected number of cases (3.34), the probability (α) that the true mesothelioma SMR is at or above 2.0, or at or above 3.0 is 0.0096 and 0.0005, respectively. Thus, a mesothelioma SMR	国際的な化粧用タルクマイナー/ミラーコホートからのプールされたデータを使用して、中皮腫のリスク増加の仮説が観察されたデータと一致するかどうかを判断しました。観察されたプールされた中皮腫 SMR の信頼区間関数を評価し(観察= 1、期待= 3.17、3.34、または 3.60)、さまざまな SMR に等しい 100 (1-2 α)% の信頼限界の α の値を計算しました。利息 (1.5、2.0、2.5、3.0)。予想症例数の中間値推定値 (3.34) を使用すると、真の中皮腫 SMR が 2.0 以上または 3.0 以上である確率 (α) は、それぞれ 0.0096 および 0.0005 です。したがって、中皮腫 SMR \geq 2.0 は、観測されたプールデータと互換性がなく、美容タルクへの曝露は中皮腫のリスクの上昇に関連しないという私たちの結論をさらに裏付けます。

Google translation/ AERC Trial

≥ 2.0 is not compatible with the observed pooled data, providing further support for our conclusion that cosmetic talc exposure is not associated with an elevated risk of mesothelioma.

Research article

[Risk assessment of unintentional phthalates contaminants in cosmetics](#)

Min Kook Kim, Kyu Bong Kim, Sungpil Yoon, Hyung Sik Kim, Byung-Mu Lee
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104687

Original	Google translation
<p>A risk assessment was performed for three types of phthalates, benzyl butyl phthalate (BBP), dibutyl phthalate (DBP), and di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) unintentionally contaminated in cosmetics. A total of 100 products of 8 types of cosmetics were analyzed employing gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). By applying the maximum detected values of phthalates based on the worst exposure cases, their systemic exposure dosage (SED) was calculated. Accordingly, DEHP was identified as the main unintentional phthalates contaminants (0.10–600.00 ppm) in the cosmetics, with an SED of 3.37×10^{-9}–3.75×10^{-4} mg/kg/day. In the non-cancer risk assessment, a margin of safety (MOS ≥ 100, safe) of 1.28×10^4–1.42×10^9 was estimated. In the cancer risk assessment, the lifetime cancer risk (LCR $\leq 10^{-5}$, safe) was determined to be</p>	<p>化粧品に意図せずに混入したフタル酸ベンジル、フタル酸ベンジル(BBP)、フタル酸ジブチル(DBP)、およびフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)の3種類のリスク評価が行われました。ガスクロマトグラフィー質量分析(GC-MS)を用いて、8種類の化粧品の計100製品を分析しました。最悪の暴露事例に基づいてフタル酸エステル類の最大検出値を適用することにより、全身暴露量(SED)が計算されました。したがって、DEHPは化粧品中の主な非意図的なフタル酸エステル類の汚染物質(0.10~600.00 ppm)であり、SEDは$3.37 \times 10^{-9} \sim 3.75 \times 10^{-4}$ mg / kg / dayでした。非がんリスク評価では、1.28×10^4–1.42×10^9の安全域(MOS≥ 100、安全)が推定されました。がんリスク評価では、生涯がんリスク(LCR$\leq 10^{-5}$、安全)は8.81×10^{-12}–9.79×10^{-7}と決定されました。両方のリスク評価の結果に基づいて、化粧品中の意図しないフタル酸エステル類の汚染レベルは安全であると見なされました。一部のフタル酸エステル類は可塑剤として広く使用されており、日常生活に不可欠です。しかし、内分泌かく乱を含むさまざまな毒性が報告されています。したがって、これらの「最悪のケース」の仮定の下でさえ、化粧品による意図しないフタル酸エステル汚染物質への曝露は累積曝露の一部と見なされ</p>

Google translation/AETC Trial

8.81 × 10 ⁻¹² –9.79 × 10 ⁻⁷ . Based on the results of both risk assessments, the levels of unintentional phthalates contaminants in cosmetics were deemed safe. Some phthalates are widely used as plasticizers and are essential for daily life; however, various toxicities, including endocrine disruption, have been reported. Therefore, even under these “worst case” assumptions, an adequate margin of safety is shown such that this might be a low priority for further work although exposure to unintentional phthalates contaminants through cosmetics should be considered as part of cumulative exposure.	るべきですが、これは今後の作業の優先度が低くなる可能性があるため、十分な安全マージンが示されま す。
--	---

Research article

[Safety evaluation of Ochratoxin A and Citrinin after 28 days repeated dose oral exposure to Wistar rats](#)

Pankaj Ramji Jagdale, Indra Dev, Anjaneya Ayanur, Dharendra Singh, ... Kausar

Mahmood Ansari

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104700

Original	Google translation
Mycotoxins, ochratoxin A (OTA), and citrinin (CTN) are toxic metabolites of filamentous fungi. The most common fungal species that produce OTA and CTN belong to genera <i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Fusarium</i> , and <i>Monascus</i> , and these fungal species are found to be contaminant a wide range of grains, food, and food product. The aim of our study was to evaluate the sub-acute repeated	マイコトキシン、オクラトキシン A(OTA)、およびシトリニン(CTN)は、糸状菌の毒性代謝物です。OTAとCTNを生成する最も一般的な菌種は、アスペルギルス属、ペニシリウム属、フザリウム属、およびモナスカス属に属し、これらの菌類種は、広範囲の穀物、食品、および食品に汚染されていることがわかっています。私たちの研究の目的は、化学物質を試験するための OECD 試験ガイドラインに従って、実験用齧歯類における OTA と CTN の亜急性反復投与経口毒性を評価することでした。マイナーな修正を加えた

Google translation/AETC Trial

dose oral toxicity of OTA and CTN in experimental rodents by following OECD test guidelines for testing chemicals no. 407 with minor modifications. Twenty-five rats of each sex were divided equally into five groups; vehicle control, OTA 25 µg/kg b. wt., OTA 100 µg/kg b. wt., CTN 25 µg/kg b. wt. and CTN 100 µg/kg b. wt. The results of this study showed no abnormal clinical signs during 28 days of the experimental period. We did not found any significant changes in body weight gain, food consumption pattern, organ weight, hematology except few parameters, and biochemical values in any of the treatment and control groups. However, histopathological observations revealed severe nephrotoxicity and mild follicular depletion in the spleen of 100 µg/kg b. wt. treated groups of both OTA and CTN mycotoxins. The findings of our study are of its first kind that reports the systemic toxicity of OTA and CTN oral exposure to laboratory rodents.	407. 各性別の 25 匹のラットを 5 つのグループに均等に分けた。車両制御、OTA 25 µg/ kg b. 重量、OTA 100 µg/ kg b. 重量、CTN 25 µg/ kg 重量および CTN 100 µg/ kg b. wt. この研究の結果は、実験期間の 28 日間に異常な臨床症状を示さなかった。少数のパラメーターを除いて、体重増加、摂食パターン、臓器重量、血液学、および治療群と対照群のいずれにおいても生化学的値に有意な変化は見られませんでした。しかしながら、組織病理学的観察により、100 µg/ kg の脾臓における重度の腎毒性および軽度の卵胞減少が明らかにされた。wt. OTA と CTN の両方のマイコトキシンを処理したグループ。私たちの研究の発見は、実験室げっ歯類への OTA および CTN 経口暴露の全身毒性を報告する最初の種類のものです。
---	---

Research article

[Meta-analysis of animal studies applied to short-term inhalation exposure levels of hazardous chemicals](#)

Andrew J. Prussia, Joshua Hill, Cheryl R. Cornwell, Ram C. Siwakoti, Eugene Demchuk

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104682

Original	Google translation
For short-term chemical inhalation exposures to hazardous chemicals, the	有害化学物質への短期化学的吸入暴露の場合、生物学的試験における健康影響の発生率は、通常、吸

Google translation/AETC Trial

incidence of a health effect in biological testing usually conforms to a general linear model with a probit link function dependent on inhalant concentration C and the duration of exposure t . The National Academy's Acute Exposure Guideline Levels (AEGGs) Committee relies on these models when establishing AEGGs. Threshold concentrations at AEGG durations are established by the toxic load equation $C^n \times t = \text{constant}$, which toxic load exponent n (TLE or n -value) directly follows from the bivariate probit model. When multiple probit datasets are available, the AEGG Committee routinely pools studies' incidence data. Such meta-analytical models are valid only when the pooled data are homogeneous, with similar sensitivities and equivalent responses to exposure concentrations and durations. In the present study, the homogeneity of datasets meta-analyzed by the AEGG Committee was examined, finding that 70% of datasets pooled by the AEGG Committee are heterogeneous. In these instances, data pooling leads to a statistically invalid model and TLE estimate, potentially resulting in under- or over-estimated inhalation guidance levels. When data pooling is inappropriate, other meta-analysis options include categorical regression, fixed-effect and random-effects models, or even designation of a key study based on scientific judgement. In the present

入濃度 C と暴露時間 t に依存するプロビットリンク関数を使用した一般的な線形モデルに準拠します。国立アカデミーの急性暴露ガイドラインレベル (AEGG) 委員会は、AEGG を確立するときにこれらのモデルに依存します。AEGG 期間のしきい値濃度は、毒性負荷の式 $C^n \times t = \text{定数}$ によって確立されます。この毒性負荷指数 n (TLE または n 値) は、2 変量プロビットモデルから直接従います。複数のプロビットデータセットが利用可能な場合、AEGG 委員会は定期的に研究の発生率データをプールします。このようなメタ分析モデルは、プールされたデータが均一で、感度と暴露濃度と期間に対する反応が同等である場合にのみ有効です。本研究では、AEGG 委員会によってメタ分析されたデータセットの均一性を調べたところ、AEGG 委員会によってプールされたデータセットの 70% が異質であることがわかりました。これらの例では、データのプールにより、統計的に無効なモデルと TLE の見積もりが導き出され、吸入ガイダンスレベルが過小または過大になる可能性があります。データのプールが不適切な場合、他のメタ分析オプションには、カテゴリカル回帰、固定効果および変量効果モデル、さらには科学的判断に基づく主要な研究の指定さえ含まれます。現在の作業では、TLE メタ分析のオプションは、統計的検定を条件とする決定木に要約されています。

Google translation/AETC Trial

work, options of TLE meta-analysis are summarized in a decision tree contingent on statistical testing.	
---	--

Research article

[Safety evaluation of E12, W8, X17, and Y9 potatoes: Nutritional evaluation and 90-day subchronic feeding study in rats](#)

Pushkor Mukerji, Gary W. Rudgers, Christopher Gibson, Jason M. Roper
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104712

Original	Google translation
The nutritional and health effects of four biotech potato events, E12, W8, X17, and Y9, were evaluated in a subchronic rodent feeding study. E12 contains pSIM1278 insert DNA derived from potato and designed to down regulate potato genes through RNAi. These changes result in reduced black spot and reduced acrylamide. W8, X17, and Y9 contain the DNA inserts from pSIM1278 and pSIM1678 to further reduce acrylamide and express a gene from wild potato that protects against late blight. Rats were fed diets containing 20% cooked, dried potatoes from these four events and three conventional potato varieties. Compositional analyses of the processed potatoes and the rodent diets demonstrated comparability between the four events and their respective conventional varieties. Rats consumed the diets for 90 days and were evaluated for body weight, dietary intake, clinical signs, ophthalmology, neurobehavioral	4つのバイテクジャガイモイベント、E12、W8、X17、およびY9の栄養と健康への影響が亜慢性げっ歯類の摂食研究で評価されました。E12には、ジャガイモ由来のpSIM1278インサートDNAが含まれ、RNAiを介してジャガイモ遺伝子をダウンレギュレートするように設計されています。これらの変更により、黒点が減少し、アクリルアミドが減少します。W8、X17、およびY9には、pSIM1278およびpSIM1678からのDNAインサートが含まれており、アクリルアミドをさらに削減し、疫病から保護する野生のジャガイモから遺伝子を発現させます。ラットには、これら4つのイベントからの20%調理済み乾燥ジャガイモと3つの従来のジャガイモ品種を含む食餌を与えました。加工されたジャガイモと齧歯類の食事の組成分析は、4つのイベントとそれぞれの従来の品種との比較可能性を示しました。ラットは90日間食事を摂取し、体重、食事摂取量、臨床徴候、眼科、神経行動学的パラメーター、臨床病理学、臓器重量、肉眼的病理学、および組織病理学について評価されました。試験食摂取の結果としての悪影響は観察されなかった。これらの結果は、E12、W8、X17、またはY9のジャガイモを含む食品は、従来のジャガイモ品種の食品と同じくらい安全で健康的で栄養価が高いという結論を裏付けています。

Google translation/AETC Trial

parameters, clinical pathology, organ weights, gross pathology, and histopathology. No adverse effects were observed as a result of test diet consumption. These results support the conclusion that foods containing E12, W8, X17, or Y9 potatoes are as safe, wholesome and nutritious as foods from conventional potato varieties.

Research article

[A novel approach to monitor skin permeation of metals *in vitro*](#)

Klara Midander, Linda Schenk, Anneli Julander

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104693

Original	Google translation
How metals permeate skin is poorly understood. Risk assessments tend to take default approaches to account for the dermal route, often using numbers of questionable relevance. Moreover, simultaneous exposure to multiple metals may affect the permeation of individual metals. To investigate this, we developed an experimental setup where receptor medium circulates directly from a conventional diffusion cell for <i>in vitro</i> skin absorption into an inductively coupled plasma mass spectrometer (ICP-MS), enabling continuous measurement of metal concentration. Full-thickness piglet skin was used as diffusion barrier, artificial sweat as donor medium and phosphate buffered saline as receptor medium. Percutaneous absorption from	金属が皮膚にどのように浸透するかはよくわかっていません。リスク評価は、真皮経路を説明するためにデフォルトのアプローチをとる傾向があり、疑わしい関連性の数をしばしば使用します。さらに、複数の金属に同時にさらされると、個々の金属の浸透に影響を与える可能性があります。これを調査するために、従来の拡散セルから直接、 <i>in vitro</i> 皮膚吸収を誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) に循環させ、金属濃度の連続測定を可能にする実験セットアップを開発しました。全層の子豚の皮膚を拡散バリアとして使用し、人工汗をドナー培地として使用し、リン酸緩衝生理食塩水を受容体培地として使用した。2 mmol / L のニッケル、コバルト、クロム、または 3 つすべてを組み合わせたドナー培地からの経皮吸収を 2 時間監視しました。皮膚に保持された金属は、曝露後に定量化された。ニッケルの経皮吸収は、複合曝露よりも単回曝露の方が速かった。コバルトとクロムについては、そのような違いは明らかではなかった。3 回の金属の同様の量が 1 回の曝露後に皮膚に保持され、複合曝露

Google translation/AETC Trial

donor medium containing 2 mmol/L of nickel, cobalt, or chromium or all three combined was monitored for 2 h. Metals retained in skin were quantified post-exposure. Percutaneous absorption of nickel was faster in single than in combined exposure; for cobalt and chromium no such difference was apparent. Similar amounts of the three metals were retained in skin after single exposure, and retention was consistently higher for each metal after combined exposure. This study provides proof-of-concept for a method that reliably detects concentration changes in physiologically relevant medium. It may shed light on skin absorption and permeation kinetics of metals and risks associated with metal exposure.	後の保持率は各金属で一貫して高かった。この研究は、生理学的に関連する媒体の濃度変化を確実に検出する方法の概念実証を提供します。それは、金属の皮膚吸収および浸透動態と金属曝露に関連するリスクに光を当てるかもしれません。
--	--

Research article

[Establishing health-based biological exposure limits for pesticides: A proof of principle study using mancozeb](#)

Stefan Mandić-Rajčević, Federico Maria Rubino, Claudio Colosio
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104689

Original	Google translation
Pesticides represent an economical, labor-saving, and efficient tool for pest management, but their intrinsic toxic properties may endanger workers and the general population. Risk assessment is necessary, and biological monitoring represents a potentially valuable tool. Several international agencies propose	農薬は、害虫管理のための経済的で省力化された効率的なツールですが、その固有の毒性は労働者や一般住民を危険にさらす可能性があります。リスク評価が必要であり、生物学的モニタリングは潜在的に価値のあるツールです。いくつかの国際機関は、特に皮膚から一般的に吸収される物質について、生物学的曝露指数(BEI)を提案しています。農薬曝露とリスク評価のための生物学的モニタリングは自然な選択のよ

Google translation/AETC Trial

biological exposure indices (BEI), especially for substances which are commonly absorbed through the skin. Biological monitoring for pesticide exposure and risk assessment seems a natural choice, but biological exposure limits (BEL) for pesticides are lacking. This study aims at establishing equivalent biological exposure limits (EBEL) for pesticides using real-life field data and the Acceptable Operator Exposure Level (AOEL) of mancozeb as the reference.

This study included a group of 16 vineyard pesticide applicators from Northern Italy, a subgroup of a more extensive study of 28 applicators. Their exposure was estimated using "patch" and "hand-wash" methodologies, together with biological monitoring of free ethylene-bis-thiourea (ETU) excretion in 24-h pre- and post-exposure urine samples. Modeling was done using univariate linear regression with ETU excretion as the dependent variable and the estimated absorbed dose as the independent variable.

The median skin deposition of mancozeb in our study population was 125 µg, leading to a median absorbed dose of 0.9 µg/kg. The median post-exposure ETU excretion was 3.7 µg. The modeled EBEL for mancozeb was 148 µg of free ETU or 697 µg of total ETU, accounting for around 75% of the maximum theoretical excretion based on a mass

うですが、農薬の生物学的暴露限界(BEL)は欠けています。

この研究は、実際のフィールドデータとマンゼブの許容されるオペレーター暴露レベル(AOEL)を参照として使用して、農薬の同等の生物学的暴露限界(EBEL)を確立することを目的としています。

この研究には、北イタリアのブドウ畑の農薬散布者16人のグループ、28人の散布者のより広範な研究のサブグループが含まれていました。それらの暴露は、「パッチ」および「手洗い」の方法論と、24時間の暴露前および暴露後の尿サンプル中の遊離エチレンビスチオ尿素(ETU)排泄の生物学的モニタリングを併用して推定されました。モデリングは、従属変数としてETU排泄を伴う単変量線形回帰を使用し、独立変数として推定吸収線量を使用して行われました。

私たちの研究集団におけるマンゼブの皮膚沈着の中央値は125 µgであり、吸収された中央値は0.9 µg/kgでした。曝露後のETU排泄の中央値は3.7 µgでした。マンコゼブのモデル化されたEBELは、148 µgの遊離ETUまたは697 µgの合計ETUであり、物質収支モデルに基づく最大理論排泄量の約75%を占めていました。予備的であり、低被ばく労働者の小集団に基づいていますが、私たちの結果は、農薬に強く必要とされる生物学的被ばく限度を策定する手順を示しています。

Google translation/AETC Trial

balance model. Although preliminary and based on a small population of low-exposed workers, our results demonstrate a procedure to develop strongly needed biological exposure limits for pesticides.	
---	--

Research article

[Calculating safety margins using total plasma concentration versus unbound plasma concentration - does it make a difference?](#)

Suman K. Mukherjee, James B. Ferry

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104709

Original	Google translation
Safety margin, a key aspect of any non-clinical toxicity studies, is calculated by dividing the systemic exposure (AUC) at NOAEL (No Adverse Effect Level) in toxicity studies by the clinical exposure. The validity of using total plasma concentration (C_p) to calculate AUC is often discussed, as it is the unbound plasma concentration (C_{up}) that elicits the pharmacological and toxicological effects. Data regarding plasma protein binding across species was collected for 114 MSD small molecule compounds which had been discontinued from development either due to non-clinical toxicity or due to clinical Adverse Effects. A >3-fold difference in unbound fraction in plasma (f_{up}) was selected as a meaningful difference in plasma protein binding between non-clinical species and humans. In rats, dogs and non-human	非臨床毒性試験の重要な側面である安全マージンは、毒性試験の NOAEL (有害影響なし)での全身曝露 (AUC)を臨床曝露で割ることによって計算されます。AUC を計算するために総血漿濃度 (C_p)を使用することの妥当性は、薬理学的および毒物学的影響を誘発する非結合血漿濃度 (C_{up})であるため、しばしば議論されます。種間での血漿タンパク質結合に関するデータは、非臨床毒性または臨床有害作用のために開発が中止された 114 の MSD 小分子化合物について収集されました。非臨床種とヒトとの間の血漿タンパク質結合の意味のある差異として、血漿 (f_{up})の非結合画分の 3 倍以上の差異が選択されました。ラット、イヌ、およびヒト以外の霊長類では、化合物の約 3~5%に、ヒトと比べて血漿タンパク質結合に 3 倍を超える差がありました。これらの化合物の毒性プロファイルの評価に続き、 f_{up} を組み込んだ後の安全域の計算は、これらの化合物の中止につながっていると結論付けられました。したがって、 f_{up} はケースバイケースで安全マージンの計算に引き続き使用できますが、安全マージンの計算に f_{up} を日常的に使用することは保証されません。

Google translation/AETC Trial

primates, approximately 3–5% of the compounds had a >3-fold difference in plasma protein binding than humans. Following assessment of toxicity profile of these compounds, it was concluded that calculation of safety margins after incorporating f_{up} would have still led to the discontinuation of these compounds. Therefore, although f_{up} can still be used for calculation of safety margin on a case by case basis, the routine use of f_{up} for calculation of safety margins is not warranted.	
--	--

Research article

[Safety assessment of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis*: Acute toxicity, genotoxicity, distribution and repeat-dose toxicity studies in gestation mice](#)

Tingting Niu, Jiawei Zhou, Feng Wang, Rongrong Xuan, ... Haimin Chen
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104695

Original	Google translation
Natural astaxanthin is the strongest antioxidant ever discovered, with many biological functions, and it is widely used in the fields of health food and biomedical research. In the present study, we aimed to investigate the plasma concentration, distribution and safety of astaxanthin from <i>Haematococcus pluvialis</i> in pregnant mice. In the acute studies, the oral LD ₅₀ of astaxanthin was greater than 20 g/kg bw. In mouse bone marrow micronucleus test, 10 g/kg bw astaxanthin did not cause damage to	天然アスタキサンチンは、これまでに発見された中で最も強力な抗酸化物質であり、多くの生物学的機能を備えており、健康食品や生物医学研究の分野で広く使用されています。本研究では、妊娠中のマウスにおけるヘマトコッカスプルベリアリスからのアスタキサンチンの血漿濃度、分布および安全性を調査することを目的とした。急性試験では、アスタキサンチンの経口LD50は20 g / kg・bwを超えていました。マウス骨髄小核試験では、10 g / kg・bw アスタキサンチンは妊娠中のマウスの染色体および有糸分裂装置に損傷を与えなかった。500 mg / kg・bw アスタキサンチンの単回投与による治療後、血漿中のアスタキサンチン濃度は8時間で最大値(55.7 μg / L)に達し、48時間後に完全に代謝されました。反復投与毒性試験で

Google translation/ AETC Trial

chromosomes and mitotic apparatus of pregnant mice. After treatment with a single dose of 500 mg/kg bw astaxanthin, the concentration of astaxanthin in plasma reached the maximum at 8 h (55.7 µg/L), which was completely metabolized after 48 h. In the repeat-dose toxicity test, 100, 250 and 500 mg/kg bw astaxanthin showed no abnormalities in terms of body and organ weight as well as hematological and biochemical parameters in clinical observation throughout the pregnancy. During pregnancy, the liver accumulated the highest content of astaxanthin, while the eye exhibited the least. The results indicated that administration of astaxanthin from <i>H. pluvialis</i> throughout pregnancy had no adverse effect on mice.	は、100、250 および 500 mg / kg・bw アスタキサンチンは、妊娠中の臨床観察において、体重および臓器重量ならびに血液学的および生化学的パラメータに関して異常を示さなかった。妊娠中、肝臓はアスタキサンチンの最高含有量を蓄積しましたが、眼は最低の含有量を示しました。結果は、妊娠中の <i>H. pluvialis</i> からのアスタキサンチンの投与がマウスに悪影響を及ぼさなかったことを示した。
--	--

Research article

[Yellow-colored extract from cashew byproduct – Nonclinical safety assessment](#)

Gisele Goulart da Silva, Adriana Della Torre, Lucia Elaine de Oliveira Braga, Patrícia Bachiega, ... Ana Lucia Tasca Gois Ruiz
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104699

Original	Google translation
Natural and synthetic dyes are widely used in foodstuff, medicines and cosmetics industries to enhance and/or restore the color of the final products. This study aimed to evaluate the safety of oral consumption of one carotenoids and anacardic acids-enriched extract (CAE), obtained by green extraction from	天然染料と合成染料は、食品、医薬品、化粧品業界で、最終製品の色を向上または復元するために広く使用されています。この研究は、カシュージュース産業の副産物であるカシューアップル残留繊維からグリーン抽出によって得られた、1つのカロテノイドとアナカルド酸に富む抽出物(CAE)の経口摂取の安全性を評価することを目的としています。濃い黄色を呈する CAE は、新しい天然染料として提案できます。単回お

Google translation/AETC Trial

<p>cashew apple residue fibers, a byproduct of the cashew juice industry. Presenting intense yellow color, CAE could be proposed as a new natural dye. Single and repeated-dose oral toxicity (30 days) were evaluated in female Swiss mice at doses ranging from 50 to 1000 mg/kg, while (anti)mutagenic effects were evaluated in CHO-K1 cells (<i>in vitro</i> Cytokinesis-Block Micronucleus assay - CBMN) and in erythrocytes collected from murine bone marrow (<i>in vivo</i>). CAE did not induce toxic or mutagenic effects in female mice even after 30 days of treatment, regardless of the dose used. Considering cyclophosphamide (CPA)-challenged animals treated with CAE, neither antimutagenic effect was observed nor CAE increased CPA-mutagenic effects although <i>in vitro</i> CBMN results indicated that CAE might increase methyl methanesulfonate-induced micronuclei (MN) frequency besides promoting reduction on CPA-induced MN frequency. The obtained results suggest that CAE may be a safe source of carotenoids with potential use as industrial dye.</p>	<p>および反復投与経口毒性(30日)は50~1000 mg / kgの範囲の用量で雌のスィスマウスで評価され、(抗)変異原性効果はCHO-K1細胞で評価されました(<i>in vitro</i> 細胞質分裂-ブロック小核アッセイ- CBMN)およびマウス骨髄から採取した赤血球(<i>in vivo</i>)。CAEは、投与量に関係なく、30日間の治療後も雌マウスに毒性または変異原性を誘発しなかった。CAEで処理されたシクロホスファミド(CPA)攻撃動物を考慮して、抗変異原性効果は観察されず、CAEはCPA誘発性の還元の促進に加えてCAEがメタンスルホン酸メチル誘発小核(MN)頻度を増加させる可能性があることを示したが、CAEはCPA変異原性効果を増加させなかったMN周波数。得られた結果は、CAEがカロテノイドの安全な供給源であり、工業用染料としての使用の可能性を示唆しています。</p>
---	---

Research article

[Indicators for lack of systemic availability of organic pigments](#)

Heidi Stratmann, Maria Hellmund, Ulrich Veith, Nicole End, Wera Teubner
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104719

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

Google translation/AETC Trial

Experimental data of all 143 organic pigments registered with the European Chemicals Agency, of which 88 were listed in a nanomaterial inventory, was retrieved from the registered substance fact sheets. Availability of the data was 93% for solubility, 82% for bacterial mutagenicity, 79% for acute oral toxicity, 75% for irritation, 59% for skin sensitisation, 36% for repeated dose toxicity and 34% for each clastogenicity and mutagenicity in mammalian cells and 23% for toxicity to reproduction. Pigments mostly had a water and octanol solubility of significantly below 0.1 mg/L, but fourteen were found to be of higher solubility. None were irritating to skin and eyes. Except for the metal salt and the β -naphthol pigments, none of the insoluble pigments showed adverse effects up to limit doses indicating that poor solubility prevents systemic uptake of toxicologically relevant amounts. The few available toxicokinetic data shows absence of metabolism or significant uptake and is in support of this. Occasional effects observed on bacterial mutagenicity and skin sensitisation are attributed to impurities. There is no indication that for organic pigments other particle characteristics such as surface area or morphology have an impact on the investigated toxicological endpoints.

欧州化学物質庁に登録されている 143 のすべての有機顔料の実験データで、そのうち 88 がナノ材料インベントリにリストされていましたが、登録された物質のファクトシートから取得されました。データの可用性は、溶解度が 93%、細菌の変異原性が 82%、急性経口毒性が 79%、刺激性が 75%、皮膚感作性が 59%、反復投与毒性が 36%、哺乳類の各染色体異常誘発性と変異原性が 34% でした。細胞と生殖への毒性のための 23%。顔料はほとんど 0.1 mg / L を大幅に下回る水とオクタノールの溶解度を示しましたが、14 の溶解度が高いことがわかりました。皮膚や目を刺激するものではありませんでした。金属塩と β -ナフトール顔料を除いて、不溶性顔料はいずれも限界用量まで悪影響を示さず、溶解性が低いために毒性的に関連する量の全身摂取が妨げられることを示しています。いくつかの利用可能なトキシコキネティクスデータは、代謝の欠如または有意な取り込みを示し、これを支持しています。細菌の変異原性および皮膚感作性に観察される時折の影響は、不純物によるものです。有機顔料の場合、表面積や形態などの他の粒子特性が調査された毒物学的エンドポイントに影響を与えるという兆候はありません。

Google translation/AETC Trial

Research article

[Assessment of lead exposure controls on bridge painting projects using worker blood lead levels](#)

Kevin Guth, Marie Bourgeois, Giffe Johnson, Raymond Harbison

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104698

Original	Google translation
<p>A retrospective analysis of worker blood lead levels (BLL) was conducted using blood lead data collected by four bridge painting contractors before and after lead exposure. The objective of the study was to evaluate the effectiveness of exposure controls in preventing elevated blood lead levels (>25 µg/dl) during bridge painting projects. The contractors selected for the study submitted BLL data for 289 workers representing ten work tasks and 11 bridge painting projects. In total, 713 blood lead levels results were evaluated.</p> <p>The mean blood lead level for all work classifications combined was 10.9 µg/dl at baseline compared with 14.9 µg/dl after two months of exposure and 15.0 µg/dl after four months of exposure. Two months after initial exposure, 29% of the painters and 35% of the laborers had a 10 µg/dl incremental increase or greater in blood lead level. Likewise, 18% of the painters and 26% of the laborers had a blood lead level greater than 25 µg/dl during the same time. The blood lead levels that exceeded the 25 µg/dL threshold ranged from 30µg/dL-63 µg/dL</p>	<p>作業員の血中鉛濃度(BLL)の遡及的分析は、鉛曝露の前後に4つの橋塗装請負業者が収集した血中鉛データを使用して行われました。この研究の目的は、橋の塗装プロジェクト中の血中鉛濃度の上昇(>25 µg/dl)を防止するための曝露管理の有効性を評価することでした。調査のために選択された請負業者は、10の作業タスクと11の橋の塗装プロジェクトを表す289人の労働者のBLLデータを提出しました。合計で、713の血中鉛レベルの結果が評価されました。</p> <p>すべての作業分類を組み合わせた平均血中鉛レベルは、ベースラインで10.9µg/dlであったのに対し、2ヶ月の曝露後は14.9µg/dl、4ヶ月の曝露後は15.0µg/dlでした。最初の曝露から2か月後、画家の29%と労働者の35%が、血中鉛濃度が10µg/dl以上増加した。同様に、画家の18%と労働者の26%は、同時に25µg/dlを超える血中鉛濃度を示しました。25µg/dlのしきい値を超えた血中鉛レベルは、画家の場合30µg/dL~63µg/dL、労働者の場合26µg~56µg/dLの範囲でした。</p> <p>高濃度の曝露を伴うすべての作業タスク(研磨ブラスター/塗装機、研磨ブラスター、塗装工および労働者)は、最初の曝露から2か月後に、0.2 µg/dlから8.9 µg/dlの範囲の平均血中鉛レベルの増加を経験しました。変更された曝露コントロール(最初のフォローアップ血液検査の2か月後)が実施された後に実施された血液鉛試験は、2つの高強度曝露の平均血液鉛レベル(範囲0.14 µg/dlから2.7 µg/dl)の減少</p>

Google translation/AETC Trial

for painters and 26 µg–56 µg/dL for laborers.

All work tasks with high-intensity exposure (abrasive blaster/painter, abrasive blaster, painter & laborer) experienced an average blood lead level increase that ranged from 0.2 µg/dl to 8.9 µg/dl two months after initial exposure. Blood lead testing conducted after modified exposure controls (two months after the initial follow-up blood testing) were implemented showed a decrease in average blood lead levels (range -0.14 µg/dl to -2.7 µg/dl) for two high-intensity exposure work tasks. In comparison, the other two high-intensity work tasks had moderate increases (range 1 µg/dl to 2.4 µg/dl). The modified exposure controls included an increase in the air velocity inside of the work containment and an administrative control in the form of additional worker training on lead exposure prevention. The reduction in the 95th percentile (point estimate) BLL exposure profile for each exposure group at the 4-month follow-up blood testing period is associated with modified exposure controls.

Ineffective exposure controls were identified through the analysis of worker BLLs. We found two exposure groups (laborer and painter) whose 95th percentile (point estimate) exposure profile was greater than the OSHA construction lead standard's targeted

を示しました仕事のタスク。比較すると、他の2つの高強度作業タスクは中程度の増加(範囲 1 µg/dl ~ 2.4 µg/dl)がありました。変更されたばく露管理には、作業室内の空気速度の増加と、鉛ばく露防止に関する追加の労働者訓練の形での管理管理が含まれていました。4か月の追跡血液検査期間における各曝露グループの95パーセンタイル(点推定)BLL曝露プロファイルの減少は、曝露管理の変更に関連しています。

労働者のBLLの分析を通じて、効果のない暴露管理が特定された。最初の2か月の暴露中に、95パーセンタイル(点推定)暴露プロファイルがOSHA建設鉛基準の目標BLL目標(25 µg/dl)を超える2つの曝露グループ(労働者と塗装工)を見つけました。私たちの調査結果は、血中鉛濃度が許容濃度に制御されるまで、ベースライン後の毎月の血中鉛検査をサポートします。

Google translation/AETC Trial

BLL goal (25 µg/dl) during the first two months of exposure. Our research findings provide support for monthly blood lead testing after baseline until blood lead levels are controlled to an acceptable concentration.

Research article

[Nonclinical cardiovascular safety evaluation of romosozumab, an inhibitor of sclerostin for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture](#)

James R. Turk, Aimee M. Deaton, Jun Yin, Marina Stolina, ... Rogely Waite Boyce
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104697

Original	Google translation
Romosozumab (EVENITY™ [romosozumab-aqqg in the US]) is a humanized monoclonal antibody that inhibits sclerostin and has been approved in several countries for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture. Sclerostin is expressed in bone and aortic vascular smooth muscle (AVSM). Its function in AVSM is unclear but it has been proposed to inhibit vascular calcification, atheroprogession, and inflammation. An increased incidence of positively adjudicated serious cardiovascular adverse events driven by an increase in myocardial infarction and stroke was observed in romosozumab-treated subjects in a clinical trial comparing alendronate with romosozumab (ARCH; NCT01631214)	Romosozumab (EVENITY™[米国の romosozumab-aqqg]) は、スクレロスチンを阻害するヒト化モノクローナル抗体であり、骨折のリスクが高い閉経後の女性の骨粗しょう症の治療について、いくつかの国で承認されています。スクレロスチンは骨および大動脈血管平滑筋(AVSM)に発現しています。AVSMにおけるその機能は不明ですが、血管石灰化、アテローム進行、および炎症を抑制することが提案されています。心筋梗塞と脳卒中の増加によって引き起こされた積極的に裁定された深刻な心血管系の有害事象の発生率の増加は、アレンドロネートとロモズマブを比較した臨床試験(ARCH; NCT01631214)でロモズマブを投与された被験者で観察されましたが、プラセボ対照試験(FRAME; NCT01575834)。心臓血管系に対するスクレロスチン抗体によるスクレロスチン阻害の効果を調査するために、追加の心臓血管研究を伴う包括的な非臨床毒性学パッケージを実施しました。骨で薬力学的効果が観察されたが、アテローム性動脈硬化症の有無にかかわらず、動物モデルの心血管系に対する機能的、形態学的、または転写の影響はな

Google translation/AETC Trial

but not in a placebo-controlled trial (FRAME; NCT01575834). To investigate the effects of sclerostin inhibition with sclerostin antibody on the cardiovascular system, a comprehensive nonclinical toxicology package with additional cardiovascular studies was conducted. Although pharmacodynamic effects were observed in the bone, there were no functional, morphological, or transcriptional effects on the cardiovascular system in animal models in the presence or absence of atherosclerosis. These nonclinical studies did not identify evidence that proves the association between sclerostin inhibition and adverse cardiovascular function, increased cardiovascular calcification, and atheroprogession.	かった。これらの非臨床試験では、スクレロステチン阻害と有害な心血管機能、心血管石灰化の増加、およびアテローム進行との関連を証明する証拠は確認されませんでした。
---	---

Research article

[Clinical epidemiology studies on potential effects of endocrine disrupting chemicals \(EDCs\) should exclude subjects with obesity as determined by BMI](#)

Carr J. Smith, Thomas A. Perfetti, A. Wallace Hayes, Sir Colin Berry
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104711

Original	Google translation
Obesity as determined by BMI is a confounder in clinical evaluations of the effects of endocrine disrupting chemicals (EDCs). Validated regulatory tests are used to determine whether a chemical acts via a mode of action (MOA) that affects estrogen, androgen, thyroid or steroidogenic pathways. Test batteries	BMIによって決定される肥満は、内分泌かく乱化学物質(EDC)の影響の臨床評価における交絡因子です。検証済みの規制試験は、化学物質がエストロゲン、アンドロゲン、甲状腺またはステロイド産生経路に影響を与える作用機序(MOA)を介して作用するかどうかを判断するために使用されます。EDCを評価するためのテストバッテリーには、QSAR、in vitro アッセイ、および動物実験が含まれます。研究は、EDCsが

Google translation/AETC Trial

<p>for evaluating EDCs include QSAR, <i>in vitro</i> assays, and animal testing. Studies suggest that EDCs pose the greatest risk during prenatal and early infant development when organ systems are developing. Health effects include lowered fertility, endometriosis, and cancers associated with estrogenic activity. Epidemiology studies on adverse effects of EDCs in the general population are difficult to conduct due to very low exposures of EDCs in non-occupational cohorts, and lack of exposure measurements between cases and controls. In contrast with very low levels of hormonal perturbation from nano-molar to micro-molar exposures to EDCs, adipose tissue in obesity alters estrogen, testosterone, thyroid stimulating hormone, and inflammation levels. Obesity in pregnancy and gestational diabetes are associated with adverse outcomes in infants and children including autism, poor motor skills, lowered IQ, and altered birth weight. Neonatal effects of obesity are confounded by average lower socioeconomic status. The already perturbed endocrine balance in overweight or obese persons renders them particularly worthy subjects for clinical epidemiology investigations on the possible effects of endocrine disrupting chemicals. However, inclusion of subjects with obesity requires accounting for potentially confounding effects of the</p>	<p>器官系が発達している出生前および幼児の発達中に最大のリスクをもたらすことを示唆しています。健康への影響には、生殖能力の低下、子宮内膜症、およびエストロゲン様活性に関連する癌が含まれます。一般集団における EDC の悪影響に関する疫学研究は、非職業コホートにおける EDC の曝露が非常に少なく、症例と対照の間の曝露測定値が不足しているため、実施するのが難しい。EDC へのナノモルからマイクロモルへの曝露からの非常に低いレベルのホルモン摂動とは対照的に、肥満の脂肪組織は、エストロゲン、テストステロン、甲状腺刺激ホルモン、および炎症レベルを変化させます。妊娠中の肥満と妊娠糖尿病は、自閉症、運動能力の低下、IQ の低下、出生時体重の変化など、乳幼児の有害な転帰と関連しています。肥満の新生児への影響は、社会経済的地位の平均低下によって混乱させられます。すでに太りすぎや肥満の人の内分泌バランスが乱されているので、内分泌かく乱化学物質の考えられる影響に関する臨床疫学調査にとって、彼らは特に価値のある被験者になります。ただし、肥満の被験者を含めるには、過剰な脂肪症から生じるホルモンの影響の潜在的な交絡効果を説明する必要があります。肥満の被験者がホルモン効果に関連する臨床疫学的評価に含まれる場合、被験者は、ボディマスインデックス (BMI) のはるかに正確でない測定値ではなく、体脂肪率で分類する必要があります。</p>
--	---

Google translation/ AETC Trial

hormonal influences arising from excess adiposity. If subjects with obesity are to be included in clinical epidemiological evaluations related to hormonal effects, the subjects should be classified by body fat percentage rather than by the much less exact measure of body mass index (BMI).	
---	--

Review article

[Pulmonary toxicity of silver vapours, nanoparticles and fine dusts: A review](#)

Niels Hadrup, Anoop K. Sharma, Katrin Loeschner, Nicklas R. Jacobsen

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104690

Original	Google translation
Silver is used in a wide range of products, and during their production and use, humans may be exposed through inhalation. Therefore, it is critical to know the concentration levels at which adverse effects may occur. In rodents, inhalation of silver nanoparticles has resulted in increased silver in the lungs, lymph nodes, liver, kidney, spleen, ovaries, and testes. Reported excretion pathways of pulmonary silver are urinary and faecal excretion. Acute effects in humans of the inhalation of silver include lung failure that involved increased heart rate and decreased arterial blood oxygen pressure. Argyria—a blue-grey discoloration of skin due to deposited silver—was observed after pulmonary exposure in 3 individuals; however, the presence of	銀はさまざまな製品に使用されており、それらの製造および使用中に、人が吸入により暴露される可能性があります。したがって、悪影響が発生する可能性のある濃度レベルを知ることが重要です。げっ歯類では、銀ナノ粒子の吸入により、肺、リンパ節、肝臓、腎臓、脾臓、卵巣、および精巣で銀が増加しました。報告されている肺銀の排泄経路は尿および糞便排泄である。銀の吸入によるヒトの急性影響には、心拍数の増加と動脈血酸素圧の低下を伴う肺不全が含まれます。アルギリア-銀の沈着による皮膚の青灰色の変色-が3人の肺暴露後に観察された。しかしながら、変色における銀の存在は試験されなかった。吸入後のアルギリアは、経口または皮膚ばく露後よりも可能性が低いようです。げっ歯類における反復吸入所見は、肺機能、肺炎症、胆管過形成、および遺伝毒性への影響を示しています。私たちの評価では、NOAEC 値の範囲は 0.11~0.75 mg / m ³ でした。イオン型の銀は、ナノ粒子型よりも毒性が強い可能性があります。その違いは、異なる生体動態を反映している可能性があります。ただし、銀ナノ粒子とイオンには類似し

Google translation/AETC Trial

silver in the discolorations was not tested. Argyria after inhalation seems to be less likely than after oral or dermal exposure. Repeated inhalation findings in rodents have shown effects on lung function, pulmonary inflammation, bile duct hyperplasia, and genotoxicity. In our evaluation, the range of NOAEC values was 0.11–0.75 mg/m ³ . Silver in the ionic form is likely more toxic than in the nanoparticle form but that difference could reflect their different biokinetics. However, silver nanoparticles and ions have a similar pattern of toxicity, probably reflecting that the effect of silver nanoparticles is primarily mediated by released ions. Concerning genotoxicity studies, we evaluated silver to be positive based on studies in mammalian cells <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> when considering various exposure routes. Carcinogenicity data are absent; therefore, no conclusion can be provided on this endpoint.	た毒性パターンがあり、おそらく銀ナノ粒子の効果は主に放出されたイオンによって媒介されることを反映しています。遺伝毒性試験に関して、我々は、様々なばく露経路を考慮した場合、 <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> の哺乳動物細胞での試験に基づいて銀を陽性と評価した。発がん性データはありません。したがって、このエンドポイントについて結論を出すことはできません。
---	--

Review article

[PBPK model reporting template for chemical risk assessment applications](#)

Yu-Mei Tan, Melissa Chan, Amechi Chukwudebe, Jeanne Domoradzki, ... Michelle Embry

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104691

Original	Google translation
Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling analysis does not stand on its own for regulatory purposes but is	生理学に基づいた薬物動態(PBPK)モデリング分析は、規制目的でそれ自体に立つものではありませんが、薬物/化学物質の安全性評価をサポートする強力

Google translation/ AETC Trial

<p>a robust tool to support drug/chemical safety assessment. While the development of PBPK models have grown steadily since their emergence, only a handful of models have been accepted to support regulatory purposes due to obstacles such as the lack of a standardized template for reporting PBPK analysis. Here, we expand the existing guidances designed for pharmaceutical applications by recommending additional elements that are relevant to environmental chemicals. This harmonized reporting template can be adopted and customized by public health agencies receiving PBPK model submission, and it can also serve as general guidance for submitting PBPK-related studies for publication in journals or other modeling sharing purposes. The current effort represents one of several ongoing collaborations among the PBPK modeling and risk assessment communities to promote, when appropriate, incorporating PBPK modeling to characterize the influence of pharmacokinetics on safety decisions made by regulatory agencies.</p>	<p>なツールです。PBPKモデルの開発は登場以来着実に成長していますが、PBPK分析を報告するための標準化されたテンプレートがないなどの理由により、規制目的をサポートするために受け入れられたモデルはごくわずかです。ここでは、環境化学物質に関連する追加の要素を推奨することにより、製薬用途向けに設計された既存のガイダンスを拡張します。この統一されたレポートテンプレートは、PBPKモデルの提出を受ける公衆衛生機関が採用およびカスタマイズすることができ、ジャーナルまたは他のモデリング共有目的での公開のためにPBPK関連の研究を提出するための一般的なガイダンスとしても役立ちます。現在の取り組みは、PBPKモデリングとリスク評価コミュニティの間で進行中のいくつかのコラボレーションの1つを表しており、必要に応じてPBPKモデリングを組み込んで、規制機関による安全性の決定に対する薬物動態の影響を特徴づけます。</p>
--	---

Review article

[How the 62-year old Delaney Clause continues to thwart science: Case study of the flavor substance \$\beta\$ -myrcene](#)

Susan P. Felter, Craig Llewelyn, Lisa Navarro, Xiaoling Zhang

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104708

Google translation/AETC Trial

Original	Google translation
<p>The Delaney Clause is a provision of the 1958 Food Additive Amendment to the Food, Drug and Cosmetic Act of 1938 which stipulates that if a substance is found by the Food and Drug Administration to be carcinogenic in any species of animal or in humans, then it cannot be used as a food additive. This paper presents a case study of β-myrcene, one of seven synthetic substances that was challenged under the Delaney Clause, ultimately resulting in revocation of its regulatory approval as a food additive despite a lack of safety concern. While it is listed as a synthetic flavor in 21 CFR 172.515, β-myrcene is also a substance naturally occurring in a number of dietary plants. The exposure level to naturally-occurring β-myrcene is orders of magnitude higher (estimated to be 16,500 times greater) than the exposure via β-myrcene added to food as a flavoring substance. The National Toxicology Program conducted genotoxicity testing (negative), a 13-week range-finding study, and a two-year cancer bioassay in B6C3F1 mice and F344/N rats. An increase in liver tumors was seen in male mice and kidney tumors in male rats, ultimately resulting in β-myrcene being classified by IARC as a Class 2B carcinogen and being listed on California Proposition 65; in contrast, β-myrcene is not classified as a carcinogen by any other regulatory authority. The</p>	<p>デラニー条項は、1938 年の食品医薬品化粧品法に対する 1958 年食品添加物改正の条項であり、ある物質が食品医薬品局によって動物または人間のいずれかの種で発がん性があると認められた場合、食品添加物としては使用できません。この論文は、デラニー条項の下で異議を唱えられた 7 種類の合成物質の 1 つである β-ミルセンのケーススタディを示し、最終的には安全性への懸念の欠如にもかかわらず、食品添加物としての規制認可の取り消しをもたらしました。21 CFR 172.515 には合成フレーバーとして記載されていますが、β-ミルセンも多くの食用植物に天然に存在する物質です。自然に発生する β-ミルセンへの曝露レベルは、フレーバー物質として食品に添加された β-ミルセンによる曝露よりも桁違いに高い（推定で 16,500 倍）。国家毒性プログラムは、遺伝毒性試験（陰性）、13 週間の範囲調査、および B6C3F1 マウスと F344 / N ラットでの 2 年間のがんバイオアッセイを実施しました。肝臓腫瘍の増加は雄マウスで見られ、腎臓腫瘍は雄ラットで見られ、最終的に β-ミルセンが IARC によってクラス 2B 発がん物質として分類され、カリフォルニア提案 65 にリストされた。対照的に、β-ミルセンは他の規制当局によって発がん性物質として分類されていません。NTP バイオアッセイで投与された用量は、ヒトへの曝露より 5-6 桁高かったため、FDA は徹底的な評価の結果、現在の使用レベルでのフレーバー物質としての β-ミルセンの使用に関連する安全性の懸念はないと結論付けました。ただし、デラニー条項では、動物で観察された影響の曝露の可能性や人の健康との関連性は考慮されていません。米国 FDA が利用できるオプションがないため、承認された食品添加物のリストから β-ミルセンを削除するという 2018 年の決定に至りました。この失効は、規制当局（および業界）に対する信頼の継続的な低下の一因となっており、これは、食品メーカーと消費者の両方に経済的影響と、米国の食品供給</p>

Google translation/AETC Trial

doses administered in the NTP bioassay were five-six orders of magnitude higher than human exposures, and the FDA concluded after a thorough evaluation that there was no safety concern associated with the use of β -myrcene as a flavor substance at the current use level. The Delaney Clause, however, does not consider the exposure potential or the human health relevance of effects observed in animals. The lack of options available to the US FDA led to the 2018 decision to remove β -myrcene from the list of approved food additives. This revocation has contributed to the ongoing erosion of trust in regulatory agencies (and industry), which has both economic implications for food manufacturers and consumers alike, and implications for consumer perception of safety of the US food supply. It is time for us to reconsider the rationale behind any legislation that relies on classification alone, and whether there is, in fact, a reason to still classify nongenotoxic carcinogens at all.	の安全に対する消費者の認識に影響を及ぼします。分類のみに依存する法律の背後にある根拠を再検討する時が来ました。実際、非遺伝毒性発がん物質をまだ分類する理由があるかどうかです。
---	---

Letter to Editor

[Response to “OECD 428 in vitro dermal absorption mass balance performance based on our in-house database of pesticide studies”](#)

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

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104707

Original	Google translation

Google translation/ AETC Trial

[Corrigendum to “Assessment of the skin sensitisation hazard of functional polysiloxanes and silanes in the SENS-IS assay” \[Regul. Toxicol. Pharmacol. 98 \(2018\) 209–214\]](#)

Thomas Petry, Axel Bosch, Farah Koraïchi-Emeriau, Dorothea Eigler, ... Shawn Seidel
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 115: Article 104710

1. [Download PDF](#)

Original	Google translation