

Google translation/ AETC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119:

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 119 (2021) February

Full text access

[Editorial Board](#)

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104848

[Download PDF](#)

Original	Google translation

Review Articles

[The activity of methacrylate esters in skin sensitisation test methods II. A review of complementary and additional analyses](#)

Ian Kimber

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104821

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Allergic contact dermatitis is an important occupational health issue, and there is a need to identify accurately those chemicals that have the potential to induce skin sensitisation. Hazard identification was performed initially using animal (guinea pig and mouse) models. More recently, as a result of the drive towards non-animal methods, alternative <i>in vitro</i> and <i>in silico</i> approaches have been developed. Some of these new <i>in vitro</i> methods have been formally validated and have been assigned OECD Test Guideline status. The performance of some of these recently developed <i>in vitro</i> methods, and	アレルギー性接触皮膚炎は労働衛生上の重要な問題であり、皮膚感作を誘発する可能性のある化学物質を正確に特定する必要があります。ハザードの特定は、最初に動物(モルモットとマウス)モデルを使用して実行されました。より最近では、動物以外の方法への取り組みの結果として、代替のインビトロおよびインシリコアプローチが開発された。これらの新しい invitro メソッドのいくつかは正式に検証されており、OECD テストガイドラインのステータスが割り当てられています。これらの最近開発された invitro 法のいくつか、および一連のメタクリレートエステルを使用した 2 つの定量的構造活性相関(QSAR)アプローチの性能は、以前にレビューおよび報告されています。この記事では、最初のレビューが追加のデータと補完的な分析によってさらに拡張されました。 invitro 法(直接ペプチド反応性アッセイ、DPRA; ARE-Nrf2 ルシフ

Google translation/AETC Trial

<p>of 2 quantitative structure-activity relationships (QSAR) approaches, with a series of methacrylate esters has been reviewed and reported previously. In this article that first review has been extended further with additional data and complementary analyses. Results obtained using <i>in vitro</i> methods (Direct Peptide Reactivity Assay, DPRA; ARE-Nrf2 luciferase test methods, KeratinoSens and LuSens; Epidermal Sensitisation Assay, EpiSensA; human Cell Line Activation Test, h-CLAT, and the myeloid U937 Skin Sensitisation test, U-SENS), and 2 QSAR approaches (DEREKTM-nexus and TIMES-SS), with 11 methacrylate esters and methacrylic acid are reported here, and compared with existing data from the guinea pig maximisation test and the local lymph node assay. With this series of chemicals it was found that some <i>in vitro</i> tests (DPRA and ARE-Nrf2 luciferase) performed well in comparison with animal test results and available human skin sensitisation data. Other <i>in vitro</i> tests (EpiSensA and h-CLAT) proved rather more problematic. Results with DEREKTM-nexus and TIMES-SS failed to reflect accurately the skin sensitisation potential of the methacrylate esters. The implications for assessment of skin sensitising activity are discussed.</p>	<p>エラーゼ試験法、KeratinoSens および LuSens; 表皮感作アッセイ、EpiSensA; ヒト細胞株活性化試験、h-CLAT、および骨髄性 U937 皮膚感作試験、U を使用して得られた結果-SENS)、および 11 のメタクリレートエステルとメタクリル酸を使用した 2 つの QSAR アプローチ (DEREKTM-nexus および TIMES-SS) がここで報告され、モルモット最大化試験および局所リンパ節アッセイからの既存のデータと比較されます。この一連の化学物質を使用すると、いくつかの <i>in vitro</i> 試験 (DPRA および ARE-Nrf2 ルシフェラーゼ) が、動物試験の結果および入手可能なヒトの皮膚感作データと比較して良好に機能することがわかりました。他の <i>in vitro</i> 試験 (EpiSensA および h-CLAT) はかなり問題があることが判明しました。DEREKTM-nexus および TIMES-SS の結果は、メタクリレートエステルの皮膚感作性を正確に反映できませんでした。皮膚感作活性の評価への影響が議論されています。</p>
---	--

Review article

[A review to support the derivation of a worst-case dermal penetration value for](#)

Google translation/ AETC Trial

[nanoparticles](#)

Irene Gimeno-Benito, Anna Giusti, Susan Dekkers, Andrea Haase, Gemma Janer

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104836

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Data on dermal penetration of nanoparticles (NPs) was reviewed with the goal to establish a worst-case dermal penetration value for NPs. To this aim, the main focus was on studies providing quantitative dermal penetration data (29 studies). <i>In vivo</i> dermal penetration studies and <i>ex vivo</i> studies based on skin explants were included. These studies used NPs with different compositions, dimensions, and shapes. The overall results showed that skin is an efficient barrier for NPs, indistinctly of their properties. However, some studies reported that a small percentage of the applied NP dose penetrated the skin surface and reached deeper skin layers. The integrity of the skin layer and the product formulation were more critical determinants of dermal penetration than the NP properties. Most quantitative studies were based on elemental analysis such that it cannot be concluded if detected levels are attributable to a dissolved fraction or to the penetration of particles as such. Results of qualitative imaging studies suggest that at least a fraction of the levels reported in quantitative studies could be due to particle penetration. Altogether, based on	ナノ粒子 (NP) の皮膚浸透に関するデータは、NP の最悪の場合の皮膚浸透値を確立することを目的としてレビューされました。この目的のために、主な焦点は、定量的な皮膚浸透データを提供する研究にありました (29 の研究)。皮膚外植片に基づく <i>invivo</i> 皮膚浸透研究および <i>exvivo</i> 研究が含まれた。これらの研究では、さまざまな組成、寸法、形状の NP を使用しました。全体的な結果は、皮膚が NP の効果的なバリアであり、その特性がはっきりしないことを示しています。しかし、いくつかの研究は、適用された NP 用量のごく一部が皮膚表面に浸透し、より深い皮膚層に到達したことを報告しました。皮膚層と製品処方の完全性は、NP 特性よりも皮膚浸透のより重要な決定要因でした。ほとんどの定量的研究は元素分析に基づいていたため、検出されたレベルが溶解画分に起因するのか、粒子自体の浸透に起因するのかを結論付けることはできません。定性的イメージング研究の結果は、定量的研究で報告されたレベルの少なくとも一部が粒子の浸透に起因する可能性があることを示唆しています。まとめると、編集されたデータに基づいて、分析に含まれる特性の範囲内で、ナノ粒子の最悪の場合の皮膚浸透値として 1% を使用できることを提案します。

Google translation/AETC Trial

the data compiled, we propose that 1% could be used as a worst-case dermal penetration value for nanoparticles within the boundaries of the properties of those included in our analysis.	
---	--

Review article

[Aloe gel-base food products: Chemical, toxicological, and regulatory aspects](#)

Alessandra Baldi, Eduardo Sommella, Pietro Campiglia, Maria Daglia

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104818

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Aloe products are increasingly valued as ingredients in food supplements and flavoring agents. In early March 2020, the European Commission drafted a ban on the use of Aloe products that contain hydroxyanthracene derivatives (HADs) in food, following the opinion on concerns about the toxicity of vegetable extracts containing HADs carried out by the European Food Safety Authority (EFSA). Aloe gel preparation is characterized by minimal amounts of HADs, only present as contaminants during extraction, compared to other sold Aloe preparations such as Aloe latex and Aloe whole leaf extract. This review provides a comprehensive account of the toxicological aspects of Aloe gel, and briefly discusses the chemical profile of other Aloe preparations. Unlike these other preparations, pure Aloe gel shows no toxic effects. However, further toxicological studies remain necessary to	アロエ製品は、栄養補助食品や香料の成分としてますます高く評価されています。2020年3月初旬、欧州委員会は、欧州食品安全機関(EFSA)が実施した、HADを含む野菜抽出物の毒性に関する懸念についての意見を受けて、食品にヒドロキシアントラセン誘導体(HAD)を含むアロエ製品の使用禁止を起草しました。アロエジェル製剤は、アロエラテックスやアロエ全葉抽出物などの他の販売されているアロエ製剤と比較して、抽出中に汚染物質としてのみ存在する最小限のHADを特徴としています。このレビューは、アロエゲルの毒物学的側面の包括的な説明を提供し、他のアロエ製剤の化学的プロファイルについて簡単に説明します。これらの他の製剤とは異なり、純粋なアロエゲルは毒性作用を示しません。ただし、アロエゲル中のHAD汚染物質の最大許容限度を確立するには、1日の投与量と最大治療期間を考慮して、さらなる毒物学的研究が必要です。最後に、HADを決定するための公式に検証された分析方法が、原材料または完成品にHAD汚染がないことを確認するために、企業および管轄当局が使用するツールの形で必要です。

Google translation/AETC Trial

establish the maximum permissible limit of HAD contaminants in Aloe gel, considering daily doses and maximum duration of treatments. Finally, officially validated analytical methods for determination of HADs are required, in the form of tools for use by Companies and Competent Authorities to ensure the absence of HAD contamination in raw materials or in finished products.	
--	--

Regular Articles

[Evaluation of dietary dose administration as an alternative to oral gavage in the rodent uterotrophic and Hershberger assays](#)

Lauren K. Markell, John C. O'Connor, Ruijuan Luo, Joseph P. Klems, ... Robert T. Mingoia

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104820

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
The rodent uterotrophic and Hershberger assays evaluate potential estrogenic and (anti)-androgenic effects, respectively. Both US EPA and OECD guidelines specify that test substance is administered daily either by subcutaneous injection or oral gavage. However, dietary administration is a relevant exposure route for agrochemical regulatory toxicology studies due to potential human intake via crop residues. In this study, equivalent doses of positive control chemicals administered via dietary and gavage routes of administration were compared in the uterotrophic (17 α -ethinyl	げっ歯類の子宮栄養およびハーシュバーガーアッセイは、それぞれ潜在的なエストロゲン作用および(抗)アンドロゲン作用を評価します。US EPA と OECD の両方のガイドラインでは、試験物質は皮下注射または強制経口投与のいずれかによって毎日投与されると規定されています。ただし、作物残渣を介した潜在的な人間の摂取のため、食事投与は農薬規制毒物学研究に関連する暴露経路です。この研究では、食餌療法および去勢投与経路を介して投与された陽性対照化学物質の等量を、子宮栄養(17 α -エチニルエストラジオール)およびハーシュバーガー(フルタミド、リニユロン、ジクロロ-2,2-ビス(4-クロロフェニル)エタン)で比較しました。それぞれ卵巣切除および去勢ラットにおける 4,4'-DDE)アッセイ。試験したすべての陽性対照化学物質について、臓器重量の統計的に有意な変化と摂餌量の減少が、両方の試験物質投与経

Google translation/ AETC Trial

<p>estradiol) and Hershberger (flutamide, linuron, dichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl) ethane; 4,4'-DDE) assays in ovariectomized and castrated rats, respectively. For all positive control chemicals tested, statistically significant changes in organ weights and decreases in food consumption were observed by both routes of test substance administration. Decreased body weight gain observed for dietary linuron and 4,4'-DDE indicated that the maximum tolerated dose was exceeded. Hershberger dietary administration resulted in a similar blood exposure (AUC₂₄) for each positive control chemical when compared to gavage. Overall, the correlation in organ weight changes for both the uterotrophic and Hershberger assays suggest that dietary administration is an acceptable route of exposure with similar sensitivity to oral gavage dosing for evaluation of the endocrine potential of a test substance and represents a more appropriate route of test substance administration for most environmental exposure scenarios.</p>	<p>路で観察された。食餌性リニuronおよび 4,4'-DDE で観察された体重増加の減少は、最大耐量を超えたことを示した。ハーシュバーガーの食事投与は、強制経口投与と比較した場合、各陽性対照化学物質について同様の血液曝露(AUC₂₄)をもたらしました。全体として、子宮栄養アッセイとハーシュバーガーアッセイの両方の臓器重量変化の相関関係は、食事投与が、試験物質の内分泌能を評価するための強制経口投与と同様の感度を持つ許容可能な暴露経路であり、より適切な試験経路であることを示唆している。ほとんどの環境曝露シナリオでの物質投与。</p>
---	--

Research article

[The performance, reliability and potential application of *in silico* models for predicting the acute oral toxicity of pharmaceutical compounds](#)

Jessica C. Graham, Maryann Rodas, Jedd Hillegass, Gene Schulze

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104816

[Purchase PDF](#)

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

Google translation/AETC Trial

Acute oral toxicity (AOT) information is utilized to categorize compounds according to the severity of their hazard and used to inform risk assessments for human health and the environment. Given the wealth of historical AOT information and technological advances, *in silico* models are being created and evaluated as potential tools to predict the AOT of compounds and reduce reliance on animal testing. Utilizing a historical database of AOT data on 371 Bristol Myers Squibb pharmaceutical compounds (PCs) (195 pharmaceutical intermediates and 176 active pharmaceutical ingredients), we evaluated two pioneering *in silico* AOT programs: the Leadscape Acute Oral Toxicity Model Suite and the Collaborative Acute Toxicity Modeling Suite. These models demonstrated a high degree of agreement with the *in vivo* results as well as a high level of sensitivity. We found that these models can be effectively utilized to identify PCs which are of low acute oral toxicity ($LD_{50} > 2000$ mg/kg), PCs which should not be classified as Dangerous Goods ($LD_{50} > 300$ mg/kg), and can assist in identifying a starting dose for *in vivo* AOT studies. This manuscript provides an evaluation of the performance of these *in silico* models and proposes use cases where these *in silico* models can be most confidently and effectively employed.

急性経口毒性(AOT)情報は、危険の重大度に応じて化合物を分類するために利用され、人間の健康と環境のリスク評価に情報を提供するために使用されます。豊富な歴史的 AOT 情報と技術的進歩を考えると、化合物の AOT を予測し、動物実験への依存を減らすための潜在的なツールとして、インシリコモデルが作成および評価されています。371 のブリストルマイヤーズスクイブ医薬品化合物(PC) (195 の医薬品中間体と 176 の医薬品有効成分)に関する AOT データの履歴データベースを利用して、2 つの先駆的な *in silico* AOT プログラムである Leadscape Acute Oral Toxicity Model Suite と Collaborative Acute Toxicity Modeling を評価しました。スイート。これらのモデルは、*in vivo* の結果との高度な一致、および高レベルの感度を示しました。これらのモデルは、急性経口毒性が低い($LD_{50} > 2000$ mg / kg) PC、危険物として分類されるべきではない PC ($LD_{50} > 300$ mg / kg) を特定するために効果的に利用でき、インビボ AOT 研究の開始用量を特定する。この原稿は、これらのインシリコモデルのパフォーマンスの評価を提供し、これらのインシリコモデルを最も自信を持って効果的に使用できるユースケースを提案します。

Google translation/AETC Trial

Research article

[Computational identification of preservatives with potential neuronal cytotoxicity](#)

Hung-Lin Kan, Chia-Chi Wang, Ying-Chi Lin, Chun-Wei Tung

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104815

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>Preservatives play a vital role in cosmetics by preventing microbiological contamination for keeping products safe to use. However, a few commonly used preservatives have been suggested to be neurotoxic. Cytotoxicity to neuronal cells is commonly used as the first-tier assay for assessing chemical-induced neurotoxicity. Given the time and resources required for chemical screening, computational methods are attractive alternatives over experimental approaches in prioritizing chemicals prior to further experimental evaluations. In this study, we developed a Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) model for the identification of potential neurotoxicants. A set of 681 chemicals was utilized to construct a robust prediction model using oversampling and Random Forest algorithms. Within a defined applicability domain, the independent test on 452 chemicals showed a high accuracy of 87.7%. The application of the model to 157 preservatives identified 15 chemicals potentially toxic to neuronal cells. Three of them were further validated by <i>in vitro</i> experiments. The</p>	<p>防腐剤は、製品を安全に使用できるように微生物汚染を防止することにより、化粧品において重要な役割を果たします。ただし、一般的に使用されるいくつかの防腐剤は神経毒性があることが示唆されています。神経細胞に対する細胞毒性は、化学物質によって誘発される神経毒性を評価するための第1段階のアッセイとして一般的に使用されます。化学物質のスクリーニングに必要な時間とリソースを考えると、計算手法は、さらなる実験的評価の前に化学物質に優先順位を付けるという実験的アプローチよりも魅力的な代替手段です。この研究では、潜在的な神経毒性物質を特定するための定量的構造活性相関(QSAR)モデルを開発しました。681の化学物質のセットを利用して、オーバーサンプリングとランダムフォレストアルゴリズムを使用した堅牢な予測モデルを構築しました。定義された適用範囲内で、452の化学物質に関する独立したテストは87.7%の高い精度を示しました。モデルを157の防腐剤に適用すると、神経細胞に毒性を示す可能性のある15の化学物質が特定されました。それらのうちの3つは <i>invitro</i> 実験によってさらに検証されました。結果は、潜在的な神経細胞毒性を有する同定された防腐剤の神経毒性を評価するために、さらなる実験が望ましいことを示唆した。</p>

Google translation/AETC Trial

results suggested that further experiments are desirable for assessing the neurotoxicity of the identified preservatives with potential neuronal cytotoxicity.

Research article

[A retrospective study on EU harmonised classifications for carcinogenicity to guide future research](#)

Claire Terry, Zhongyu Yan, Marco Corvaro, Sean C. Gehen

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104800

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Under European Regulation (EC) No 1272/2008 on the classification, labelling and packaging of substances and mixtures (CLP), chemicals can be classified as carcinogenic if they are considered to induce tumours, increase tumour incidence and/or malignancy, or shorten the time to tumour occurrence. Cancer classifications are divided into different hazard categories: Carc. 1A (known human carcinogen), Carc. 1B (presumed human carcinogen), Carc. 2 (suspected human carcinogen), and chemicals not classified for carcinogenicity. Selecting which classification is appropriate can be challenging, as judgements need to be made both on the existing hazard data and on its relevance to humans. One aspect to be considered in defining human relevance is a chemical's mode of action (MoA); the series of necessary key	物質および混合物 (CLP) の分類、ラベル付け、および包装に関する欧州規則 (EC) No 1272/2008 の下で、化学物質が腫瘍を誘発し、腫瘍の発生率および/または悪性腫瘍を増加させ、または短縮すると考えられる場合、化学物質は発がん性として分類できます。腫瘍発生までの時間。がんの分類は、さまざまな危険カテゴリに分類されます。1A (既知のヒト発がん物質)、Carc. 1B (推定ヒト発がん性物質)、Carc. 2 (ヒト発がん性の疑い)、および発がん性に分類されていない化学物質。既存のハザードデータとその人間との関連性の両方について判断を下す必要があるため、適切な分類を選択することは困難場合があります。人間との関連性を定義する際に考慮すべき1つの側面は、化学物質の作用機序 (MoA) です。有害作用 (この場合は腫瘍) への曝露から生じる一連の必要な重要なイベント。この作業は、ECHA のリスク評価委員会 (RAC) が化学物質の調和したがん分類を決定し、MoA および/または人間の関連性に関する将来の研究に優先順位を付けるように導きたいいくつかの機能を特定して議論することを目的としています。RAC は、この特定の活動のエビデンスの重み (WoE) とエビデンスの強さ (SoE) の両方に基づい

Google translation/ AETC Trial

events that lead from an exposure to the adverse effect (in this case, tumours). This work aims to identify and discuss some of the features that have led ECHA's Committee for Risk Assessment (RAC) to decide upon harmonised cancer classifications for chemicals, and to prioritise future research on MoA and/or human relevance. RAC bases its decisions on cancer classification on both the weight-of-evidence (WoE) and strength-of-evidence (SoE) of this particular activity. Multiple factors contribute, including the species in which tumours are seen, and the relevance of the MoA to human health.	て、がんの分類に基づいて決定を下します。腫瘍が見られる種や、MoA と人間の健康との関連性など、複数の要因が寄与しています。
--	--

Research article

[Safety assessment of ethanolic root extract of *Zaleya decandra* \(EEZD\) in Wistar rats](#)

Malarvizhi Deivasigamani, Nagaraj Kannan, Nishu Sekar, Hariprasath Lakshmanan
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104822

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<i>Zaleya decandra</i> is a prostrate, glabrous, succulent herb of the family <i>Aizoaceae</i> . In recent years the pharmacological efficacy of the plant such as the hepatoprotective, antimicrobial, antidiabetic, anti-inflammatory and anticancer activities has been reported. However, a long-term toxicity study of <i>Z. decandra</i> is yet to be carried out. In the present study, the acute dose of 2000 mg/kg b.w. of ethanolic extract of <i>Z.</i>	<i>Zaleya decandra</i> は、ハマミズナ科の前立腺、無毛、多肉植物のハーブです。近年、肝保護、抗菌、抗糖尿病、抗炎症および抗癌活性などの植物の薬理学的有効性が報告されています。ただし、 <i>Z. decandra</i> の長期毒性試験はまだ実施されていません。本研究では、2000 mg / kg b.w.の急性用量。Wistar ラットに経口投与された <i>Z. decandra</i> (EEZD) のエタノール抽出物は、時間とともに徐々に体重が増加し、死亡の記録なしに健康に見えました。亜慢性毒性試験では、ラットは 500 mg / kg b.w.の最高用量でも、体重の顕著な増加または減少を示さなかった。血液学的、生化学

Google translation/ AETC Trial

<p><i>decandra</i> (EEZD) administered orally to Wistar rats gained gradual weight with time and appeared healthy without any record of mortality. In the sub-chronic toxicity study, the rats showed no remarkable increase or decrease in their weight even at the highest dose of 500 mg/kg b.w. The haematological, biochemistry and serum marker enzyme parameters did not show any dose dependent change in the values. Further, the histology micrographs confirmed that the tissue architecture of all the vital organs were not affected by EEZD treatment. Hence, the EEZD (500 mg/kg b.w.) is considered safe for a 90-day period. Therefore, the present study warrants extensive investigation of EEZD using higher pre-clinical model system to substantiate the findings. The GC-MS analysis revealed the presence of 39 phytoconstituents including octadecenoic acid, hexadecanoic and phytosterols such as campesterol, sitosterol and stigmasterol.</p>	<p>および血清マーカー酵素パラメーターは、値の用量依存的な変化を示さなかった。さらに、組織学的顕微鏡写真は、すべての重要な器官の組織構造が EEZD 治療によって影響を受けなかったことを確認した。したがって、EEZD (500 mg / kg b.w.) は 90 日間安全であると考えられます。したがって、本研究は、調査結果を実証するために、より高度な前臨床モデルシステムを使用した EEZD の広範な調査を保証します。GC-MS 分析により、オクタデセン酸、ヘキサデカン酸、およびカンペステロール、シトステロール、スチグマステロールなどの植物ステロールを含む 39 の植物成分の存在が明らかになりました。</p>
--	---

Research article

[Pharmacokinetics and efficacy of atropine sulfate/obidoxime chloride co-formulation against VX in a guinea pig model](#)

Jiska Kentrop, Vladimir Savransky, Steven D. Klaassen, Tomas van Groningen, ...
Marloes J.A. Joosen

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104823

[Download PDF](#)

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

Google translation/AETC Trial

Nerve agent exposure is generally treated by an antidote formulation composed of a muscarinic antagonist, atropine sulfate (ATR), and a reactivator of acetylcholinesterase (AChE) such as pralidoxime, obidoxime (OBI), methoxime, trimedoxime or HI-6 and an anticonvulsant. Organophosphates (OPs) irreversibly inhibit AChE, the enzyme responsible for termination of acetylcholine signal transduction. Inhibition of AChE leads to overstimulation of the central and peripheral nervous system with convulsive seizures, respiratory distress and death as result. The present study evaluated the efficacy and pharmacokinetics (PK) of ATR/OBI following exposure to two different VX dose levels. The PK of ATR and OBI administered either as a single drug, combined treatment but separately injected, or administered as the ATR/OBI co-formulation, was determined in plasma of naïve guinea pigs and found to be similar for all formulations. Following subcutaneous VX exposure, ATR/OBI-treated animals showed significant improvement in survival rate and progression of clinical signs compared to untreated animals. Moreover, AChE activity after VX exposure in both blood and brain tissue was significantly higher in ATR/OBI-treated animals compared to vehicle-treated control. In conclusion, ATR/OBI has been proven to be

神経ガス曝露は、一般に、ムスカリン拮抗薬、硫酸アトロピン (ATR)、およびプラリドキシム、オビドキシム (OBI)、メトキシム、トリメドキシム、または HI-6 などのアセチルコリンエステラーゼ (AChE) の再活性化因子と抗けいれん薬で構成される解毒剤製剤によって治療されます。有機リン酸エステル (OP) は、アセチルコリンシグナル伝達の終結に関与する酵素である AChE を不可逆的に阻害します。AChE の阻害は、中枢神経系および末梢神経系の過剰刺激を引き起こし、その結果、けいれん発作、呼吸困難、および死亡を引き起こします。本研究では、2 つの異なる VX 用量レベルへの曝露後の ATR / OBI の有効性と薬物動態 (PK) を評価しました。ATR と OBI の PK は、単剤、併用治療で別々に注射されるか、ATR / OBI 共製剤として投与され、ナイーブモルモットの血漿で測定され、すべての製剤で類似していることがわかりました。皮下 VX 曝露後、ATR / OBI 治療動物は、未治療動物と比較して、生存率と臨床徴候の進行に有意な改善を示しました。さらに、血液および脳組織の両方での VX 曝露後の AChE 活性は、ビヒクルで処理した対照と比較して、ATR / OBI で処理した動物で有意に高かった。結論として、ATR / OBI は VX への曝露に対して有効であることが証明されており、共製剤として投与された場合、ATR と OBI の間に PK 相互作用はありませんでした。

Google translation/ AETC Trial

efficacious against exposure to VX and there were no PK interactions between ATR and OBI when administered as a co-formulation.

Research article

[Assessment of the potential allergenicity and toxicity of *Pichia* proteins in a novel leghemoglobin preparation](#)

Teresa F. Reyes, Yiming Chen, Rachel Z. Fraser, Teresa Chan, Xin Li

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104817

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>The production of soy leghemoglobin C2 (LegH) by <i>Pichia pastoris</i> (syn. <i>K. phaffii</i>) was developed by Impossible Foods to serve as a sustainable source of flavor and aroma in plant-based meats. The potential allergenicity and toxicity of a LegH from a new production process was analyzed using bioinformatics, proteomics and a pepsin digestion assay on leghemoglobin, and residual host proteins. LegH in the new preparation had the same proteoform as in the previous preparations as well as in soy root nodule extracts. Results of seven <i>Pichia</i> proteins, each representing $\geq 1\%$ of the total protein content, showed no significant sequence matches to any known allergens with the exception of one, which matched the highly conserved wheat GAPDH, whose protein homolog is found in fungi and humans. Based on the data, it is unlikely that there is any risk of cross reactivity between LegH Prep</p>	<p><i>Pichia pastoris</i> (syn. <i>K. phaffii</i>)による大豆レグヘモグロビン C2 (LegH) の生産は、植物ベースの肉の風味と香りの持続可能な供給源として機能するために ImpossibleFoods によって開発されました。新しい製造プロセスからの LegH の潜在的なアレルギー誘発性と毒性は、バイオインフォマティクス、プロテオミクス、レグヘモグロビンのペプシン消化アッセイ、および残留宿主タンパク質を使用して分析されました。新しい製剤の LegH は、以前の製剤および大豆根粒抽出物と同じプロテオフォームを持っていました。それぞれが総タンパク質含有量の 1% 以上を表す 7 つのピキアタンパク質の結果は、タンパク質ホモログが真菌とヒトに見られる高度に保存された小麦 GAPDH に一致するものを除いて、既知のアレルゲンに有意な配列一致を示さなかった。データに基づくと、LegH Prep と GAPDH の間に交差反応性のリスクがある可能性は低いです。ピキアタンパク質配列は、サッカロミセス属を含む多くの一般的な酵母からの相同タンパク質に対して非常に良好なアラインメントを示しました。さらに、LegH および <i>Pichia</i> タンパク質はすべて、ペプシン消化アッセイで迅速に消化されました。結論として、この <i>P. pastoris</i> 製造プロセスからの LegH Prep</p>

Google translation/AETC Trial

and GAPDH. <i>Pichia</i> protein sequences showed very good alignment to homologous proteins from many common yeasts including <i>Saccharomyces sp.</i> In addition, LegH and <i>Pichia</i> proteins were all rapidly digested in a pepsin digest assay. In conclusion, LegH Prep from this <i>P. pastoris</i> production process is unlikely to pose a risk of food allergenicity.	は、食品アレルギー誘発性のリスクをもたらす可能性は低いです。
---	--------------------------------

Research article

[Industry experiences with immune-mediated findings in biotherapeutic nonclinical toxicology studies](#)

Timothy K. MacLachlan, Sven Kronenberg, Nikki Marshall, Laura Andrews, ... Curtis Maier

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104825

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
With the growth of monoclonal antibodies and other proteins as major modalities in the pharmaceutical industry, there has been an increase in pharmacology and toxicity testing of biotherapeutics in animals. Animals frequently mount an immune response to human therapeutic proteins. This can result in asymptomatic anti-drug antibody formation, immune complexes that affect drug disposition and/or organ function such as kidney, cytokine release responses, fatal hypersensitivity, or a range of reactions in between. In addition, an increasing number of oncology therapeutics are being developed that enhance or directly	製薬業界の主要なモダリティとしてのモノクローナル抗体やその他のタンパク質の成長に伴い、動物における生物療法の薬理学および毒性試験が増加しています。動物はしばしばヒト治療タンパク質に対する免疫反応を開始します。これは、無症候性の抗薬物抗体形成、腎臓などの薬物動態および/または臓器機能に影響を与える免疫複合体、サイトカイン放出反応、致命的な過敏症、またはその間の一連の反応を引き起こす可能性があります。さらに、動物やヒトの自己反応性や自己免疫様症候群のリスクを高める可能性のあるさまざまなメカニズムによって免疫反応を増強または直接刺激する腫瘍治療薬が開発されています。診療所に入る前に生物療法のリスクを評価する場合、非臨床安全性データにはこれらの応答のいずれかが含まれる可能性があり、それらが人間の安全責任を表すかどうかを理解することが重要です。IQコンソーシアムの DruSafe リーダーシップグループ

Google translation/ AETC Trial

<p>stimulate immune responses by a variety of mechanisms, which could increase the risk of autoreactivity and an autoimmune-like syndrome in animals and humans. When evaluating the risk of biotherapeutics prior to entering the clinic, the nonclinical safety data may include any of these responses and it is critical to understand whether they represent a safety liability for humans. The DruSafe Leadership group of the IQ Consortium conducted a survey of industry to understand sponsors' experiences with these immune reactions in nonclinical studies related to both immunogenicity and pharmacologically-mediated immune perturbations. The survey covered what pathways were affected, how the immune responses were presented, how the company and health authorities interpreted the data and whether the immune responses were observed in the clinic. Additionally, the survey gathered information on association of these findings with anti-drug antibodies as well as sponsor's use of immunogenicity predictive tools. The data suggests that the ability of a biotherapeutic to activate the immune system, intended or not, plays a significant role on characteristics of the response and whether they are translatable.</p>	<p>は、免疫原性と薬理学的に媒介される免疫摂動の両方に関連する非臨床研究におけるこれらの免疫反応に関するスポンサーの経験を理解するために業界の調査を実施しました。調査は、影響を受けた経路、免疫反応がどのように提示されたか、会社と保健当局がデータをどのように解釈したか、そして免疫反応が診療所で観察されたかどうかをカバーしました。さらに、この調査では、これらの調査結果と抗薬物抗体との関連、およびスポンサーによる免疫原性予測ツールの使用に関する情報が収集されました。データは、意図されているかどうかにかかわらず、免疫系を活性化する生物療法の能力が、応答の特性およびそれらが翻訳可能であるかどうかに重要な役割を果たすことを示唆している。</p>
---	---

Research article

[Antimony release from polyester textiles by artificial sweat solutions: A call for a](#)

Google translation/ AETC Trial

[standardized procedure](#)

Marc Biver, Andrew Turner, Montserrat Filella

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104824

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>Polyester fibres are usually contaminated by antimony because of its use as a catalyst in the production of polyethylene terephthalate and as a flame retardant synergist in a variety of new and recycled polymers. The present study determined the release of antimony (at total concentrations ranging from about 125 to 470 $\mu\text{g g}^{-1}$) from polyester textile samples designed to be in contact with human skin using standard artificial sweat solutions (ISO 105-E04 and EN 1811). The study also examined the role of different experimental parameters on the release of the metalloid. Overall, and using the default parameters, between about 0.05 and 2% of total antimony (or 0.1–1 $\mu\text{g g}^{-1}$) was mobilized into artificial sweat. A reduction in time (from 24 to 12 h) and temperature (from 37 to 20 or 4 °C) and an increase in pH (from 5.5 to 7) resulted in a decline in antimony mobilization from textiles, while altering textile mass to solution volume and the presence of lactate had little impact on the results. Removal of a filtration step increased antimony mobilization but this was attributed to artefacts associated with release from microfibrils during</p>	<p>ポリエステル繊維は通常、ポリエチレンテレフタレート の製造における触媒として、またさまざまな新しいリ サイクルポリマーの難燃性相乗剤として使用されるた め、アンチモンによって汚染されています。本研究で は、標準的な人工汗溶液 (ISO105-E04 および EN1811) を使用して、人間の皮膚と接触するように 設計されたポリエステル繊維サンプルからのアンチモ ン (総濃度が約 125~470$\mu\text{g g}^{-1}$ の範囲) の放出を測 定しました。この研究では、メタロイドの放出に対す るさまざまな実験パラメーターの役割も調べました。全 体として、デフォルトのパラメータを使用すると、総ア ンチモンの約 0.05~2% (または 0.1~1$\mu\text{g g}^{-1}$) が人 工汗に動員されました。時間 (24 時間から 12 時間) と温度 (37 から 20 または 4°C) の減少と pH の上昇 (5.5 から 7) により、繊維の質量を溶液に変えなが ら、繊維からのアンチモンの動員が減少しました。量 と乳酸塩の存在は結果にほとんど影響を与えません でした。ろ過ステップを削除すると、アンチモンの動員 が増加しましたが、これは、抽出物の保存および分析 中のマイクロファイバーからの放出に関連するアーテ ィファクトに起因していました。一般に、アンチモンの 動員は EN1811 または ISO105-E04 のいずれかを 使用して十分に再現可能でしたが、アンチモンの動員 と潜在的な曝露の評価には、pH が人間の汗の pH に近い場合、後者が推奨されます。どちらの抽出物の 最初の部分でも最大量のアンチモンが動員されたた め、使用前に物品を洗浄することで曝露を最小限に 抑えることができます。</p>

Google translation/AETC Trial

extract storage and analysis. In general, antimony mobilization was sufficiently repeatable using either EN 1811 or ISO 105-E04 but the latter is recommended for an assessment of antimony mobilization and potential exposure because its pH is closer to that of human sweat. Since the first fraction of either extractions mobilized the greatest quantity of antimony, exposure can be minimized by washing articles before use.

Research article

[Evaluating chemical similarity as a measure to identify potential substances of very high concern](#)

Pim N.H. Wassenaar, Emiel Rorije, Martina G. Vijver, Willie J.G.M. Peijnenburg
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104834

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>Due to the large amount of chemical substances on the market, fast and reproducible screening is essential to prioritize chemicals for further evaluation according to highest concern. We here evaluate the performance of structural similarity models that are developed to identify potential substances of very high concern (SVHC) based on structural similarity to known SVHCs. These models were developed following a systematic analysis of the performance of 112 different similarity measures for varying SVHC-subgroups. The final models consist of the best</p>	<p>市場には大量の化学物質が存在するため、最も懸念される事項に応じてさらに評価するために化学物質に優先順位を付けるには、迅速で再現性のあるスクリーニングが不可欠です。ここでは、既知の SVHC との構造的類似性に基づいて、高懸念物質 (SVHC) を特定するために開発された構造的類似性モデルのパフォーマンスを評価します。これらのモデルは、さまざまな SVHC サブグループに対する 112 の異なる類似性測定のパフォーマンスの体系的な分析に従って開発されました。最終モデルは、フィンガープリント、類似性係数、および類似性しきい値の最良の組み合わせで構成され、SVHC および非 SVHC 物質で構成される内部データセットで高い予測パフォーマンス (80%以上) を示唆しました。ただし、外部データセット</p>

Google translation/AETC Trial

combinations of fingerprint, similarity coefficient and similarity threshold, and suggested a high predictive performance ($\geq 80\%$) on an internal dataset consisting of SVHC and non-SVHC substances. However, the application performance on an external dataset was not evaluated. Here, we evaluated the application performance of the developed similarity models with a 'pseudo-external assessment' on a set of substances ($n = 60\text{--}100$ for the varying SVHC-subgroups) that were putatively assessed as SVHC or non-SVHC based upon consensus scoring using expert elicitations ($n = 30$ experts). Expert scores were direct evaluations based on structural similarity to the most similar SVHCs according to the similarity models, and did not consider an extensive evaluation of available data. The use of expert opinions is particularly suitable as this is exactly the intended purpose of the chemical similarity models: a quick, reproducible and automated screening tool that mimics the expert judgement that is frequently applied in various screening applications. In addition, model predictions were analyzed via qualitative approaches and discussed via specific examples, to identify the model's strengths and limitations. The results indicate a good statistical performance for carcinogenic, mutagenic or reprotoxic (CMR) and endocrine

でのアプリケーションのパフォーマンスは評価されていません。

ここでは、開発された類似性モデルのアプリケーションパフォーマンスを、SVHC または非 SVHC に基づいて推定的に評価された一連の物質(さまざまな SVHC サブグループに対して $n = 60\sim 100$)に対する「疑似外部評価」で評価しました。専門家の誘発を使用したコンセンサススコアリング($n = 30$ 人の専門家)。専門家のスコアは、類似性モデルによる最も類似した SVHC との構造的類似性に基づく直接評価であり、利用可能なデータの広範な評価は考慮されていません。専門家の意見の使用は、これが化学的類似性モデルの意図された目的であるため、特に適しています。さまざまなスクリーニングアプリケーションで頻繁に適用される専門家の判断を模倣する、迅速で再現性のある自動スクリーニングツールです。さらに、モデルの長所と制限を特定するために、モデルの予測が定性的アプローチによって分析され、特定の例によって議論されました。

結果は、発がん性、変異原性または生殖毒性(CMR)および内分泌かく乱(ED)物質の統計的性能が良好であることを示していますが、比較すると、(非常に)持続性、(非常に)生体内蓄積性および毒性(PBT / vPvB)物質で中程度の性能が観察されました。専門家の意見に。PBT / vPvB モデルでは、特に偽陽性物質が特定され、結果の解釈の必要性が示されました。開発された類似性モデルは、自由にアクセスできるオンラインツールとして利用できます。

一般に、構造的類似性モデルは、スクリーニングと優先順位付けの目的で大きな可能性を示しました。モデルは、潜在的な懸念のある物質のグループを特定するのに効果的であることが証明され、潜在的な懸念のある物質のフォローアップの方向性を特定するために使用できます。

Google translation/AETC Trial

<p>disrupting (ED) substances, whereas a moderate performance was observed for (very) persistent, (very) bioaccumulative and toxic (PBT/vPvB) substances when compared to expert opinions. For the PBT/vPvB model, particularly false positive substances were identified, indicating the necessity of outcome interpretation. The developed similarity models are made available as a freely-accessible online tool.</p> <p>In general, the structural similarity models showed great potential for screening and prioritization purposes. The models proved to be effective in identifying groups of substances of potential concern, and could be used to identify follow-up directions for substances of potential concern.</p>	
---	--

Research article

[Simple methodology for ensuring the precision of measuring radioactivity at low concentrations in very small tissues using quantitative whole-body autoradiography](#)

Takanori Hironaka, Kazuhiro Inazawa, Yukari Tanaka, Hiroshi Hasegawa

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104835

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>Quantitative whole-body autoradiography (QWBA) is largely used to evaluate tissue distribution of small molecule drugs. In QWBA, radioactivity is measured as the intensity obtained from the autoradiogram. It is known that lower intensity per a region of interest</p>	<p>定量的全身オートラジオグラフィー(QWBA)は、主に小分子薬の組織分布を評価するために使用されます。QWBAでは、放射能はオートラジオグラムから得られた強度として測定されます。関心領域(ROI)あたりの強度が低い、ROIのサイズが小さいと、強度の変動が大きくなることが知られています。実際、一部の組織(脈絡膜など)は非常に小さいため、これら</p>

Google translation/AETC Trial

<p>(ROI) or smaller size of ROI increases the variability of intensity. In fact, as some tissues are very small (e.g., the choroidea), ensuring reliability on the intensity for measuring radioactivity in these tissues is difficult in case of under- or over-estimation of radioactivity concentration owing to their variation of low radioactivity intensity of ROI. We thus analyzed the relationships between the size, intensity, and precision of ROI to determine the statistically significant lower limit of quantification (LLOQ) in very small tissues. To investigate the difference in correlation between the radiation source (commercial planar radiation standard [com-ST] and self-made radiation standard [self-ST] consisting of radioactive compounds and matrices), apparatus, or setting environment of the apparatus, correlation analysis was conducted under various conditions. Our results revealed that LLOQ can be calculated by simply using the correlation equation because a common relationship was observed between self-ST, which is used in QWBA, and com-ST. This methodology was thus considered valuable for ensuring LLOQ determination in QWBA.</p>	<p>の組織の放射能を測定するための強度の信頼性を確保することは、放射能濃度の変動が低いため、放射能濃度を過小または過大評価した場合に困難です。ROI。したがって、ROI のサイズ、強度、および精度の関係を分析して、非常に小さな組織における統計的に有意な定量下限 (LLOQ) を決定しました。放射線源 (市販の平面放射線標準[com-ST]と放射性化合物とマトリックスからなる自作放射線標準[self-ST])、装置、または装置の設置環境の相関の違いを調べるために、相関分析様々な条件下で実施されました。QWBA で使用されている self-ST と com-ST の間に共通の関係が見られたため、相関式を使用するだけで LLOQ を計算できることがわかりました。したがって、この方法論は、QWBA での LLOQ の決定を確実にするために価値があると見なされました。</p>
--	---

Research article

[Subchronic toxicity study in rats evaluating herbicide-tolerant soybean DAS-68416-4](#)

Li Zhang, Shu-Fei Li, Qing-Hong Zhou, Ying-Hua Liu, ... Zhi-Yong Qian

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104833

Google translation/ AETC Trial

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>A subchronic toxicity study was conducted in Wistar rats to evaluate the potential health effects of genetically modified (GM) herbicide-tolerant soybean DAS-68416-4. Rats were fed with diets containing toasted meal produced from GM soybean engineered with <i>aad-12</i> and <i>pat</i> genes or containing non-GM soybean at a dose of 30.0, 15.0, or 7.5%, w/w% and 0% (control group) for 90 consecutive days. Animals were evaluated for general behavior, body weight gain, food consumption, food use efficiency, <i>etc.</i> At the middle and end of the study, blood and serum samples were collected for routine and biochemical assays. Internal organs were taken for calculating relative weights and doing histopathological examination. The rats were active and healthy without any abnormal symptoms during the entire study period. No biological differences in hematological or biochemical indices were detected. No histopathological changes were observed. Under the conditions of this study, herbicide-tolerant soybean DAS-68416-4 did not cause any treatment-related effects in Wistar rats following 90 days of dietary administration.</p>	<p>遺伝子組み換え (GM) 除草剤耐性大豆 DAS-68416-4 の潜在的な健康への影響を評価するために、亜慢性毒性試験が Wistar ラットで実施されました。ラットには、<i>aad-12</i> および <i>pat</i> 遺伝子で操作された GM 大豆から製造されたトーストミールを含む食餌、または 30.0、15.0、または 7.5%、w / w% および 0% (対照群) の用量で非 GM 大豆を含む食餌を与えました。連続 90 日。動物は、一般的な行動、体重増加、食物消費、食物使用効率などについて評価された。研究の途中および終わりに、血液および血清サンプルが日常のおよび生化学的アッセイのために収集された。相対重量を計算し、組織病理学的検査を行うために内臓を採取した。ラットは、研究期間全体を通して、異常な症状がなく、活動的で健康であった。血液学的または生化学的指標の生物学的差異は検出されませんでした。組織病理学的変化は観察されなかった。この研究の条件下では、除草剤耐性大豆 DAS-68416-4 は、90 日間の食餌投与後の Wistar ラットに治療関連の影響を引き起こしませんでした。</p>

Research article

[A 90-day drinking water study in mice to characterize early events in the cancer](#)

Google translation/ AERC Trial

[mode of action of 1,4-dioxane](#)

Mark Lafranconi, Robert Budinsky, Lisa Corey, Joanna Klapacz, ... Richard Pleus

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104819

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Studies demonstrate that with sufficient dose and duration, 1,4-dioxane (1,4-DX) induces liver tumors in laboratory rodent models. The available evidence aligns with a threshold-dependent, tumor promotion mode of action (MOA). The MOA and key events (KE) in rats are well developed but less so in the mouse. Therefore, we conducted a 90-day drinking water study in female mice to evaluate early KE at 7, 28, and 90 days. Female B6D2F1/Crl mice consumed drinking water containing 0, 40, 200, 600, 2000 or 6000 ppm 1,4-DX. 1,4-DX was detected in blood at 90-days of exposure to 6000 ppm, but not in the other exposure groups, indicating a metabolic clearance threshold between 2000 and 6000. Early events identified in this study include glycogen-like vacuolization, centrilobular hypertrophy, centrilobular GST-P staining, apoptosis, and pan-lobular increase in cell proliferation observed after 90-days of exposure to 6000 ppm 1,4-DX. There was minimal evidence of hepatotoxicity over the duration of this study. These findings demonstrate a previously unreported direct mitogenic response following exposures exceeding the metabolic	研究は、十分な用量と期間で、1,4-ジオキサン(1,4-DX)が実験用げっ歯類モデルで肝腫瘍を誘発することを示しています。入手可能なエビデンスは、閾値に依存する腫瘍促進作用機序(MOA)と一致しています。ラットの MOA とキーイベント(KE)は十分に発達していますが、マウスではそれほど発達していません。したがって、7、28、および 90 日の初期 KE を評価するために、雌マウスで 90 日間の飲料水研究を実施しました。雌の B6D2F1 / Crl マウスは、0、40、200、600、2000、または 6000ppm の 1,4-DX を含む飲料水を消費しました。1,4-DX は、6000 ppm への曝露の 90 日で血液中に検出されましたが、他の曝露グループでは検出されませんでした。これは、2000~6000 の代謝クリアランスしきい値を示しています。肥大、小葉中心性 GST-P 染色、アポトーシス、および細胞増殖の小葉全体の増加が、6000 ppm1,4-DX への 90 日間の暴露後に観察されました。この研究の期間中、肝毒性の証拠は最小限でした。これらの発見は、1,4-DX の代謝クリアランス閾値を超える曝露後の以前に報告されていない直接的な分裂促進反応を示しています。まとめると、この研究で生成された情報は、1,4-DX への曝露後のマウスにおける肝腫瘍の発症の閾値 MOA を裏付けています。

Google translation/AETC Trial

clearance threshold of 1,4-DX. Collectively, the information generated in this study supports a threshold MOA for the development of liver tumors in mice after exposure to 1,4-DX.	
--	--

Research article

[Genotoxicity and subchronic toxicity studies of supercritical carbon dioxide and acetone extracts of rosemary](#)

Kirt R. Phipps, Dayna Lozon, Nigel Baldwin

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104826

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Toxicology studies conducted with oil-soluble rosemary extracts to support authorization as a food additive (antioxidant) in the EU include an Ames test using a supercritical carbon dioxide extract (D74), a full 90-day study using D74 and an acetone extract (F62), and an investigative 90-day study with a 28-day recovery period (using D74 only). D74 was non-mutagenic in the Ames test. In the full 90-day study, where rats (20/sex/group) were either provided control diet or diets containing D74 (300, 600, or 2400 mg/kg) or F62 (3800 mg/kg), liver enlargement and hepatocellular hypertrophy were observed. To determine a mode of action and assess the reversibility of the hepatic effects, an investigative 90-day study was conducted using female rats (10/group receiving control diet or diet containing 2400 mg/kg D74). Liver enlargement was	EUで食品添加物(抗酸化剤)としての認可をサポートするために油溶性ローズマリー抽出物を使用して実施された毒性試験には、超臨界二酸化炭素抽出物(D74)を使用したエームス試験、D74およびアセトン抽出物(F62)を使用した完全な90日間の試験が含まれます、および28日間の回復期間を伴う90日間の調査研究(D74のみを使用)。D74はエームス試験で非変異原性でした。ラット(20/性別/グループ)に对照食またはD74(300、600、または2400 mg/kg)またはF62(3800 mg/kg)、肝腫大および肝細胞を含む食餌を与えた完全な90日間の研究肥大が観察された。作用機序を決定し、肝作用の可逆性を評価するために、雌ラット(对照食または2400 mg/kg D74を含む食餌を与えられた10匹/群)を使用して90日間の調査研究を行った。肝腫大は28日後に完全に可逆的であり、ミクロソーム酵素分析により、シトクロムP450酵素(CYP2A1、CYP2A2、CYP2C11、CYP2E1、およびCYP4A)の可逆的誘導が明らかになり、肝作用は適応性があり、毒性学的懸念がないことが示されました。したがって、最高の食事濃度がNOAELとして確立されました。調査用90日間試験NOAEL(64 mg/kg体重/日カルノソー

Google translation/AETC Trial

fully reversible after 28 days and microsomal enzyme analysis revealed reversible induction of cytochrome P450 enzymes (CYP2A1, CYP2A2, CYP2C11, CYP2E1, and CYP4A), demonstrating that the hepatic effects were adaptive and of no toxicological concern. Therefore, the highest dietary concentrations were established as the NOAELs. The investigative 90-day study NOAEL (providing 64 mg/kg bw/day carnosol and carnosic acid [the primary antioxidant components]) was used to establish a temporary ADI for rosemary extracts.	ルおよびカルノシン酸[主要な抗酸化成分]を提供)を使用して、ローズマリー抽出物の一時的な ADI を確立しました。
--	---

Research article

[A weight of evidence assessment of the genotoxicity of 2,6-xylylidine based on existing and new data, with relevance to safety of lidocaine exposure](#)

David J. Kirkland, Meredith L. Sheil, Michael A. Streicker, George E. Johnson

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104838

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Lidocaine has not been associated with cancer in humans despite 8 decades of therapeutic use. Its metabolite, 2,6-xylylidine, is a rat carcinogen, believed to induce genotoxicity via N-hydroxylation and DNA adduct formation, a non-threshold mechanism of action. To better understand this dichotomy, we review literature pertaining to metabolic activation and genotoxicity of 2,6-xylylidine, identifying that it appears resistant to N-hydroxylation and instead	リドカインは、80 年間の治療的使用にもかかわらず、ヒトの癌とは関連していません。その代謝物である 2,6-キシリジンはラット発がん物質であり、N-ヒドロキシル化および非閾値作用機序である DNA 付加体形成を介して遺伝毒性を誘発すると考えられています。この二分法をよりよく理解するために、2,6-キシリジンの代謝活性化と遺伝毒性に関する文献をレビューし、N-ヒドロキシル化に耐性があるように見え、代わりに DMAP (アミノフェノール) にほぼ排他的に代謝することを確認します。高い曝露(フェーズ 2 代謝を飽和させるのに十分)では、これはキノン-イミンへの代謝閾値依存性活性化を受け、ROS を生成する酸化還元

Google translation/ AETC Trial

metabolises almost exclusively to DMAP (an aminophenol). At high exposures (sufficient to saturate phase 2 metabolism), this may undergo metabolic threshold-dependent activation to a quinone-imine with potential to redox cycle producing ROS, inducing cytotoxicity and genotoxicity. A new rat study found no evidence of genotoxicity <i>in vivo</i> based on micronuclei in bone marrow, comets in nasal tissue or female liver, despite high level exposure to 2,6-xylylidine (including metabolites). In male liver, weak dose-related comet increases, within the historical control range, were associated with metabolic overload and acute systemic toxicity. Benchmark dose analysis confirmed a non-linear dose response. The weight of evidence indicates 2,6-xylylidine is a non-direct acting (metabolic threshold-dependent) genotoxin, and is not genotoxic <i>in vivo</i> in rats in the absence of acute systemic toxic effects, which occur at levels 35 × beyond lidocaine-related exposure in humans.	サイクルの可能性があります、細胞毒性と遺伝毒性を誘発する可能性があります。新しいラットの研究では、2,6-キシリジン(代謝物を含む)への高レベルの曝露にもかかわらず、骨髄の小核、鼻組織または雌の肝臓の彗星に基づく <i>in vivo</i> での遺伝毒性の証拠は見つかりませんでした。男性の肝臓では、過去の管理範囲内での弱い用量関連の彗星の増加は、代謝過負荷および急性全身毒性と関連していた。ベンチマーク用量分析により、非線形の用量反応が確認されました。証拠の重みは、2,6-キシリジンが非直接作用型(代謝閾値依存性)の遺伝毒性であり、リドカインを35倍超えるレベルで発生する急性全身毒性作用がないラットでは <i>in vivo</i> で遺伝毒性がないことを示しています-人間の関連する暴露。
--	---

Short Communication

[A call for action on the development and implementation of new methodologies for safety assessment of chemical-based products in the EU – A short communication](#)

Derek J. Knight, Hubert Deluyker, Qasim Chaudhry, Jean-Marc Vidal, Alie de Boer
Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 119: Article 104837

[Download PDF](#)

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

Google translation/AETC Trial

Safety assessment of chemicals and products in the European Union (EU) is based on decades of practice using primarily animal toxicity studies to model hazardous effects in humans. Nevertheless, there has been a long-standing ethical concern about using experimental animals. In addition, animal models may fail to predict adverse effects in humans. This has provided a strong motivation to develop and use new approach methodologies and other alternative sources of evidence. A key challenge for this is integration of evidence from different sources.

This paper is a call for action with regard to development, validation, and implementation of modern safety assessment approaches for human health assessment by means of focused applied research and development with three strands: (a) to improve screening and priority setting, (b) to enhance and partially replace animal studies under the current regulatory schemes and eventually (c) to fully replace animal studies, while achieving at least the same level of protection. For this gradual but systematic replacement of animal studies, a long-term concerted and coordinated effort with clear goals is needed at EU level, as a societal and political choice, to plan and motivate research and innovation in regulatory safety assessment.

欧州連合(EU)における化学物質および製品の安全性評価は、主に動物毒性研究を使用して人間の危険な影響をモデル化する数十年の実践に基づいています。それにもかかわらず、実験動物の使用については長年の倫理的懸念がありました。さらに、動物モデルは人間への悪影響を予測できない可能性があります。これは、新しいアプローチ方法論やその他の代替証拠源を開発して使用する強い動機を提供しています。このための重要な課題は、さまざまなソースからの証拠を統合することです。

この論文は、3つのストランドを備えた焦点を絞った応用研究開発による人間の健康評価のための最新の安全性評価アプローチの開発、検証、および実装に関する行動の呼びかけです: (a)スクリーニングと優先順位設定を改善するため、(b)現在の規制スキームの下で動物研究を強化し、部分的に置き換えること、そして最終的には(c)少なくとも同じレベルの保護を達成しながら、動物研究を完全に置き換えること。この段階的ではあるが体系的な動物研究の置き換えのために、規制の安全性評価における研究と革新を計画し、動機付けるために、社会的および政治的選択として、明確な目標を伴う長期の協調的かつ協調的な取り組みが必要です。