

Google translation/AETC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120:

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 120 (2021) March

Editorial Board

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104879

Original	Google translation

Commentary

Evidence-based regulations for bioinformatic prediction of allergen cross-reactivity are needed

Rod A. Herman, Ping Song, Henry P. Mirsky, Jason M. Roper

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104841

Original	Google translation
The bioinformatic criteria adopted by regulatory agencies to predict the potential cross reactivity between newly expressed proteins in genetically engineered crops and known allergens involves amino acid identity thresholds and was formulated nearly two decades ago based on the opinion of allergy experts. Over the subsequent years, empirical evidence has been developed indicating that better bioinformatic tools based on amino acid similarity are available to detect real allergen cross-reactive risk	遺伝子組み換え作物で新たに発現したタンパク質と既知のアレルゲンとの間の潜在的な交差反応性を予測するために規制当局によって採用された生物情報基準は、アミノ酸同一性の閾値を含み、アレルギー専門家の意見に基づいてほぼ 20 年前に策定されました。その後の数年間で、アミノ酸の類似性に基づくより優れたバイオインフォマティクスツールが、偽陽性の検出を大幅に減らしながら、実際のアレルゲン交差反応性リスクを検出するために利用できることを示す経験的証拠が開発されました。安全規則の策定は、経験的証拠がない場合、専門家の意見に依存する必要がありますがあるかもしれませんが、そのような専門家の意見は、利用可能になった後は経験的証拠に勝るものではありません。利用可能な最良の科学的証拠との一貫性を維持するための規制の失敗は、その価値を低下させ、社会による有益な技術の使用に対する恣意的な障壁を生み出します。

Google translation/AETC Trial

while substantially reducing false-positive detections. Although the formulation of safety regulations, in the absence of empirical evidence, may require reliance on expert opinion, such expert opinion should not trump empirical evidence once it becomes available. The failure of regulation to maintain consistency with the best available scientific evidence diminishes its value and creates arbitrary barriers to the use of beneficial technologies by society.	
--	--

Research article

Reproductive and developmental toxicity screening study of an acetone extract of rosemary

Kirt R. Phipps, Barbara Danielewska-Nikiel, Jessica Mushonganono, Nigel Baldwin

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104840

Original	Google translation
In 2017, JECFA requested reproductive and developmental toxicity studies to finalize an acceptable daily intake for solvent rosemary extracts. Thus, an OECD 421 reproductive/developmental toxicity study was conducted using an acetone rosemary	2017 年、JECFA は、溶媒ローズマリー抽出物の一日摂取許容量を確定するために、生殖および発生毒性の研究を要求しました。したがって、OECD 421 の生殖/発生毒性試験は、JECFA および EFSA 食品添加物の仕様に準拠したアセトンローズマリー抽出物を使用して実施されました。ローズマリー抽出物は、0 (対照)、2100、3600、または 5000 mg / kg の食事濃度で、交配前の 14 日間、交配中、およびその後 (妊娠中および雌の授乳日 13 日まで) 剖検までラット

Google translation/AETC Trial

<p>extract that complied with JECFA and EFSA food additive specifications. Rosemary extract was provided to rats at dietary concentrations of 0 (control), 2100, 3600, or 5000 mg/kg, for 14 days before mating, during mating, and thereafter (throughout gestation and up to Lactation Day 13 for females) until necropsy. General toxicity (clinical signs, body weight, food consumption) and reproductive/developmental outcomes (fertility and mating performance, estrous cycles, anogenital distance, thyroid hormones, reproductive organ weights, thyroid histopathology) were assessed. There were no signs of general toxicity and no effects on reproduction; thus, the highest concentration tested (equivalent to mean daily intakes of 316 or 401 mg/kg bw/day [149 or 189 mg/kg bw/day carnosol and carnosic acid] for males and females, respectively) was established as the no-observed-adverse-effect level for general and reproductive</p>	<p>に与えられました。。一般的な毒性(臨床徴候、体重、摂餌量)および生殖/発達の結果(出産および交尾能力、発情周期、肛門性器間距離、甲状腺ホルモン、生殖器重量、甲状腺組織病理学)を評価した。一般的な毒性の兆候はなく、生殖への影響もありませんでした。したがって、試験された最高濃度(雄および雌でそれぞれ 316 または 401 mg / kg 体重/日[それぞれ 149 または 189mg / kg 体重/日カルノソールおよびカルノシン酸]の平均 1 日摂取量に相当)が無毒性量として確立された。一般毒性および生殖毒性の無毒性量。T4 の用量に関連した減少は、13 日目の子犬で観察されたが(4 日目では見られなかった)、甲状腺重量の変化や組織病理学的所見を伴わなかった。これらの T4 減少の生物学的関連性を判断するには、さらなる調査が必要です。</p>
---	---

Google translation/ AETC Trial

toxicity. Dose-related reductions in T4 were observed for Day 13 pups (not seen on Day 4) but were not accompanied by thyroid weight changes or histopathological findings; further investigations are required to determine the biological relevance of these T4 reductions.	
---	--

Research article

A 13-week subchronic toxicity study of a *Dioscorea Rhizome* water extract in rats

Seung-Beom Cha, Hak-Soo Kim, Jin-Sook Bae, Si-Whan Song, ... Jong-Choon Kim

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104844

Original	Google translation
<i>Dioscorea Rhizome</i> is widely used as a traditional herbal medicine to treat asthma, diarrhea, cough, bronchitis, spermatorrhea, leukorrhea, and rheumatoid arthritis. This study investigated the potential subchronic toxicity of a <i>D. Rhizome</i> water extract (DRWE) after repeated oral administration at 0, 800, 2000, and 5000 mg/kg/day in rats for 13 weeks. During the study period, clinical signs, mortality, body weight, food	<i>Dioscorea Rhizome</i> は、喘息、下痢、咳、気管支炎、精子漏出、白帯下、関節リウマチを治療するための伝統的な漢方薬として広く使用されています。この研究では、ラットに 0、800、2000、および 5000 mg / kg / 日で 13 週間繰り返し経口投与した後の、D。根茎水抽出物 (DRWE) の潜在的な亜慢性毒性を調査しました。研究期間中、臨床徴候、死亡率、体重、食物消費量、水消費量、尿検査、眼鏡検査、血液学、血清生化学、肉眼的病理学、臓器重量、および組織病理学が調べられた。ラットへの DRWE の 13 週間の反復経口投与は、両性で 2000 mg / kg / 日以上以上の用量レベルで副腎の球状帯肥大および過形成の発生率の増加をもたらした。ただし、これらの所見は、病変の組織学的変化が最小限であり、血清電解質および副腎重量の対応する変化を伴わなかったため、非有害な適

Google translation/AETC Trial

<p>consumption, water consumption, urinalysis, ophthalmoscopy, hematology, serum biochemistry, gross pathology, organ weights, and histopathology were examined. The 13-week repeated oral administration of DRWE to rats resulted in an increased incidence of zona glomerulosa hypertrophy and hyperplasia in the adrenal gland at dose levels of ≥ 2000 mg/kg/day in both sexes. However, these findings are considered as non-adverse adaptive changes because of minimal histological changes in the lesions, which were not accompanied by any corresponding alterations in serum electrolytes and adrenal gland weight. No treatment-related adverse effects on clinical signs, body weight, food and water consumption, ophthalmic examination, urinalysis, hematology, serum biochemistry, necropsy findings, and organ weights were observed at any dose tested. Under the present experimental conditions, the no-observed-adverse-effect</p>	<p>応変化と見なされます。試験したどの用量でも、臨床徴候、体重、食物と水の消費量、眼科検査、尿検査、血液学、血清生化学、壊死所見、および臓器重量に対する治療関連の悪影響は観察されなかった。現在の実験条件下では、DRWE の無毒性量は雌雄ともに 5000 mg / kg / 日とみなされ、標的臓器は特定されなかった。</p>
--	---

Google translation/AETC Trial

level of the DRWE was considered to be 5000 mg/kg/day in both sexes, and no target organs were identified.

Research article

Non-dioxin-like polychlorinated biphenyl neurotoxic equivalents found in environmental and human samples

E.B. Holland, I.N. Pessah

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104842

Original	Google translation
Non-dioxin like polychlorinated biphenyls (NDL PCB) are recognized neurotoxicants with implications on altered neurodevelopment and neurodegeneration in exposed organisms. NDL PCB neurotoxic relative potency schemes have been developed for a single mechanism, namely activity toward the ryanodine receptor (RyR), or combined mechanisms including, but not limited to, alterations of RyR and dopaminergic pathways. We compared the applicability of the two neurotoxic equivalency (NEQ) schemes and applied each scheme to PCB mixtures	ポリ塩化ビフェニル (NDL PCB) のような非ダイオキシンは、暴露された生物の神経発達と神経変性の変化に影響を与えると認識されている神経毒性物質です。NDL PCB 神経毒性相対効力スキームは、単一のメカニズム、すなわちリアノジン受容体 (RyR) に対する活性、または RyR とドーパミン作動性経路の変化を含むがこれらに限定されない複合メカニズムのために開発されました。2つの神経毒性同等性 (NEQ) スキームの適用性を比較し、各スキームを環境およびヒト血清サンプルに含まれる PCB 混合物に適用しました。複数のメカニズムの NEQ は、RyR のみに基づくスキームと比較して、より高い神経毒性曝露濃度を予測します。PCB オルソ分類とホモログ分類に基づく予測は、特に mMOA の場合、神経毒性曝露濃度のより高い予測につながります。NEQ スキームを PCB 濃度データに適用すると、米国の湖の魚に含まれる PCB は、魚を消費する個人へのかなりの NEQ 曝露を表し、学校の室内空気には、子供が吸入した場合の曝露の懸念を表す高い NEQ 濃度が含まれ、そのレベルが成人と子供の血清ですでに検出されているのは、神経毒性の一因となる可能性があります。さらなる検証と <i>in vivo</i> 曝露データにより、NEQ スキー

Google translation/AETC Trial

<p>found in environmental and human serum samples. A multiple mechanistic NEQ predicts higher neurotoxic exposure concentrations as compared to a scheme based on the RyR alone. Predictions based on PCB <i>ortho</i> categorization, versus homologue categorization, lead to a higher prediction of neurotoxic exposure concentrations, especially for the mMOA. The application of the NEQ schemes to PCB concentration data suggests that PCBs found in fish from US lakes represent a considerable NEQ exposure to fish consuming individuals, that indoor air of schools contained high NEQ concentrations representing an exposure concern when inhaled by children, and that levels already detected in the serum of adults and children may contribute to neurotoxicity. With further validation and <i>in vivo</i> exposure data the NEQ scheme would help provide a more inclusive measure of risk presented by PCB mixtures.</p>	<p>ムは PCB 混合物によって提示されるリスクのより包括的な測定を提供するのに役立ちます。</p>
---	---

Google translation/ AETC Trial

Research article

Incorporating lines of evidence from New Approach Methodologies (NAMs) to reduce uncertainties in a category based read-across: A case study for repeated dose toxicity

Cynthia B. Pestana, James W. Firman, Mark T.D. Cronin

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104855

Original	Google translation
<p>A group of triazole compounds was selected to investigate the confidence that may be associated with read-across of a complex data gap: repeated dose toxicity. The read-across was evaluated using Assessment Elements (AEs) from the European Chemicals Agency's (ECHA's) Read-Across Assessment Framework (RAAF), alongside appraisal of associated uncertainties. Following an initial read-across based on chemical structure and properties, uncertainties were reduced by the integration of data streams such as those from New Approach Methodologies (NAM) and other existing data. In addition, addressing the findings of the ECHA RAAF framework,</p>	<p>トリアゾール化合物のグループを選択して、複雑なデータギャップの読み取りに関連する可能性のある信頼性を調査しました: 反復投与毒性。リードアクロスは、関連する不確実性の評価とともに、欧州化学機関(ECHA)のリードアクロス評価フレームワーク(RAAF)の評価要素(AE)を使用して評価されました。化学構造と特性に基づく最初の読み取りに続いて、New Approach Methodologies (NAM) やその他の既存のデータからのデータストリームなどのデータストリームを統合することにより、不確実性が減少しました。さらに、ECHA RAAF フレームワークの調査結果に対処し、不確実性に関する特定の質問を補足することで、リードアクロスに置くことができる信頼性が高まりました。強力な機構的基盤を持つ化合物のデータが豊富なグループが分析されましたが、公的に利用可能なリソースから利用可能な NAM データがリードアクロスをサポートするために適用できることが明確に示されました。ほとんどのリードアクロス研究は、データが豊富でなく、機械的に堅牢でもないため、データのギャップを埋めるために、対象を絞った実験が必要になる場合があります。この意味で、NAM は、不確実性を減らし、リードアクロス仮説を実証するという特定の目標を持って実行される新しい実験テストを構成する必要があります。</p>

Google translation/ AETC Trial

complemented with specific questions concerning uncertainties, increased the confidence that can be placed in read-across. Although a data rich group of compounds with a strong mechanistic basis was analysed, it was clearly demonstrated that NAM data available from publicly available resources could be applied to support read-across. It is acknowledged that most read-across studies will not be so data rich or mechanistically robust, therefore some targeted experimentation may be required to fill the data gaps. In this sense, NAMs should constitute new experimental tests performed with the specific goal of reducing the uncertainties and demonstrating the read-across hypothesis.

Research article

A cross-industry collaboration to assess if acute oral toxicity (Q)SAR models are fit-for-purpose for GHS classification and labelling

Joel Bercu, Melisa J. Masuda - Herrera, Alejandra Trejo-Martin, Catrin Hasselgren, ... Glenn J. Myatt

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104843

Original

Google translation

Google translation/ AETC Trial

This study assesses whether currently available acute oral toxicity (AOT) *in silico* models, provided by the widely employed Leadscape software, are fit-for-purpose for categorization and labelling of chemicals. As part of this study, a large data set of proprietary and marketed compounds from multiple companies (pharmaceutical, plant protection products, and other chemical industries) was assembled to assess the models' performance. The absolute percentage of correct or more conservative predictions, based on a comparison of experimental and predicted GHS categories, was approximately 95%, after excluding a small percentage of inconclusive (indeterminate or out of domain) predictions. Since the frequency distribution across the experimental categories is skewed towards low toxicity chemicals, a balanced assessment was also performed. Across all compounds which could be assigned to a well-defined experimental category, the

この研究では、広く採用されている Leadscape ソフトウェアによって提供される現在利用可能な急性経口毒性 (AOT) *in silico* モデルが、化学物質の分類とラベル付けに適しているかどうかを評価します。この調査の一環として、モデルのパフォーマンスを評価するために、複数の企業 (製薬、植物保護製品、およびその他の化学産業) からの独自の市販化合物の大規模なデータセットが集められました。実験的および予測された GHS カテゴリの比較に基づく、正しいまたはより保守的な予測の絶対パーセンテージは、不確定な (不確定またはドメイン外の) 予測のわずかなパーセンテージを除外した後、約 95% でした。実験カテゴリ全体の度数分布は毒性の低い化学物質に偏っているため、バランスの取れた評価も実施されました。明確に定義された実験カテゴリに割り当てることができるすべての化合物にわたって、正しいまたはより保守的な予測の平均パーセンテージは約 80% でした。これらの結果は、さまざまな産業部門にわたるこれらのモデルの信頼性の高い幅広いアプリケーションの可能性を示しています。この原稿は、これらのモデルの評価について説明し、専門家によるレビューの重要性を強調し、テスト要件、GHS 分類/ラベリング、および輸送のニーズを満たすための AOT モデルの使用に関するガイダンスを提供します。

Google translation/AETC Trial

average percentage of correct or more conservative predictions was around 80%. These results indicate the potential for reliable and broad application of these models across different industrial sectors. This manuscript describes the evaluation of these models, highlights the importance of an expert review, and provides guidance on the use of AOT models to fulfill testing requirements, GHS classification/labelling, and transportation needs.	
--	--

Research article

The use of emerging safety biomarkers in nonclinical and clinical safety assessment – The current and future state: An IQ DruSafe industry survey

Tanja S. Zabka, John Burkhardt, William J. Reagan, Jean-Charles Gautier, ...
Deidre A. Dalmas

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104857

Original	Google translation
Pharmaceutical and biotechnology companies rarely disclose their use of translational emerging safety biomarkers (ESBs) during drug development, and the impact of ESB use on the speed of drug development remains unclear. A cross-	製薬会社やバイオテクノロジー企業は、医薬品開発中に翻訳型の新たな安全性バイオマーカー(ESB)の使用を開示することはめったになく、ESBの使用が医薬品開発の速度に与える影響は不明なままです。ESBの使用の現在の傾向と将来の使用の見通しを理解するために、さまざまな規模の20社を対象とした業界横断的な調査が実施されました。目的は次のとおりです。(1)非臨床および臨床の医薬品開発における現在のESBの使用と、資産の進歩への影響を

Google translation/AETC Trial

industry survey of 20 companies of varying size was conducted to understand current trends in ESB use and future use prospects. The objectives were to: (1) determine current ESB use in nonclinical and clinical drug development and impact on asset advancement; (2) identify opportunities, gaps, and challenges to greater ESB implementation; and (3) benchmark perspectives on regulatory acceptance. Although ESBs were employed in only 5–50% of studies/programs, most companies used ESBs to some extent, with larger companies demonstrating greater nonclinical use. Inclusion of ESBs in investigational new drug applications (INDs) was similar across all companies; however, differences in clinical trial usage could vary among the prevailing health authority (HA). Broader implementation of ESBs requires resource support, cross-industry partnerships, and collaboration with HAs. This includes generating sufficient foundational data,

判断する。(2)ESBの実装を拡大するための機会、ギャップ、および課題を特定します。(3)規制当局の受け入れに関するベンチマークの視点。ESBは研究/プログラムの5~50%でしか採用されていませんが、ほとんどの企業はある程度 ESB を使用しており、大企業は非臨床的使用が多いことを示しています。治験中の新薬申請(IND)に ESB を含めることは、すべての企業で同様でした。ただし、臨床試験の使用法の違いは、一般的な保健当局(HA)によって異なる可能性があります。ESB のより広範な実装には、リソースサポート、業界を超えたパートナーシップ、および HA とのコラボレーションが必要です。これには、十分な基礎データの生成、非臨床から臨床への翻訳可能性と実用性の実証、および資格を有効にするための HA による明確に記述された基準が含まれます。達成された場合、ESB は、医薬品開発のための次世代の翻訳に合わせた標準的な臨床検査の開発において重要な役割を果たします。

Google translation/AETC Trial

demonstrating nonclinical to clinical translatability and practical utility, and clearly written criteria by HAs to enable qualification. If achieved, ESBs will play a critical role in the development of next-generation, translationally-tailored standard laboratory tests for drug development.	
---	--

Research article

Comparative *In vitro* metabolism of purified mogrosides derived from monk fruit extracts

Sachin Bhusari, Chester Rodriguez, Stanley M. Tarka, David Kwok, ... David Tonucci

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104856

Original	Google translation
Mogrosides are the primary components responsible for the sweet taste of Monk fruit which is derived from <i>Siraitia grosvenorii</i> (Swingle), a herbaceous plant native to southern China. Many mogrosides have been identified from Monk fruit extract, but the major sweetness component of Monk fruit by mass is mogroside V, comprising up to 0.5% of the dried fruit weight. Recent pharmacokinetic	モグロシドは、中国南部原産の草本植物である <i>Siraitia grosvenorii</i> (Swingle) に由来するモンクフルーツの甘味の主な成分です。多くのモグロシドがモンクフルーツ抽出物から同定されていますが、モンクフルーツの主要な甘味成分は、乾燥フルーツ重量の最大 0.5% を占めるモグロシド V です。最近の薬物動態研究は、親モグロシドが、消化酵素および/または腸内細菌叢による摂取および加水分解の後に最小限の全身吸収を受け、モグロル(すなわち、アグリコン)およびそのモノグルコシドおよびジグルコシドとして排泄されることを示しています。この研究の目的は、個々のモグロシドが一般的で末端の脱グリコシル化代謝物であるモグロシドに代謝されるかどうかを実証することでした。モグロシド IIIe、モグロシド V、シャメノシド I、およびイソモグロシド V を 2 つの濃度で 48 時間に

Google translation/AETC Trial

studies indicate that the parent mogrosides undergo minimal systemic absorption following ingestion and hydrolysis by digestive enzymes and/or intestinal flora and are excreted as mogrol (i.e., the aglycone) and its mono- and diglucosides. The objective of this study was to demonstrate whether individual mogrosides, are metabolized to a common and terminal deglycosylated metabolite, mogrol. An *in vitro* assay was conducted with pooled human male and female intestinal fecal homogenates (HFH) using mogrosides IIIe, mogroside V, siamenoside I, and isomogroside V at two concentrations over a 48 h period. The results show that various mogrosides that differ in the linkages and number of glucose units attached to a common cucurbitane backbone, share a common metabolic fate, and are metabolized within 24 h to mogrol. Aside from an apparent difference in the initial rate of deglycosylation between mogrosides at higher concentrations, no apparent

わたって使用して、プールされたヒトの男性および女性の腸糞便ホモジネート(HFH)を用いて *invitro* アッセイを実施しました。結果は、共通のククルビタン骨格に結合した結合とグルコース単位の数異なり、共通の代謝運命を共有し、24 時間以内にモグロシドに代謝されるさまざまなモグロシドを示しています。高濃度でのモグロシド間の脱グリコシル化の初期速度の明らかな違いを除いて、男性と女性の HFH の間で脱グリコシル化の速度の明らかな違いは観察されなかった。これらのモグロシドの類似した構造とモグロシドとの共通の代謝運命を考えると、この研究は、個々のモグロシド(すなわちモグロシド V)から他のモグロシドへの安全性データの橋渡しに基づいて安全性を評価するための合理的に保守的なアプローチのサポートを提供します。モグロシドの個々の ADI ではなく、グループの一日摂取許容量(ADI)。

Google translation/AETC Trial

difference in the rate of deglycosylation was observed between the male and female HFH. Given the similar structures of these mogrosides and a shared metabolic fate to mogrol, the study provides support for a reasonably conservative approach to assess safety based on bridging safety data from an individual mogroside (i.e., Mogroside V) to other mogrosides, and the establishment of a group Acceptable Daily Intake (ADI), rather than individual ADI's for mogrosides.	
---	--

Research article

Estimation of toluene exposure in air from BMA (S-benzylmercapturic acid) urinary measures using a reverse dosimetry approach based on physiologically pharmacokinetic modeling

Honesty Tohon, Mathieu Valcke, Rocio Aranda-Rodriguez, Andy Nong, Sami Haddad

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104860

Original	Google translation
This study aimed to use a reverse dosimetry PBPK modeling approach to estimate toluene atmospheric exposure from urinary measurements of S-benzylmercapturic acid (BMA)	この研究は、逆線量測定 PBPK モデリングアプローチを使用して、少数の個人グループにおける S-ベンジルメルカプツル酸(BMA)の尿中測定からトルエン大気曝露を推定し、24 時間収集と比較した尿中スポットサンプリングに関連する不確実性を評価することを目的とした。尿サンプル。各暴露評価手法は、24 時間尿サンプルの BMA 測定値(24 時間 BMA)およ

Google translation/AETC Trial

<p>in a small group of individuals and to evaluate the uncertainty associated to urinary spot-sampling compared to 24-h collected urine samples. Each exposure assessment technique was developed namely to estimate toluene air exposure from BMA measurements in 24-h urine samples (24-h-BMA) and from distributions of daily urinary BMA spot measurements (DUBSM). Model physiological parameters were described based upon age, weight, size and sex. Monte Carlo simulations with the PBPK model allowed converting DUBSM distribution (and 24-h-BMA) into toluene air levels. For the approach relying on DUBSM distribution, the ratio between the 95% probability of predicted toluene concentration and its 50% probability in each individual varied between 1.2 and 1.4, while that based on 24-h-BMA varied between 1.0 and 1.1. This suggests more variability in estimated exposure from spot measurements. Thus, estimating toluene exposure</p>	<p>び毎日の尿中 BMA スポット測定値 (DUBSM) の分布からトルエン空気暴露を推定するために開発されました。モデルの生理学的パラメータは、年齢、体重、サイズ、性別に基づいて説明されました。PBPK モデルを使用したモンテカルロシミュレーションにより、DUBSM 分布 (および 24 時間 BMA) をトルエンの空気レベルに変換できました。DUBSM 分布に依存するアプローチの場合、予測トルエン濃度の 95% 確率と各個人の 50% 確率の比率は、1.2 から 1.4 の間で変動し、24 時間 BMA に基づくアプローチは 1.0 から 1.1 の間で変動しました。これは、スポット測定から推定される曝露の変動が大きいことを示唆しています。したがって、DUBSM 分布に基づいてトルエン暴露を推定すると、約 20% 多くの不確実性が生じました。推定されるトルエンレベル (0.0078~0.0138 ppm) は、カナダ保健省の最大慢性空気ガイドラインをはるかに下回っています。PBPK モデリングと逆線量測定を組み合わせ、VOC の尿中代謝物データを解釈し、関連する不確実性を評価することができます。</p>
---	--

Google translation/AETC Trial

based on DUBSM distribution generated about 20% more uncertainty. Toluene levels estimated (0.0078–0.0138 ppm) are well below Health Canada's maximum chronic air guidelines. PBPK modeling and reverse dosimetry may be combined to interpret urinary metabolites data of VOCs and assess related uncertainties.	
---	--

Research article

Risk assessment of predicted serum concentrations of bisphenol A in children and adults following treatment with dental composite restoratives, dental sealants, or orthodontic adhesives using physiologically based pharmacokinetic modeling

Bradford D. Bagley, Jordan N. Smith, Justin G. Teeguarden

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104839

Original	Google translation
Bisphenol A (BPA) is a chemical used to manufacture bisphenol A glycidyl methacrylate (BisGMA). BisGMA has been used for decades in dental composite restoratives, sealants, and adhesives. Based on published studies, exposure to low concentrations of BPA are possible from dental and orthodontic devices. The serum BPA concentrations	ビスフェノール A (BPA) は、ビスフェノール A グリシジルメタクリレート (BisGMA) の製造に使用される化学物質です。BisGMA は、歯科用コンポジットレジン修復剤、シーラント、接着剤に数十年にわたって使用されてきました。公表された研究に基づくと、低濃度の BPA への暴露は歯科および歯科矯正装置から可能です。このようなデバイスと経口投与量から生じる血清 BPA 濃度は、1) 硬化および未硬化の 3M ESPE Filtek Supreme Ultra Flowable、3M ESPE Filtek Bulk Fill Restorative、および 3M ESPE の公開抽出データに基づいて、子供と成人女性の PBPK モデルを使用して予測されました。Clinpro シーラントおよび 2) 3M ESPE Transbond MIPPrimer および

Google translation/AETC Trial

<p>arising from such devices and oral doses were predicted using a PBPK model in children and adult females based on 1) published extraction data for cured and uncured 3M ESPE Filtek Supreme Ultra Flowable, 3M ESPE Filtek Bulk Fill Restorative, and 3M ESPE Clinpro Sealant and 2) published 20% ethanol/water and water rinsate data following orthodontic application with 3M ESPE Transbond MIP Primer and 3M ESPE Transbond XT Adhesive. Predicted oral exposure to BPA arising from these dental and orthodontic devices is low (median <10 ng/treatment) and predicted serum BPA concentrations were also low (<10⁻⁴ nM). Even the maximum predicted exposure in this study (533.2 ng/treatment) yields a margin of exposure of 7.5 relative to the EFSA t-TDI (4 µg/kg-day) and is only 2.8% of the daily BPA exposure for the US population in a 58-kg woman (15,660 ng/day). Therefore, the exposure to BPA arising from the 3M ESPE dental and orthodontic devices evaluated</p>	<p>3MESPE Transbond XT Adhesive を使用した矯正塗布後の 20%エタノール/水および水リNSEートデータを公開しました。これらの歯科および歯科矯正装置から生じる BPA への予測される経口曝露は低く(中央値<10 ng /治療)、予測される血清 BPA 濃度も低かった(<10⁻⁴ nM)。この研究で予測された最大曝露量(533.2 ng /治療)でさえ、EFSA t-TDI(4 µg/ kg-day)と比較して 7.5 の曝露マージンをもたらし、米国人の 1 日あたりの BPA 曝露量の 2.8%にすぎません。58kg の女性(15,660ng /日)。したがって、この研究で評価された 3M ESPE 歯科および歯科矯正装置から生じる BPA への曝露は、一般集団における毎日の BPA 曝露と比較してごくわずかであり、これらの潜在的な BPA 源は患者へのリスクを構成しません。</p>
--	--

Google translation/ AETC Trial

in this study is negligible relative to daily BPA exposure in the general population and these potential BPA sources do not constitute a risk to patients.

Research article

Skin immune cell characterization in juvenile and adult Göttingen Minipigs

Linda Allais, Elise Brisebard, Nicolas Ravas, Jean-Paul Briffaux, Marc Pallardy

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104861

Original	Google translation
The skin hosts a sophisticated immune system involving responses from both innate and adaptive immune cell populations. Swine skin is close to human skin by its structure, composition and function. In addition, the minipig is considered the model of choice in toxicology studies for drugs applied by the dermal route and developed for both the adult and paediatric indications. However, knowledge on the skin immune system in minipigs, particularly in Göttingen Minipigs, is still limited. The objective of our work was first to characterize the main skin immune populations (Langerhans	皮膚は、自然免疫細胞集団と適応免疫細胞集団の両方からの応答を含む高度な免疫システムをホストしています。豚の皮膚は、その構造、組成、機能によって人間の皮膚に近いです。さらに、ミニブタは、皮膚経路によって適用され、成人と小児の両方の適応症のために開発された薬物の毒物学研究で選択されるモデルと見なされています。ただし、ミニブタ、特に Göttingen ミニブタの皮膚免疫システムに関する知識はまだ限られています。私たちの研究の目的は、最初に、GöttingenMinipigs の主要な皮膚免疫集団（ランゲルハンス細胞、皮膚樹状細胞、マクロファージ、T リンパ球）を特徴づけることでした。並行して、10 mg / kg / day のシクロスポリン A (CsA) による経口治療後の、健康な子豚と免疫不全の子豚の皮膚免疫集団を比較しました。また、増感剤である 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DN CB) でチャレンジしたミニブタの接触皮膚炎モデルを使用して、他の病的状態を調査しました。ランゲルハンス細胞と皮膚 MHCIIlowCD163 + 細胞は、10 mg / kg / 日の CsA による経口治療の 1 か月後に増加しました。DN CB によってチャレンジされた GöttingenMinipigs の接触皮膚炎モデルは、ランゲルハンス細胞と皮膚樹状細胞の移動、および皮膚

Google translation/AETC Trial

<p>cells, dermal dendritic cells, macrophages and T lymphocytes) in Göttingen Minipigs. In parallel, we compared the skin immune populations from healthy and immunocompromised piglets following oral treatment with cyclosporin A (CsA) at 10 mg/kg/day. We also explored other pathological conditions using a contact dermatitis model in minipigs challenged with a sensitizer, 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB). Langerhans cells and dermal MHCII^{low}CD163⁺ cells were increased one month after oral treatment with CsA at 10 mg/kg/day. The contact dermatitis model in Göttingen Minipigs challenged by DNBCB suggested migration of Langerhans cells and dermal dendritic cells as well as T cell recruitment into the skin. These data bring new information in skin immunotoxicology in Göttingen Minipigs and could contribute to a better understanding of the effects of new therapeutic drugs on the developing immune system.</p>	<p>への T 細胞の動員を示唆しました。これらのデータは、GöttingenMinipigs の皮膚免疫毒性学に新しい情報をもたらし、発達中の免疫系に対する新しい治療薬の効果のより良い理解に貢献する可能性があります。</p>
---	---

Google translation/AETC Trial

Review article

Testing the validity of a proposed dermal cancer slope factor for Benzo[a]pyrene

Brian H. Magee, Norman D. Forsberg

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104852

Original	Google translation
<p>In 2014, the United States Environmental Protection Agency (EPA) proposed a Dermal Slope Factor (DSF) for benzo[a]pyrene (BaP) of $0.006 (\mu\text{g}/\text{day})^{-1}$ (USEPA 2014a). It would make cancer risk estimates associated with soil contact 100 times greater than those from soil ingestion and would predict that a large fraction of skin Basal Cell Carcinomas (BCCs) and Squamous Cell Carcinomas (SCCs) worldwide are caused by low level dermal exposures to PAHs, such as BaP. This is not logical given that sunlight (ultraviolet radiation (UV)) exposure is the generally recognized cause of BCCs and SCCs. This paper critically evaluates the proposed DSF. First, a reality check is performed using EPA standard risk assessment methods and comparing the results to actual BCC and</p>	<p>2014 年、米国環境保護庁 (EPA) は、ベンゾ[a]ピレン (BaP) の皮膚傾斜係数 (DSF) を $0.006 (\mu\text{g}/\text{日})^{-1}$ と提案しました (USEPA2014a)。それは、土壌接触に関連するがんリスクの推定値を土壌摂取によるものの 100 倍にし、世界中の皮膚基底細胞がん (BCC) および扁平上皮がん (SCC) の大部分が PAH への低レベルの皮膚曝露によって引き起こされると予測します。、BaP など。日光 (紫外線 (UV)) への曝露が BCC および SCC の一般的に認識されている原因であることを考えると、これは論理的ではありません。このペーパーでは、提案された DSF を批判的に評価します。まず、EPA の標準的なリスク評価方法を使用して現実のチェックを実行し、その結果を米国の人口の実際の BCC および SCC 率と比較します。次に、PAH がヒト皮膚がんを引き起こすメカニズムの生物学的妥当性を、一般に認識されているヒト皮膚がんの病因を調査し、PAH 曝露によって引き起こされるげっ歯類皮膚腫瘍の遺伝子変異シグネチャーをヒト皮膚がんのものと比較することによって評価します。科学的欠陥により、土壌中の BaP に皮膚暴露されたヒトの皮膚がんリスクを大幅に過大評価する DSF 値が提案されたと結論付けられています。</p>

Google translation/AETC Trial

SCC rates in the U.S. population. Then, the biological plausibility of the mechanism by which PAHs might cause human skin cancer is evaluated by exploring the generally recognized etiology of human skin cancer and comparing the genetic mutation signatures of rodent skin tumors caused by PAH exposures to those of human skin cancers. It is concluded that scientific flaws resulted in a proposed DSF value that greatly overestimates the skin cancer risk for humans dermally exposed to BaP in soil.

Review article

Evaluation of the carcinogenicity of dichloromethane in rats, mice, hamsters and humans

Wolfgang Dekant, Paul Jean, Josje Arts

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104858

Original	Google translation
Dichloromethane (DCM) is a high production volume chemical (>1000 t/a) mainly used as an industrial solvent. Carcinogenicity studies in rats, mice and hamsters have demonstrated a malignant	ジクロロメタン(DCM)は、主に工業用溶剤として使用される高生産量化学物質(> 1000 t / a)です。ラット、マウス、ハムスターの発がん性試験では、1000～4000 ppm のマウス(肺と肝臓)でのみ DCM の悪性腫瘍誘発能が示されているが、ヒトのデータはがんリスクの結論を裏付けていない。これに基づいて、DCM は猫として分類されました。2 発がん性物質。DCM

Google translation/AETC Trial

tumor inducing potential of DCM only in the mouse (lung and liver) at 1000–4000 ppm whereas human data do not support a conclusion of cancer risk. Based on this, DCM has been classified as a cat. 2 carcinogen. Dose-dependent toxicokinetics of DCM suggest that DCM is a threshold carcinogen in mice, initiating carcinogenicity via the low affinity/high capacity GSTT1 pathway; a biotransformation pathway that becomes relevant only at high exposure concentrations. Rats and hamsters have very low activities of this DCM-metabolizing GST and humans have even lower activities of this enzyme. Based on the induction of specific tumors selectively in the mouse, the dose- and species-specific toxicokinetics in this species, and the absence of a malignant tumor response by DCM in rats and hamsters having a closer relationship to DCM toxicokinetics in humans and thus being a more relevant animal model, the current classification of DCM as	の用量依存性トキシコキネティクスは、DCM がマウスの発がん性閾値であり、低親和性/高容量の GSTT1 経路を介して発がん性を開始することを示唆しています。高暴露濃度でのみ関連する生体内変化経路。ラットとハムスターはこの DCM 代謝 GST の活性が非常に低く、ヒトはこの酵素の活性がさらに低くなっています。マウスにおける特定の腫瘍の選択的誘導、この種における用量および種特異的なトキシコキネティクス、およびラットおよびハムスターにおける DCM による悪性腫瘍反応の欠如に基づいて、ヒトの DCM トキシコキネティクスとより密接な関係があり、より適切な動物モデル、ヒト発がん性猫としての DCM の現在の分類。2 は引き続き適切です。
---	--

Google translation/AETC Trial

human carcinogen cat. 2 remains appropriate.	
---	--

Research article

Assessment of the biochemical pathways for acetaminophen toxicity: Implications for its carcinogenic hazard potential

Hartmut Jaeschke, F. Jay Murray, Andrew D. Monnot, David Jacobson-Kram, ... Gary Eichenbaum

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104859

Original	Google translation
In 2019 California's Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) initiated a review of the carcinogenic hazard potential of acetaminophen. In parallel with this review, herein we evaluated the mechanistic data related to the steps and timing of cellular events following therapeutic recommended (≤ 4 g/day) and higher doses of acetaminophen that may cause hepatotoxicity to evaluate whether these changes indicate that acetaminophen is a carcinogenic hazard. At therapeutic recommended doses, acetaminophen forms limited amounts of N-acetyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI) without adverse cellular	2019 年、カリフォルニアの環境健康ハザード評価局 (OEHHA) は、アセトアミノフェンの発がん性ハザードの可能性のレビューを開始しました。このレビューと並行して、本明細書では、肝毒性を引き起こす可能性のある治療推奨 (≤ 4 g/日) および高用量のアセトアミノフェン後の細胞イベントのステップとタイミングに関連するメカニズムデータを評価し、これらの変化がアセトアミノフェンが発がん性の危険。治療上の推奨用量では、アセトアミノフェンは細胞に悪影響を与えることなく、限られた量の N-アセチル-p-ベンゾキノ-イミン (NAPQI) を形成します。アセトアミノフェンの過剰摂取に続いて、NAPQI のより広範な形成とグルタチオン枯渇の可能性があり、ミトコンドリア機能障害と DNA 損傷を引き起こす可能性があります。細胞死をもたらす用量でのみであるため、アセトアミノフェンがこの種の誘発を行うことは不可能です。核内の安定した遺伝的損傷は、ヒトにおける遺伝子毒性または発癌性の危険性を示しています。集合的なデータは、発がん性に関連するもっともらしいメカニズムの欠如を示しており、げっ歯類のがんバイオアッセイ、この号のコンパニオン原稿でレビューされた疫学的結果、および複数の国際保健当局の結論と一致しています。

Google translation/ AETC Trial

effects. Following overdoses of acetaminophen, there is potential for more extensive formation of NAPQI and depletion of glutathione, which may result in mitochondrial dysfunction and DNA damage, but only at doses that result in cell death – thus making it implausible for acetaminophen to induce the kind of stable, genetic damage in the nucleus indicative of a genotoxic or carcinogenic hazard in humans. The collective data demonstrate a lack of a plausible mechanism related to carcinogenicity and are consistent with rodent cancer bioassays, epidemiological results reviewed in companion manuscripts in this issue, as well as conclusions of multiple international health authorities.

Research article

Quantifying bias in epidemiologic studies evaluating the association between acetaminophen use and cancer

Martijn J. Schuemie, Rachel Weinstein, Patrick B. Ryan, Jesse A. Berlin

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 120: Article 104866

Google translation/AETC Trial

Original	Google translation
<p>Many observational studies explore the association between acetaminophen and cancer, but known limitations such as vulnerability to channeling, protopathic bias, and uncontrolled confounding hamper the interpretability of results. To help understand the potential magnitude of bias, we identify key design choices in these observational studies and specify 10 study design variants that represent different combinations of these design choices. We evaluate these variants by applying them to 37 negative controls – outcome presumed not to be caused by acetaminophen – as well as 4 cancer outcomes in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD) database. The estimated odds and hazards ratios for the negative controls show substantial bias in the evaluated design variants, with far fewer of the 95% confidence intervals containing 1 than the nominal 95% expected for negative controls. The effect-size estimates for the cancer</p>	<p>多くの観察研究は、アセトアミノフェンと癌との関連を調査していますが、チャネリングに対する脆弱性、プロトパシーバイアス、制御されていない交絡などの既知の制限が結果の解釈可能性を妨げています。バイアスの潜在的な大きさを理解するのを助けるために、これらの観察研究で主要なデザインの選択肢を特定し、これらのデザインの選択肢のさまざまな組み合わせを表す 10 の研究デザインのバリエーションを指定します。これらのバリエーションを、アセトアミノフェンが原因ではないと推定される 37 のネガティブコントロールと、Clinical Practice Research Datalink (CPRD) データベースの 4 つの癌のアウトカムに適用することで評価します。ネガティブコントロールの推定オッズ比とハザード比は、評価された設計バリエーションにかなりのバイアスがあり、ネガティブコントロールに期待される公称 95% よりも 1 を含む 95% 信頼区間がはるかに少ないことを示しています。がんの転帰の効果量の推定値は、ネガティブコントロールで観察されたものに匹敵します。曝露と非曝露を比較すると、ベースラインで多くの違いが明らかになりますが、ほとんどの研究では修正されていません。公開されている観察研究の多くで行われた設計の選択は、実質的なバイアスにつながる可能性があることを観察しています。したがって、アセトアミノフェンと癌に関する公表された研究の解釈には注意が必要です。</p>

Google translation/ AERC Trial

outcomes are comparable to those observed for the negative controls. A comparison of exposed and unexposed reveals many differences at baseline for which most studies do not correct. We observe that the design choices made in many of the published observational studies can lead to substantial bias. Thus, caution in the interpretation of published studies of acetaminophen and cancer is recommended.	
--	--