

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121:

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 121 (2021) April

Editorial Board

Article 104904

[Download PDF](#)

Original	Google translation

Research article

**Increasing confidence in waiving dermal toxicity studies: A comparison of oral and dermal acute data with alternative approaches for agrochemicals and products**

Sophie van der Kamp, Claire Elliott

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104865

Original	Google translation
The refinement of OECD 402 study design and criteria under which the study can be waived has been welcomed in some regulatory regions but met with uncertainty in others. To address these human safety concerns, previously available <i>in vivo</i> acute oral and acute dermal toxicity data was evaluated from a total of 597 agrochemical active ingredients and products. It was identified that all active ingredients and 99.6% of products had an acute dermal classification equal to or less	OECD 402 の研究デザインと研究を免除できる基準の改良は、一部の規制地域では歓迎されていますが、他の地域では不確実性に直面しています。これらの人間の安全性の懸念に対処するために、以前に利用可能だった <i>in vivo</i> の急性経口および急性皮膚毒性データが、合計 597 の農薬有効成分および製品から評価されました。すべての有効成分と製品の 99.6% が、急性経口分類以下の急性皮膚分類を持っていることが確認され、急性皮膚試験を放棄し、急性経口毒性の結果に基づいて結果がヒトに影響を及ぼさないことが確認されました。健康評価。さらに、自動化された急性毒性推定 (ATE) 計算が、予測された皮膚毒性が同じ <i>in vivo</i> 分類をもたらすかどうかを評価するために、440 の製品で実施されました。ATE 予測の 93% は、 <i>in vivo</i> の結果と優れた相関関係を示し、6.4% はより保守的な予測をもたらしました。したがって、この調査の結果は規制上の懸念を取り除くは

# Google translation/ AETC Trial

toxic than their acute oral classification, confirming that waiving the acute dermal study and basing the outcome on the acute oral toxicity result has no impact on human health assessment. Additionally, automated Acute Toxicity Estimate (ATE) calculations were conducted on 440 products to evaluate if the predicted dermal toxicity resulted in the same <i>in vivo</i> classification. 93% of ATE predictions provided excellent correlation to the <i>in vivo</i> result and 6.4% resulted in a more conservative prediction. It is therefore clear that the results of this investigation, should remove any regulatory concerns and that OECD 402 can be confidently eliminated in its entirety from testing requirements globally.	ずであり、OECD402 はグローバルなテスト要件から完全に自信を持って排除できることは明らかなです。
--	---

## Research article

### Compounded conservatism in European re-entry worker risk assessment of pesticides

Felix M. Kluxen, Edgars Felkers, Jenny Baumann, Neil Morgan, ... Christian J. Kuster

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104864

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

# Google translation/AETC Trial

We review the risk parameters and drivers in the current European Union (EU) worker risk assessment for pesticides, for example considering crop maintenance, crop inspection or harvesting activities, and show that the current approach is very conservative due to multiple worst-case default assumptions.

As a case study, we compare generic exposure model estimates with measured worker re-entry exposure values which shows that external cumulative exposure is overpredicted by about 50-fold on average. For this exercise, data from 16 good laboratory practice (GLP)-compliant worker exposure studies in 6 crops were evaluated with a total number of 184 workers.

As generic overprediction does not allow efficient risk management or realistic risk communication, we investigate how external exposure can be better predicted within the generic model, and outline options for possible improvements in the current methodology. We

農業の現在の欧州連合 (EU) 労働者リスク評価のリスクパラメータと推進要因を確認します。たとえば、作物の維持、作物の検査、収穫活動を考慮し、複数の最悪の場合のデフォルトの仮定により、現在のアプローチが非常に保守的であることを示します。

事例研究として、一般的な曝露モデルの推定値を、測定された労働者の再入国曝露値と比較します。これは、外部の累積曝露が平均で約 50 倍過大予測されていることを示しています。この演習では、6 つの作物における 16 の Good Laboratory Practice (GLP) 準拠の労働者曝露研究からのデータが、合計 184 人の労働者で評価されました。

一般的な過大予測では効率的なリスク管理や現実的なリスクコミュニケーションができないため、一般的なモデル内で外部エクスポージャーをより適切に予測する方法を調査し、現在の方法論で可能な改善のオプションを概説します。平均を使用するだけで、より意味のある曝露推定値が得られることを示しますが、それでも保守的であり、平均曝露量の過大予測は約 9 倍です。

全体として、EU のリスク評価には、数値的に説明されていない「隠れた安全率」がいくつか含まれています。これは、労働者が十分に保護されていることを意味します。しかし同時に、リスク評価は、複合的な保守主義のために失敗する方向に偏っています。これは、さらなるグローバルまたは地域のガイダンスの開発と、より曝露に関連するリスク評価の実施のために考慮されるべきです。

# Google translation/AETC Trial

<p>show that simply using averages achieves more meaningful exposure estimates, while still being conservative, with an average exposure overprediction of about 9-fold.</p> <p>Overall, EU risk assessment includes several numerically unaccounted “hidden safety factors”, which means that workers are well protected; but simultaneously risk assessments are biased towards failing due to compounded conservatism. This should be considered for further global or regional guidance developments and performing more exposure-relevant risk assessment.</p>	
---	--

## Research article

### Nonclinical & clinical interface - extrapolation of nonclinical data to support Phase I clinical studies

Paul Baldrick, Andreas Reichl

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104869

Original	Google translation
<p>A review of the Investigator's Brochure and Clinical Study Reports for 58 non-oncology small molecule and biopharmaceutical drug candidates tested in a healthy volunteer subject population was</p>	<p>健康なボランティア対象集団でテストされた 58 の非腫瘍学小分子およびバイオ医薬品候補についての治験薬概要書および臨床研究報告書のレビューが実施されました。主な調査結果は次のとおりです。(1)無毒性量 (NOAEL)、薬理学的に活性な用量</p>

# Google translation/ AETC Trial

conducted. Key findings were (1) a vital role for nonclinical pharmacology and toxicology testing was confirmed to allow setting of clinical starting dose and supporting use of highest dose based on No Observed Adverse Effect Levels (NOAELs), Pharmacologically Active Doses (PADs) and other approaches, (2) for clinical starting dose calculation, reference to the NOAEL was key, whether in calculation of a Maximum Recommended Starting Dose (MRSD), or by supporting PAD approaches (small molecules); or, through pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) data modelling (biopharmaceuticals), (3) starting dose for small molecules was very conservative with human exposure >100- to 100-fold (46%) lower or between 10- and 100-fold (41%) lower than that seen at the NOAEL; high margins over exposure seen at NOAELs were also seen for biopharmaceuticals, (4) at the highest doses used, about 25% of studies for small molecules and 12% of studies for biopharmaceuticals showed exposure greater than that seen at the NOAEL and (5) adverse event evaluation showed that our current paradigm of moving from

(PAD)、およびその他のアプローチに基づいて、臨床開始用量の設定と最高用量の使用のサポートを可能にする非臨床薬理学および毒物学試験の重要な役割が確認されました、(2)臨床開始用量の計算では、最大推奨開始用量(MRSD)の計算であろうと、PAD アプローチ(小分子)のサポートであろうと、NOAEL への参照が重要でした。または、薬物動態/薬力学(PK / PD)データモデリング(バイオ医薬品)を通じて、(3)小分子の開始用量は非常に保守的であり、ヒトへの曝露は 100~100 倍(46%)低いか、10~100~ NOAEL で見られるよりも低い倍数(41%)。NOAEL で見られた曝露に対する高いマージンは、バイオ医薬品でも見られました。(4)使用された最高用量では、小分子の研究の約 25%およびバイオ医薬品の研究の 12%が、NOAEL で見られたものよりも高い曝露を示しました。(5)有害事象の評価は、非臨床試験から SAD / MAD フェーズ I 試験に移行するという現在のパラダイムが非常に安全であることを示しました。

# Google translation/AETC Trial

nonclinical testing into SAD/MAD Phase I testing is remarkably safe.	
---	--

## Research article

### Expanding the toxicologist's statistical toolbox: Using effect size estimation and dose-response modelling for holistic assessments instead of generic testing

Felix M. Kluxen, Signe M. Jensen

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104871

Original	Google translation
It is tempting to base (eco-)toxicological assay evaluation solely on statistical significance tests. The approach is stringent, objective and facilitates binary decisions. However, tests according to null hypothesis statistical testing (NHST) are thought experiments that rely heavily on assumptions. The generic and unreflected application of statistical tests has been called “mindless” by Gigerenzer. While statistical tests have an appropriate application domain, the present work investigates how unreflected testing may affect toxicological assessments. Dunnett multiple-comparison and Williams trend testing and their compatibility intervals are compared with dose-	統計的有意性検定のみに基づいて(エコ)毒物学的アッセイの評価を行うことは魅力的です。このアプローチは厳格で客観的であり、二者択一の決定を容易にします。ただし、帰無仮説統計検定(NHST)による検定は、仮定に大きく依存する思考実験です。統計的検定の一般的で反映されていないアプリケーションは、ギーゲレンツァーによって「マインドレス」と呼ばれています。統計的検定には適切な適用領域がありますが、本研究では、反映されていない検定が毒物学的評価にどのように影響するかを調査します。ダネットの多重比較とウィリアムズの傾向検定とそれらの互換性の間隔は、データが教科書の動作に従わず、毒物学的観点から期待どおりに動作しないケーススタディの用量反応モデリングと比較されます。このような場合、p値のみに基づく毒物学的評価にバイアスがかかり、妥当性に基づく生物学的評価が優先される可能性があります。陰性のアッセイ結果に対する信頼を確立できない場合は、強力な毒物学的評価のためにさらなるデータが必要になる可能性があります。



# Google translation/AETC Trial

response-modelling in case studies, where data do not follow textbook behavior, nor behave as expected from a toxicological point of view. In such cases, toxicological assessments based only on p-values may be biased and biological evaluations based on plausibility may be prioritized. If confidence in a negative assay outcome cannot be established, further data may be needed for a robust toxicological assessment.

## Research article

### **Carcinogenicity and chronic toxicity of acrolein in rats and mice by two-year inhalation study**

Michiharu Matsumoto, Shotaro Yamano, Hideki Senoh, Yumi Umeda, ...  
Shigetoshi Aiso

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104863

Original	Google translation
The carcinogenicity and chronic toxicity of acrolein was examined by whole body inhalation to groups of 50 F344/DuCrIj rats and 50 B6D2F1/Crlj mice of both sexes for two years. The concentration of acrolein was 0, 0.1, 0.5 or 2 ppm (v/v) for male and female rats; and 0,	アクロレインの発がん性と慢性毒性は、50 匹の F344 / DuCrIj ラットと 50 匹の B6D2F1 / Crlj マウスの両性のグループに 2 年間全身吸入することによって調べられた。アクロレインの濃度は、オスとメスのラットで 0、0.1、0.5、または 2 ppm (v / v) でした。オスとメスのマウスでは 0、0.1、0.4、1.6ppm。アクロレインの 2 年間の投与は、鼻腔に扁平上皮癌を誘発しました。これは、雄 1 匹と雌 2 匹のラットではまれな腫瘍です。雌では、2ppm に暴露した 4 匹のラットで鼻腔の横紋筋腫が観察された。マウスでは、マウス対照群

# Google translation/ AEC Trial

<p>0.1, 0.4 or 1.6 ppm for male and female mice. Two-year administration of acrolein induced the squamous cell carcinomas in nasal cavity which is rare tumor in one male and two female rats. In females, rhabdomyoma in nasal cavity was observed in four rats exposed to 2 ppm. In mice, since the survival rate of male and female of mice control group were lowered than 25% in late of the administration periods due to renal lesion and/or amyloid deposition, the mice study was terminated at 93rd week in males, and was terminated at 99th week in females. The incidences of adenomas in nasal cavity were observed in 16 females and significantly increased only in female mice. Thus, acrolein is carcinogenic in two species, i.e. rats and mice. Additionally, non-neoplastic nasal cavity lesions in rats and mice were observed.</p>	<p>のオスとメスの生存率が、腎病変および/またはアミロイド沈着のために投与期間の後半に 25%未満に低下したため、マウスの研究はオスで 93 週目に終了し、終了した。女性では 99 週目。鼻腔内の腺腫の発生率は 16 匹の雌で観察され、雌のマウスでのみ有意に増加した。したがって、アクロレインは 2 つの種、つまりラットとマウスで発がん性があります。さらに、ラットおよびマウスの非腫瘍性鼻腔病変が観察された。</p>
---	---

## Research article

**Grouping of chemicals based on the potential mechanisms of hepatotoxicity of naphthalene and structurally similar chemicals using *in***



# Google translation/AETC Trial

## **vitro testing for read-across and its validation**

Shota Nakagawa, Maiko Okamoto, Keita Yoshihara, Yuko Nukada, Osamu Morita

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104874

Original	Google translation
<p>Integrated Approaches to Testing and Assessment provides a framework to improve the reliability of read-across for chemical risk assessment of systemic toxicity without animal testing. However, the availability of only a few case studies hinders the use of this concept for regulatory purposes. Thus, we compared the biological similarity of structurally similar chemicals using <i>in vitro</i> testing to demonstrate the validity of this concept for grouping chemicals and to extract key considerations in read-across. We analyzed the hepatotoxicity of naphthalene and three chemicals structurally similar to naphthalene (2,7-naphthalenediol, 1,5-naphthalenediol, and 1-naphthol) for which 90-day repeated dose toxicity data are available. To elucidate</p>	<p>試験と評価への統合アプローチは、動物試験なしで全身毒性の化学的リスク評価のためのリードアクロスの信頼性を改善するためのフレームワークを提供します。ただし、少数のケーススタディしか利用できないため、規制目的でこの概念を使用することはできません。したがって、<i>in vitro</i> 試験を使用して、構造的に類似した化学物質の生物学的類似性を比較し、化学物質をグループ化するためのこの概念の有効性を実証し、リードアクロスの重要な考慮事項を抽出しました。ナフタレンとナフタレンに構造的に類似した3つの化学物質(2,7-ナフタレンジオール、1,5-ナフタレンジオール、1-ナフトール)の肝毒性を分析し、90日間の反復投与毒性データが入手可能です。それらの潜在的なメカニズムを解明および比較するために、ラット初代肝細胞を使用して <i>in vitro</i> マイクロアレイ分析を実施し、バイオマーカーおよび代謝活性化分析を使用して結果を検証しました。2,7-ナフタレンジオール、1,5-ナフタレンジオール、1-ナフトールは、同様の潜在的なメカニズム、すなわち、代謝活性化による酸化ストレスの誘導を持っていることを観察しました。逆に、ナフタレンは同様の毒性効果を示さなかった。既存の <i>in vivo</i> データは、この潜在的なメカニズムに基づいた化学物質のグループ化を確認しました。したがって、我々の発見は、インビトロトキシコゲノミクスおよび関連する生化学的アッセイが、生物学的類似性を比較し、リードアクロスのためのそれらのトキシコダイナミクスに基づいて化学物質をグループ化するのに有用であることを示唆している。</p>

and compare their potential mechanisms, we conducted *in vitro* microarray analysis using rat primary hepatocytes and validated the results using a biomarker and metabolic activation analysis. We observed that 2,7-naphthalenediol, 1,5-naphthalenediol, and 1-naphthol had similar potential mechanisms, namely, induction of oxidative stress by their metabolic activation. Conversely, naphthalene did not show a similar toxicity effect. The existing *in vivo* data confirmed our grouping of chemicals based on this potential mechanism. Thus, our findings suggest that *in vitro* toxicogenomics and related biochemical assays are useful for comparing biological similarities and grouping chemicals based on their toxicodynamics for read-across.

Research articleAbstract only

**Mercury in skin-care products in India and consumer exposure risks**

Supriti Pramanik, Mukesh Kumar, Asif Qureshi

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104870

# Google translation/ AETC Trial

Original	Google translation
<p>We report concentrations of mercury in skin-care products in India and the associated health risks. Mercury concentrations were 0.11 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> (median; 5th percentile–95th percentile = 0.04–0.58 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>; <math>n = 24</math>) in body lotions, 0.22 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> (0.04–0.38 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>, <math>n = 10</math>) in moisturizing lotions, 0.67 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> (0.30–1.33 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>, <math>n = 8</math>) in blemish balms, 0.16 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> (0.06–7.43 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>, <math>n = 11</math>) in bleaches, 0.13 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> (0.04–0.98 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>, <math>n = 34</math>) in skin lightning (fairness) creams manufactured within the country, and <math>9.24 \times 10^6 \mu\text{g}/\text{kg}</math> (<math>2.92 \times 10^6</math>–<math>3.17 \times 10^7 \mu\text{g}/\text{kg}</math>, <math>n = 14</math>) in imported skin lightning (fairness) creams, much higher than the 1 ppm (1 ppm = <math>10^3 \mu\text{g}/\text{kg}</math>) regulatory limit. Probabilistic human health risk assessment for adult women (age &gt; 21 y) revealed that computed hazard quotients from dermal exposure to the high-mercury fairness creams were &gt;100 in all cases. The mass of mercury entering into the society via skin-care products</p>	<p>インドのスキンケア製品中の水銀濃度とそれに関連する健康リスクを報告します。水銀濃度は、ボディローションで 0.11 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> (中央値; 5 パーセンタイル–95 パーセンタイル = 0.04–0.58 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>; <math>n = 24</math>)、保湿ローションで 0.22 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> (0.04–0.38 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>, <math>n = 10</math>) でした。、傷のある香油で 0.67 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> (0.30–1.33 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>, <math>n = 8</math>)、漂白剤で 0.16 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> (0.06–7.43 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>, <math>n = 11</math>)、0.13 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> (0.04–0.98 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> / 国内で製造されたスキンライトニング (フェアネス) クリームでは <math>\text{kg}</math>, <math>n = 34</math>)、輸入されたスキンライトニング (フェアネス) クリームでは <math>9.24 \times 10^6 \mu\text{g}/\text{kg}</math> (<math>2.92 \times 10^6</math>–<math>3.17 \times 10^7 \mu\text{g}/\text{kg}</math>, <math>n = 14</math>)、1 ppm (1 ppm = 103 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>) の規制限界よりもはるかに高い。成人女性 (21 歳以上) の確率論的ヒト健康リスク評価により、高水銀フェアネスクリームへの皮膚暴露から計算されたハザード指数はすべての場合で &gt; 100 であることが明らかになりました。スキンケア製品を介して社会に流入する水銀の量は、インドに輸入される高水銀のフェアネスクリームの量に非常に敏感です。10 トンの輸入により、毎年 29~317kg の水銀が発生する可能性があります。そのため、メーカーによるスキンケア製品の水銀含有量の分析とラベル付け、および高水銀フェアネスクリームの輸入を制限するための規制当局間の意識の向上が必要です。</p>

# Google translation/AETC Trial

is highly sensitive to the mass of high-mercury fairness creams that is imported to India; ten tonnes of import can introduce 29–317 kg of mercury every year. As such, analysis and labeling of mercury contents in skin-care products by manufacturers, and raising awareness among regulatory authorities to restrict the import of high-mercury fairness creams, is required.

Research articleAbstract only

## Classic and evolving approaches to evaluating cross reactivity of mAb and mAb-like molecules – A survey of industry 2008–2019

Timothy K. MacLachlan, Shari Price, Joy Cavagnaro, Laura Andrews, ...  
Michael W. Leach

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104872

Original	Google translation
Monoclonal antibodies (mAbs) and mAb derivatives have become mainstay pharmaceutical modalities. A critical assessment is to ascertain the specificity of these molecules prior to human clinical trials. The primary technique for determining specificity has been the immunohistochemistry (IHC)-	モノクローナル抗体(mAb)および mAb 誘導体は、主力の医薬品モダリティになっています。重要な評価は、人間の臨床試験の前にこれらの分子の特異性を確認することです。特異性を決定するための主要な手法は、免疫組織化学(IHC)ベースの「組織交差反応性」(TCR)アッセイであり、候補分子を 30 を超える組織に適用して、予期しない染色を探します。しかし、ここ数年で、ヒト膜プロテオームの 75~80%のスクリーニングを可能にする、非 IHC アレイベースのプラットフォームが登場しました。これは、IHC メソッドの実行可能な代替および/または追加を示しています。バイオテクノロジーイノベーション協会(BIO)の前臨床

# Google translation/ AETC Trial

based “Tissue Cross-Reactivity” (TCR) assay, where the candidate molecule is applied to > 30 tissues to look for unexpected staining. In the last few years, however, non-IHC array-based platforms have emerged that allow for screening 75–80% of the human membrane proteome, indicating a viable alternative and/or addition to the IHC methods. The preclinical sciences subcommittee of the Biotechnology Innovation Organization (BIO), “BioSafe”, conducted a survey of 26 BIO member companies to understand current sponsor experience with the IHC and array techniques. In the last ten years, respondents noted they have conducted more than 650 IHC TCR assays, largely on full length mAbs, with varying impacts on programs. Protein/cell arrays have been utilized by almost half of the companies and sponsors are gaining familiarity and comfort with the platform. Initial experience with recent versions of these arrays has been largely positive. While most sponsors

科学小委員会である「BioSafe」は、IHC とアレイ技術に関する現在のスポンサーの経験を理解するために 26 の BIO メンバー企業の調査を実施しました。過去 10 年間で、回答者は、プログラムにさまざまな影響を与えながら、主に全長 mAb で 650 を超える IHCTCR アッセイを実施したと述べています。タンパク質/細胞アレイは、ほぼ半数の企業で利用されており、スポンサーはプラットフォームに精通し、快適になっています。これらのアレイの最近のバージョンでの最初の経験は、おおむね前向きです。ほとんどのスポンサーは IHCTCR アッセイを排除する準備ができていませんが、これらの選択肢の経験が増えることで、TCR アッセイの有無にかかわらず他のアプローチを自信を持って選択できるようになります。

# Google translation/AETC Trial

are not prepared to eliminate the IHC TCR assay, growing experience with these alternatives allows them to confidently choose other approaches with or without TCR assays.

Research articleAbstract only

## Utilisation of parametric methods to improve percentile-based estimates for the carcinogenic potency of nitrosamines

Robert Thomas, Andrew Thresher, David J. Ponting

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104875

Original	Google translation
N-Nitrosamines have recently been the subject of intense regulatory scrutiny, including the setting of low exposure limits (18 ng/day) (European Medicines Agency (EMA), 2020). This paper evaluates different methodologies to determine statistically robust bounds on the carcinogenic potency of chemical classes, using historic TD <sub>50</sub> data (Peto et al., 1984; Thresher et al., 2019) and exemplified for N-nitrosamines. Initially, the distribution of TD <sub>50</sub> values (TD <sub>50</sub> s) for N-nitrosamines of known potency was characterised. From this, it is possible to compare	N-ニトロソアミンは最近、低い暴露限界(18 ng /日)の設定を含む厳しい規制の精査の対象となっています(欧州医薬品庁(EMA)、2020年)。この論文では、さまざまな方法論を評価して、歴史的な TD50 データ(Peto et al.、1984; Thresher et al.、2019)を使用し、N-ニトロソアミンについて例示して、化学クラスの発がん性の統計的にロバストな限界を決定します。最初に、既知の効力の N-ニトロソアミンの TD50 値(TD50)の分布が特徴づけられました。このことから、パラメトリック法とノンパラメトリック法を比較して、TD50 の分布から対象のパーセンタイルを取得することができます。これは、初期の TD50 推定値の不確実性に対してロバストであることが示されています。これらのメソッドは、さまざまな化学サブクラスに適用できます。得られた値は、N-ニトロソアミンとそのサブクラスの許容可能な摂取量を改善するのに役立つ可能性があります。



# Google translation/AETC Trial

parametric and non-parametric methods to obtain percentiles of interest from the distribution of TD <sub>50</sub> s, which are shown to be robust to uncertainty in the initial TD <sub>50</sub> estimates. These methods may then be applied to different chemical subclasses. The values obtained may be of use in refining acceptable intakes for N-nitrosamines and their subclasses.	
---	--

## Review article

### Human Biomonitoring (HBM)-I values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion

Jürgen Hölzer, Hellmuth Lilienthal, Michael Schümann

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104862

Original	Google translation
In 2016, the German Human Biomonitoring Commission (HBM-C) published a statement on its decision to develop HBM-I values for Perfluorooctanoic acid (PFOA) and Perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) (Bundesgesundheitsbl 2016, 59:1364 DOI 10.1007/s00103-016-2437-1).	2016 年、ドイツの人間バイオモニタリング委員会 (HBM-C) は、ペルフルオロオクタン酸 (PFOA) および ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) の HBM-I 値を開発する決定に関する声明を発表しました (Bundesgesundheitsbl 2016, 59:1364 DOI 10.1007 / s00103-016 -2437-1)。HBM-I 値は、HBM-C による現在の知識と評価によれば、それ以下では健康への悪影響が予想されない、ヒトの生体物質中の物質の濃度に対応し、したがって、行動の必要はありません。 PFOA および PFOS 体の負担と健康転帰との関連の証拠は、出産および妊娠、出生時の新生児の体

# Google translation/AETC Trial

<p>The HBM-I value corresponds to the concentration of a substance in a human biological material below which no adverse health effects are expected, according to current knowledge and assessment by the HBM-C, and, consequently, there is no need for action.</p> <p>Evidence for associations between PFOA- and PFOS-body burden and health outcomes was found for fertility and pregnancy, weights of newborns at birth, lipid metabolism, immunity, sex hormones and age at puberty/menarche, thyroid hormones, onset of menopause as well as uric acid metabolism. Significant contrasts were reported for human blood plasma concentrations between 1 and 10 ng PFOA/mL, and 1–15 ng PFOS/mL, respectively.</p> <p>Within the reported ranges, the HBM-C has decided to set the HBM-I-values at 2 ng PFOA/mL and 5 ng PFOS/mL blood plasma.</p> <p>The underlying pathomechanisms do not appear to be sufficiently</p>	<p>重、脂質代謝、免疫、性ホルモンおよび思春期/初潮時の年齢、甲状腺ホルモン、閉経の開始、ならびに尿酸代謝。ヒト血漿中濃度がそれぞれ 1~10 ng PFOA / mL と 1~15 ng PFOS / mL の場合、有意な対照が報告されました。</p> <p>報告された範囲内で、HBM-C は HBM-I 値を 2 ng PFOA / mL および 5ng PFOS / mL 血漿に設定することを決定しました。</p> <p>根底にある病態メカニズムは、観察された影響の明確な説明を提供するために十分に解明されていないようです。毒物学的および疫学的データの一貫性が考慮されています。入手可能なデータは、PFOA および PFOS の遺伝子毒性の明白な証拠を示していません。</p>
---	--

# Google translation/AETC Trial

clarified to provide an unambiguous explanation of the effects observed. Consistency of toxicological and epidemiological data has been considered. The available data do not indicate an unequivocal proof of a genotoxicity of PFOA and PFOS.	
---	--

## Review article

### Toxicity of boric acid, borax and other boron containing compounds: A review

Niels Hadrup, Marie Frederiksen, Anoop K. Sharma

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104873

Original	Google translation
Boron, often in the form of boric acid, is widely used as a flame retardant in insulation products, and although humans ingest boron through food, high exposure may lead to unwanted health effects. We assessed the toxicity of boric acid, borax and other forms of boron, after inhalation, dermal and oral exposure. After oral exposure, boron is absorbed over the gastrointestinal tract. Intact skin seems to pose a more effective barrier to boron than compromised skin. Boron	ホウ素は、多くの場合ホウ酸の形で、断熱製品の難燃剤として広く使用されており、人間は食品からホウ素を摂取しますが、高曝露は望ましくない健康への影響をもたらす可能性があります。吸入、皮膚および経口暴露後のホウ酸、ホウ砂および他の形態のホウ素の毒性を評価した。経口暴露後、ホウ素は胃腸管に吸収されます。無傷の皮膚は、傷ついた皮膚よりもホウ素に対してより効果的なバリアをもたらすようです。ホウ素の排泄は主に尿を介して起こるようですが、皮膚への暴露後、胆汁と胃腸の内容物にホウ素が示されています。吸入毒性データはまばらですが、ある動物実験では、ホウ酸含有量が20%のセルロースを吸入した後の胎児の体重が減少したことが示されました。ホウ酸への皮膚暴露は、場合によっては致命的であることが証明されており、毒性の影響の範囲には、皮膚への腹部および局所の影響が含まれます。ホウ酸による死亡も経口摂取後に発生しており、動物

# Google translation/AETC Trial

<p>excretion seems to mainly occur via the urine, although after skin exposure boron has been demonstrated in bile and gastrointestinal contents. Inhalation toxicity data are sparse, but one animal study showed reduced foetal weight after inhalation of cellulose that had a boric acid content of 20%. Skin exposure to boric acid has proven fatal in some cases, and the range of toxicity effects include abdominal as well as local effects on the skin. Fatalities from boric acid also have occurred after oral ingestion, and the endpoints in animals are weight loss and reproductive toxicity. Concerning genotoxicity studies, the overall picture indicates that boron-containing compounds are not genotoxic. There was no evidence of the carcinogenicity of boric acid in a 2-year study in mice.</p>	<p>のエンドポイントは体重減少と生殖毒性です。遺伝子毒性の研究に関して、全体像は、ホウ素含有化合物が遺伝子毒性ではないことを示しています。マウスでの2年間の研究では、ホウ酸の発がん性の証拠はありませんでした。</p>
--	---

## Review article

### **Draize human repeat insult patch test (HRIPT): Seven decades of pitfalls and progress**

Jordan L. Bormann, Howard I. Maibach

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104867

# Google translation/AETC Trial

Original	Google translation
Allergic contact dermatitis, a Type IV delayed hypersensitivity reaction, can result in dermatologic signs/symptoms for patients/workers. The likelihood of this phenomenon has been estimated/predicted for numerous chemicals/drugs by animal model and human patch testing protocols developed over the last century. Karl Landsteiner initiated testing with guinea pig studies; further studies based on his initial concept were in continual development. John Draize extended Landsteiner's guinea pig studies (which led to development of blood transfusions) to a human assay documenting irritant and allergic contact dermatitis potential – for drugs, chemicals, mixtures and products. We performed a literature search of major Draize derived protocols of the human repeat insult patch test (HRIPT). Our results reveal minor and major differences between protocols and lack of international	IV 型遅延型過敏反応であるアレルギー性接触皮膚炎は、患者/労働者に皮膚症状/症状を引き起こす可能性があります。この現象の可能性は、前世紀に開発された動物モデルおよび人間のパッチテストプロトコルによって、多数の化学物質/薬物について推定/予測されてきました。Karl Landsteiner は、モルモットの研究でテストを開始しました。彼の最初の概念に基づくさらなる研究は継続的に発展していた。John Draize は、Landsteiner のギニアピッグ研究(輸血の開発につながった)を、薬物、化学物質、混合物、および製品の刺激性およびアレルギー性接触皮膚炎の可能性を文書化したヒトアッセイに拡張しました。人間の繰り返しの侮辱パッチテスト(HRIPT)の主要なドレイズ派生プロトコルの文献検索を実行しました。私たちの結果は、プロトコル間のマイナーおよびメジャーの違いと国際標準化の欠如を明らかにしています。ドレイズ後の主要な説明と原則は、HRIPT の有用性を修正および改善しました。HRIPT を実行する標準的な方法がなければ、ここに要約された研究の結果を一般化することは問題があります。さらに、最も満足のいく HRIPT メソッドの作業を組み合わせた潜在的な標準化手順/プロトコルを提案します。HRIPT は、化学物質/薬物の現在の定量的リスク評価における重要なパラメーターを構成するため、このような標準化は、アレルギー性接触皮膚炎の可能性の潜在的な予測に役立つはずですが。

# Google translation/AETC Trial

<p>standardization. Key clarification and principles post-Draize modified and improved usefulness of the HRIPT. Without a standard method of performing the HRIPT, it is problematic to generalize results of studies summarized here.</p> <p>Furthermore, we suggest a potential standardization procedure/protocol combining the work of the most satisfactory HRIPT methods. As the HRIPT constitutes a key parameter in current quantitative risk assessment for chemicals/drugs, such standardization should aid potential prediction of allergic contact dermatitis potential.</p>	
--	--

## Review article

### **Human biomonitoring (HBM)-II values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion**

Michael Schümann, Hellmuth Lilienthal, Jürgen Hölzer

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104868

Original	Google translation
For evaluation of internal exposure to harmful substances, the Human Biomonitoring Commission of the German Environment	有害物質への内部曝露を評価するために、ドイツ環境庁の人間バイオモニタリング委員会(HBM 委員会)は、毒物学的に正当化された評価値(HBM-I および HBM-II)を作成します。HBM-I 値は、人間の生体物質中の化合物の濃度に対応し、それを下回ると健康



# Google translation/AETC Trial

<p>Agency (HBM Commission) develops toxicologically justified assessment values (HBM-I and HBM-II). The HBM-I value corresponds to the concentration of a compound in human biological material below which no adverse health effects are expected to occur. Consequently, no action is required when the HBM-I value is not exceeded (HBM-Commission, 1996). In 2016, the HBM Commission developed HBM-I values of 2 ng PFOA/mL and 5 ng PFOS/mL in blood serum or plasma, respectively. A detailed delineation of supporting arguments was published in April 2018 (HBM-Commission, 2018). In contrast to the HBM-I, the HBM-II value corresponds to the concentration in human biological material which, when exceeded, may lead to health impairment which is considered as relevant to exposed individuals (HBM-Commission, 1996, HBM-Commission, 2014).</p> <p><b>HBM-II values for PFOA and PFOS</b></p> <p>On September 17, 2019, the HBM Commission of the</p>	<p>への悪影響は発生しないと予想されます。したがって、HBM-I 値を超えない場合は、アクションは不要です (HBM-Commission、1996)。2016 年、HBM 委員会は、血清または血漿中でそれぞれ 2 ng PFOA / mL および 5ng PFOS / mL の HBM-I 値を開発しました。支持する議論の詳細な描写は 2018 年 4 月に発表されました (HBM-委員会、2018 年)。</p> <p>HBM-I とは対照的に、HBM-II 値は、ヒトの生物学的物質の濃度に対応し、超過すると、曝露された個人に関連すると見なされる健康障害につながる可能性があります (HBM-委員会、1996、HBM-委員会、2014)。</p> <p><b>PFOA および PFOS の HBM-II 値</b></p> <p>2019 年 9 月 17 日、ドイツ環境庁の HBM 委員会は、次の HBM-II 値を確立しました。出産可能年齢の女性: 5 ng PFOA / mL 血漿。10 ng PFOS / mL 血漿; 他のすべての集団グループ: 10 ng PFOA / mL 血漿; 20 ng PFOS / mL 血漿。</p>
--	--

# Google translation/AERC Trial

German Environment Agency established the following HBM-II values: Women at child-bearing age: 5 ng PFOA/mL blood plasma; 10 ng PFOS/mL blood plasma; All other population groups: 10 ng PFOA/mL blood plasma; 20 ng PFOS/mL blood plasma.	
--	--

## Review article

### Butylated hydroxyanisole: Carcinogenic food additive to be avoided or harmless antioxidant important to protect food supply?

Susan P. Felter, Xiaoling Zhang, Chad Thompson

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 121: Article 104887

Original	Google translation
Tumor data from rodent bioassays are used for cancer hazard classification with wide-ranging consequences. This paper presents a case study of the synthetic antioxidant butylated hydroxyanisole (BHA), which IARC classified as Group 2B ("possibly carcinogenic to humans") on the basis of forestomach tumors in rodents following chronic dietary exposure to high levels. IARC later determined that the mechanism by which BHA induces forestomach	げっ歯類のバイオアッセイからの腫瘍データは、さまざまな結果を伴うがんの危険性の分類に使用されます。この論文は、高レベルへの慢性的な食餌曝露後のげっ歯類の前胃腫瘍に基づいて、IARC がグループ 2B（「おそらくヒトに対して発がん性」）として分類した合成抗酸化剤ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）の事例研究を提示します。IARC は後に、BHA が前胃腫瘍を誘発するメカニズムは人間には関係がないと判断しました。ただし、分類は取り消されていません。BHA は IARC 分類の直接の結果としてカリフォルニア提案 65 に記載されており、発がん性物質であるという認識に駆り立てられた BHA の安全性に関して消費者の間で幅広い懸念があります。多くの規制当局が BHA の安全な曝露制限を設定していますが、IARC の分類と提案 65 のリストにより、子供向け製品や EPA の Safer Choice プログラムなどの資格を求める製品から禁止されている物質のリスト

# Google translation/ AERC Trial

tumors is not relevant to humans; however, the classification has not been revoked. BHA was listed on California Proposition 65 as a direct consequence of the IARC classification, and there is widespread concern among consumers regarding the safety of BHA driven by the perception that it is a carcinogen. While many regulatory agencies have established safe exposure limits for BHA, the IARC classification and Proposition 65 listing resulted in the addition of BHA to lists of substances banned from children's products and products seeking credentials such as EPA's Safer Choice program, as well as mandatory product labeling. Classifications have consequences that many times pre-empt the ability to conduct an exposure-based risk-based assessment., It is imperative to consider human relevance of both the endpoint and exposure conditions as fundamental to hazard identification.	に、BHA が追加されました。。分類は、暴露ベースのリスクベースの評価を実施する能力を何回も先取りするという結果をもたらします。エンドポイントと暴露条件の両方の人間との関連性をハザード特定の基本と見なすことが不可欠です。
--	--