

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 122:

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 122 (2021)

Full text access

Editorial Board

Article 104949

[Download PDF](#)

Original	Google translation

Discussion

Use of nonclinical toxicity studies to support biosimilar antibody development

Lauren Mihalcik, Vincent Chow, Monica Ramchandani, Beth Hinkle, ... Herve Lebrech

Article 104912

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation

Research article

Assessment of the toxicity and toxicokinetics of the novel potent tropomyosin receptor kinase (Trk) inhibitor LPM4870108 in rhesus monkeys

Sijin Duan, Lin Dong, Bingsi Wang, Shujuan Wei, ... Jingwei Tian

Article 104886

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
LPM4870108 is a tropomyosin receptor kinase (Trk) inhibitor that is currently under consideration for human clinical trials. We	LPM4870108 は、トロポミオシン受容体キナーゼ (Trk) 阻害剤であり、現在、ヒトの臨床試験で検討されています。アカゲザルへの経口投与 (5、10、または 20 mg / kg / 日、4 週間、4 週間の回復期間) 後の LPM4870108 の毒性およびトキシコキネティック特性

Google translation/AETC Trial

<p>characterized the toxicity and toxicokinetic properties of LPM4870108 following its oral administration to rhesus monkeys (5, 10, or 20 mg/kg/day for 4 weeks with a 4-week recovery period). No evidence of LPM4870108 toxicity was observed over this study as reflected by an absence of difference in body weight, ophthalmoscopy, urinalysis, gross, or histopathology findings. No significant differences in toxicity-related outcomes were detected when comparing LPM4870108 and control groups, and no significant treatment-related changes in food consumption, electrocardiogram results, blood pressure, hematological parameters, biochemical values, organ weight, or bone marrow parameters were observed. Treatment caused dose-dependent effects of gait disturbance, impaired balance, poor coordination, and decreased grip strength in all LPM4870108-treated animals, with these effects being attributable to excessive on-target Trk</p>	<p>を特徴づけました。体重、検眼鏡検査、尿検査、肉眼的、または組織病理学的所見に差がないことを反映して、この研究では LPM4870108 毒性の証拠は観察されませんでした。LPM4870108 と対照群を比較した場合、毒性関連の結果に有意差は検出されず、食物消費、心電図の結果、血圧、血液学的パラメーター、生化学的値、臓器重量、または骨髄パラメーターに有意な治療関連の変化は観察されませんでした。治療は、すべての LPM4870108 治療動物において、歩行障害、平衡障害、協調運動不全、および握力の低下の用量依存的影響を引き起こしました。これらの影響は、過剰な標的 Trk 受容体阻害に起因します。4 週間の回復期間の後、これらの異常な治療関連の所見はすべて完全にまたは部分的に解決しました。サル毒物動態学的研究は、LPM4870108 曝露が用量とともに増加することを明らかにした。全体として、LPM4870108 は治療を受けたサルで安全性プロファイルを示し、サルでの LPM4870108 の最高非重毒性用量 (HNSTD) は 20 mg / kg / 日であったことを示しています。</p>
--	---

Google translation/ AETC Trial

receptor inhibition. After the 4-week recovery period, all these abnormal treatment-related findings had fully or partially resolved. The toxicokinetic study of monkeys revealed that the LPM4870108 exposure increased with dose. Overall, LPM4870108 exhibited a safety profile in treated monkeys, indicating that the Highest Non-Severely Toxic Dose (HNSTD) for LPM4870108 in monkeys was 20 mg/kg/day.	
--	--

Research article

***In vitro* skin penetration of bronidox, bronopol and formaldehyde from cosmetics**

Lucía López-Sánchez, Pablo Miralles, Amparo Salvador, Matilde Merino-Sanjuán, Virginia Merino

Article 104888

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
The objective was to evaluate the influence of the formulation in the <i>in vitro</i> transdermal absorption through pig ear skin of three preservatives, bronopol, bronidox and formaldehyde as well as the absorption of formaldehyde from bronopol and dimethyloldimethyl	目的は、3つの防腐剤、ブロンポール、ブロンドックス、ホルムアルデヒドのブタの耳の皮膚を介した <i>in vitro</i> 経皮吸収、およびブロンポールとジメチロールジメチルヒダントイン (DMDM ヒダントイン) からのホルムアルデヒドの吸収における製剤の影響を評価することでした。水溶液、O/W エマルション、およびヒドロゲルを分析しました。 ブロンポールとブロンポールの吸収は、配合によって異なります。O/W エマルションは、ブロンポールの吸収がヒドロゲルからより低い一方で、ブロンポール

Google translation/AETC Trial

hydantoin (DMDM hydantoin). An aqueous solution, an O/W emulsion and a hydrogel were assayed.

Bronidox and bronopol absorption depends on the formulation. The O/W emulsion was the system that least promoted absorption of bronidox while the absorption of bronopol was lower from the hydrogel. The aqueous solution provided maximal transdermal absorption of both preservatives. Moreover, the transdermal absorption of formaldehyde released from bronopol also depends on the formulation, being the aqueous solution the system that allowed greater absorption. Transdermal absorption of formaldehyde, applied directly or released from DMDM hydantoin, is not conditioned by the excipients. The degree of transdermal absorption of all the preservatives tested is low and therefore the concentrations allowed by regulations are safely used. Nonetheless, since formaldehyde was detected in the receptor compartment after a long time exposure to

の吸収を最も促進しないシステムでした。水溶液は、両方の防腐剤の最大の経皮吸収を提供した。さらに、ブロンポールから放出されたホルムアルデヒドの経皮吸収も製剤に依存し、水溶液であるため、より多くの吸収が可能になりました。直接適用されるか、DMDM ヒダントインから放出されるホルムアルデヒドの経皮吸収は、賦形剤によって調整されません。試験したすべての防腐剤の経皮吸収度は低いいため、規制で許可されている濃度が安全に使用されます。それにもかかわらず、ブロンポールと DMDM ヒダントインに長時間さらされた後、受容体コンパートメントでホルムアルデヒドが検出されたため、ブロンポールの場合のように、これら 2 つの防腐剤の使用を制限して製品を洗い流す可能性を検討することが重要です。

Google translation/AETC Trial

bronopol and DMDM hydantoin it would be important to consider the possibility of limiting the use of these two preservatives to rinse off products as is the case of bronidox.	
--	--

Research article

Preclinical safety evaluation of nafithromycin (WCK 4873) with emphasis on liver safety in rat and dog

Manohar Nandanwar, Rajesh Chavan, Atul Kansagara, Muftedar Ahmed Patel, ... Mahesh Patel

Article 104889

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>Ketolide antibiotics are known to cause hepatic injury. Nafithromycin, a novel lactone ketolide was therefore assessed for hepatic safety through range of preclinical <i>in vitro</i> (metabolic stability, CYP inhibition/induction assays) and <i>in vivo</i> (mass balance and repeat dose toxicity) studies.</p> <p>Repeat-dose toxicity studies in rat and dog revealed that nafithromycin did not cause adverse hematological, biochemical and histopathological changes suggestive of systemic or hepatobiliary safety concern</p>	<p>ケトライド系抗生物質は肝障害を引き起こすことが知られています。したがって、新規ラクトンケトライドであるナフィトロマイシンは、さまざまな前臨床 <i>in vitro</i> (代謝安定性、CYP 阻害/誘導アッセイ) および <i>in vivo</i> (物質収支および反復投与毒性) 研究を通じて肝臓の安全性について評価されました。</p> <p>ラットとイヌでの反復投与毒性試験により、ナフィトロマイシンは、標的治療曝露より 3~8 倍高い曝露で、全身または肝胆道の安全性の懸念を示唆する血液学的、生化学的および組織病理学的有害変化を引き起こさなかったことが明らかになりました。気づいた唯一の組織学的所見は、主に肺およびリンパ器官での可逆的リン脂質症でしたが、肝臓ではなく、肝臓でのナフィトロマイシン蓄積が低いことを示しています。この観察は、肝障害に関連する肝酵素の生物学的に関連する上昇の欠如によって裏付けられました。インビトロ研究は、ナフィトロマイシンが中程度の CYP3A 媒介代謝を受けることを示した。他のケトライドとは異なり、ナフィトロマイシンとその代謝物は CYP3A アイソ</p>

Google translation/AETC Trial

at exposures 3–8 fold higher than targeted therapeutic exposures. The only histological finding noticed was reversible phospholipidosis, mainly in lung and lymphoid organs but not in liver, indicating lower nafithromycin accumulation in liver. This observation was corroborated with lack of biologically relevant elevation of hepatic enzymes linked to hepatic injury. *In vitro* studies showed that nafithromycin undergoes moderate CYP3A mediated metabolism. Unlike other ketolides, nafithromycin and its metabolites showed weak inhibition of CYP3A isoform and lacked CYP2D6 inhibition. Due to hydrophilic nature, nafithromycin in addition to hepatic clearance is also eliminated unchanged by kidneys in significant amount, thereby minimizing hepatic burden. Based on the scientifically integrated evidences such as moderate metabolism, weak CYP inhibition, lack of CYP induction, minimal accumulation in liver, nafithromycin showed promising hepatic safety

フォームの弱い阻害を示し、CYP2D6 阻害を欠いていました。親水性のため、肝クリアランスに加えてナフトロマイシンも腎臓によってかなりの量で変化せずに排除され、それによって肝負荷を最小限に抑えます。中程度の代謝、弱い CYP 阻害、CYP 誘導の欠如、肝臓での最小限の蓄積などの科学的に統合された証拠に基づいて、ナフトロマイシンは、意図されたコミュニティベースの使用に適した有望な肝臓の安全性プロファイルを示しました。

Google translation/AETC Trial

profile suitable for its intended community-based usage.	
--	--

Research article

Evaluation of the OECD QSAR toolbox automatic workflow for the prediction of the acute toxicity of organic chemicals to fathead minnow

Enrico Mombelli, Pascal Pandard

Article 104893

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Regulatory frameworks require information on acute fish toxicity to ensure environmental protection. The experimental assessment of this property relies on a substantial number of fish to be tested and it is in conflict with the current drive to replace <i>in vivo</i> testing. For this reason, alternatives to <i>in vivo</i> testing have been proposed during the past years. Among these alternatives, there are Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) that require the sole knowledge of chemical structure to yield predictions of toxicities. In this context, the OECD QSAR Toolbox is one of the leading QSAR tools for regulatory purposes that enables the prediction of fish toxicities.	規制の枠組みでは、環境保護を確保するために魚の急性毒性に関する情報が必要です。この特性の実験的評価は、テストされるかなりの数の魚に依存しており、 <i>in vivo</i> テストに取って代わる現在の推進力と矛盾しています。このため、過去数年間に <i>in vivo</i> 試験の代替案が提案されてきました。これらの選択肢の中には、毒性の予測をもたらすために化学構造の唯一の知識を必要とする定量的構造活性相関 (QSAR) があります。これに関連して、OECD QSAR Toolbox は、魚の毒性の予測を可能にする規制目的の主要な QSAR ツールの 1 つです。この作業の目的は、このツールボックスに埋め込まれている魚の急性毒性を予測するための自動ワークフローの予測信頼性に関する証拠を提供することです。ここに示した結果は、この自動化されたワークフローを支えるロジックが、ほとんどの場合、実験室間の変動に匹敵し、かなりの数の場合、実験室内の変動にも匹敵する信頼性で予測できることを示しています。さらに、OECD ツールによって提供される有毒な作用機序に関する考察は、予測を洗練し、予測の外れ値の数を減らすのに役立つことが証明されました。

Google translation/AETC Trial

<p>The aim of this work is to provide evidence about the predictive reliability of the automated workflow for predicting acute toxicity in fish which is embedded within this toolbox. The results herein presented show that the logic underpinning this automated workflow can predict with a reliability that, in the majority of cases, is comparable to inter-laboratory variability and, in a significant number of cases, is also comparable with intra-laboratory variability. Moreover, considerations on the toxic mode of action provided by the OECD tool proved to be helpful in refining predictions and reducing the number of prediction outliers.</p>	
--	--

Research article

Probabilistic pharmacokinetic modeling of airborne lead corresponding to toxicologically relevant blood lead levels in workers

Lisa M. Sweeney

Article 104894

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>The Department of Defense (DOD) commissioned the National Research Council (NRC) to assess the potential health effects associated with</p>	<p>国防総省(DOD)は、全米研究評議会(NRC)に、射撃場での鉛(Pb)へのDOD要員の曝露に関連する潜在的な健康への影響を評価するよう依頼しました。その報告書の中で、NRCは、現在の労働安全衛生局の許容暴露限界とそれが基づいている血中鉛レベ</p>

Google translation/AETC Trial

<p>exposure of DOD personnel to lead (Pb) at firing ranges. In that report, NRC concluded that the current Occupational Safety and Health Administration permissible exposure limit and the blood lead levels (BLLs) on which it was based were not sufficiently protective of worker populations covered under the general industry standard. In support of future selection of an occupational exposure limit, the relationship of airborne Pb levels to BLLs is of interest to the DOD. A subset of the BLLs identified as relevant to the management of health risks of exposed workers was selected as targets for extrapolation to equivalent airborne Pb values. The existing O'Flaherty physiologically based pharmacokinetic model for Pb in humans was modified to facilitate probabilistic predictions of DOD worker population BLLs, including 95th percentile values, based on current worker characteristics. Workplace airborne Pb 8-h time-weighted average concentrations of</p>	<p>ル(BLL)は、一般的な業界標準の対象となる労働者集団を十分に保護していないと結論付けました。職業被ばく限度の将来の選択をサポートするために、空中PbレベルとBLLの関係は国防総省にとって興味深いものです。曝露された労働者の健康リスクの管理に関連すると特定されたBLLのサブセットが、同等の空中Pb値への外挿のターゲットとして選択されました。人間のPbの既存のO'Flaherty生理学に基づく薬物動態モデルは、現在の労働者の特性に基づいて、95パーセンタイル値を含むDOD労働者集団BLLの確率的予測を容易にするために変更されました。職場の空中鉛8時間加重平均濃度1.1、4.0、6.8、または9.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ は、大多数のDOD労働者において、BLLをそれぞれ5、10、15、または20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満に維持すると予想されます。フルタイムの労働生涯の職業ばく露の下で鉛にばく露された。</p>
---	--

Google translation/AETC Trial

1.1, 4.0, 6.8, or 9.8 µg/m³ are anticipated to maintain BLLs below 5, 10, 15, or 20 µg/dl, respectively, in the vast majority of DOD workers exposed to Pb under full-time working lifetime occupational exposure.	
--	--

Research article

Disease area and mode of action as criteria to assign a default occupational exposure limit

Milica Glogovac, Caylee Paulson, Amy Lambert, Gian Christian Winkler, Ester Lovsin Barle

Article 104891

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>In the early stages of drug research and development, there are only a few or no toxicological data available for newly synthesized small molecule drug candidates (DC). Calculation of the DC's occupational exposure limit (OEL) without toxicological data is not possible. Nevertheless, an OEL is needed to indicate the level of protection required to minimize risks for laboratory researchers and technicians. For this reason, simplified guidance is required to predict possible health hazards of</p>	<p>薬剤の研究開発の初期段階では、新しく合成された小分子薬剤候補 (DC) について利用できる毒物学的データはごくわずかであるか、まったくありません。毒物学的データなしで DC の職業暴露限界 (OEL) を計算することは不可能です。それでも、実験室の研究者や技術者のリスクを最小限に抑えるために必要な保護のレベルを示すには、OEL が必要です。このため、DC の健康被害の可能性とそれに対応する安全な吸入暴露レベルを予測するには、簡略化されたガイダンスが必要です。ここでは、ノバルティスが計算した OEL を使用して 860 の原薬 (DS) を評価し、DS を疾患領域 (DA)、次にその作用機序 (MoA) でグループ化しました。評価された DS の 28% (n = 242) は OEL <10µg/ m3 であり、72% (n = 618) は OEL ≥10µg/ m3 でした。私たちの評価では、化合物固有のデータがない場合、デフォルトの OEL である 10µg/ m3 が小分子 DC の合理的に安全な曝露限界であることが確認されています。さらに、私たちの分析</p>

Google translation/ AETC Trial

DCs and their corresponding safe inhalation exposure levels. Here, we evaluated 860 drug substances (DS) with OELs calculated by Novartis and grouped the DSs by disease area (DA) and then their mode of action (MoA). 28% of the evaluated DSs ($n = 242$) had an OEL $<10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ and 72% ($n = 618$) had an OEL $\geq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Our evaluation confirms that in the absence of any compound-specific data, the default OEL of $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ is a reasonably safe exposure limit for small molecule DCs. Furthermore, our analysis suggests certain DAs and MoAs as valid criteria that may be integrated into a company's specific strategy for the assessment of data-poor compounds in order to identify DCs in an early stage of their development which require a default OEL $<10 \mu\text{g}/\text{m}^3$.	は、デフォルトの OEL $<10\mu\text{g}/\text{m}^3$ を必要とする開発の初期段階で DC を特定するために、データの少ない化合物を評価するための企業の特定の戦略に統合できる有効な基準として、特定の DA および MoA を示唆しています。 m^3 。
---	--

Research article

Harmonized 3Rs-based non-mutagenic impurity qualification study designs developed using the results of an IQ consortium survey

Mayur S. Mitra, Kaushik Datta, Richard Hutchinson, John J. Nicolette, ... Joel P. Bercu

Article 104895

[Purchase PDF](#)

Google translation/AETC Trial

Original	Google translation
<p>As per the ICH Q3A(R2) and Q3B(R2) regulatory guidelines, safety studies may be needed when an impurity in new drug substances or products is above the qualification threshold, and such qualification studies should be conducted in one nonclinical species for a duration of 14–90 days. However, the guidelines do not specify details about species selection, recommended study design, and the exact study duration that would support clinical use of a specific duration. This lack of guidance leads to ambiguity and sponsors have used various study designs to qualify impurities. In 2018, the European Medicines Agency provided a draft reflection paper encouraging the incorporation of 3Rs (Replacement, Reduction, and Refinement) principles for animal use into impurity qualification. As a response, the IQ DruSafe Impurity Working Group (WG) surveyed the IQ member companies to capture the</p>	<p>ICH Q3A(R2)および Q3B(R2) 規制ガイドラインに従い、新原薬または製品の不純物が認定しきい値を超えている場合は安全性試験が必要になる場合があります、そのような認定試験は 1 つの非臨床種で一定期間実施する必要があります。14～90 日の。ただし、ガイドラインでは、種の選択、推奨される研究デザイン、および特定の期間の臨床使用をサポートする正確な研究期間に関する詳細は指定されていません。このガイダンスの欠如はあいまいさをもたらし、スポンサーは不純物を認定するためにさまざまな研究デザインを使用してきました。2018 年に、欧州医薬品庁は、不純物の認定に動物を使用するための 3R(置換、削減、および精製)の原則を組み込むことを奨励するドラフト反射紙を提供しました。回答として、IQ DruSafe 不純物ワーキンググループ(WG)は、IQ メンバー企業を調査して、不純物認定の現在の慣行を把握し、動物実験の潜在的な削減について研究デザインを評価しました。この記事は、調査の結果と学習結果をまとめたものです。さらに、WG は調査の学習を活用し、不純物の認定に使用される動物の総数(最大 90%)を削減する 3R イニシアチブをサポートしながら、調査の目的を達成することを目的とした調和のとれた調査設計の考慮事項を提供しました。</p>

Google translation/AETC Trial

current practices for impurity qualification, and evaluate study designs for a potential reduction in animal testing. This article summarizes the results and learnings from the survey. Additionally, the WG leveraged the survey learnings and provided harmonized study design considerations aimed towards achieving the study objectives, while supporting the 3Rs initiative in reducing the total number of animals used (up to 90%) for impurity qualification.	
---	--

Research article

Metribuzin-induced non-adverse liver changes result in rodent-specific non-adverse thyroid effects via uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UDPGT, UGT) modulation

Werner Bomann, Helen Tinwell, Peter Jenkinson, Felix M. Kluxen

Article 104884

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>Metribuzin is a herbicide that inhibits photosynthesis and has been used for over 40 years. Its main target organ is the liver and to some extent the kidney in rats, dogs, and rabbits.</p> <p>Metribuzin shows a specific thyroxine (T4) profile in rat</p>	<p>メトリブジンは光合成を阻害する除草剤で、40 年以上使用されています。その主な標的器官は、ラット、イヌ、ウサギの肝臓とある程度の腎臓です。</p> <p>メトリブジンは、ラットの研究で特定のチロキシン (T4) プロファイルを示し、T4 は低用量で増加し、T4 は高用量で減少します。T4 の減少のみが、甲状腺の組織病理学的変化および肝臓と甲状腺の体重変化とともに起こります。</p>

Google translation/AETC Trial

<p>studies with T4 increases at low doses and T4 decreases at higher doses. Only the T4 decreases occur together with histopathological changes in the thyroid and weight changes of liver and thyroid. A set of experiments was conducted to investigate metribuzin's endocrine disruptor potential according to European guidance and regulations.</p> <p>The results indicate that a liver enzyme modulation, i.e. of the uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UDPGT, UGT), is most likely responsible for both increased and decreased plasma thyroxine level and for thyroid histopathological observations. Animals with high T4 levels show low UGT activity, while animals with low T4 levels show high UGT activity. A causal relationship was inferred, since other potentially human-relevant mode of action (MOA) pathways were excluded in dedicated studies, i.e. inhibition of deiodinases (DIO), inhibition of thyroid peroxidase (TPO) or of the sodium importer system</p>	<p>ヨーロッパのガイダンスと規制に従って、メトリブジンの内分泌かく乱物質の可能性を調査するために一連の実験が行われました。</p> <p>結果は、肝酵素調節、すなわちウリジン 5'-ジホスホグルクロノシルトランスフェラーゼ (UDPGT、UGT) の調節が、血漿サイロキシンレベルの増加と減少の両方、および甲状腺の組織病理学的観察の原因である可能性が最も高いことを示しています。T4 レベルが高い動物は UGT 活性が低く、T4 レベルが低い動物は UGT 活性が高くなります。他の潜在的にヒトに関連する作用機序 (MOA) 経路、すなわちデヨージナーゼ (DIO) の阻害、甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) またはナトリウム輸入システム (NIS) の阻害が除外されたため、因果関係が推測されました。この肝臓代謝関連 MOA は、ヒトとラットの甲状腺ホメオスタシスの種差のため、さらに重要なことに、メトリブジンがラットの UGT 活性に影響を与えるが、ヒト肝細胞には影響を与えないことを示す実験データに基づいて、ヒトのハザード評価には関連しないと考えられます。さらに、組織病理学的変化がない場合に、ラットの T4 レベルの上昇が有害であると見なされ、したがってヒトの適切なハザードモデルとして使用されるべきかどうかについて議論します。</p> <p>エビデンスの重みのアプローチに基づいて、メトリブジンは甲状腺モダリティに関して内分泌かく乱物質として分類されるべきではありません。</p>
--	---

Google translation/ AETC Trial

(NIS). This liver metabolism-associated MOA is considered not relevant for human hazard assessment, due to species differences in thyroid homeostasis between humans and rats and, more importantly, based on experimental data showing that metribuzin affects UGT activity in rat but not in human hepatocytes. Further, we discuss whether or not *increased* T4 levels in the rat, in the absence of histopathological changes, should be considered as adverse and therefore used as an appropriate hazard model for humans. Based on a weight of evidence approach, metribuzin should not be classified as an endocrine disruptor with regard to the thyroid modality.

Research article

Purification of Bhallathaka (*Semecarpus anacardium* L.f.) enhanced anti-cancer activity

Sulaiman C. T, Deepak M, Praveen T. K, Lijini K. R, ... Indira Balachandran

Article 104898

[Purchase PDF](#)

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

Google translation/ AETC Trial

<p><i>Semecarpus anacardium</i> L. F. commonly known as Bhallathaka, is an important Ayurvedic medicinal plant of the family Anacardiaceae. Mature fruit of this plant is used as an Ayurvedic drug for treating various ailments including cancer. The drug has been reported to cause irritation, blisters, toxicity and contact dermatitis if used in raw form. In Ayurvedic texts, various methods have been described for purification process of Bhallathaka in order to minimize the toxic effects as well as to potentiate the drug. This study was carried out to evaluate chemical profiles and anti-cancer activity of raw and purified samples of Bhallathaka. Chemical characterization was done by Liquid chromatography mass spectroscopic (LC/MS) analysis and anticancer activity was evaluated using Ehrlich Ascites Carcinoma (EAC) model in mice with 5-fluorouracil as standard. The result indicated that purification of Bhallathaka imparted chemical changes to certain active compounds and</p>	<p>一般に Bhallathaka として知られている <i>Semecarpus anacardium</i> L. F. は、ウルシ科の重要なアーユルヴェーダ薬用植物です。この植物の成熟した果実は、癌を含むさまざまな病気を治療するためのアーユルヴェーダ薬として使用されます。この薬は、生の形で使用すると、刺激、水疱、毒性、接触性皮膚炎を引き起こすことが報告されています。アーユルヴェーダのテキストでは、毒性の影響を最小限に抑え、薬物を強化するために、バラタカの精製プロセスについてさまざまな方法が説明されています。この研究は、バラタカの生サンプルと精製サンプルの化学的プロファイルと抗がん活性を評価するために実施されました。化学的特性評価は液体クロマトグラフィー質量分析 (LC / MS) 分析によって行われ、抗癌活性は、標準として 5-フルオロウラシルを使用したマウスでエーリッヒ腹水癌 (EAC) モデルを使用して評価されました。結果は、バラタカの精製が特定の活性化合物に化学変化を与え、生のサンプルと比較した場合にその抗癌活性を増強したことを示した。本研究は、従来の精製プロセスが漢方薬の化学的および薬理的プロファイルに影響を与える可能性があり、したがってその安全性と有効性を高めるのに有益であると結論付けました。</p>
---	--

Google translation/AETC Trial

enhanced its anti-cancer activity when compared to raw sample. The present study concluded that traditional purification process can impact the chemical and pharmacological profile of herbal drugs and thus beneficial in increasing its safety and efficacy.

Research article

How sensitive does chemical characterization of medical devices need to be? Calibration of analytical evaluation thresholds with the carcinogenic potency database

Todd A. Kennedy, Mark J. Spinti

Article 104899

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Chemical characterization is a component of the safety evaluation of medical devices. An analytical evaluation threshold (AET) is recommended to calculate the required analytical sensitivity. There is a lack of consensus whether to use 1.5 or 120 $\mu\text{g}/\text{day}$ in calculating the AET with the lower value often requiring sensitivities beyond analytical capabilities. The Carcinogenic Potency Database (CPDB) was reviewed to compare risks	化学的特性評価は、医療機器の安全性評価のコンポーネントです。必要な分析感度を計算するには、分析評価しきい値(AET)をお勧めします。AETの計算に1.5または120 $\mu\text{g}/\text{day}$ を使用するかどうかについてのコンセンサスが不足しており、低い値では分析能力を超える感度が必要になることがよくあります。発がん性データベース(CPDB)をレビューして、いずれかの値を使用してAETを計算することに関連するリスクを比較しました。CPDB内の非懸念コホート(非COC)物質のTD50を使用して、 10^{-5} の過剰ながんリスクへの線量を推定し、総線量を計算しました。次に、1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ または120 $\mu\text{g}/\text{day}$ を使用して計算されたAETを使用してこのリスクを超える非COC物質の数を比較しました。評価された199物質のうち、1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ で計算されたAETで過剰リスクを示したのは2つだけであり、120 $\mu\text{g}/\text{day}$ でさらに7つだけでした。さらに、

Google translation/AETC Trial

<p>associated with using either value to calculate an AET. The TD50s for non-Cohort of Concern (non-COC) substances in the CPDB were used to extrapolate the doses to an excess cancer risk of 10^{-5} and calculate the total doses. The number of non-COC substances that would exceed this risk using an AET calculated using $1.5 \mu\text{g/day}$ or $120 \mu\text{g/day}$ were then compared. From the 199 substances evaluated, only two posed an excess risk at an AET calculated with $1.5 \mu\text{g/day}$ and only seven more with $120 \mu\text{g/day}$. Furthermore, over 95 percent of non-COC substances would not pose an excess cancer risk using an AET calculated with $120 \mu\text{g/day}$. Based on our evaluation, an AET based on $120 \mu\text{g/day}$ is protective and practical for chemical characterization of short and long-term medical devices.</p>	<p>非 COC 物質の 95%以上は、$120 \mu\text{g/day}$で計算された AET を使用して過剰な癌リスクをもたらすことはありません。私たちの評価に基づくと、$120 \mu\text{g/day}$をベースにした AET は、短期および長期の医療機器の化学的特性評価に保護的かつ実用的です。</p>
--	---

Research article

Extended One-Generation Reproductive Toxicity (EOGRT) study of benzoic acid in Sprague Dawley rats

Duncan Turnbull, Maia M. Jack, Pragati S. Coder, Catherine A. Picut, Joseph V. Rodricks

Google translation/AETC Trial

Article 104897

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>Benzoic acid (BA) was administered in the diet to male and female Sprague Dawley Crl:CD(SD) rats in an OECD Test Guideline 443 Extended One-Generation Reproductive Toxicity (EOGRT) study to test for effects that may occur as a result of pre- and postnatal exposure. The study included cohorts of F₁ offspring to evaluate potential effects of benzoic acid on reproduction, the developing immune system, and the developing neurological system with the inclusion of learning and memory assessments. Benzoic acid was incorporated in the diet at concentrations of 0, 7,500, 11,500, and 15,000 mg/kg diet (ppm). These concentrations were selected based on the results of preliminary studies, and, based on average food consumption, were intended to supply BA doses of approximately 0, 500, 750, and 1000 mg/kg bw/day. To avoid exceeding these target</p>	<p>安息香酸(BA)は、OECD テストガイドライン 443 拡張一代生殖毒性(EOGRT)試験で、オスとメスの Sprague Dawley Crl:CD(SD)ラットに食餌で投与され、出生前および出生後の曝露。この研究には、安息香酸が生殖、免疫系の発達、神経系の発達に及ぼす潜在的な影響を評価するための F1 子孫のコホートが含まれ、学習と記憶の評価が含まれていました。安息香酸は、0、7,500、11,500、および 15,000 mg / kg 食餌(ppm)の濃度で食餌に組み込まれました。これらの濃度は、予備研究の結果に基づいて選択され、平均食物消費量に基づいて、約 0、500、750、および 1000 mg / kg 体重/日の BA 用量を供給することを目的としていました。これらの目標用量レベルを超えないようにするために、食事濃度を調整して(過去の対照体重および食物消費データに基づいて)、単位体重あたりの食物摂取量が女性による乳生産(妊娠と授乳)と急速な子の成長(離乳後)をサポートするために増加しました。</p> <p>親(F0)世代では、生存、臨床観察、臓器重量、病理学、血液学、血清化学、尿検査、および胆汁酸は BA 投与の影響を受けませんでした。生殖パラメータも BA 投与の影響を受けませんでした。</p> <p>F1 世代では、生存、成長および発達のランドマーク、臓器重量、病理学、免疫毒性評価、および神経毒性と、聴覚驚愕反応、運動活動、学習および記憶評価などの神経行動学的パラメーターは、臨床病理学(血液学)と同様に BA 投与の影響を受けませんでした。、血清化学、尿検査、胆汁酸および甲状腺ホルモン)および生殖能力。同様に、F2 世代では有害作用や全身毒性は観察されませんでした。</p>

Google translation/ AETC Trial

<p>dose levels, the dietary concentrations were adjusted (based on historical control body weight and food consumption data) to maintain the target mg/kg bw/day dose levels during those life periods when food intake per unit of body weight was increased to support milk production by females (gestation and lactation) and rapid pup growth (post-weaning).</p> <p>In the parental (F_0) generation, survival, clinical observations, organ weights, pathology, hematology, serum chemistry, urinalysis, and bile acids were unaffected by BA administration. Reproductive parameters were also unaffected by BA administration.</p> <p>In the F_1 generation, survival, growth and developmental landmarks, organ weights, pathology, immunotoxicity assessment, and neurotoxicity and neurobehavioral parameters such as auditory startle response, locomotor activity, learning and memory assessments were unaffected by BA administration, as were</p>	<p>全体として、約 1000 mg / kg 体重/日の投与量を提供する最高の食事濃度(15,000 ppm)は、この EOGRT 試験における安息香酸の NOAEL でした。</p>
--	---

Google translation/AETC Trial

clinical pathology (hematology, serum chemistry, urinalysis, bile acids and thyroid hormones) and reproductive performance. Similarly, no adverse effects or systemic toxicity were observed in the F ₂ generation. Overall, the highest dietary concentration (15,000 ppm), providing a dosage of approximately 1000 mg/kg bw/day, was the NOAEL for benzoic acid in this EOGRT study.	
--	--

Research article

Derivation of Biomonitoring Equivalents for aluminium for the interpretation of population-level biomonitoring data

Devika Poddalgoda, Sean M. Hays, Chris Kirman, Natasha Chander, Andy Nong
Article 104913

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Aluminium is widely used in many consumer products, however the primary source of aluminium exposure to the Canadian general population is through food. Aluminium can cause neurotoxicity and reproductive toxicity at elevated exposure levels. Health-based exposure guidance values have been	アルミニウムは多くの消費者製品で広く使用されていますが、カナダの一般住民へのアルミニウム曝露の主な原因は食品です。アルミニウムは、高い暴露レベルで神経毒性と生殖毒性を引き起こす可能性があります。健康に基づく曝露ガイダンス値は、有害物質疾病登録局(ATSDR)による最小リスクレベル(MRL)、合同 FAO / WHO による州の許容週摂取量(PTWI)を含む、アルミニウムへの経口曝露について確立されています。食品添加物に関する専門家委員会(JECFA)および欧州食品安全機関(EFSA)による許容週摂取量(TWI)。血中および尿中のアルミニウム

Google translation/AETC Trial

<p>established for oral exposure to aluminium, including a Minimal Risk Level (MRL) by the Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), a Provincial Tolerable Weekly Intake (PTWI) by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) and a Tolerable Weekly Intake (TWI) by the European Food Safety Authority (EFSA). Aluminium concentration in blood and urine can be used as a tool for exposure characterization in a population. A pharmacokinetic (PK) model was developed based on human dosing data to derive blood Biomonitoring Equivalents (BEs), whereas a mass balance approach was used to derive urine BEs for the above guidance values. The BEs for blood for daily intake consistent with the MRL, PTWI and TWI were 18, 16 and 8 $\mu\text{g/L}$, respectively. BEs for urine for the same guidance values were 137, 123 and 57 $\mu\text{g/L}$, respectively. The derived BEs may be useful in interpreting population-level biomonitoring data in a health risk context</p>	<p>濃度は、集団の曝露特性評価のツールとして使用できます。薬物動態(PK)モデルは、血液バイオモニタリング同等物(BE)を導出するために人間の投薬データに基づいて開発されましたが、上記のガイダンス値の尿 BE を導出するために物質収支アプローチが使用されました。MRL、PTWI、TWI と一致する 1 日摂取量の血液の BE は、それぞれ 18、16、8 $\mu\text{g/L}$ でした。同じガイダンス値での尿の BE は、それぞれ 137、123、57 $\mu\text{g/L}$ でした。導出された BE は、健康リスクのコンテキストで人口レベルのバイオモニタリングデータを解釈し、それによって人間の健康リスク評価とリスク管理のために物質をスクリーニングして優先順位を付けるのに役立つ可能性があります。</p>
---	---

and thereby screening and prioritizing substances for human health risk assessment and risk management.

Research article

Safety evaluation of recycling process used to produce recycled pulp for adult paper diapers

Satoko Ishii, Asako Fukushima, Ritsuko Katagiri, Mayumi Sakunaga, ... Shigeo Imai

Article 104909

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>Eight contaminants were used to perform a surrogate contamination test to evaluate safety of the process for producing recycled pulp for adult paper diapers. We performed a safety evaluation of the recycling process for producing recycled pulp following the European Food Safety Authority safety assessment for polyethylene terephthalate (PET) bottles using recycled PET. We also compared the first tier safety limit established on the basis of TTC (C_{limit}) in the pulp that contained recycled pulp with residual contaminant concentrations (C_{res}). If $C_{limit} > C_{res}$, there is no concern</p>	<p>成人用紙おむつ用の再生パルプを製造するプロセスの安全性を評価するために、8つの汚染物質を使用して代理汚染試験を実施しました。リサイクルPETを使用したポリエチレンテレフタレート(PET)ボトルの欧州食品安全局の安全性評価に続いて、リサイクルパルプを製造するためのリサイクルプロセスの安全性評価を実施しました。また、リサイクルパルプを含むパルプのTTC(C_{limit})に基づいて設定された第1層の安全限界と、残留汚染物質濃度(C_{res})を比較しました。$C_{limit} > C_{res}$の場合、リサイクルプロセスの安全性に関する懸念はありません。寝たきりの高齢者が1日あたり10%の再生パルプを含むパルプで製造された4つの成人用紙おむつを使用するシナリオを使用して、$0.15\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$の人間の曝露しきい値に基づいて、$C_{limit}$は$0.46\text{ mg / kg-pulp}$であると決定されました。$C_{res}$は、使用済みパルプの初期濃度($0.17\text{ mg / kg-pulp}$)から導き出され、除染率は代理汚染試験から得られました。8つの汚染物質のC_{res}は$0.0017\sim 0.10\text{ mg / kg-pulp}$であり、これらはすべて$C_{limit}$の$0.46\text{ mg / kg-pulp}$を下回っていました。これらの結果は、成人用紙おむつ用の再生パ</p>

Google translation/AETC Trial

regarding safety of the recycling process. C_{limit} was determined to be 0.46 mg/kg-pulp based on the human exposure threshold of 0.15 µg/person/day using the scenario in which a bedridden senior citizen uses four adult paper diapers manufactured with pulp containing 10% recycled pulp per day. C_{res} was derived from the initial concentration in used pulp (0.17 mg/kg-pulp), and decontamination rate was obtained from the surrogate contamination test. The C_{res} of the eight contaminants were between 0.0017 and 0.10 mg/kg-pulp, which were all below the C_{limit} of 0.46 mg/kg-pulp. These results indicated there was no safety problem regarding this process for producing recycled pulp for adult paper diapers.	ルプを製造するためのこのプロセスに関して安全性の問題がないことを示した。
---	--------------------------------------

Research article

Twenty six-week repeat dose oral rat toxicity study of cizolirtine, a substance-P and calcitonin gene-related peptide release modulator

Antonio Guzmán, Gregorio Encina, Antonio R. Fernández de Henestrosa, Cristina Vila, ... Ana-Paz Marín

Article 104916

[Purchase PDF](#)

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

Google translation/AETC Trial

<p>Cizolirtine, a substance-P and calcitonin gene-related peptide release modulator developed for the treatment of pain and urinary incontinence, was orally administered for 26-weeks to rats at dosages of 20, 60 and 200 mg/kg/day. Clinical signs were limited to post-dosing salivation and brown staining on head and muzzle. There were slight decreases in bodyweight gain and slight increases in water consumption among cizolirtine-treated animals. Slight increases in plasma alkaline phosphatase activity, and cholesterol and phospholipid concentrations were observed in mid- and/or high-dose animals. Low urinary volume, pH and sodium and potassium outputs were observed after 12-weeks, and low urinary pH, low sodium and high potassium outputs at end of treatment. Increased relative (to bodyweight) liver weight was observed in high-dose animals. Treated males and high-dose females showed a dose-related increase in the incidence and severity of periacinar hepatocytic</p>	<p>疼痛および尿失禁の治療のために開発されたサブスタンス P およびカルシトニン遺伝子関連ペプチド放出モジュレーターであるシゾリルチンを、20、60 および 200mg / kg / 日の投与量でラットに 26 週間経口投与した。臨床症状は、投与後の唾液分泌と頭と銃口の茶色の染みに限定されていました。シゾリルチンで治療した動物では、体重増加がわずかに減少し、水分消費量がわずかに増加しました。血漿アルカリホスファターゼ活性のわずかな増加、およびコレステロールとリン脂質の濃度が中用量および/または高用量の動物で観察された。12 週間後には、尿量、pH、ナトリウムとカリウムの排出量が少なく、治療終了時に尿の pH が低く、ナトリウムとカリウムの排出量が多いことが観察されました。高用量動物で(体重に対する)相対肝臓重量の増加が観察された。治療を受けた雄と高用量の雌は、肝細胞周囲の肥大と帯状/肝細胞周囲の脂肪空胞化の発生率と重症度の用量に関連した増加を示した。肝明細胞病巣の発生率の増加は、すべてのシゾリルチンで治療された男性グループで観察され、程度は低いが、治療された女性で観察された。治療を受けた女性の卵巣は、黄体の欠如と、時には濾胞性嚢胞の発生率の用量依存的な増加を示した。20 および 60mg / kg / 日の投与量は、それぞれ男性および女性の無毒性量と見なされました。</p>
--	---

Google translation/AETC Trial

hypertrophy and midzonal/periacinar hepatocytic fat vacuolization. Increased incidences of hepatic clear cell foci were observed in all cizolirtine-treated male groups and, to a lesser extent, in treated females. Ovaries of treated females showed a dose-dependent increased incidence of absent corpora lutea and, occasionally, follicular cysts. The dosages of 20 and 60 mg/kg/day were considered as the No-Observed-Adverse-Effect Levels for males and females, respectively.	
---	--

Research article

Initial hazard assessment of ethyl(dimethyl)(tetradecyl)ammonium ethyl sulfate: Genotoxicity tests and combined repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening in rats

Mariko Matsumoto, Masao Takano, Michihito Takabe, Noriko Yamaguchi, ...
Akihiko Hirose

Article 104914

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Ethyl(dimethyl)(tetradecyl)ammonium ethyl sulfate, used in laundry detergents, shampoos, and body soaps, is classified by the Japanese Chemical Substances Control Law as a priority assessment chemical	洗濯洗剤、シャンプー、ボディソープに使用されるエチル(ジメチル)(テトラデシル)アンモニウムエチルサルフェートは、日本の化学物質管理法により、環境影響の優先評価化学物質として分類されています。しかし、人間の健康に対する毒性デ

Google translation/AETC Trial

substance for environmental effects. However, its toxicity data for human health are insufficient. This study evaluated this chemical under the Safety Examination of Existing Chemicals and Safety Programmes of the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). The MHLW conducted bacterial reverse mutation (Ames test), *in vitro* chromosomal aberration, and combined repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening tests. We performed a screening assessment of ethyl(dimethyl)(tetradecyl)ammonium ethyl sulfate for human health. The chemical showed a negative reaction in the Ames test and a positive reaction in the *in vitro* chromosomal aberration test with metabolic activation in rats. The combined repeated-dose and reproductive/developmental toxicity screening test showed significantly decreased food consumption at 50 mg/kg body weight/day, but no reproductive and developmental toxicity was observed. The no-observed-effect level of 15 mg/kg/day was obtained as a screening value. Therefore, this chemical was classified as hazard class 3, with a derived-no-effect level of 0.025 mg/kg/day. The results of this study will be useful for risk

一タは不十分です。この研究では、厚生労働省(MHLW)の既存の化学物質の安全性試験と安全プログラムの下でこの化学物質を評価しました。厚生労働省は、細菌の逆突然変異(エームス試験)、*in vitro* 染色体異常、および反復投与と生殖/発生毒性スクリーニング試験の組み合わせを実施した。人間の健康のためにエチル(ジメチル)(テトラデシル)アンモニウムエチルサルフェートのスクリーニング評価を行いました。この化学物質は、ラットの代謝活性化を伴うエームス試験で陰性反応を示し、*in vitro* 染色体異常試験で陽性反応を示した。反復投与と生殖/発生毒性のスクリーニング試験の組み合わせは、50 mg / kg 体重/日で食物消費量の有意な減少を示したが、生殖および発生毒性は観察されなかった。スクリーニング値として無毒性量 15mg / kg / 日が得られた。したがって、この化学物質は危険有害性クラス 3 に分類され、影響なしのレベルは 0.025 mg / kg / 日でした。この研究の結果は、構造的に類似したアルキル第四級アンモニウム界面活性剤のグループのリスク評価に役立ちます。

Google translation/AETC Trial

assessment of groups of structurally similar alkyl quaternary ammonium surfactants.

Research article

Experimental study for the establishment of a chemotherapy-induced ovarian insufficiency model in rats by using cyclophosphamide combined with busulfan

Dongyuan Tang, Xiushan Feng, Li Ling, Wenqian Zhang, ... Zhengai Xiong

Article 104915

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>With an improvement in the survival rate of cancer patients, chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency (POI) is increasingly affecting the quality of life of female patients. Currently, there are many relevant studies using mice as an animal model. However, a large coefficient of variation for weight in mice is not appropriate for endocrine-related studies, compared with rats; therefore, it is necessary to identify an appropriate experimental model in rats. In this study, cyclophosphamide combined with busulfan was used to establish an animal model. We compared several common modeling methods</p>	<p>癌患者の生存率の改善に伴い、化学療法によって誘発される早発卵巣不全 (POI) は、女性患者の生活の質にますます影響を及ぼしています。現在、動物モデルとしてマウスを使用した多くの関連する研究があります。ただし、マウスの体重の大きな変動係数は、ラットと比較して、内分泌関連の研究には適していません。したがって、ラットにおける適切な実験モデルを特定する必要があります。この研究では、ブスルファンと組み合わせたシクロホスファミドを使用して動物モデルを確立しました。化学療法薬、シスプラチン、シクロホスファミド、4-ビニルシクロヘキセンジエポキシド (VCD) を使用したいくつかの一般的なモデリング方法を比較し、一般的な分析により、副作用の少ないラットで POI モデルを確立するのにシクロホスファミドとブスルファンの組み合わせがより効果的であることがわかりました。体調、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、子宮、卵巣の病理学的組織切片、血清ホルモンレベル、卵胞数。したがって、その後の研究のためのより信頼性の高いモデルの基礎を提供します。</p>

Google translation/AETC Trial

using chemotherapeutic drugs, cisplatin, cyclophosphamide, and 4-vinylcyclohexene diepoxide (VCD), and we found that the combination of cyclophosphamide and busulfan was more effective in establishing a POI model in rats with few side effects by analyzing general physical conditions, pathological tissue sections of heart, liver, lung, spleen, kidney, uterus, and ovary, serum hormone levels, and follicle counts; thus, providing a more reliable model basis for subsequent studies.	
--	--

Research article

Nicotine dosimetry and stability in cambridge filter PADs (CFPs) following different smoking regime protocols and storage conditions

Pietro Zuccarello, Sonja Rust, Massimo Caruso, Rosalia Emma, ... Margherita Ferrante

Article 104917

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Despite the growing numbers of studies on cigarettes and electronic nicotine delivery products (ENDs), no standard assessment of nicotine stability in various matrix post exposure is currently	紙巻たばこおよび電子ニコチンデリバリー製品 (END)に関する研究の数が増えているにもかかわらず、現在、さまざまなマトリックス曝露後のニコチン安定性の標準的な評価は利用できません。本研究の目的は、ニコチンの力価を保証するために、化学分析の前にケンブリッジフィルターパッド(CFP)を保管するための最適な標準条件を評価することでした。さらに、さ

Google translation/AETC Trial

<p>available. The aim of the present study was to evaluate the optimal standard condition to store Cambridge Filter Pads (CFPs) before chemical analysis in order to guarantee the titer of nicotine. We further performed data normalization according to different smoking or vaping runs. Smoke and vapor generated respectively by a reference tobacco cigarette (1R6F) and ENDS under different exposure regimes (ISO, HCI and CRM81) were collected on CFPs as total particulate matter (TPM) and subsequently analyzed for nicotine content. For each exposure, some CFPs were analyzed at time zero, whereas the others were stored under different conditions for nicotine assessment after 30 days. Principal Component Analysis (PCA) showed the best correlation between nicotine on CFPs and TPM for normalization. This study suggests that different exposure regimes and products can affect the preservation of nicotine titer on CFPs while samples</p>	<p>さまざまな喫煙または蒸気を吸う実行に従ってデータの正規化を実行しました。参照タバコタバコ(1R6F)と異なる曝露レジーム(ISO、HCI、CRM81)の下でENDによってそれぞれ生成された煙と蒸気は、総粒子状物質(TPM)としてCFPで収集され、その後ニコチン含有量について分析されました。各曝露について、一部のCFPは時間ゼロで分析されましたが、他のCFPは、30日後にニコチン評価のために異なる条件下で保管されました。主成分分析(PCA)は、CFP上のニコチンと正規化のためのTPMとの間に最良の相関関係があることを示しました。この研究は、異なる曝露レジームと製品がCFPでのニコチン力価の保存に影響を与える可能性がある一方で、-80° Cでのサンプル保存がニコチンの損失を防ぐ可能性があることを示唆しています。最後に、規制の目的で、TPMによるニコチンの正規化を強くお勧めします。</p>
---	--

Google translation/ AETC Trial

storage at -80°C may prevent the loss of nicotine. Finally, normalization of nicotine with TPM is strongly recommended for regulatory purpose.

Research article

Effect of chain length and branching on the *in vitro* metabolism of a series of parabens in human liver S9, human skin S9, and human plasma

Cindy Obringer, Shengde Wu, John Troutman, Michael Karb, Cathy Lester

Article 104918

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Parabens are antimicrobial compounds used as preservatives in cosmetics, foods, and pharmaceuticals. Paraben exposure occurs through a variety of routes including dermal absorption, ingestion, and inhalation. Ester bond hydrolysis has been shown to be the predominant biotransformation for this chemical class. Here we evaluated a series of parabens of increasing alkyl chain length and branching in addition to the aryl side chain of phenyl paraben (PhP). We evaluated the parabens under full Michaelis-Menten (MM) parameters to obtain intrinsic	パラベンは、化粧品、食品、医薬品の防腐剤として使用される抗菌性化合物です。パラベン曝露は、皮膚吸収、経口摂取、吸入などのさまざまな経路で発生します。エステル結合の加水分解は、この化学クラスの主要な生体内変化であることが示されています。ここでは、フェニルパラベン(PhP)のアリール側鎖に加えて、アルキル鎖の長さが長くなり、分岐する一連のパラベンを評価しました。完全なミカエリスメンテン(MM)パラメーターの下でパラベンを評価して、固有のクリアランス値を取得し、ヒトの肝臓と皮膚の間で異なる傾向を見つけました。これは、それぞれ、これらのマトリックスの主要なエステラーゼ酵素と関連しています。カルボキシルエステラーゼ 1 (CES1) が主なエステラーゼ酵素である肝臓では、短鎖パラベンがより容易に代謝され、一方、カルボキシルエステラーゼ 2 (CES2) が主なエステラーゼ酵素である皮膚では、長鎖パラベンがより容易に代謝された。アルキル鎖の分岐は、直鎖化合物の加水分解速度に比べて加水分解速度を低下させましたが、PhP の場合のようにフェニル基を追加すると、加水分解の増加が見られ、皮膚で観察された最高の加水分解速度が得られまし

Google translation/AETC Trial

clearance values and found different trends between human liver and skin, which correlate with the predominant esterase enzymes in those matrices, respectively. In liver, where carboxylesterase 1 (CES1) is the predominant esterase enzyme, the shorter chain parabens were more readily metabolized, while in skin, where carboxylesterase 2 (CES2) is the predominant esterase enzyme, the longer chain parabens were more readily metabolized. Alkyl chain branching reduced the hydrolysis rates relative to those for the straight chain compounds, while the addition of a phenyl group, as in PhP, showed an increase in hydrolysis, producing the highest observed hydrolysis rate for skin. These data summarize the structure-metabolism relationship for a series of parabens and contribute to the safety assessment of this class of compounds.	た。これらのデータは、一連のパラベンの構造と代謝の関係を要約し、このクラスの化合物の安全性評価に貢献しています。
---	--

Research article

Analysis of variability in the rabbit skin irritation assay

John P. Rooney, Neepa Y. Choksi, Patricia Ceger, Amber B. Daniel, ... Nicole

Google translation/AETC Trial

Kleinstreuer

Article 104920

[Download PDF](#)

Original	Google translation

Research article

Qualitative analysis of actual Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) datasets for Data Domains: Proposition from Japan Pharmaceutical Manufacturers Association SEND Taskforce Team on standardization of nonclinical data

Gen Sato, Izumi Matsumoto, Mayumi Watanabe, Toshiko Kinomoto, ... Kazuto Watanabe

Article 104919

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
The Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) has been adopted by the US FDA, which has required pharmaceutical companies who are developing new drugs for the US market to implement SEND. The Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) SEND Taskforce Team responded to this situation by starting a project to better understand the contents of SEND datasets. The project focused on domains generally included in the SEND domains for single-	非臨床データ交換基準 (SEND) は、米国 FDA によって採用されており、米国市場向けの新薬を開発している製薬会社は SEND を実装する必要があります。日本製薬工業協会 (JPMA) の SEND タスクフォースチームは、SEND データセットの内容をよりよく理解するためのプロジェクトを開始することで、この状況に対応しました。このプロジェクトは、単回および反復投与の一般毒性学研究のために SEND ドメインに一般的に含まれるドメインに焦点を当て、どのような種類の情報がどのドメインにどのように入力されるかを調査しました。結果の定性分析は、個々の変数が入力されたかどうか、および変数がどのように入力されたかに基づいて変動が存在することを示しました。タスクフォースチームは、SEND データセットだけでなく、調査プロトコルや最終調査レポートの説明のばらつきを減らすことを推奨しています。このような変動を減らすことで、強力で検索性が向上した高品質のデータセットが得られ、蓄積された SEND データセットの価値が高ま

Google translation/ AETC Trial

and repeat-dose general toxicology studies, and surveyed what kind of information are populated in which domains and in what way. The qualitative analysis of the results indicated that variations exist based on whether or not an individual variable was populated and on how the variable was populated. The Taskforce Team recommends reducing variations not only in the SEND datasets but also in the descriptions in the study protocol and/or final study report. Reduction of such variations should lead to higher quality datasets with powerful and increased searchability so that accumulated SEND datasets should become more valuable. These efforts would provide regulatory agencies with easier review of SEND datasets, which contributes to efficient development of new drug candidates.	ります。これらの取り組みにより、規制当局は SEND データセットをより簡単にレビューできるようになり、新薬候補の効率的な開発に貢献します。
--	--

Short communication

Regulatory landscape of nanotechnology and nanoplastics from a global perspective

Jacqueline Allan, Susanne Belz, Arnd Hoeveler, Marta Hugas, ... Elke Anklam

Article 104885

Google translation/AETC Trial

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>Nanotechnology and more particularly nanotechnology-based products and materials have provided a huge potential for novel solutions to many of the current challenges society is facing. However, nanotechnology is also an area of product innovation that is sometimes developing faster than regulatory frameworks. This is due to the high complexity of some nanomaterials, the lack of a globally harmonised regulatory definition and the different scopes of regulation at a global level. Research organisations and regulatory bodies have spent many efforts in the last two decades to cope with these challenges. Although there has been a significant advancement related to analytical approaches for labelling purposes as well as to the development of suitable test guidelines for nanomaterials and their safety assessment, there is still a need for greater global collaboration and consensus in the</p>	<p>ナノテクノロジー、特にナノテクノロジーベースの製品と材料は、社会が直面している現在の課題の多くに対する新しい解決策の大きな可能性を提供してきました。ただし、ナノテクノロジーは製品イノベーションの分野でもあり、規制の枠組みよりも早く開発されることがあります。これは、一部のナノマテリアルの高度な複雑さ、グローバルに調和した規制の定義の欠如、およびグローバルレベルでの規制のさまざまな範囲によるものです。研究機関と規制機関は、これらの課題に対処するために過去 20 年間に多くの努力を費やしてきました。ラベル付けを目的とした分析アプローチ、およびナノマテリアルとその安全性評価のための適切な試験ガイドラインの開発に関連して大きな進歩がありましたが、規制分野でのより大きなグローバルな協力とコンセンサスが依然として必要です。さらに、プラスチックごみやごみのプラスチック物体の劣化によって生成される小さな破片に対する社会的関心が高まるにつれ、マイクロプラスチックやナノプラスチックが人間や環境に与える影響が新たな問題となっています。マイクロプラスチックとナノプラスチックに関する研究と最初の規制に関する議論が増えているにもかかわらず、知識のギャップが残っているため、緊急の行動が必要です。ナノプラスチックは特定の種類の偶発的なナノ材料として分類できるため、現在および将来の科学的調査では、ナノプラスチックに関する問題を議論する際に、ナノテクノロジー/ナノ材料に関する既存の深い知識を考慮に入れる必要があります。</p> <p>このレビューは、2019 年 9 月 24～26 日にイタリアのストレーザで開催された 2019 Global Summit on Regulatory Sciences (GSRS 2019) で考案され、Global Coalition for Regulatory Science Research (GCRSR) と欧州委員会が共催しました。欧州委員</p>

Google translation/AETC Trial

regulatory field. Furthermore, with growing societal concerns on plastic litter and tiny debris produced by degradation of littered plastic objects, the impact of micro- and nanoplastics on humans and the environment is an emerging issue. Despite increasing research and initial regulatory discussions on micro- and nanoplastics, there are still knowledge gaps and thus an urgent need for action. As nanoplastics can be classified as a specific type of incidental nanomaterials, current and future scientific investigations should take into account the existing profound knowledge on nanotechnology/nanomaterials when discussing issues around nanoplastics.

This review was conceived at the 2019 Global Summit on Regulatory Sciences that took place in Stresa, Italy, on 24–26 September 2019 (GSRS 2019) and which was co-organised by the Global Coalition for Regulatory Science Research (GCRSR) and the European Commission's (EC) Joint Research Centre (JRC). The

会(EC)の共同研究センター(JRC)。GCRSRは、EU機関を含む世界中のさまざまな国の規制機関で構成されています。2019年のグローバルサミットは、規制機関が実施する活動に関する最新情報を交換するための優れたプラットフォームを提供しました。これは、農業/食品セクター、ナノプラスチック、ナノメディシンへのナノテクノロジーの適用に焦点を当てています。最近、マイクロプラスチックとナノプラスチックのトピックがGCRSRの新たな焦点となっています。サミット中の議論のかなりの部分を要約することにより、課題とニーズを議論することに加えて、新しいツールと方法論が規制科学をどのように改善できるかについてのいくつかの将来の方向性が詳しく説明されました。特にドシエに記載されている試験は製品開発プロセスの初期に行われることが多く、最終製品の材料が動作が異なります。ナノマテリアルとマイクロ/ナノプラスチックの定量化とリスク評価の方法論の調和、規制科学研究の文書化、データベースの共有の必要性が、注目すべき重要な側面として強調されました。

Google translation/ AERC Trial

<p>GCRSR consists of regulatory bodies from various countries around the globe including EU bodies. The 2019 Global Summit provided an excellent platform to exchange the latest information on activities carried out by regulatory bodies with a focus on the application of nanotechnology in the agriculture/food sector, on nanoplastics and on nanomedicines, including taking stock and promoting further collaboration. Recently, the topic of micro- and nanoplastics has become a new focus of the GCRSR. Besides discussing the challenges and needs, some future directions on how new tools and methodologies can improve the regulatory science were elaborated by summarising a significant portion of discussions during the summit. It has been revealed that there are still some uncertainties and knowledge gaps with regard to physicochemical properties, environmental behaviour and toxicological effects, especially as testing described in the dossiers is often done early in the product development</p>	
---	--

Google translation/AETC Trial

process, and the material in the final product may behave differently. The harmonisation of methodologies for quantification and risk assessment of nanomaterials and micro/nanoplastics, the documentation of regulatory science studies and the need for sharing databases were highlighted as important aspects to look at.

Review article

In vivo safety testing of Antibody Drug Conjugates

Francesca Pretto, Rex E. FitzGerald

Article 104890

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Antibody Drug Conjugates (ADCs) are complex multi-domain biotherapeutics which combine, with the aid of a chemical linker, tumor-targeting antibodies with potent small molecule cytotoxicants (also called warhead or payload) for the treatment of cancer. ADCs are a rapidly growing class of pharmaceuticals with nine FDA-approved drugs already on the market and over eighty at different stages of clinical development, and also an	抗体薬物複合体(ADC)は、複雑なマルチドメイン生物療法薬であり、化学リンカーの助けを借りて、腫瘍を標的とする抗体と強力な小分子細胞毒性薬(弾頭またはペイロードとも呼ばれる)を組み合わせて癌を治療します。ADCは急速に成長しているクラスの医薬品であり、FDAが承認した9つの医薬品がすでに市場に出ており、臨床開発のさまざまな段階で80を超えており、非腫瘍学的適応症の評価が進んでいます。 オフターゲット毒性と狭い治療指数がADCの問題となっています。これにより、より優れたターゲティング(疾患モデル、細胞表面抗原)、リンカーの安定性、およびペイロードの特異性が求められています。 規制当局の承認文書、科学出版物、およびICHガイダンスの分析は、ADCの安全性評価には、標準的な化学療法と抗体ベースの製品の両方とは異なる新し

Google translation/AETC Trial

<p>increasing number under evaluation for non-oncological indications.</p> <p>Off-target toxicity and a narrow therapeutic index has been a problem with ADCs. This has driven the search for better targeting (disease models, cell surface antigens), linker stability, and payload specificity.</p> <p>Analysis of regulatory approval documents, scientific publications and ICH guidance shows that safety evaluation of ADCs requires novel integrated strategies different from both standard chemotherapy and antibody-based products, e.g. development and validation of ADC analytical assays. There is no ADC-specific guidance on safety evaluation; current guidance emphasises the need for an adaptive approach but more ADC-specific guidance is now arguably possible.</p> <p>The data now available will help to optimize primary target specificity, select appropriate combination partners, develop in silico models, and provide guidance for preclinical and clinical</p>	<p>い統合戦略が必要であることを示しています。ADC 分析アッセイの開発と検証。安全性評価に関する ADC 固有のガイダンスはありません。現在のガイダンスでは、適応アプローチの必要性が強調されていますが、ADC 固有のガイダンスがほぼ間違いなく可能になっています。</p> <p>現在利用可能なデータは、主要な標的特異性の最適化、適切な組み合わせパートナーの選択、in silico モデルの開発、およびこのクラスの次世代マルチドメイン治療薬の前臨床および臨床安全性評価のガイダンスを提供するのに役立ちます。</p>
--	---

Google translation/AETC Trial

safety evaluation for the next generation of this class of multi-domain therapeutics.	
---	--

Review article

Comprehensive analysis of chronic rodent inhalation toxicity studies for methyl acrylate with attention to test conditions exceeding a maximum tolerated concentration

Axel Wibbertmann, Annette Bitsch, Christine Frieke Kuper

Article 104900

[Download PDF](#)

Original	Google translation
MA is a chemical intermediate, manufactured and processed within closed systems. While so far available subacute to chronic inhalation toxicity studies performed in compliance with OECD TG principles gave no indication of any carcinogenic potential for MA, a recent 2-year inhalation study with F344/DuCrIj rats published in 2017 by the JBRC showed a statistically significant increase of squamous cell carcinoma in the nasal cavity of male rats at the highest tested concentration of 160 ppm. However, the results of the different studies in total indicate that this high concentration exceeded the MTC. As MA has a low	MA は化学中間体であり、閉鎖系内で製造および処理されます。OECD TG 原則に準拠して実施されたこれまでのところ利用可能な亜急性から慢性の吸入毒性試験では、MA の発がん性の可能性は示されていませんが、2017 年に JBRC によって発表された F344 / DuCrIj ラットを用いた最近の 2 年間の吸入試験では統計的に有意な増加が示されました。試験濃度 160ppm の雄ラットの鼻腔における扁平上皮がんの発生率。しかし、合計で異なる研究の結果は、この高濃度が MTC を超えたことを示しています。MA は遺伝子毒性および変異原性活性の可能性が低いいため、腫瘍発生率の増加は、非遺伝子毒性メカニズム、すなわちこの研究で観察された強い炎症反応に起因する可能性があります。この作用機序を介した鼻の発がんに関連する他の化合物の機構的および疫学的データとともに、ヒトの雄ラットにおけるこの増加した腫瘍発生率の関連性は疑わしいと結論付けることができます。また、高濃度の MA への長期暴露は、環境や職場で到達する可能性はほとんどありません。したがって、ガンの危険性を含む人間へのリスクはありそうもないと考えられています。

Google translation/AETC Trial

potential for genotoxic and mutagenic activity, the increased tumour incidence can be attributed to a non-genotoxic mechanism, namely to a strong inflammatory response observed in this study. Together with mechanistic and epidemiologic data for other compounds related to nasal carcinogenesis via this mode of action, it can be concluded that the relevance of this increased tumour incidence in male rats for humans is questionable. Also, a long-term exposure to higher concentrations of MA is highly unlikely to be reached in the environment or at workplaces. Therefore, a risk for humans including cancer hazard is considered implausible.	
--	--

Review article

Epidemiology of lung cancer among acrylonitrile-exposed study populations: A meta-analysis

Dominik D. Alexander, Susan T. Pastula, Alexander S. Riordan

Article 104896

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation

Google translation/ AETC Trial

Review article

Inhalation toxicity of cyclic semi-volatile methylsiloxanes: Disentangling the conundrum of phase-specific adaptations from adverse outcomes

Juergen Pauluhn

Article 104923

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>This paper compares the phase-specific inhalation toxicity of the cyclic semi-volatile methylsiloxanes (cVMSs) D4, D5 and D6. The objectives of this paper are to re-analyze information from acute to chronic inhalation studies on rats with these cVMSs to identify the unifying principles of phase-specific toxicity at the portal-of-entry and if they depend on acute, acute-on-chronic or chronic mechanisms. This re-analysis supports the hypothesis that concentrations must be high enough to exceed the vapor saturation at any given temperature for stabilizing the aerosol phase and evoking phase-specific effects at sites of the respiratory tract susceptible to the cVMSs-specific physicochemical properties amphiphilicity and surface tension. In summary, the portal-of-entry effects and</p>	<p>この論文では、環状半揮発性メチルシロキサン (cVMS) D4、D5、および D6 の相特異的吸入毒性を比較しています。この論文の目的は、これらの cVMS を用いたラットの急性吸入試験から慢性吸入試験までの情報を再分析して、入口での相特異的毒性の統一原理を特定し、それらが急性、急性に依存するかどうかを特定することです。慢性または慢性のメカニズム。この再分析は、エアロゾル相を安定させ、cVMS 固有の物理化学的特性の両親媒性と表面に影響を受けやすい気道の部位で相固有の効果を誘発するために、濃度が任意の温度で蒸気飽和を超えるのに十分高くなければならないという仮説を支持しますテンション。要約すると、入口入口効果および関連する所見は、本質的に急性であり、液体エアロゾルに特有であるように思われる。D4 と D5 を 2 年まで繰り返し吸入ばく露した研究では、入口の結果の慢性的な悪化は明らかにならなかった。両親媒性界面活性剤分子が存在する肺の場所での所見は、沈着用量への急性適応によって引き起こされるようです。このような結果は、物理化学的特性「液体」および「疎水性」によって与えられる高用量の液体エアロゾル現象としてより適切に説明する必要があります。これには、cVMS のフェーズ固有のヒューマンリスクの特性評価が必要です。</p>

Google translation/ AERC Trial

related findings appear to be acute in nature and specific to liquid aerosol. The repeated inhalation exposure studies with D4 and D5 up to two years in duration did not reveal chronic aggravations of portal of entry outcomes. Findings at a pulmonary location where amphiphilic surfactant molecules are present appear to be caused by the acute adaptation to deposited dose. Such outcome should better be described as a high-dose liquid aerosol phenomenon imparted by the physicochemical properties “liquid” and “hydrophobic”. This calls for a phase-specific human risk characterization of cVMSs.

Correspondence

Re: 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

Mark Cronin, John Doe, Marina Pereira, Catherine Willett

Article 104911

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation

Google translation/AETC Trial

Correspondence

Letter to the editors regarding “Risk assessments for the insect repellents DEET and picaridin”

Zhaoqing Lyu, Sani Rachman Soleman, Meng Li, Kouji H. Harada

Article 104928

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation

Research article

A comprehensive weight of evidence assessment of published acetaminophen genotoxicity data: Implications for its carcinogenic hazard potential

David Kirkland, Michael Kovochich, Sharlee L. More, F. Jay Murray, ... Gary Eichenbaum

Article 104892

[Download PDF](#)

Original	Google translation
In 2019, the California Office of Environmental Health Hazard Assessment initiated a review of the carcinogenic hazard potential of acetaminophen, including an assessment of its genotoxicity. The objective of this analysis was to inform this review process with a weight-of-evidence assessment of more than 65 acetaminophen genetic toxicology studies that are of widely varying quality and conformance to accepted	2019 年、カリフォルニア環境健康ハザード評価局は、アセトアミノフェンの遺伝子毒性の評価を含む、発がん性ハザードの可能性のレビューを開始しました。この分析の目的は、65 を超えるアセトアミノフェンの遺伝毒性研究の証拠の重みの評価をこのレビュープロセスに通知することでした。これらの研究は、品質が大きく異なり、受け入れられている基準に準拠し、人間との関連性があります。これらの研究では、アセトアミノフェンは、細菌および哺乳類の細胞系またはインビボ研究において、点または遺伝子の突然変異の誘発の証拠を示さなかった。信頼性が高く、十分に管理された試験システムでは、染色体異常誘発効果は、不安定な p53 欠損細胞系、または細胞プロセス（ミトコンドリア呼吸など）に悪影響を及ぼし、細胞毒性を引き起こす毒性および/または過度に高濃度でのみ観察されました。研究全体で、アセトアミノフェンが毒

Google translation/AETC Trial

standards and relevance to humans. In these studies, acetaminophen showed no evidence of induction of point or gene mutations in bacterial and mammalian cell systems or in <i>in vivo</i> studies. In reliable, well-controlled test systems, clastogenic effects were only observed in unstable, p53-deficient cell systems or at toxic and/or excessively high concentrations that adversely affect cellular processes (e.g., mitochondrial respiration) and cause cytotoxicity. Across the studies, there was no clear evidence that acetaminophen causes DNA damage in the absence of toxicity. In well-controlled clinical studies, there was no meaningful evidence of chromosomal damage. Based on this weight-of-evidence assessment, acetaminophen overwhelmingly produces negative results (i.e., is not a genotoxic hazard) in reliable, robust high-weight studies. Its mode of action produces cytotoxic effects before it can induce the stable, genetic damage that would be	性がない場合に DNA 損傷を引き起こすという明確な証拠はありませんでした。十分に管理された臨床研究では、染色体損傷の意味のある証拠はありませんでした。このエビデンスの重みの評価に基づいて、アセトアミノフェンは、信頼性が高く、堅牢な高重量の研究で圧倒的に否定的な結果をもたらします(つまり、遺伝子毒性の危険性はありません)。その作用機序は、遺伝子毒性または発がん性の危険性を示す安定した遺伝的損傷を誘発する前に、細胞毒性効果を生み出します。
--	--

Google translation/AETC Trial

indicative of a genotoxic or carcinogenic hazard.	
---	--

Research article

Carcinogenic hazard assessment of cobalt-containing alloys in medical devices: Review of in vivo studies

Michael Kovoichich, Andrew Monnot, Daniel G. Kougias, Sharlee L. More, ... Gary Eichenbaum

Article 104910

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Cobalt (Co) alloys have been used for over seven decades in a wide range of medical devices, including, but not limited to, hip and knee implants, surgical tools, and vascular stents, due to their favorable biocompatibility, durability, and mechanical properties. A recent regulatory hazard classification review by the European Chemicals Agency (ECHA) resulted in the classification of metallic Co as a Class 1B Carcinogen (presumed to have carcinogenic potential for humans), primarily based on inhalation rodent carcinogenicity studies with pure metallic Co. The ECHA review did not specifically consider the carcinogenicity hazard potential of forms or	コバルト (Co) 合金は、生体適合性、耐久性、機械的特性が優れているため、股関節および膝関節のインプラント、手術器具、血管ステントなど、さまざまな医療機器で 70 年以上にわたって使用されてきました。欧州化学機関 (ECHA) による最近の規制ハザード分類レビューでは、主に純粋な金属 Co による吸入げっ歯類発がん性研究に基づいて、金属 Co がクラス 1B 発がん物質 (ヒトに対して発がん性があると推定される) として分類されました。レビューでは、医療機器に関連する Co の形態または経路の発がん性の危険性の可能性を具体的に考慮していませんでした。このレビューの目的は、関連する経路による医療機器内の Co 含有合金 (CoCA) への暴露の発がん性の危険性に関する利用可能な in vivo 前臨床データの包括的な評価を提示することです。ラット、マウス、モルモット、ハムスターの局所および全身腫瘍発生率に対する Co 曝露の影響を調べた 33 の前臨床試験からの in vivo データをレビューしました。これらの研究全体で、医療機器に関連する研究では、局所または全身の腫瘍の有意な増加はありませんでした。まとめると、関連する in vivo データは、医療機器の CoCA は利用可能な in vivo モデルでは発がん性の危険性がないという結論に至りました。特定の患者およびインプラントの要因を in vivo モデルを使用して

Google translation/AETC Trial

<p>routes of Co that are relevant for medical devices. The purpose of this review is to present a comprehensive assessment of the available in vivo preclinical data on the carcinogenic hazard potential of exposure to Co-containing alloys (CoCA) in medical devices by relevant routes. In vivo data were reviewed from 33 preclinical studies that examined the impact of Co exposure on local and systemic tumor incidence in rats, mice, guinea pigs, and hamsters. Across these studies, there was no significant increase of local or systemic tumors in studies relevant for medical devices. Taken together, the relevant in vivo data led to the conclusion that CoCA in medical devices are not a carcinogenic hazard in available in vivo models. While specific patient and implant factors cannot be fully replicated using in vivo models, the available in vivo preclinical data support that CoCA in medical devices are unlikely a carcinogenic hazard to patients.</p>	<p>完全に複製することはできませんが、利用可能な in vivo 前臨床データは、医療機器の CoCA が患者に発がん性の危険をもたらす可能性が低いことを裏付けています。</p>
---	--

Google translation/AERC Trial