

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 123:

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 123 (2021)

## Editorial Board

Article 104992

[Download PDF](#)

## Research article

### Comprehensive investigation evaluating the carcinogenic hazard potential of acetaminophen

Jay E. Sirois

Article 104944

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
In 2019, the California Office of Environmental Health Hazard Assessment initiated a review of the carcinogenic hazard potential of acetaminophen under Proposition 65. In conjunction with this review, a multidisciplinary team of experts with significant experience in the fields of hazard assessment, acetaminophen mechanism of action, epidemiology, and preclinical and clinical safety performed comprehensive weight of evidence reviews. The reviews evaluate multiple sources of data, including results from preclinical carcinogenicity, genotoxicity,	2019 年、カリフォルニア環境健康ハザード評価局は、提案 65 に基づいてアセトアミノフェンの発がん性ハザードの可能性のレビューを開始しました。このレビューと併せて、ハザード評価、アセトアミノフェンの作用機序の分野で豊富な経験を持つ専門家の学際的なチーム、疫学、および前臨床および臨床の安全性は、証拠のレビューの包括的な重みを実行しました。レビューは、前臨床発がん性、遺伝子毒性、ヒト疫学、およびアセトアミノフェン代謝の生化学的経路を調べる機構的研究からの結果を含む、複数のデータソースを評価します。規制毒性学および薬理学。まとめると、これらの結果は、アセトアミノフェンがどの用量レベルでも発がん性の危険性ではないことを確認しており、主要な科学団体の以前の結論と一致しています。

# Google translation/AETC Trial

human epidemiology, and mechanistic studies examining biochemical pathways of acetaminophen metabolism. This introductory article summarizes the comprehensive weight of evidence reviews that were performed on the carcinogenicity hazard potential of acetaminophen which are contained in 6 separate companion articles in this issue of <i>Regulatory Toxicology &amp; Pharmacology</i> . Collectively, these results confirm that acetaminophen is not a carcinogenic hazard at any dose level, consistent with previous conclusions of key scientific bodies.	
--	--

## Research article

### **New framework for a non-animal approach adequately assures the safety of cosmetic ingredients – A case study on caffeine**

Dagmar Bury, Camilla Alexander-White, Harvey J. Clewell, Mark Cronin, ... Andreas Schepky

Article 104931

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
This case study on the model substance caffeine demonstrates the viability of a 10-step read-across (RAX)	モデル物質カフェインに関するこのケーススタディは、実際の <b>10</b> ステップリードアクロス ( <b>RAX</b> ) フレームワークの実行可能性を示しています。 <b>RAX</b> および生理学に

# Google translation/AETC Trial

framework in practice. New approach methodologies (NAM), including RAX and physiologically-based kinetic (PBK) modelling were used to assess the consumer safety of caffeine. Appropriate animal systemic toxicity data were used from the most relevant RAX analogue while assuming that no suitable animal toxicity data were available for caffeine. Based on structural similarities, three primary metabolites of the target chemical caffeine (theophylline, theobromine and paraxanthine) were selected as its most relevant analogues, to estimate a point of departure in order to support a next generation risk assessment (NGRA). On the basis of the pivotal mode of action (MOA) of caffeine and other methylxanthines, theophylline appeared to be the most potent and suitable analogue. A worst-case aggregate exposure assessment determined consumer exposure to caffeine from different sources, such as cosmetics and food/drinks. Using a PBK model to estimate human

基づく動力学 (PBK) モデリングを含む新しいアプローチ方法論 (NAM) を使用して、カフェインの消費者の安全性を評価しました。カフェインに適した動物毒性データがないと仮定しながら、最も関連性の高い RAX 類似体から適切な動物全身毒性データを使用しました。構造の類似性に基づいて、ターゲット化学カフェインの 3 つの主要代謝物 (テオフィリン、テオブロミン、パラキサンチン) を最も関連性の高い類似体として選択し、次世代リスク評価 (NGRA) をサポートするための出発点を推定しました。カフェインおよび他のメチルキサンチンの極めて重要な作用機序 (MOA) に基づいて、テオフィリンは最も強力で適切な類似体であるように見えました。最悪の場合の総暴露評価は、化粧品や食品/飲料などのさまざまな供給源からのカフェインへの消費者の暴露を決定しました。PBK モデルを使用して、カフェインへの曝露後のヒトの血中濃度を推定し、テオフィリン動物データを使用した RAX に基づいて、27 倍の許容可能な内部曝露マージン (MOIE) が導き出されました。これは、カフェインに対する NGRA アプローチが十分であることを示唆しています。人間の健康を守るために保守的です。

# Google translation/AETC Trial

blood concentrations following exposure to caffeine, an acceptable Margin of Internal Exposure (MOIE) of 27-fold was derived on the basis of a RAX using theophylline animal data, which suggests that the NGRA approach for caffeine is sufficiently conservative to protect human health.

## Research article

### **The Threshold of Toxicological Concern (TTC) is a pragmatic tool for the safety assessment: Case studies of cosmetic ingredients with low consumer exposure**

Dagmar Bury, Julia Head, Detlef Keller, Martina Klaric, ... Jane Rose

Article 104964

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
The Threshold of Toxicological Concern (TTC) is an internationally accepted pragmatic and conservative tool for the safety assessment of substances, which is used in a wide range of regulatory contexts. The TTC approach produces human exposure threshold values (TTC values) originally derived by Munro from oral toxicity data on cancer and non-cancer toxicity endpoints. This	毒性学的懸念の閾値（TTC）は、物質の安全性評価のための国際的に認められた実用的で保守的なツールであり、幅広い規制の文脈で使用されています。TTC アプローチは、がんおよび非がん毒性エンドポイントに関する経口毒性データから Munro によって最初に導出されたヒト暴露閾値（TTC 値）を生成します。このデータベースは最近、COSMOS データベースによって大幅に拡張されました。COSMOS データベースは、より大きな化学ドメインで強化された経口非がん TTC データセットであり、これにより、552 の化粧品関連化学物質を含む新しい透明な公開 TTC データベース

# Google translation/ AETC Trial

database has been recently substantially enlarged by the COSMOS database, an enhanced oral non-cancer TTC dataset on a larger chemical domain, thereby resulting in a new, transparent and public TTC database also including 552 cosmetics-related chemicals. The 5th percentile point of departure value for each Cramer Class was determined, from which human exposure TTC values have been derived. The combined COSMOS/Munro dataset provided TTC values of 46, 6.2 and 2.3  $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$  for Cramer Classes I, II or III, respectively. In order to demonstrate the diverse scope and successful application of the TTC concept to cosmetic ingredients including hair dyes, fragrances and plant-derived ingredients, Cosmetics Europe has prepared several case studies. Overall, the TTC concept is not only useful to replace animal testing but can also successfully be applied to the safety evaluation of cosmetic ingredients in the

が作成されました。各 **Cramer** クラスの 5 パーセンタイルの出発点の値が決定され、そこから人間の暴露 **TTC** 値が導き出されました。結合された **COSMOS / Munro** データセットは、**46**、**6.2**、および **2** の **TTC** 値を提供しました。**Cramer** クラス **I**、**II**、または **III** の場合、それぞれ **3 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日**。染毛剤、香料、植物由来成分などの化粧品成分への **TTC** コンセプトの多様な範囲と成功した適用を実証するために、**CosmeticsEurope** はいくつかのケーススタディを用意しました。全体として、**TTC** の概念は、動物実験に取って代わるだけでなく、人体への曝露が少ない市販の処方化粧品の安全性評価にもうまく適用できます。

# Google translation/AETC Trial

marketed formulas with low human exposure.	
--	--

## Research article

A hazard evaluation of the reproductive/developmental toxicity of cobalt in medical devices

Andrew D. Monnot, Michael Kovochich, Suren B. Bandara, Jared T. Wilsey, ... Kenneth Unice

Article 104932

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Cobalt (Co) is an essential element with human exposure occurring from the diet, supplement ingestion, occupational sources, and medical devices. The European Chemical Agency (ECHA) recently voted to classify Co metal as a Reproductive Hazard Category 1B; <i>presumed human reproductive toxicant</i> due to adverse testicular effects in male rodents. A weight of evidence evaluation of the preclinical reproductive and developmental toxicity studies and available clinical data was performed to critically evaluate the relevance of this proposed classification for Co in medical devices.	コバルト (Co) は、食事、サプリメントの摂取、職業上の供給源、および医療機器から発生する人間への曝露に不可欠な要素です。欧州化学機関 (ECHA) は最近、Co 金属を生殖障害カテゴリー1B に分類することを決議しました。雄のげっ歯類における精巣への悪影響により、ヒトの生殖毒性物質と推定される。前臨床生殖および発生毒性試験と利用可能な臨床データのエビデンス評価の重みを実行して、医療機器における Co のこの提案された分類の関連性を批判的に評価しました。Co に対する生殖反応は、げっ歯類での高全身曝露後の雄の精巣および精子機能に限定され、明白な毒性をもたらす Co 濃度/用量 (すなわち、最大許容用量 (MTD) を超える) でのみである。精巣における間接的な作用機序やヒトとの関連性など、Co の生殖/発生毒性の潜在的なメカニズムについて説明します。入手可能な前臨床および臨床の証拠は、Co を生殖障害カテゴリー2 化合物として分類することがより適切であることを示唆しています：ヒトの生殖毒性の疑いまた、共含

# Google translation/ AETC Trial

Reproductive responses to Co are limited to the male testes and sperm function following high systemic exposure in rodents, only at Co concentrations/doses that result in overt toxicity (i.e., above the maximum tolerable dose (MTD)). The potential mechanisms of Co reproductive/developmental toxicity, including its indirect mode of action in the testes and relevance to humans, are discussed. The available preclinical and clinical evidence suggests that it would be more appropriate to classify Co as a Reproductive Hazard Category 2 compound: <i>suspected human reproductive toxicant</i> and, in the case of Co-containing medical devices, it should not be considered a reproductive hazard.	有医療機器の場合、生殖の危険性とは見なされるべきではありません。
--	----------------------------------

## Discussion

### The Evolution of SEND at AstraZeneca

Claire Kent, Brett Coupland, Claire Barnard, Jason Schofield, Shameen Afif-Rider

Article 104954

[Purchase PDF](#)

## Research article

**Toxicological evaluation of a glycan preparation from an enzymatic**



# Google translation/ AETC Trial

## hydrolysis of *Saccharomyces cerevisiae*

G.P. Dillon, A. Yiannikouris, C.A. Moran

Article 104924

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>The aim of this paper was to provide a comprehensive toxicological and safety evaluation of a yeast cell wall preparation (YCWP) for use as an animal feed ingredient. The following toxicological assessments were carried out: the mutagenic activity was tested using the Ames' Test in five <i>Salmonella typhimurium</i> strains; clastogenic activity was investigated using the mammalian micronucleus test in Swiss ICO OF1 (IOPS Caw) mice; genotoxic activity was assessed using the <i>in vitro</i> mammalian chromosomal aberration test in human lymphocytes; acute oral toxicity was tested by administration of a single dose of 2000 mg/kg BW. Eye and skin irritation were assessed in rabbits according to OECD guidelines; skin sensitivity was established in guinea pigs by means of the</p>	<p>この論文の目的は、動物飼料成分として使用するための酵母細胞壁調製物 (YCWP) の包括的な毒物学および安全性評価を提供することでした。以下の毒物学的評価が実施された。変異原性活性は、5つのサルモネラ菌株でエームス試験を使用して試験された。染色体異常誘発活性は、スイスの ICO OF1 (IOPS Caw) マウスで哺乳類の小核試験を使用して調査されました。遺伝子毒性活性は、<i>invitro</i> を使用して評価されましたヒトリンパ球における哺乳類の染色体異常試験; 急性経口毒性は、2000 mg / kgBW の単回投与によって試験された。目と皮膚の刺激は、OECD ガイドラインに従ってウサギで評価されました。皮膚感受性は、モルモットでビューラー試験によって確立されたが、ラットでの急性皮膚および吸入試験は、同じく OECD ガイドラインに従ってさらに完了した。実施されたすべてのテストは、実験条件下で有効であると見なされました。有意な変異原性または遺伝子毒性活性は観察されず、試験品は染色体異常誘発作用を誘発しなかったと結論付けられた。YCWP は、眼に軽度の刺激性があり、皮膚にわずかに刺激性があることがわかったが、モルモットでは非感作性であることがわかった。急性経口、</p>



# Google translation/AETC Trial

Buehler test, while acute dermal and inhalation studies in rats were further completed, also according to OECD guidelines. All conducted tests were considered valid under the experimental conditions. No significant mutagenic activity or genotoxic activity was observed, and it was concluded that the test article did not induce any clastogenic effect. YCWP was found to be mildly irritating to the eye, slightly irritating to the skin but was found to be non-sensitizing in the guinea pig. The acute oral, dermal and inhalation studies did not yield any evidence of gross toxicity or pharmacological effects.

## Research article

### A simplified index to quantify the irritation/corrosion potential of chemicals

#### – Part I: Skin

Carole Charmeau-Genevois, Satinder Sarang, Mélissa Perea, Charles Eadsforth, ... Paul Thomas

Article 104922

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Skin irritation is a key human health endpoint assessed by <i>in vitro</i> and <i>in</i>	皮膚刺激性は、 <i>invitro</i> および <i>invivo</i> の方法で評価される主要なヒトの健康エンドポイントです。OECD TG 404 ガイドライン

# Google translation/AETC Trial

*vivo* methods. The OECD TG 404 guideline (*in vivo*) is based on erythema and oedema translated semi-quantitatively into Draize scores, providing hazard statements for substance classification following EUCLP/UNGHS criteria. Draize scores require quantitation from subjective *in vivo* observations, to obtain a scoring index, the Primary Irritation Index (PII). However, it is not recognised under REACH due to translating difficulties, notably the cut-off limit for classification and non-inclusion of corrosive effects. The aim of this study was to determine if classification can be driven by just one of the observed effects, erythema only, to create a Simplified Irritation Index ( $SII_{SKIN}$ ). This simplifies the scoring calculation and reduces subjectivity. A quantitative approach with cut-off limits is thus proposed for classification. Substances can be classified as non-irritant, potentially irritant, irritant, or corrosive. The Simplified Irritation Index ( $SII_{SKIN}$ ) is based on validated studies,

(*in vivo*) は、半定量的にドレイズスコアに変換された紅斑および浮腫に基づいており、EUCLP / UNGHS 基準に従った物質分類の危険有害性ステートメントを提供します。ドレイズスコアは主観から定量化を必要とし、生体内で観察、スコアリングインデックスを取得するために、一次刺激インデックス (PII)。ただし、翻訳の難しさ、特に分類のカットオフ限界と腐食作用の非包含のため、REACH では認識されません。この研究の目的は、観察された効果の1つ、紅斑のみによって分類を駆動して、単純化刺激指数 ( $SII_{SKIN}$ ) を作成できるかどうかを判断することでした。これにより、スコアの計算が簡素化され、主観性が低下します。したがって、カットオフ限界を伴う定量的アプローチが分類のために提案されます。物質は、非刺激性、潜在的に刺激性、刺激性、または腐食性に分類できます。単純刺激指数 ( $SII_{SKIN}$ ) 複数の化学基を表す検証済みの研究に基づいています。 $SII_{SKIN}$  と調和された分類の間に有意な相関関係が観察され、 $SIISKIN$  と対応する PII の間に比例した関係が観察されました。このインデックスは、インシリコモデルの開発に役立つことが証明されました。

# Google translation/AETC Trial

representing multiple chemical groups. A significant correlation between  $SII_{SKIN}$  and the harmonised classification was observed, and a proportionate relationship between the  $SII_{SKIN}$  and the corresponding PII. The index proved to be useful in the development of an *in silico* model.

## Erratum

**Retraction notice to “Proof of concept efficacy study of intranasal stabilized isoamyl nitrite (SIAN) in Rhesus monkeys against acute cyanide poisoning” [Regul. Toxicol. Pharmacol. 123 (2021) 104927]**

Yifei Zhong, Robert E. Raulli, Samir Abtout, Simon Authier, ... John Barry

Article 104983

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>This article has been retracted: please see Elsevier Policy on Article Withdrawal (<a href="http://www.elsevier.com/locate/withdrawalpolicy">http://www.elsevier.com/locate/withdrawalpolicy</a>).</p> <p>This article has been retracted at the request of the Editors-in-Chief as the authors were unable to provide documentation of approval for the interinstitutional assurance/vertebrate animal section of the paper by the relevant authority, Public Health</p>	<p>この記事は撤回されました。記事の撤回に関するエルゼビアのポリシー (<a href="http://www.elsevier.com/locate/withdrawalpolicy">http://www.elsevier.com/locate/withdrawalpolicy</a>)を参照してください。</p> <p>この記事は、編集長の要請により撤回されました。著者は、関連当局である公衆衛生サービス(PHS) <a href="#">研究所</a>による論文の機関間保証/脊椎動物セクションの承認に関する文書を提供できなかったため <a href="#">です</a>。提供された時間の <a href="#">動物福祉(OLAW)</a>。</p>

# Google translation/ AETC Trial

Service (PHS) <a href="#">Office of Laboratory Animal Welfare (OLAW)</a> in the time that was provided.	
---	--

Open access

**RETRACTED: Proof of concept efficacy study of intranasal stabilized isoamyl nitrite (SIAN) in rhesus monkeys against acute cyanide poisoning**

Yifei Zhong, Robert E. Raulli, Samir Abtout, Simon Authier, ... John Barry

Article 104927

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>This article has been retracted: please see Elsevier Policy on Article Withdrawal (<a href="http://www.elsevier.com/locate/withdrawalpolicy">http://www.elsevier.com/locate/withdrawalpolicy</a>).</p> <p>This article has been retracted at the request of the Editors-in-Chief as the authors were unable to provide documentation of approval for the interinstitutional assurance /vertebrate animal section of the paper by the relevant authority, Public Health Service (PHS) <a href="#">Office of Laboratory Animal Welfare (OLAW)</a> in the time that was provided.</p>	<p>この記事は撤回されました。記事の撤回に関するエルゼビアのポリシー (<a href="http://www.elsevier.com/locate/withdrawalpolicy">http://www.elsevier.com/locate/withdrawalpolicy</a>)を参照してください。</p> <p>この記事は、編集長の要請により撤回されました。著者は、関連当局である公衆衛生サービス(PHS) <a href="#">研究所</a>による論文の機関間保証/脊椎動物セクションの承認に関する文書を提供できなかったためです。提供された時間の <a href="#">動物福祉(OLAW)</a>。</p>

Research article

**Use of less-than-lifetime (LTL) durational limits for nitrosamines: Case study of N-Nitrosodiethylamine (NDEA)**

Joel P. Bercu, Melisa Masuda-Herrera, George Johnson, Andreas Czich, ... Maria

# Google translation/ AETC Trial

Augusta C. Rodrigues

Article 104926

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>The ICH M7(R1) guideline describes a framework to assess the carcinogenic risk of mutagenic and carcinogenic pharmaceutical impurities following less-than-lifetime (LTL) exposures. This LTL framework is important as many pharmaceuticals are not administered for a patient's lifetime and as clinical trials typically involve LTL exposures. While there has been regulatory caution about applying LTL concepts to cohort of concern (COC) impurities such as <i>N</i>-nitrosamines, ICH M7 does not preclude this and indeed literature data suggests that the LTL framework will be protective of patient safety for <i>N</i>-nitrosamines. The goal was to investigate if applying the LTL framework in ICH M7 would control exposure to an acceptable excess cancer risk in humans. Using <i>N</i>-nitrosodiethylamine as a case study, empirical data</p>	<p>ICH M7 (R1) ガイドラインは、生涯未満 (LTL) の曝露後の変異原性および発がん性の医薬品不純物の発がん性リスクを評価するためのフレームワークについて説明しています。多くの医薬品は患者の生涯にわたって投与されず、臨床試験は通常 LTL 曝露を伴うため、この LTL フレームワークは重要です。N-ニトロソアミンなどの懸念コホート (COC) 不純物に LTL の概念を適用することについて規制上の注意がありましたが、ICH M7 はこれを排除せず、実際、文献データは、LTL フレームワークが N-ニトロソアミンの患者安全を保護することを示唆しています。目標は、ICH M7 に LTL フレームワークを適用することで、ヒトの許容可能な過剰ながんリスクへの曝露を制御できるかどうかを調査することでした。N を使用する-ケーススタディとしてのニトロソジエチルアミン、齧歯類バイオアッセイにおける曝露期間 (寿命のパーセンテージとして) とがん発生率を関連させる経験的データは、ICH M7 フレームワークを使用して導出された LTL 許容摂取量 (AI) ががんの無視できる追加リスクを超えないことを示しています。したがって、ICHM7 フレームワークに基づいて N-ニトロソアミンを LTLAI に制御することは、臨床試験や多くの処方薬に典型的な曝露期間にわたって、患者への潜在的な発</p>

# Google translation/AETC Trial

correlating exposure duration (as a percentage of lifespan) and cancer incidence in rodent bioassays indicate that the LTL acceptable intake (AI) as derived using the ICH M7 framework would not exceed a negligible additional risk of cancer. Therefore, controlling <i>N</i> -nitrosamines to an LTL AI based on the ICH M7 framework is thus demonstrated to be protective for potential carcinogenic risk to patients over the exposure durations typical of clinical trials and many prescribed medicines.	がんリスクを保護することが実証されています。
---	------------------------

## Research article

### Management of bias and conflict of interest among occupational exposure limit expert groups

Linda Schenk, Gunnar Johanson

Article 104929

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Our aim was to evaluate policies and procedures for management of conflict of interest (CoI) and other sources of bias, implemented in Occupational Exposure Limit (OEL) expert groups. First, we compiled procedural	私たちの目的は、利益相反 (CoI) およびその他のバイアスの原因を管理するためのポリシーと手順を評価することでした。これは <b>Occupational Exposure Limit (OEL)</b> の専門家グループで実施されています。まず、 <b>CoI</b> に関する文献と系統的レビューに基づいて、 <b>OEL</b> 設定に適用可能な手順基準をまとめました。次に、 <b>58</b> のグローバ



# Google translation/AETC Trial

<p>criteria applicable to OEL-setting, based on literature on Col and systematic reviews. Second, we identified 58 global OEL-sources and sought the underlying expert groups and operating procedures. We identified eleven active groups, of which five have documented Col policies. In all five, Col management is based on declarations of interests (Dols) and removal of experts from decisions in which they have an interest. Notable differences include publication of Dols (three of five groups), limitation of Dol to current interests (two groups), quantitative limits for financial interests (none specified to <math>\geq \text{€}10,000</math> per interest), control procedures for undisclosed Col (one group), and procedures in case of discovery of undisclosed Col (three groups). Methods to evaluate study quality are described by three groups, while reproducible and comprehensive strategies to identify and select data receive less attention. We conclude that procedures to manage Col and bias are not</p>	<p>ル OEL ソースを特定し、基礎となる専門家グループと運用手順を探しました。11 のアクティブなグループを特定し、そのうち 5 つが CoI ポリシーを文書化しました。5 つすべてにおいて、CoI 管理は、利益相反 (DoI) と、専門家を関心のある決定から除外することに基づいています。顕著な違いには、DoI の公開 (5 つのグループのうち 3 つ)、現在の利息への DoI の制限 (2 つのグループ)、金銭的利息の量的制限 (利息あたり 10,000 ユーロ以上に指定されていない)、非公開 CoI の管理手順 (1 グループ)、および非公開 CoI が発見された場合の手順 (3 グループ)。研究の質を評価する方法は 3 つのグループで説明されていますが、データを特定して選択するための再現性のある包括的な戦略はあまり注目されていません。CoI とバイアスを管理する手順は広く実施されていないか、少なくともオープンかつ透過的に伝達されていないと結論付けます。OEL の健康と経済への影響を考えると、この目に見える手順の欠如は注目に値します。CoI とバイアスを管理する手順は広く実施されていないか、少なくともオープンかつ透過的に伝達されていないと結論付けます。OEL の健康と経済への影響を考えると、この目に見える手順の欠如は注目に値します。</p>
---	---

# Google translation/AETC Trial

broadly implemented, or at least not openly and transparently communicated. This lack of visible procedures is remarkable, considering OEL's impact on health and economy.	
--	--

## Research article

### **An orthogonal methods assessment of topical drug concentrations in skin and the impact for risk assessment in the viable epidermis**

Brett D. Hollingshead, Lindsay Tomlinson, Jim Finley, Colleen Doshna, ... Maik Schuler

Article 104934

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<b>Systemic toxicity assessments for oral or parenteral drugs often utilize the concentration of drug in plasma to enable safety margin calculations for human risk assessment. For topical drugs, there is no standard method for measuring drug concentrations in the stratum basale of the viable epidermis. This is particularly important since the superficial part of the epidermis, the stratum corneum (SC), is nonviable and where most of a topically applied drug remains, never penetrating deeper into the skin. We</b>	経口薬または非経口薬の全身毒性評価では、血漿中の薬物濃度を利用して、人的リスク評価の安全マージンの計算を可能にすることがよくあります。外用薬の場合、生存可能な表皮の基底層の薬物濃度を測定するための標準的な方法はありません。表皮の表層部分である角質層（SC）は生存不能であり、局所的に塗布された薬剤のほとんどが残り、皮膚の奥深くまで浸透することはないため、これは特に重要です。クリーム製剤として局所塗布した後、SC、基底層、およびミニブタ皮膚の真皮において、パンチ生検、レーザーキャプチャーマイクロダイセクション、およびイメージング質量分析法を使用して、プロトタイプキナーゼ阻害剤の相対濃度を調査しました。

# Google translation/AETC Trial

investigated the relative concentrations of a prototype kinase inhibitor using punch biopsy, laser capture microdissection, and imaging mass spectrometry methods in the SC, stratum basale, and dermis of minipig skin following topical application as a cream formulation. The results highlight the value of laser capture microdissection and mass spectrometry imaging in quantifying the large difference in drug concentration across the skin and even within the epidermis, and supports use of these methods for threshold-based toxicity risk assessments in specific anatomic locations of the skin, like of the stratum basale.	
---	--

## Research article

### Subchronic oral toxicity study of rhubarb extract in Sprague-Dawley rats

Chunxia Liu, Ji Liu, Yanhua Zheng, Jingjing Qu, ... Bolin Fan

Article 104921

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
The study was primarily used to evaluate subchronic oral toxicity of rhubarb extract. <b>Methods</b>	目的 この研究は主に、ルバーブ抽出物の亜慢性経

# Google translation/AETC Trial

The rhubarb extract was orally administered to rats at doses of 0.00, 0.65, 1.62 and 4.05 g/kg BW/day for 13 weeks with a recovery period of 4 weeks. The weight and the relative organ weight of the kidney in the 0.65 g/kg BW group were significantly increased but no significant changes were seen in renal histopathology. When the rats received rhubarb extract at 1.62 g/kg BW or above, the relative weight of the spleen and kidney were significantly increased; the kidney was also swollen and black with hydronephrosis. Histologic examination showed that there was an obvious increase in pigment deposition in renal tubular epithelial cells. No toxic related changes were observed in the 0.65 g/kg BW group, even though organ weight was increased and relative ratio to body weight of kidney were observed at 0.65 g/kg BW dosage, no significant renal histopathologic changes were detected at this dose. Based on the current study conditions and results, the no

口毒性を評価するために使用されました。

## メソッド

ルバーブ抽出物をラットに **0.00、0.65、1.62、4.05 g / kg BW** /日の用量で**13**週間経口投与し、回復期間は**4**週間でした。**0.65 g / kg BW** 群の腎臓の重量と相対臓器重量は有意に増加したが、腎組織病理学では有意な変化は見られなかった。ラットに **1.62g / kg BW** 以上のルバーブ抽出物を投与すると、脾臓と腎臓の相対重量が大幅に増加しました。腎臓も腫れ、水腎症で黒くなった。組織学的検査は、腎尿細管上皮細胞における色素沈着の明らかな増加があったことを示した。**0.65 g / kg BW** 投与量で臓器重量が増加し、腎臓の体重に対する相対比が観察されたにもかかわらず、**0.65 g / kgBW** 群では毒性関連の変化は観察されなかった。この用量では、腎の組織病理学的変化は検出されませんでした。現在の試験条件と結果に基づくと、ラットにおけるルバーブ抽出物の無毒性量 (NOAEL) は **0.65 g / kg BW** /日です。

# Google translation/AETC Trial

observed adverse effect level (NOAEL) of rhubarb extract in rats is 0.65 g/kg BW/day.	
---	--

## Research article

### Next generation risk assessment for skin sensitisation: A case study with propyl paraben

Hind Assaf Vandecasteele, Françoise Gautier, Fleur Tourneix, Erwin van Vliet, ...  
Nathalie Alépée

Article 104936

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Skin sensitisation is a key adverse health effect to be addressed in the safety assessment of cosmetic ingredients. Regulatory demands have urged the development of Next Generation Risk Assessment (NGRA) using New Approach Methodologies (NAM) and Defined Approaches (DA) instead of animal models. An illustrative NGRA case study shall demonstrate if the use of propyl paraben at 0.2% in a face cream was safe for consumers. A sequential stacking tier testing DA based on NAM data predicted propyl paraben to be a non-sensitiser, while some NAM input data showed positive	皮膚感作は、化粧品成分の安全性評価で取り組むべき重要な健康への悪影響です。規制上の要求により、動物モデルの代わりに新しいアプローチ方法論（NAM）と定義済みアプローチ（DA）を使用した次世代リスク評価（NGRA）の開発が求められています。事例となる NGRA のケーススタディは、フェイスクリームに 0.2% のプロピルパラベンを使用することが消費者にとって安全であるかどうかを実証するものとします。NAM データに基づいて DA をテストする順次スタッキング層は、プロピルパラベンが非増感剤であると予測しましたが、一部の NAM 入力データは肯定的な結果を示しました。信頼性を高めるために、構造的に関連するパラベンが検討され、プロピルパラベンと同様の NAM および DA の危険性予測、動物モデルでの非感作物質分類、および非常にまれなヒト皮膚アレルギーの症例が明らかになりました。証拠の重みに基づいて、従来のリスク評価に沿って、プロピルパラベン是非感作物質と見な

# Google translation/AETC Trial

results. To increase confidence, structurally related parabens were considered, which revealed NAM and DA hazard predictions similar to those of propyl paraben, non-sensitiser classifications in animal models and very rare cases of human skin allergy. Based on a weight of evidence it was decided that propyl paraben should be considered a non-sensitiser leading to a favourable NGRA conclusion, in line with traditional risk assessment. Examination of an <i>ab initio</i> NGRA based on NAM and metabolism data resulted in a more conservative weak sensitiser consideration as point of departure, which still led to a favourable conclusion.	され、NGRA の好ましい結論につながるこ とが決定されました。の検査第一原理 NAM と代謝データに基づいて NGRA はま だ有利な結論に至った出発点として、より 保守的な弱い増感剤考慮しました。
---	--

## Research article

### Serial blood sampling effects in rat embryo-fetal development studies for toxicokinetics

Jinsoo Lee, Ji-Seong Jeong, Woojin Kim, Sang Yun Kim, ... Wook-Joon Yu

Article 104930

[Purchase PDF](#)

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



# Google translation/AETC Trial

<p>Serial blood sampling for toxicokinetics is generally conducted in regulatory embryo-fetal development (EFD) studies in rats. EFD studies are designed to detect the potential adverse effects of pharmaceuticals on pregnant females and their fetuses; this information is useful for understanding the relationships between systemic exposure levels and toxicity profiles. However, additional satellite pregnant females are needed for toxicokinetics because comprehensive information regarding the potential impact of serial blood sampling on pregnant females is scarce. Here, in this study, we investigated the potential impact of serial blood sampling in pregnant female rats using a typical EFD study design. Additionally, we investigated the additional endpoints (clinical pathology, organ weights, and histopathology) that were deemed likely to be sensitive to blood sampling. Results indicated that serial blood sampling in pregnant females induced physiological</p>	<p>トキシコキネティクスの連続採血は、通常、ラットの規制胚-胎児発育（EFD）研究で実施されます。EFD 研究は、妊娠中の女性とその胎児に対する医薬品の潜在的な悪影響を検出するように設計されています。この情報は、全身暴露レベルと毒性プロファイルの関係を理解するのに役立ちます。ただし、妊娠中の女性に対する連続採血の潜在的な影響に関する包括的な情報が不足しているため、トキシコキネティクスには追加の衛星妊娠中の女性が必要です。ここで、この研究では、典型的な EFD 研究計画を使用して、妊娠中の雌ラットにおける連続採血の潜在的な影響を調査しました。さらに、追加のエンドポイント（臨床病理学、臓器重量、および組織病理学）採血に敏感である可能性が高いと見なされた。結果は、妊娠中の女性の連続採血が生理学的適応変化を誘発し、EFD 研究の一般的なエンドポイントに影響を与えなかったことを示した。それにもかかわらず、EFD 研究に衛星グループを含めることは、妊娠中の女性の生理学的変化と候補医薬品の潜在的なオフターゲット効果を考慮すると、より賢明なアプローチである可能性があります。これらの結果は、妊娠中の女性における連続採血の影響に関する背景情報を提供し、規制 EFD 研究の設計に役立ちます。EFD 研究に衛星グループを含めることは、妊娠中の女性の生理学的変化と候補医薬品の潜在的なオフターゲット効果を考慮すると、より賢明なアプローチかもしれません。これらの結果は、妊娠中の女性における連続採血の影響に関する背景情報を提供し、規制 EFD 研究の設計に役立ちます。EFD 研究に衛星グループを含</p>
--	---

# Google translation/AETC Trial

adaptive changes and did not affect the general endpoints in EFD studies. Nevertheless, inclusion of satellite groups in EFD studies may be a more prudent approach considering the physiological changes in pregnant females and potential off-target effects of candidate pharmaceuticals. These results provide background information on the impact of serial blood sampling in pregnant females and will be useful to design the regulatory EFD studies.	めることは、妊娠中の女性の生理学的変化と候補医薬品の潜在的なオフターゲット効果を考慮すると、より賢明なアプローチかもしれません。これらの結果は、妊娠中の女性における連続採血の影響に関する背景情報を提供し、規制 EFD 研究の設計に役立ちます。
---	---

## Research article

### Fertility and early embryonic development toxicity assessment of naringin in Sprague-Dawley rats

Yonggang Wang, Hao Wu, Pan Chen, Weiwei Su, ... Peibo Li

Article 104938

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Naringin is a dihydroflavonoid abundantly existed in grapefruit and related citrus species. The double directional adjusting function of estrogenic and anti-estrogenic activities of naringin and its aglycone naringenin has raised concern about possible risks of	ナリンギンは、グレープフルーツおよび関連する柑橘類に豊富に存在するジヒドロフラボノイドです。ナリンギンとそのアグリコンナリンゲニンのエストロゲン作用と抗エストロゲン作用の双方向調整機能は、内分泌調節への望ましくない干渉のリスクの可能性について懸念を引き起こしています。ここでは、 <b>Sprague-Dawley</b> ラットの出産と初期胚発生毒性に対するナリンギンの安全性を評価しました。1 群あたり 22

# Google translation/AETC Trial

<p>unwanted interference with endocrine regulation. Herein we assessed the safety of naringin on fertility and early embryonic development toxicity in Sprague-Dawley rats. Twenty-two male and 22 female rats per group were orally given naringin at 0, 50, 250, and 1250 mg/kg/day. Male rats were administered beginning 9 weeks prior to mating and continued until necropsy. Dosing to female began 2 weeks before mating and continued until gestation day 7. There were no obvious effects of naringin on physical signs, animal behavior, and survival rate, although female and male rats from 1250 mg/kg group had lower body weight and tended to have less food consumption. Importantly, no treatment-related effects of naringin were found in relation to fertility and early embryonic development. Under these experimental conditions, it was concluded that the no-observed-adverse-effect levels (NOAEL) of naringin were at least 1250 mg/kg/day for fertility and early</p>	<p>匹の雄ラットと 22 匹の雌ラットに、0、50、250、および 1250 mg / kg / 日のナリンギンを経口投与した。雄ラットは交配の 9 週間前から投与され、剖検まで続けられた。雌への投与は、交配の 2 週間前に開始され、妊娠 7 日目まで継続されました。身体的兆候、動物の行動、および生存率に対するナリンギンの明らかな影響はありませんでした。1250 mg / kg 群の雌雄ラットは体重が少なく、摂餌量が少ない傾向があったが。重要なことに、出産することと初期胚発生に関連して、ナリンギンの治療に関連した影響は見られませんでした。これらの実験条件下で、ナリンギンの無毒性量（NOAEL）は、ラットの出産および初期胚発生について少なくとも 1250 mg / kg / 日であると結論付けられました。</p>
--	---

embryonic development in rats.	
--------------------------------	--

## Research article

### Comparisons of PNEC derivation logic flows under example regulatory schemes and implications for ecoTTC

S.E. Belanger, A. Beasley, J.L. Brill, J. Krailler, ... A. Kienzler

Article 104933

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>Derivation of Predicted No Effect Concentrations (PNECs) for aquatic systems is the primary deterministic form of hazard extrapolation used in environmental risk assessment. Depending on the data availability, different regulatory jurisdictions apply application factors (AFs) to the most sensitive measured endpoint to derive the PNEC for a chemical. To assess differences in estimated PNEC values, two PNEC determination methodologies were applied to a curated public database using the EnviroTox Platform (<a href="http://www.EnviroToxdatabase.org">www.EnviroToxdatabase.org</a>). PNECs were derived for 3647 compounds using derivation procedures based on example US EPA and a modified</p>	<p>水系の予測無影響濃度 (PNEC) の導出は、環境リスク評価で使用するハザード外挿の主要な決定論的形式です。データの可用性に応じて、さまざまな規制管轄区域が、最も感度の高い測定エンドポイントに適用係数 (AF) を適用して、化学物質の PNEC を導き出します。推定 PNEC 値の違いを評価するために、EnviroTox プラットフォーム (<a href="http://www.EnviroToxdatabase.org">www.EnviroToxdatabase.org</a>) を使用して、キュレーションされた公開データベースに 2 つの PNEC 決定方法を適用しました。)。PNEC は、例の US EPA に基づく導出手順と、比較を可能にするための修正された欧州連合の化学物質登録手順を使用して、3647 化合物について導出されました。PNEC 値のランク付けされた確率分布が作成され、完全な急性または完全な慢性データセットが利用可能なデータセット全体とシナリオについて 5 パーセンタイル値が計算されました。最も低い PNEC 値は、化学的属性と作用モードに基づく分類が外挿の改善につながることを示しています。完全な急性または慢性のデータセット</p>

# Google translation/AETC Trial

European Union chemical registration procedure to allow for comparisons. Ranked probability distributions of PNEC values were developed and 5th percentile values were calculated for the entire dataset and scenarios where full acute or full chronic data sets were available. The lowest PNEC values indicated categorization based on chemical attributes and modes of action would lead to improved extrapolations. Full acute or chronic datasets gave measurably higher 5th percentile PNEC values. Algae were under-represented in available ecotoxicity data but drove PNECs disproportionately. Including algal inhibition studies will be important in understanding chemical hazards. The PNEC derivation logic flows are embedded in the EnviroTox Platform providing transparent and consistent PNEC derivations and PNEC distribution calculations.

は、測定可能なほど高い 5 パーセンタイル PNEC 値を示しました。藻類は入手可能な生態毒性データでは過小評価されていましたが、PNEC を不均衡に駆り立てました。藻類阻害研究を含めることは、化学的危険性を理解する上で重要になります。

Research article

**Support vector machine-based model for toxicity of organic compounds against fish**

Xinliang Yu

# Google translation/AETC Trial

Article 104942

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>Predicting the toxicity of chemicals to various fish species through chemometric approach is crucial for ecotoxicological assessment of existing as well as not yet synthesized chemicals. This paper reports a quantitative structure–activity/toxicity relationship (QSAR/QSTR) model for the toxicity <math>pLC_{50}</math> of organic chemicals against various fish species. Only six descriptors were used to develop the QSTR model, by applying support vector machine (SVM) together with genetic algorithm. The QSTR model was trained and established on a sufficiently large data set of 840 organic compounds and evaluated with a test set (281 compounds). Compared with other QSTRs reported in the literature, the optimal SVM model for fish toxicity produces better statistical results with determination coefficients <math>R^2</math> above 0.70 for both the training set and test</p>	<p>ケモメトリックスアプローチを通じてさまざまな魚種に対する化学物質の毒性を予測することは、既存の化学物質とまだ合成されていない化学物質の生態毒性学的評価にとって非常に重要です。この論文では、さまざまな魚種に対する有機化学物質の毒性 <math>pLC_{50}</math> の定量的構造活性相関 (QSAR / QSTR) モデルについて報告します。サポートベクターマシン (SVM) と遺伝的アルゴリズムを適用して QSTR モデルを開発するために使用された記述子は 6 つだけでした。QSTR モデルは、840 の有機化合物の十分に大きなデータセットでトレーニングおよび確立され、テストセット (281 の化合物) で評価されました。文献で報告されている他の QSTR と比較して、魚の毒性に最適な SVM モデルは、決定係数 <math>R^2</math> でより良い統計結果を生成します。<sup>2</sup> トレーニングセットとテストセットの両方で 0.70 を上回っていますが、この作業の QSTR モデルは分子記述子が少なくなっています。PLC の QSTR モデルの開発に SVM と遺伝的アルゴリズムを適用すると <sup>50</sup> 様々な魚種に対して有機化合物のことは成功しています。</p>



# Google translation/AETC Trial

set, although the QSTR model in this work possesses fewer molecular descriptors. Applying SVM and genetic algorithm to develop the QSTR model for pLC<sub>50</sub> of organic compounds against various fish species is successful.

## Research article

### A simplified index to quantify the irritation/corrosion potential of chemicals – Part II: Eye

Carole Charmeau-Genevois, Satinder Sarang, Mélissa Perea, Nathalie Mayer, ... Paul Thomas

Article 104935

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Eye irritation is a key human health endpoint assessed by <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> methods. One of the commonly used scoring methods to quantify the eye irritation potential of chemicals is the Modified Maximum Average Score (MMAS). It is dependent on the eye irritation effects (e.g. corneal opacity) originally proposed by Draize and then partially adopted by the OECD TG 405. These scores are not always fully	眼の刺激は、 <i>invitro</i> および <i>invivo</i> の方法で評価される重要なヒトの健康エンドポイントです。化学物質の眼刺激性の可能性を定量化するために一般的に使用されるスコアリング方法の1つは、修正最大平均スコア（MMAS）です。これは、眼刺激効果に依存している（例えばMMASを翻訳する難しさ）もともとドレイズによって提案され、その後、部分的にこれらのスコアは、常に完全にいくつかの欠点、1に規制書類とリードで報告されていない OECD TG 405 で採択された角膜混濁）既存の EU CLP / UN GHS 判定基準内の分類、2）腐食の有無（重篤な眼の損傷）、および3）通常は OECD TG の下で必要とされていない入力パラメータへの依存性（電子に.G。

# Google translation/AETC Trial

<p>reported in regulatory dossiers and lead to several drawbacks, 1) the difficulty to translate MMAS into a classification within the existing EU CLP/UN GHS criteria, 2) the absence of corrosion (serious eye damage), and 3) the dependency on input parameters which are usually not required under the OECD TGs (e.g. eye surface area). This study determined if classification can be driven by a maximum of two observed effects thereby simplifying the scoring calculation. The Simplified Irritation Index (SII<sub>EYE</sub>), based only on corneal opacity and conjunctival redness, was developed using validated studies representing multiple chemical groups. A correlation was observed between the MMAS and the SII<sub>EYE</sub> allowing harmonisation of the classification for the existing data. This index proved to be useful in the development of <i>in silico</i> model.</p>	<p>目の表面積)。この研究では、最大 2 つの観察された効果によって分類を推進できるかどうかを判断し、それによってスコア計算を簡素化しました。角膜混濁と結膜の発赤のみに基づく単純刺激指数 (SII<sub>EYE</sub>) は、複数の化学基を表す検証済みの研究を使用して開発されました。相関は、MMAS と SII の間で観察された<sub>EYE</sub>既存のデータの分類を可能に調和。このインデックスは、インシリコモデルの開発に役立つことが証明されました。</p>
---	---

## Research article

**Use of an animal model of disease for toxicology enables identification of a juvenile no observed adverse effect level for cyclocreatine in creatine**

# Google translation/ AETC Trial

## transporter deficiency

Minh-Ha Thi Do, Joy Cavagnaro, Mark Butt, Pramod S. Terse, John C. McKew

Article 104939

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>In standard general toxicology studies in two species to support clinical development, cyclocreatine, a creatine analog for the treatment of creatine transporter deficiency, caused deaths, convulsions, and/or multi-organ pathology. The potential translatability of these findings to patients was evaluated by comparing toxicity of cyclocreatine in wild-type mice to creatine transporter-deficient mice, a model of the human disease. A biodistribution study indicated greater accumulation of cyclocreatine in the brains of wild-type mice, consistent with its ability to be transported by the creatine transporter. Subsequent toxicology studies confirmed greater sensitivity of wild-type mice to cyclocreatine-induced toxicity. Exposure at the no observed adverse effect level in creatine transporter-</p>	<p>臨床開発を支援するための 2 種の標準的な一般毒性学研究では、クレアチントランスポーター欠損症の治療のためのクレアチン類似体であるシクロクレアチンが、死亡、けいれん、および/または多臓器病変を引き起こしました。これらの所見の患者への潜在的な翻訳可能性は、野生型マウスのシクロクレアチンの毒性を、ヒトの疾患のモデルであるクレアチントランスポーター欠損マウスと比較することによって評価されました。生体内分布研究は、野生型マウスの脳におけるシクロクレアチンのより大きな蓄積を示し、クレアチントランスポーターによって輸送されるその能力と一致している。その後の毒物学研究により、野生型マウスのシクロクレアチン誘発毒性に対する感受性が高いことが確認されました。クレアチントランスポーター欠損 (<math>554\mu\text{g}^* \text{hr} / \text{ml}</math>) マウスで無毒性量での曝露は、野生型 (<math>248\mu\text{g}^* \text{hr} / \text{ml}</math>) マウスでの最大耐量での曝露を上回りました。 <math>300 \text{ mg} / \text{kg} / \text{day}</math> を 3 か月間投与した場合、野生型マウスではシクロクレアチン関連の死亡、痙攣、および多臓器病変が観察されましたが、クレアチントランスポーター欠損マウスでは有害な所見はありませんでした。脳空胞化は両方の株に共通でした。トランスポーター欠損マウスはより敏感であるように見えたが、この発見はこの系統では機能</p>

# Google translation/AETC Trial

deficient (554  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ) mice exceeded exposure at the maximum tolerated dose in wild-type (248  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ) mice. When dosed at 300 mg/kg/day for 3 months, cyclocreatine-related mortality, convulsions, and multi-organ pathology were observed in wild-type mice whereas there were no adverse findings in creatine transporter-deficient mice. Brain vacuolation was common to both strains. Although transporter-deficient mice appeared to be more sensitive, the finding had no functional correlates in this strain. The results highlight the importance of considering models of disease for toxicology in cases where they may be relevant to assessing safety in the intended patient population.

的な相関関係がなかった。結果は、対象となる患者集団の安全性の評価に関連する可能性がある場合に、毒物学の疾患モデルを検討することの重要性を強調しています。野生型マウスではシクロクレアチン関連の死亡率、痙攣、および多臓器病変が観察されたが、クレアチントランスポーター欠損マウスでは有害な所見は見られなかった。脳空胞化は両方の株に共通でした。トランスポーター欠損マウスはより敏感であるように見えたが、この発見はこの系統では機能的な相関関係がなかった。結果は、対象となる患者集団の安全性の評価に関連する可能性がある場合に、毒物学の疾患モデルを検討することの重要性を強調しています。野生型マウスではシクロクレアチン関連の死亡率、痙攣、および多臓器病変が観察されたが、クレアチントランスポーター欠損マウスでは有害な所見は見られなかった。脳空胞化は両方の株に共通でした。トランスポーター欠損マウスはより敏感であるように見えたが、この発見はこの系統では機能的な相関関係がなかった。結果は、対象となる患者集団の安全性の評価に関連する可能性がある場合に、毒物学の疾患モデルを検討することの重要性を強調しています。この発見は、この菌株では機能的な相関関係がありませんでした。結果は、対象となる患者集団の安全性の評価に関連する可能性がある場合に、毒物学の疾患モデル

# Google translation/AETC Trial

	を検討することの重要性を強調しています。
--	----------------------

## Research article

### Safety evaluation of BPL9K-4 rice in a subchronic rodent feeding study

Yuzhe Li, Chunlai Liang, Jing Hu, Xue Geng, ... Zhou Yu

Article 104943

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>In the present study, a new genetically modified rice producing phytase-lactoferricin fusion protein, BPL9K-4, was evaluated for safety in a 90-day rat feeding study. Rats were fed rodent diets formulated with BPL9K-4 rice, and were compared with rats fed diets formulated with its corresponding non-transgenic parental rice 9 K, commercially available non-transgenic rice Weiyu64, and a basal diet. BPL9K-4 and 9 K rice were formulated into diets at concentrations of 15%, 30% and 60%, and Weiyu64 common rice was added to diets at concentration of 60%. AIN93G diet was set as a basal-diet control. Diets of all groups were fed to rats (10/sex/group) for 90 days. Compared with rats in the 9 K, Weiyu64 and the basal-diet group, rats fed the BPL9K-4 diet did not show any treatment-related adverse effects on mortality, body weights, feed consumption, clinical chemistry, hematology, organ weights and gross and microscopic pathology. Under the conditions of this</p>	<p>本研究では、新しい遺伝子組み換えイネ生産フィターゼ-ラクトフェリシン融合タンパク質、BPL9K-4 が、90 日間のラット給餌研究で安全性について評価されました。ラットに BPL9K-4 米を配合したげっ歯類飼料を与え、対応する非トランスジェニック親米 9 K、市販の非トランスジェニック米 Weiyu64、および基礎飼料を配合した飼料を与えたラットと比較しました。BPL9K-4 および 9K 米は、15%、30%、および 60%の濃度で飼料に配合され、Weiyu64 普通米は 60%の濃度で飼料に添加されました。AIN93G 食餌は、基礎食餌対照として設定されました。すべてのグループの食餌をラット（10 匹/性別/グループ）に 90 日間与えた。9 K、Weiyu64、および基礎食群のラットと比較して、BPL9K-4 食を与えられたラットは、死亡率、体重、飼料消費量に対する治療関連の悪影響を示さなかった。臨床化学、血液学、臓器重量、肉眼的および顕微鏡的病理学。この研究の条件下で、遺伝子組み換え BPL9K-4 食餌は、対応する非トランスジェニック対照食餌を与えたラットおよび基礎食群と比較して、90 日間の食餌投与</p>

# Google translation/AETC Trial

study, the genetically modified BPL9K-4 diets did not cause any toxicologically significant effects in rats following 90 days of dietary administration as compared with rats fed diets with the corresponding non-transgenic control diet and the basal-diet group. The results indicated that BPL9K-4 rice is as safe as its conventional comparators.	後のラットに毒物学的に有意な影響を引き起こさなかった。結果は、BPL9K-4 米が従来のコンパレーターと同じくらい安全であることを示しました。
--	---

## Research article

### Developing a database of systematic reviews of animal studies

Miranda W. Langendam, Kristen Magnuson, Ashley R. Williams, Vickie R. Walker, ...  
Carlijn R. Hooijmans

Article 104940

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>Systematic reviews (SRs) are common practice in clinical and public health research, but less common in non-human animal research. Systematic reviews of animal studies can be valuable to inform clinical research, to evaluate the need for further animal experiments on a given topic, and to assess the hazard of an environmental exposure in the evaluation of toxicological studies. In the last 10 years, there has been an increase in the number of SRs of animal research, as</p>	<p>システマティックレビュー (SR) は、臨床および公衆衛生の研究では一般的な方法ですが、人間以外の動物の研究ではあまり一般的ではありません。動物実験の系統的レビューは、臨床研究に情報を提供し、特定のトピックに関するさらなる動物実験の必要性を評価し、毒物学的研究の評価における環境曝露の危険性を評価するために役立つ可能性があります。過去 10 年間で、動物研究の SR の数が増加し、実験動物研究の高品質の系統的レビューを実行する方法に関する詳細なガイダンスが記載されたいくつかの出版物があります。動物実験の SR で使用されている現在の分析アプローチを評価するために、特定のトピックに関するすべての系統的レビューを簡単に特定します。その後、元の動物研究とその結</p>



# Google translation/AETC Trial

well as several publications with detailed guidance on how to perform high-quality systematic reviews of experimental animal studies. In order to evaluate current analytical approaches used in SRs of animal studies, easily identify all systematic reviews on a specific topic, and subsequently the original animal studies and their results and promote awareness and understanding of these emerging approaches, we compiled a database of SRs of animal studies. The database was developed using a rigorous, systematic approach and covers a broad range of research fields: preclinical research, toxicology, environmental health, and veterinary medicine. The database currently includes 3113 SRs of animal studies (search date June 2019). In addition to bibliographical information, data on whether or not a risk of bias assessment and meta-analysis were conducted were extracted. For future users, the search features of the database provide users with a

果、およびこれらの新しいアプローチの認識と理解を促進するために、動物研究の SR のデータベースを編集しました。データベースは、厳密で体系的なアプローチを使用して開発され、前臨床研究、毒物学、環境衛生、獣医学などの幅広い研究分野をカバーしています。データベースには現在、動物研究の 3113 SR が含まれています（検索日 2019 年 6 月）。書誌情報に加えて、バイアス評価とメタアナリシスのリスクが実施されたかどうかに関するデータが抽出されました。将来のユーザーのために、データベースの検索機能は、MicrosoftWord または MicrosoftExcel にエクスポートするための特定の特性を持つ SR を識別および選択するためのプラットフォームをユーザーに提供します。そこから、ユーザーは、研究ニーズを満たすために追加のデータ抽出を実行できます。データベースは無料で利用できます [www.Mendeley.com](http://www.Mendeley.com)（リンク）。データベースは、動物実験の SR に適用される現在の方法論を調査および前進させるために使用できる包括的な情報源を方法論者に提供し、研究者が特定のトピックに関するすべての系統的レビュー、続いて元の動物実験とその結果を簡単に特定するのに役立ちます。重複や不必要な動物実験は避けてください。

# Google translation/ AETC Trial

platform to identify and select SRs with a particular characteristic for export to Microsoft Word or Microsoft Excel. From there, users may perform additional data extraction to meet their research needs. The database is freely available at [www.Mendeley.com](http://www.Mendeley.com) (link). The database provides methodologists a comprehensive source that can be used to explore and advance the current methodology applied to SRs of animal studies, and can help researchers to easily identify all systematic reviews on a specific topic, and subsequently the original animal studies and their results and avoid duplication and unnecessary animal research.

## Research article

### **Determination of “fitness-for-purpose” of quantitative structure-activity relationship (QSAR) models to predict (eco-)toxicological endpoints for regulatory use**

Samuel J. Belfield, Steven J. Enoch, James W. Firman, Judith C. Madden, ... Mark T.D. Cronin

Article 104956

[Purchase PDF](#)

# Google translation/AETC Trial

Original	Google translation
<p><i>In silico</i> models are used to predict toxicity and molecular properties in chemical safety assessment, gaining widespread regulatory use under a number of legislations globally. This study has rationalised previously published criteria to evaluate quantitative structure-activity relationships (QSARs) in terms of their uncertainty, variability and potential areas of bias, into ten assessment components, or higher level groupings. The components have been mapped onto specific regulatory uses (i.e. data gap filling for risk assessment, classification and labelling, and screening and prioritisation) identifying different levels of uncertainty that may be acceptable for each. Twelve published QSARs were evaluated using the components, such that their potential use could be identified. High uncertainty was commonly observed with the presentation of data, mechanistic interpretability, incorporation of toxicokinetics and the relevance of the data for regulatory purposes. The</p>	<p>インシリコモデルは、化学物質の安全性評価において毒性と分子特性を予測するために使用され、世界中の多くの法律の下で広く規制当局に使用されています。この研究では、以前に公開された基準を合理化して、不確実性、変動性、バイアスの可能性のある領域の観点から定量的構造活性相関 (QSAR) を評価し、10 の評価コンポーネントまたはより高いレベルのグループに分けました。コンポーネントは、特定の規制用途（つまり、リスク評価、分類とラベル付け、スクリーニングと優先順位付けのためのデータギャップの埋め合わせ）にマッピングされており、それぞれに許容できるさまざまなレベルの不確実性を特定しています。公開されている 12 の QSAR は、コンポーネントを使用して評価され、それらの潜在的な用途を特定できました。データの提示では、一般的に高い不確実性が観察されました。機械的な解釈可能性、トキシコキネティクスの組み込み、および規制目的でのデータの関連性。評価コンポーネントは、不確実性の低減を通じて QSAR の受容性を改善するために実装できる戦略を導くのに役立ちます。モデル開発者は、モデル設計段階（問題の定式化など）から文書化および使用に至るまで、評価コンポーネントを適用できると予想されます。コンポーネントのアプリケーションは、意味のある方法で QSAR を評価し、事前定義された基準に対してそれらの目的への適合性を実証する可能性を提供します。評価コンポーネントは、不確実性の低減を通じて QSAR の受容性を改善するために実装できる戦略を導くのに役立ちます。モデル開発者は、</p>

# Google translation/AETC Trial

assessment components help to guide strategies that can be implemented to improve acceptability of QSARs through the reduction of uncertainties. It is anticipated that model developers could apply the assessment components from the model design phase (e.g. through problem formulation) through to their documentation and use. The application of the components provides the possibility to assess QSARs in a meaningful manner and demonstrate their fitness-for-purpose against pre-defined criteria.	モデル設計段階（問題の定式化など）から文書化および使用に至るまで、評価コンポーネントを適用できると予想されます。コンポーネントのアプリケーションは、意味のある方法で <b>QSAR</b> を評価し、事前定義された基準に対してそれらの目的への適合性を実証する可能性を提供します。評価コンポーネントは、不確実性の低減を通じて <b>QSAR</b> の受容性を改善するために実装できる戦略を導くのに役立ちます。モデル開発者は、モデル設計段階（問題の定式化など）から文書化および使用に至るまで、評価コンポーネントを適用できると予想されます。コンポーネントのアプリケーションは、意味のある方法で <b>QSAR</b> を評価し、事前定義された基準に対してそれらの目的への適合性を実証する可能性を提供します。
---	---

## Research article

### Active pharmaceutical contaminants in dietary supplements: A tier-based risk assessment approach

Suren B. Bandara, Ania Urban, Lisa G. Liang, Jillian Parker, ... Andrew Maier

Article 104955

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
The presence of active pharmaceutical ingredients (APIs) in adulterated or contaminated dietary	成人向けまたは汚染された栄養補助食品に医薬品有効成分（API）が含まれていることは、現在の製品の安全性に関する懸念事項です。ガイドラインが限られており、コ

# Google translation/AETC Trial

<p>supplements is a current product safety concern. Since there are limited guidelines, and no published consensus methods, we developed a tier-based framework incorporating typical lines of evidence for determining the human health risk associated with APIs in dietary supplements. Specifically, the tiered approach outlines hazard identification and decision to test for APIs in products based on criteria for likelihood of contamination or adulteration, and evaluation of manufacturer production standards. For products with detectable levels of APIs, a variety of default approaches, including the use of fraction of the therapeutic dose and the threshold of toxicological concern (TTC), as well as health-based exposure limits (HBELs) are applied. In order to demonstrate its practical use, as well as any limitations and/or special considerations, this framework was applied to five dietary supplements (currently available to the public). We found that the detected levels of APIs in some dietary supplements</p>	<p>ンセンサス手法が公開されていないため、栄養補助食品の API に関連する人間の健康リスクを決定するための典型的な証拠を組み込んだ層ベースのフレームワークを開発しました。具体的には、段階的アプローチは、汚染または偽和の可能性の基準に基づいて製品の API をテストするためのハザードの特定と決定、およびメーカーの製造基準の評価の概要を示しています。API のレベルが検出可能な製品の場合、治療用量の一部の使用、毒物学的懸念のしきい値 (TTC)、健康に基づく曝露限界 (HBEL) など、さまざまなデフォルトのアプローチが適用されます。その実用性、および制限や特別な考慮事項を示すために、このフレームワークは 5 つの栄養補助食品（現在一般に公開されています）に適用されました。一部の栄養補助食品で検出された API のレベルは、薬物の推奨用量を上回っていたため、これらのサプリメントの製造に関与する消費者および潜在的な労働者に重大な健康リスクをもたらすことがわかりました。この結果は、製品品質の監視とおそらく規制活動の向上の価値を裏付けています。これらのサプリメントの製造に関与する消費者および潜在的に労働者に重大な健康リスクをもたらします。この結果は、製品品質の監視とおそらく規制活動の向上の価値を裏付けています。これらのサプリメントの製造に関与する消費者および潜在的に労働者に重大な健康リスクをもたらします。この結果は、製品品質の監視とおそらく規制活動の向上の価値を裏付けています。</p>
---	--

# Google translation/AETC Trial

were above the recommended dose of the drugs, and thus, pose a significant health risk to consumers and potentially workers involved in manufacturing of these supplements. The results support the value of increased product quality surveillance and perhaps regulatory activity.

## Research article

### Derivation of an occupational exposure limit for $\beta$ -glucans

Jillian A. Parker, Corey Boles, Amanda N. Buerger, Ernest S. Fung, Andrew Maier

Article 104959

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p><math>\beta</math>-Glucans are abundant bacterial, yeast, and fungal cell wall polysaccharides that have been shown to activate the immune system. Establishment of an occupational exposure limit (OEL) for <math>\beta</math>-glucan exposure is critical to the protection of worker health, as these exposures have been linked to immunosuppressive and inflammatory reactions and possibly the development of respiratory diseases.</p>	<p><math>\beta</math>-グルカンは、免疫系を活性化することが示されている豊富な細菌、酵母、真菌の細胞壁多糖類です。<math>\beta</math>-グルカン曝露の職業曝露限界（OEL）の確立は、これらの曝露が免疫抑制および炎症反応、そしておそらく呼吸器疾患の発症に関連しているため、労働者の健康を保護するために重要です。検出可能な濃度の<math>\beta</math>-グルカンは、農業や廃棄物管理部門などの一般的な職業吸入暴露シナリオで確認されています。しかし、<math>\beta</math>-グルカンの吸入に関する公表された暴露ベンチマークは、労働者または一般住民に利用可能ではありません。したがって、労働者の<math>\beta</math>-グルカンへの吸入ばく露に関する健康に基づく OEL は、このクラスの化合物の</p>



# Google translation/AETC Trial

Detectable concentrations of  $\beta$ -glucans have been identified in common occupational inhalation exposure scenarios, such as in the agricultural and waste management sectors. However, no published exposure benchmarks for inhalation of  $\beta$ -glucans are available for workers or the general population. Thus, a health-based OEL for inhalation exposure of workers to  $\beta$ -glucans was derived based on consideration of human and non-human effect data for this class of compounds and contemporary risk assessment methods. The weight of the evidence indicated that the available data in humans showed significant methodological limitations, such as lack of a representative study size, appropriate control population, and clear dose-response relationship. Thus, an OEL of 150 ng/m<sup>3</sup> was derived for  $\beta$ -glucans based on the most relevant nonclinical study. This OEL provides an input to the occupational risk assessment

ヒトおよび非ヒトの影響データと現代のリスク評価方法を考慮して導き出された。証拠の重みは、ヒトで利用可能なデータが、代表的な研究サイズの欠如、適切な対照集団、および明確な用量反応関係などの重要な方法論的制限を示したことを示した。したがって、150 ng / m の OEL<sup>3</sup>は、最も関連性の高い非臨床研究に基づいて、 $\beta$ -グルカンについて導き出されました。この OEL は、職業上のリスク評価プロセスへの入力を提供し、労働者の曝露との比較を可能にし、リスク管理と曝露管理の決定を導くことができます。

# Google translation/AETC Trial

process, allows for comparisons to worker exposure, and can guide risk management and exposure control decisions.

## Research article

### Egg residue and depletion in Rhode Island Red hens (*Gallus gallus domesticus*) following multiple oral doses of trimethoprim-sulfamethoxazole

Hiroko Enomoto, Olivia A. Petritz, Andrea E. Thomson, Keven Flammer, ... Ronald E. Baynes

Article 104941

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<b>Sulfamethoxazole-Trimethoprim residues in eggs can cause risks to human health. The most common cause of residues in eggs results from failure to meet an appropriate withdrawal interval. The aim of this study was to determine the quantity and duration of sulfamethoxazole-trimethoprim residues in eggs and evaluate the drug elimination parameters in egg components and whole egg to better estimate the withdrawal interval of sulfamethoxazole and trimethoprim following oral administration for 7 days</b>	卵中のスルファメトキサゾール-トリメトプリム残留物は、人の健康にリスクをもたらす可能性があります。卵の残留物の最も一般的な原因は、適切な回収間隔を満たさないことに起因します。この研究の目的は、卵中のスルファメトキサゾール-トリメトプリム残留物の量と期間を決定し、卵成分と全卵の薬物除去パラメーターを評価して、目的の7日間の経口投与後のスルファメトキサゾールとトリメトプリムの離脱間隔をより正確に推定することでした。投薬レジメン（時間平均 46 ミリグラム kg の <sup>-1</sup> 日 <sup>-1</sup> スルファメトキサゾールのために、時間平均 25mg の kg の <sup>-1</sup> 日 <sup>-1</sup> トリメトプリムの場合）。卵白と卵黄中のスルファメトキサゾールとトリメトプリムの残留物を、超高速液体クロマトグラフィー質量分析によって分析しました。治療中、スルファメトキサゾールのより多くの割合が卵白に分

# Google translation/ AETC Trial

at a purposed dosage regimen (time average 46 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> for sulfamethoxazole, time average 25 mg kg <sup>-1</sup> day <sup>-1</sup> for trimethoprim). Residues of sulfamethoxazole and trimethoprim in albumen and yolk were analyzed by ultra-performance liquid chromatography mass spectrometry. A greater percentage of sulfamethoxazole was distributed into the albumen (91.53–96.74%) and a greater percentage of trimethoprim was distributed into yolk (63.92–77.36%) during treatment. The residues levels in whole egg declined below or reached the limit of quantification until 13 days for SMZ and TMP respectively. The withdrawal interval for SMZ and TMP were 43 days and 17 days respectively using the FDA tolerance method.	布し (91.53–96.74%)、トリメトプリムのより多くの割合が卵黄に分布しました (63.92–77.36%)。全卵の残留レベルは、SMZ と TMP でそれぞれ 13 日まで減少するか、定量限界に達しました。SMZ と TMP の離脱間隔は、FDA 許容法を使用してそれぞれ 43 日と 17 日でした。
--	--

## Research article

### Regulatory safety pharmacology and toxicity assessments of a standardized stem extract of *Cassia occidentalis* Linn. in rodents

Madhav Nilakanth Mugale, Shubha Shukla, Manish K. Chourasia, Kashif Hanif, ... Smrati Bhadauria

# Google translation/AETC Trial

Article 104960

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p><i>Cassia occidentalis</i> Linn (CO) is an annual/perennial plant having traditional uses in the treatments of ringworm, gastrointestinal ailments and piles, bone fracture, and wound healing. Previously, we confirmed the medicinal use of the stem extract (ethanolic) of CO (henceforth CSE) in fracture healing at 250 mg/kg dose in rats and described an osteogenic mode of action of four phytochemicals present in CSE. Here we studied CSE's preclinical safety and toxicity. CSE prepared as per regulations of Current Good Manufacturing Practice for human pharmaceuticals/phytopharmaceuticals and all studies were performed in rodents in a GLP-accredited facility. In acute dose toxicity as per New Drug and Clinical Trial Rules, 2019 (prior name schedule Y), in rats and mice and ten-day dose range-finding study in rats, CSE showed no mortality and no gross abnormality at 2500 mg/kg dose. Safety Pharmacology showed no adverse effect on central nervous system, cardiovascular system, and respiratory system at 2500 mg/kg dose. CSE was not mutagenic in the Ames test and did not cause clastogenicity assessed by</p>	<p>ハブソウリン (CO) は、白癬、胃腸の病気や痔核、骨折、創傷治癒の治療に伝統的に使用されている一年生/多年生植物です。以前、ラットの 250 mg / kg 用量での骨折治癒における CO (以下 CSE) の茎抽出物 (エタノール性) の薬用使用を確認し、CSE に存在する 4 つの植物化学物質の骨形成作用様式について説明しました。ここでは、CSE の前臨床の安全性と毒性を研究しました。CSE は、ヒト用医薬品/植物医薬品の現在の適正製造基準の規制に従って作成され、すべての研究は GLP 認定施設のげっ歯類で実施されました。2019 年の新薬および臨床試験規則 (以前の名前のスケジュール Y) による急性用量毒性、ラットおよびマウス、およびラットでの 10 日間の用量範囲調査研究では、CSE は、2500 mg / kg の用量で死亡率および肉眼的異常を示さなかった。安全性薬理学では、2500 mg / kg の用量で、中枢神経系、心臓血管系、呼吸器系に悪影響は見られませんでした。CSE はエイムス試験で変異原性がなく、</p>

# Google translation/ AETC Trial

in vivo bone marrow genotoxicity assay. By a sub chronic (90 days) repeated dose (as per OECD, 408 guideline) study in rats, the no-observed-adverse-effect-level was found to be 2500 mg/kg assessed by clinico-biochemistry and all organs histopathology. We conclude that CSE is safe up to 10X the dose required for its osteogenic effect.	で評価された染色体異常誘発性を引き起こさなかったインビボ骨髄遺伝子毒性アッセイ。ラットでの亜慢性（90日）反復投与（OECD、408ガイドラインによる）研究により、無毒性量は臨床生化学およびすべての臓器組織病理学によって評価されて2500mg / kgであることがわかった。CSEは、その骨形成効果に必要な用量の10倍まで安全であると結論付けています。
--	--

## Short communication

### Ni and Cr impurities profile in *Valeriana officinalis* L., radix-based herbal medicinal product available in polish pharmacies due to ICH Q3D guideline

Kamil Jurowski, Maria Folta, Barbara Tatar, Mehmet Berköz, Mirosław Krośniak

Article 104945

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Elemental impurities (EIs) profiling in final pharmaceutical products is often not adequately treated, however it is crucial problem in pharmaceutical analysis by reason of the various regulatory authorities (like ICH Q3D guideline). EIs in pharmaceuticals may arise from numerous sources of which the herbal ingredients	最終医薬品の元素不純物（EI）プロファイリングは適切に処理されないことがよくありますが、さまざまな規制当局（ICH Q3Dガイドラインなど）により、医薬品分析では重大な問題になります。医薬品のEIは、ハーブ成分が医薬品分析の頻繁な対象ではない多くのソースから発生する可能性があります。ただし、EUにおけるハーブ医薬品（HMP）の年間の従来の使用登録数に基づく、単一成分のHMPは依然として非常に人気があります。使用頻度が高いため、HMPからのEIへの曝露は長期間

# Google translation/AETC Trial

are not a frequent subject of pharmaceutical analyses. However, based on number of traditional use registrations per year for herbal medicinal products (HMPs) in the EU, it can be stated that monocomponent HMPs are still very popular for use. Due to the high frequency of use, exposure to EIs from HMPs may be high during long-term use. The aim of our article was Ni and Cr impurities profiling of *Valeriana officinalis* L., radix (Valerian root) as an example of the HMP available in Polish pharmacies for the relief of mild nervous tension and sleep disorders. The choice of metals was justified by: (1) a single dose of Ni administered via oral route can induce dermatitis in nickel-sensitised individuals; (2) Cr is a very problematic element from toxicological point of view. Our results indicate that the standards of the ICH Q3D guideline are met for all EIs.

の使用中に高くなる可能性があります。私たちの記事の目的は、*Valerianaofficinalis* のNi および Cr 不純物プロファイリングでした。L.、基数（バレリアンルート）は、ポーランドの薬局で軽度の神経緊張と睡眠障害を緩和するために利用できる HMP の例です。金属の選択は次のように正当化されました。(1) 経口経路で投与された Ni の単回投与は、ニッケル感受性の個人に皮膚炎を誘発する可能性があります。(2) Cr は、毒物学的観点から非常に問題のある元素です。私たちの結果は、ICHQ3D ガイドラインの基準がすべての EI で満たされていることを示しています。

Review article

**Classification of chemicals as respiratory allergens based on human data: Requirements and practical considerations**

Mark A. Pemberton, Ian Kimber



# Google translation/AETC Trial

Article 104925

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>Occupational asthma is an important health problem that can include exacerbation of existing asthma, or induce new asthma either through allergic sensitisation, or non-immunological mechanisms. While allergic sensitisation of the respiratory tract can be acquired to proteins, or to low molecular weight chemicals (chemical respiratory allergens) this article is on the latter exclusively.</p> <p>Chemical respiratory allergy resulting in occupational asthma is associated with high levels of morbidity and there is a need, therefore, that chemicals which can cause sensitisation of the respiratory tract are identified accurately. However, there are available no validated, or even widely accepted, predictive test methods (<i>in vivo</i>, <i>in vitro</i> or <i>in silico</i>) that have achieved regulatory acceptance for identifying respiratory sensitising hazards. For this reason there is an important</p>	<p>職業性喘息は、既存の喘息の悪化を含む、またはアレルギー感作または非免疫学的メカニズムのいずれかを介して新しい喘息を誘発する可能性がある重要な健康問題です。気道のアレルギー感作はタンパク質または低分子量化学物質（化学呼吸器アレルゲン）に対して獲得される可能性があります、この記事は後者のみを対象としています。</p> <p>職業性喘息を引き起こす化学的呼吸器アレルギーは、高レベルの罹患率と関連しており、したがって、気道の感作を引き起こす可能性のある化学物質を正確に特定する必要があります。ただし、呼吸器感作の危険性を特定するための規制当局の承認を達成した、検証済みの、または広く受け入れられている予測試験方法 (<i>in vivo</i>, <i>in vitro</i>, または <i>in silico</i>) はありません。このため、化学呼吸器アレルゲンを特定し、非免疫学的メカニズムを通じて職業性喘息を引き起こす化学物質とこれらを区別するために、人間のデータに重要な依存があります。</p> <p>この記事では、呼吸器アレルゲンとして化学物質を指定する際に注意を払うことが重要である理由をレビューします。暴露条件、特定の吸入チャレンジ試験における反応特性、免疫学的調査など、化学呼吸器アレルゲンの正確な同定に</p>

# Google translation/AETC Trial

reliance on human data for the identification of chemical respiratory allergens, and for distinguishing these from chemicals that cause occupational asthma through non-immunological mechanisms. In this article the reasons why it is important that care is taken in designating chemicals as respiratory allergens are reviewed. The value and limitations of human data that can aid the accurate identification of chemical respiratory allergens are explored, including exposure conditions, response characteristics in specific inhalation challenge tests, and immunological investigations.	役立つ可能性のあるヒトデータの価値と限界が調査されます。
--	------------------------------

## Review article

### **A comprehensive review of mechanistic insights into formaldehyde-induced nasal cavity carcinogenicity**

Akiyoshi Nishikawa, Kasuke Nagano, Hajime Kojima, Kumiko Ogawa

Article 104937

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
According to the International Agency for Research on Cancer classification,	国際がん研究機関によると、ホルムアルデヒドは鼻腔を標的とするヒトの発がん性物質です。ヒトとラットでは、吸入されたホ

# Google translation/AETC Trial

formaldehyde is a human carcinogen that targets the nasal cavity. In humans and rats, inhaled formaldehyde is primarily deposited in the nasal cavity mucosa, metabolized to the less toxic formic acid, and finally excreted into the urine or exhaled. Thus, formaldehyde-induced nasal carcinogenicity may be a direct effect of formaldehyde itself, although the underlying mechanisms remain unclear. With regard to cytotoxicity, degeneration and necrosis of nasal respiratory cells occur in rats after short exposure to formaldehyde. Cell proliferation is increased in the damaged cells, suggesting its critical roles both in the early stages and throughout the entire process of nasal carcinogenicity. Hyperplasia, squamous metaplasia, and dysplasia of the damaged epithelium frequently appear as morphological precursor lesions. With regard to genotoxicity, in addition to DNA-protein crosslinks, oxidative DNA damage also occurs in the exposed nasal mucosal cells. Sustained

ホルムアルデヒドは主に鼻腔粘膜に沈着し、代謝されて毒性の低いギ酸になり、最終的に尿中に排泄されるか、吐き出されます。したがって、ホルムアルデヒドによって誘発される鼻の発がん性は、ホルムアルデヒド自体の直接的な影響である可能性があります。ホルムアルデヒド自体の直接的な影響である可能性がありますが、根本的なメカニズムは不明なままです。細胞毒性に関しては、鼻呼吸細胞の変性と壊死が、ホルムアルデヒドへの短時間の暴露後にラットで発生します。細胞増殖は損傷した細胞で増加し、初期段階と鼻の発がん性の全過程の両方でその重要な役割を示唆しています。過形成、扁平上皮化生、損傷した上皮の異形成は、しばしば形態学的な前駆病変として現れる。遺伝子毒性に関しては、DNA-タンパク質架橋に加えて、酸化 DNA 損傷も露出した鼻粘膜細胞で発生します。ホルムアルデヒドへの持続的な暴露は、細胞毒性および補助的な遺伝子毒性を介して鼻の発がん性を引き起こす可能性があります。このレビューでは、細胞毒性が発がん性につながる可能性のある有害な結果の経路と、非遺伝毒性発がん物質のテストと評価のための統合アプローチの開発について説明します。

# Google translation/AETC Trial

exposure to formaldehyde may cause nasal carcinogenicity through cytotoxicity and auxiliary genotoxicity. In this review, we discuss adverse outcome pathways through which cytotoxicity can lead to carcinogenicity and the development of integrated approaches for testing and assessment for nongenotoxic carcinogens.	
--	--

## Review article

### Implementation of the principles of the 3Rs of animal testing at CDER: Past, present and future

Ronald L. Wange, Paul C. Brown, Karen L. Davis-Bruno

Article 104953

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
The safety testing of pharmaceutical candidates has traditionally relied on data gathered from studies in animals, and these sources of information remain a vital component of the safety assessment for new drug and biologic products. However, there are clearly ethical implications that attend the use of animals for safety testing, and FDA fully	医薬品候補の安全性試験は、伝統的に動物での研究から収集されたデータに依存しており、これらの情報源は、新薬および生物学的製剤の安全性評価の重要な要素であり続けています。ただし、安全性試験のための動物の使用には明らかに倫理的な影響があり、FDA は動物の使用に関連する 3R の原則を完全にサポートしています。これらは、置き換え、削減、改良することです。医薬品開発における動物の使用に最大の影響を与えた、そしてこれからも影響を与えるいくつかのイベントと活動（法的およびプログラムの）の概要を示し、私たちの使

# Google translation/ AEIC Trial

supports the principles of the 3Rs, as it relates to animal usage; these being to replace, reduce and refine. We provide an overview of some of the events and activities (legal and programmatic) that have had, and continue to have, the greatest impact on animal use in pharmaceutical development, and highlight some ongoing efforts to further meet the challenge of achieving our mission as humanely as possible.	命を達成するという課題にさらに取り組むための継続的な取り組みを強調します。可能な限り人道的に。
---	---

## Corrigendum

---

### Erratum

#### **Corrigendum to Lay people and experts' risk perception of pharmaceuticals in the environment in Southwestern Europe [Regul. Toxicol. Pharmacol. (2020) 104783]**

Sílvia Luís, Maria Luísa Lima, Lucía Poggio, Juan Ignacio Aragonés, ... Carole Blanchard

Article 104957

[Download PDF](#)