

Google translation/AETC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 124:

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 124 (2021)

Editorial Board

Article 105011

[Download PDF](#)

Discussion

What happened to quinacrine non-surgical female sterilization?

Stephen D. Mumford

Article 104968

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Quinacrine sterilization (QS) is a nonsurgical female method used by more than 175,000 women in over 50 countries. With FDA approval, QS is expected to be used by hundreds of millions of women. The negative international health consequences of the results of a 2-year rat study in 2010 by Cancel et al. in Regulatory Toxicology and Pharmacology (RTP) (56:156–165) are incalculable. S1C(R2) was ignored in this study, including the fundamental concept of maximum tolerated dose (MTD), which resulted in the use of massive doses (up to 35 times the MTD) which	キナクリン不妊手術 (QS) は、50 か国以上で 175,000 人以上の女性が使用している非外科的女性の方法です。FDA の承認により、QS は何億人もの女性によって使用されると予想されています。キャンセルらによる 2010 年の 2 年間のラット研究の結果の国際的な健康への悪影響。規制毒物学および薬理学 (RTP) (56 : 156–165) では計り知れません。S1C (R2) は、最大耐量 (MTD) の基本概念を含め、この研究では無視されました。これにより、大量の用量 (MTD の最大 35 倍) が使用され、多くのラットが死亡し、生存者の子宮が破壊されました。このラット研究のデザインは、この研究が女性で起こることを模倣しているという誤った主張に基づいて構築されました。キャンセル他 (2010) は、遺伝子毒性が観察された発がん性の主要な要因であったと「最も可能性が高いと思われる」と結論付けている。FDA に QS のさらなる研究を中止するよう促します。RTP

Google translation/AETC Trial

killed many of the rats and destroyed the uterus of survivors. The design of this rat study was built on the false assertion that this study mimics what happens in women. Cancel et al. (2010), concludes it “seems most likely” that genotoxicity was a major factor in the carcinogenicity observed, prompting the FDA to halt further research of QS. In RTP, McConnell et al. (2010), and Haseman et al. (2015), using the authors’ data, definitively determined the carcinogenicity to be secondary to necrosis and chronic inflammation. Decisions made in the design, conduct, analysis, interpretation and reporting in this study lack scientific foundation. This paper explores these decisions.	では、McConnell et al. (2010)、および Haseman et al. (2015)、著者のデータを使用して、発がん性が壊死と慢性炎症に続発することを決定的に決定しました。この研究における設計、実施、分析、解釈、および報告においてなされた決定は、科学的根拠を欠いています。このホワイトペーパーでは、これらの決定について説明します。
---	---

Research article

Curing of UV prints – Assessment of possible toxicological hazard for consumers

Melanie Macherey, Ulrike Schuhmacher-Wolz, Harry Belz, Evert H. Delbanco, ... Eva Kaiser

Article 104965

[Purchase PDF](#)

Google translation/AETC Trial

Original	Google translation
<p>In an experimental setting a laboratory analysis of substances migrating from UV prints under mechanical stress into sweat and saliva simulant was performed. The influence of paper type and curing degree on UV prints was investigated. Five substances were identified at concentrations above the limit of detection in the simulants PPG-3 glyceryl triacrylate, ethoxylated trimethylolpropane triacrylate, trimethylolpropane triacrylate, 2/4-isopropylthioxanthone (ITX), and 2,4-diethylthioxanthone (DETX). Migration of the acrylates and photoinitiators into saliva and sweat simulants were increased when the UV inks were printed on uncoated paper in comparison to coated paper. With an exposure scenario considering a person to leaf through 80 pages of UV-printed paper per day while touching each page with a licked fingertip, Risk Characterisation Ratios (RCR) for oral exposure well below 1 were obtained for all</p>	<p>実験環境では、機械的ストレス下で UV プリントから汗や唾液の模擬物質に移行する物質の実験室分析が行われました。紙の種類と硬化度が UV プリントに及ぼす影響を調査しました。模擬物質 PPG-3 グリセリルトリアクリレート、エトキシ化トリメチロールプロパントリアクリレート、トリメチロールプロパントリアクリレート、2 / 4-イソプロピルチオキサントン (ITX)、および 2,4-ジエチルチオキサントン (DETX) で、検出限界を超える濃度で 5 つの物質が同定されました。</p> <p>コート紙と比較して、コーティングされていない紙に UV インクを印刷した場合、アクリル酸塩と光開始剤の唾液と汗の模擬物質への移行が増加しました。人が指先をなめながら各ページに触れながら 1 日あたり 80 ページの UV 印刷紙をめくることを考慮した曝露シナリオでは、1 をはるかに下回る経口曝露のリスク特性比 (RCR) が、リスクがないことを示す 5 つの物質すべてについて得られました。一般の人々。</p> <p>3 つのアクリレートは皮膚感作性に分類されます。これら 3 つの皮膚表面積あたりの移動量を、強力な増感剤として分類できる仮想物質の EC3 値と比較しました (EC3 = 0.1%)。結果は、最悪の場合の条件下でも皮膚感作のリスクは無視できると見なすことができることを示しています。</p>

Google translation/AETC Trial

five substances indicating no risk for the general population.
The three acrylates are classified for skin sensitisation. The migrated amounts per skin surface area of these three were compared with the EC3 value for a hypothetical substance that could be categorised as strong sensitiser (EC3 = 0.1%). The results show that the risk of skin sensitisation even under worst case conditions can be considered as negligible.

Research article

Aloe-emodin, a hydroxyanthracene derivative, is not genotoxic in an *in vivo* comet test

Corrado L. Galli, Serena Cinelli, Paola Ciliutti, Gloria Melzi, Marina Marinovich

Article 104967

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Aloe-emodin, one of the molecules belonging to the group of hydroxyanthracene derivatives, was recently described as genotoxic <i>in vivo</i> . Indeed, the EFSA judged that aloe-emodin, together with other similar molecules (emodin and	ヒドロキシアントラセン誘導体のグループに属する分子の1つであるアロエエモジンは、最近、 <i>invivo</i> で遺伝子毒性があると報告されました。実際、EFSA は、アロエエモジンが他の同様の分子(エモジンおよびダントロン)およびヒドロキシアントラセン誘導体を含むアロエ種の葉からの抽出物とともに、遺伝子毒性効果によって媒介される結腸直腸癌の危険

Google translation/AETC Trial

<p>danthron) and extracts from the leaf of <i>Aloe</i> species containing hydroxyanthracene derivatives, could represent a risk factor for colorectal cancer mediated by a genotoxic effect.</p> <p>Given the marked uncertainty regarding the conclusions in the opinion of the EFSA ANS Panel and conflicts in the epidemiological data on which the opinion is based, a new <i>in vivo</i> study (<i>in vivo</i> alkaline comet assay in mice - OECD 489) was conducted to test the potential genotoxicity of aloe-emodin at doses of 250, 500, 1000 and 2000 mg/kg bw/day on preparations of single cells from the kidney and colon of treated male mice. Following treatment with the test item, no clinical signs were observed in animals in any treatment group. Slight body-weight loss was randomly observed in all groups treated with the test item and was more evident in the groups dosed at 1000 and 2000 mg/kg bw/day. Under these experimental conditions, aloe-emodin showed no genotoxic activity.</p>	<p>因子を表す可能性がある判断しました。</p> <p>EFSA ANS パネルの意見の結論に関する著しい不確実性と、意見の根拠となる疫学データの矛盾を考慮して、新しい <i>in vivo</i> 研究(マウスの <i>in vivo</i> アルカリコメットアッセイ-OECD 489)を実施して、処理された雄マウスの腎臓および結腸からの単細胞の調製物に対する、250、500、1000、および 2000 mg / kg 体重/日の用量でのアロエエモジンの潜在的な遺伝子毒性。試験項目による治療後、どの治療群の動物にも臨床症状は観察されなかった。わずかな体重減少が、試験項目で処理されたすべてのグループでランダムに観察され、1000 および 2000 mg / kg 体重/日で投与されたグループでより明白でした。</p> <p>これらの実験条件下では、アロエエモジンは遺伝子毒性活性を示さなかった。修復酵素処理後に得られた結果に基づいて、結腸組織への酸化的損傷の可能性を排除することはできませんでした。</p>
--	---

Google translation/ AETC Trial

Possible oxidative damage to colon tissues could not be excluded based on the results obtained after repair enzyme treatment.

Research article

Afidopyropen: Challenges and impact of a toxicokinetic study designed to identify a point of inflection from dose-proportionality

Anne E. Loccisano, Elaine Freeman, Brandy Riffle, Adriana Doi, ... Eric Fabian

Article 104962

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Afidopyropen is an insecticide that acts as a transient receptor potential vanilloid subtype (TRPV) channel modulator in chordotonal organs of target insects and has been assessed for a wide range of toxicity endpoints including chronic toxicity and carcinogenicity in rats and mice. The current study evaluates the toxicokinetic properties of afidopyropen and its plasma metabolites in rats at dose levels where the pharmacokinetics (PK) are linear and nonlinear in an attempt to identify a point of inflection. Based on the results of this study and depending on the analysis	アフイドピロペン、標的昆虫の脊索器官における一過性受容体電位バニロイドサブタイプ (TRPV) チャンネルモジュレーターとして作用する殺虫剤であり、ラットおよびマウスの慢性毒性および発がん性を含む幅広い毒性エンドポイントについて評価されています。現在の研究では、変曲点を特定するために、薬物動態 (PK) が線形および非線形である用量レベルでラットのアフィドピロペンとその血漿代謝物のトキシコキネティクス特性を評価しています。この研究の結果に基づき、使用した分析方法に応じて、速度論的に導き出された最大用量 (KMD) は 2.5~12.5 mg / kg bw / d と推定され、2.5 mg / kg bw / d 未満の用量で直線性が観察されます。 。定義された変曲点を特定できませんでした。これらのデータは、PK の考慮が、毒性試験における用量選択を改善するため、および動物毒性試験の解釈のヒトとの関連性を高めるために重要であることを示しています。この

Google translation/AETC Trial

method used, the kinetically derived maximum dose (KMD) is estimated to be between 2.5 and 12.5 mg/kg bw/d with linearity observed at doses below 2.5 mg/kg bw/d. A defined point of inflection could not be determined. These data demonstrate that consideration of PK is critical for improving the dose-selection in toxicity studies as well as to enhance human relevance of the interpretation of animal toxicity studies. The study also demonstrates the technical difficulty in obtaining a defined point of inflection from <i>in vivo</i> PK data.	研究はまた、から定義された変曲点を取得することの技術的な難しさを示していますインビボPK データ。
--	---

Research article

Case analysis of kinetics investigations in toxicity studies of pesticides to identify the nonlinearity of internal exposure and the influences of nonlinearity on the toxicological interpretation of pesticide residue

Satoshi Machino, Yoko Yokoyama, Toyohiro Egawa, Hiroshi Satoh, ... Shogo Ozawa

Article 104958

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
The nonlinearity of internal exposure to 8 pesticides was investigated in toxicity studies using kinetics to identify nonlinearity visually and to	8つの農薬への内部曝露の非線形性は、非線形性を視覚的に識別し、毒性学的評価に対する非線形性の影響を調査するために、動力学を使用した毒性研究で調査されました。データは、食品安全委員会（FSCJ）

Google translation/AETC Trial

investigate the influence of nonlinearity on toxicological evaluation. Data were obtained from risk assessment reports published by the Food Safety Commission (FSCJ). Nonlinearity was defined using 2 indicators: the lowest visual inflection point (LVIP) and the second lowest visual inflection point (SVIP) of kinetics by drawing a linear distribution chart. The area under the curve and 24-h urine concentrations were stable parameters used to identify the LVIP/SVIP. The sampling timing affected the blood concentrations, and the LVIP/SVIP was detected for 6 pesticides using the parent compounds or their metabolites as analytes. The subproportional nonlinearity was significant for these pesticides. The LVIP/SVIP values were consistent in the same species up to a 1-year period, but the values showed species-specific differences in several compounds. In all compounds found to be nonlinear, apical outcomes were observed at the SVIP or above. The presence of

によって発行されたリスク評価レポートから取得されました。非線形性は、2つの指標を使用して定義されました。線形分布図を描くことにより、反応速度の最低視覚変曲点 (LVIP) と 2 番目に低い視覚変曲点 (SVIP) です。曲線下面積と 24 時間尿中濃度は、LVIP / SVIP を特定するために使用される安定したパラメーターでした。サンプリングのタイミングは血中濃度に影響を与え、親化合物またはその代謝物を分析物として使用して、6 種類の農薬で LVIP / SVIP が検出されました。サブプロポーショナルな非線形性は、これらの農薬にとって重要でした。LVIP / SVIP 値は、1 年間まで同じ種で一貫していましたが、値はいくつかの化合物で種固有の違いを示しました。非線形であることが判明したすべての化合物で、SVIP 以上で頂端の結果が観察されました。非線形性の存在は FSCJ によって認識されました。この認識は、発がん性または健康に基づくガイダンス値の無毒性量 (NOAEL) の判断に影響を与え、残留農薬の毒性評価の非線形性を特定するための適切な動態の重要性を示しています。非線形性の存在は FSCJ によって認識されました。この認識は、発がん性または健康に基づくガイダンス値の無毒性量 (NOAEL) の判断に影響を与え、残留農薬の毒性評価の非線形性を特定するための適切な動態の重要性を示しています。

Google translation/AETC Trial

nonlinearity was recognized by the FSCJ. The recognition influenced their judgment of no-observed-adverse-effect levels (NOAELs) for carcinogenicity or health-based guidance values, indicating the importance of appropriate kinetics to identify the nonlinearity for toxicological evaluation of pesticide residue.

Research article

Effect of hydrophilic and lipophilic statins on early onset cataract: A nationwide case-control study

Hsiao-Ling Chen, Hsiu-Mei Chang, Horng-Jiun Wu, Ying-Chi Lin, ... Ching-Tang Chang

Article 104970

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>Statin is biologically plausible in cataract development, but inconclusive associations between statin and cataract are presented in human studies. Given most early onset cataract (EOC) occurs in regions with high cholesterol composition, we therefore aimed to assess the association between statin and EOC.</p> <p>Methods</p> <p>A population based case-</p>	<p>バックグラウンド</p> <p>スタチンは白内障の発症において生物学的にもっともらしいですが、スタチンと白内障の間の決定的な関連性は人間の研究で示されています。最も早期発症の白内障（EOC）はコレステロール組成の高い地域で発生するため、スタチンとEOCの関連性を評価することを目的としました。</p> <p>メソッド</p> <p>人口ベースのケースコントロール研究は、台湾国民健康保険研究データベー</p>

Google translation/AETC Trial

control study was performed using the Taiwan National Health Insurance Research Database (NHIRD). The case involved patients aged 20–55 years with EOC. Controls were 1:1 matched by age, gender, year of index date, and propensity score estimated from comorbidities and comedications. Statin exposure, including intensity, properties and cumulative exposure one year before the index date were tracked. The odds ratios (ORs) of EOC associated with statin were estimated by conditional logistic regression.

Results

A total of 4213 cases and 4213 controls were included. Statins were associated with EOC (OR = 3.257, 95% CI 2.519–4.211). The ORs of cataract was positively associated with cumulative exposure. Subgroup analysis indicated that the ORs of cataract were significant both in lipophilic (OR = 3.485, 95% CI 2.606–4.659) and hydrophilic (OR = 3.241, 95% CI 1.975–5.321) statin users.

Conclusions

Statins were associated with

ス(NHIRD)を使用して実施されました。この症例は、EOC の 20～55 歳の患者に関係していました。コントロールは、年齢、性別、インデックスの日付の年、および併存疾患とコメディケーションから推定された傾向スコアによって 1:1 で一致しました。指標日の 1 年前の強度、特性、累積曝露を含むスタチン曝露が追跡されました。スタチンに関連する EOC のオッズ比(OR)は、条件付きロジスティック回帰によって推定されました。

結果

合計 4213 件の症例と 4213 件の対照が含まれていました。スタチンは EOC と関連していた(OR = 3.257、95%CI 2.519–4.211)。白内障の OR は、累積曝露と正の相関がありました。サブグループ分析は、白内障の OR が親油性(OR = 3.485、95%CI 2.606–4.659)と親水性(OR = 3.241、95%CI 1.975–5.321)の両方のスタチン使用者で有意であることを示しました。

結論

スタチンは、若い集団における白内障のリスク増加と関連していた。

Google translation/AETC Trial

an increased risk of cataract in young populations.	
---	--

Research article

Refinement of decision tree to assess the consequences of increased serum ALP in dogs: Additional analysis on toxicity studies of pesticides evaluated recently in Japan

Yoko Yokoyama, Atsushi Ono, Midori Yoshida, Kiyoshi Matsumoto, Mikako Saito

Article 104963

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Recently we provided a new interpretation that increased serum ALP in dogs is not adverse if no hepatotoxic finding coexists in the analysis of toxicity studies of over 200 pesticides evaluated in Japan (Yokoyama et al., 2019). We also proposed a decision tree to evaluate the adversity of the increased ALP. The present analysis was conducted to validate the reliability of this interpretation with 129 pesticides more recently evaluated. Before applying, the decision tree was revised to be consistent in all steps. The pesticides showed similar characterization of increased ALP to the previous analysis in that the increase was more	最近、日本で評価された 200 を超える農薬の毒性試験の分析で肝毒性の所見が共存しなくても、犬の血清 ALP の増加は有害ではないという新しい解釈を提供しました (Yokoyama et al., 2019)。また、ALP の増加の逆境を評価するための決定木を提案しました。現在の分析は、最近評価された 129 種類の農薬を使用してこの解釈の信頼性を検証するために実施されました。適用する前に、すべてのステップで一貫性があるように決定木が改訂されました。農薬は、ALP の増加がラットよりも頻繁であり、肝臓の肥大と肝毒性が犬の ALP の増加と一般に共存するという点で、以前の分析と同様の ALP の増加の特徴を示しました。犬の ALP 活性を誘発する 58 種類の農薬の短期および長期の研究を改訂された樹木に適用した場合、8 種類の農薬の ALP の増加はどちらの研究でも有害ではないと判断されました。樹木の改訂は、これらの農薬の NOAEL 判断に影響を与えませんでした。しかし、改訂されたルートは、より確実に判断に貢献しました。この研究は、

Google translation/AETC Trial

frequent than in rats and that liver hypertrophy and hepatotoxicity commonly coexisted with an increase in ALP in dogs. When short- and long-term studies of 58 pesticides inducing ALP activity in dogs were applied to the revised tree, the increased ALP in 8 pesticides was judged not adverse in either study. The revision of the tree did not affect the NOAEL judgment of these pesticides; however, the revised routes contributed to the judgment more robustly. This study showed the reliability of our interpretation and applicability of the decision tree to evaluate the adversity of increased ALP in dogs.	犬の ALP 増加の逆境を評価するための決定木の解釈と適用性の信頼性を示しました。
--	---

Research article

Pharmacokinetics of cyadox and its main metabolites in rats, pigs, chickens, and carps following oral administration at three dosage

Sechenchogt Harnud, Shishan Fu, Yulian Wang, Yuanhu Pan, ... Lingli Huang

Article 104971

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Cyadox (CYA), a 1,4-dioxide quinoxaline, is a safe and effective antibacterial agent with potential use in food-	1,4-ジオキサンキノキサリンである Cyadox (CYA) は、安全で効果的な抗菌剤であり、食料生産動物に使用される可能性があります。この研究の目的は、CYA (Cy0)

Google translation/AETC Trial

producing animals. The aim of this study was to compare the pharmacokinetics of CYA (Cy0) and its main metabolites [bisdeoxycyadox (Cy1), 4-desoxycyadox (Cy2), N-(quinoxaline-2-methyl)-cyanide acetyl hydrazine (Cy4), quinoxaline-2-carboxylic acid (Cy6), and 2-hydromethyl-3-hydroxy-quinoxaline (Cy12)] after oral administration at three dosages in pigs, chickens, carps, and rats. The concentration vs. time profile in plasma after single oral administration indicated that CYA was rapidly dissociated into its metabolites and showed the widest distribution in all animals, with the highest apparent volume of distribution. Cy0 and Cy6 persisted for the longest time at lower concentration. Cy1 and Cy4 concentration was the highest in pig and rat plasma, while Cy1 was undetectable in chickens, and Cy4 was undetectable in carps following administration at three dosages. Different dosage of the CYX and its metabolites had no significant effect on wash-out period.

とその主な代謝物[ビスデオキシシアドックス (Cy1)、4-デオキシシアドックス (Cy2)、N-(キノキサリン-2-メチル)-シアニドアセチルヒドラジン (Cy4)、キノキサリンの薬物動態を比較することでした。ブタ、ニワトリ、コイ、およびラットに3回経口投与した後の-2-カルボン酸 (Cy6)、および2-ヒドロメチル-3-ヒドロキシ-キノキサリン (Cy12)]。単回経口投与後の血漿中の濃度対時間プロファイルは、CYAがその代謝物に急速に解離し、すべての動物で最も広い分布を示し、見かけの分布容積が最も高いことを示しました。Cy0とCy6は、低濃度で最も長く持続しました。Cy1とCy4の濃度はブタとラットの血漿で最も高かったが、Cy1はニワトリでは検出できず、Cy4は3回の投与後のコイでは検出できなかった。CYXとその代謝物の異なる投与量は、ウォッシュアウト期間に有意な影響を及ぼしませんでした。この研究により、CYAとその代謝物の速度論的挙動における明らかな種特異的な違いが明らかになりました。これは、臨床的有効性と毒性に関連している可能性があります。私たちの結果は、さまざまな動物でのCYAの賢明な使用を促進するでしょう。これは、臨床的有効性と毒性に関連している可能性があります。私たちの結果は、さまざまな動物でのCYAの賢明な使用を促進するでしょう。

Google translation/AETC Trial

This study revealed obvious species-specific differences in the kinetic behavior of CYA and its metabolites, which may be related to clinical efficacy and toxicity. Our results would facilitate the judicious use of CYA in different animals.

Research article

Analysis for data-derived extrapolation factors for procymidone

Bernard K. Gadagbui, Raymond G. York, Michael L. Dourson, Patricia M. McGinnis, Rhian B. Cope

Article 104972

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
The derivation of Chemical Specific Adjustment Factors (CSAFs) (IPCS, 2005; U.S. EPA, 2014) depends on the choice of appropriate dose metric. EPA and IPCS guidance was applied to derive a CSAF for developmental toxicity for procymidone (PCM). Although kinetic data were not available in humans at any dose, sufficient toxicokinetic data are available in a surrogate species, primates, and from chimeric mice with both rat and human liver cells to offer	化学物質固有調整係数（CSAF）（IPCS、2005; US EPA、2014）の導出は、適切な線量測定基準の選択に依存します。EPA および IPCS ガイダンスを適用して、プロシミドン（PCM）の発生毒性に関する CSAF を導き出しました。速度論的データはどの用量でもヒトでは入手できなかったが、代理種、霊長類、およびラットとヒトの両方の肝細胞を有するキメラマウスからの洞察を提供するのに十分なトキシコキネティクスデータが入手可能である。利用可能な速度論データのレビューに基づいて、CSAG の導出において代替アプローチが検討されました。最も可能性の高い線量調整は、重大な影響の特性に基づく Cmax です。これは、雄ラットの肛門性器間距離の減少と尿道下裂の発生率の増加です。これは、ラッ

Google translation/AETC Trial

<p>insights. Alternative approaches were explored in the derivation of the CSAG based on review of the available kinetic data. The most likely dosimetric adjustment is the Cmax based on the character of the critical effect – reduced anogenital distance and increased incidence of hypospadias in male rats, which likely occurs during a small window of time during development of the rat fetus. Cmax is also the default dosimeter from U.S. EPA (1991). However, in this case, the use of Cmax is also likely more conservative than the use of area under the curve (AUC), which otherwise is the default recommendation of the IPCS (2005). Despite human data, estimated tentative CSAF value is 0.48 (range, 0.22 to 0.74). The use of any of these values would be supported by the available data.</p>	<p>ト胎児の発育中の短い時間枠で発生する可能性があります。Cmax は、US EPA (1991) のデフォルトの線量計でもあります。ただし、この場合、Cmax の使用は、曲線下面積 (AUC) の使用よりも保守的である可能性が高く、それ以外の場合は IPCS (2005) のデフォルトの推奨事項です。人間のデータにもかかわらず、推定暫定 CSAF 値は 0.48 (範囲、0.22 から 0.74) です。これらの値の使用は、利用可能なデータによってサポートされます。</p>
--	---

Research article

A toxicological evaluation of geranylgeraniol

Kayla Preece, Róbert Glávits, John R. Foster, Timothy Murbach, ... Ilona Pasics Szakonyiné

Google translation/AETC Trial

Article 104975

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>Geranylgeraniol (GGOH) is an isoprenoid compound found in annatto seeds and an intermediate of the mevalonate pathway found within organisms serving various functions. Toxicological studies on its safety profile are not readily available. To assess the safety of GGOH, a molecularly distilled, food grade annatto oil, consisting of approximately 80% <i>trans</i>-GGOH, was subjected to a bacterial reverse mutation test, an in vitro mammalian chromosomal aberration test, and an in vivo mammalian micronucleus test in order to investigate its genotoxic potential and a 90-day repeated-dose oral toxicity study in rats in order to investigate its potential subchronic toxicity and identify any target organs. No evidence of mutagenicity or genotoxic activity was observed under the applied test systems. In the 90-day study, male and female Hsd.</p>	<p>ゲラニルゲラニオール (GGOH) は、アナトーの種子に見られるイソプレノイド化合物であり、さまざまな機能を果たす生物に見られるメバロン酸経路の中間体です。その安全性プロファイルに関する毒性学的研究は容易に入手できません。GGOH の安全性を評価するために、分子蒸留された食品グレードのアナトーオイルで、約 80% のトランスから構成されています。 - GGOH は、その遺伝子毒性の可能性を調査するために、細菌逆突然変異試験、in vitro 哺乳類染色体異常試験、および in vivo 哺乳類小核試験に供され、ラットにおける 90 日間の反復投与経口毒性試験が行われた。その潜在的な亜慢性毒性を調査し、標的臓器を特定します。適用された試験システムでは、変異原性または遺伝子毒性活性の証拠は観察されなかった。90 日間の研究では、男性と女性の Hsd。ハンウイスターラットに、0、725、1450、および 2900 mg / kg 体重/日の用量を強制経口投与した。治療に関連した有害作用は、すべての用量レベルで前胃で、中用量および高用量レベルで肝臓で観察されました。これらの結果に基づいて、</p>

Google translation/AETC Trial

Han Wistar rats were administered daily doses of 0, 725, 1450, and 2900 mg/kg bw/day by gavage. Treatment-related adverse effects were observed in the forestomach at all dose levels and in the liver at the intermediate- and high-dose levels. Based on these results, the lowest observed adverse effect level (LOAEL) for local effects and the no observed adverse effect level (NOAEL) for systemic effects were determined as 725 mg/kg bw/day.	
---	--

Research article

A toxicological evaluation of lithium orotate

Timothy S. Murbach, Róbert Glávits, John R. Endres, Gábor Hirka, ... Ilona Pasics Szakonyiné

Article 104973

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Lithium orotate, the salt of lithium and orotic acid, has been marketed for decades as a supplemental source of lithium with few recorded adverse events. Nonetheless, there have been some concerns in the scientific	リチウムとオロト酸の塩であるオロチン酸 リチウムは、有害事象がほとんど記録されていないリチウムの補足供給源として数十年にわたって販売されてきました。それにもかかわらず、オロト酸に関する科学文献にはいくつかの懸念があり、医薬品のリチウム塩は、サプリメントのオロチン酸リチウムに通常推奨されるよりも 5.5～67 倍多

Google translation/AETC Trial

literature regarding orotic acid, and pharmaceutical lithium salts are known to have a narrow therapeutic window, albeit, at lithium equivalent therapeutic doses 5.5–67 times greater than typically recommended for supplemental lithium orotate. To our knowledge, the potential toxicity of lithium orotate has not been investigated in preclinical studies; thus, we conducted a battery of genetic toxicity tests and an oral repeated-dose toxicity test in order to further explore its safety. Lithium orotate was not mutagenic or clastogenic in bacterial reverse mutation and in vitro mammalian chromosomal aberration tests, respectively, and did not exhibit in vivo genotoxicity in a micronucleus test in mice. In a 28-day, repeated-dose oral toxicity study, rats were administered 0, 100, 200, or 400 mg/kg body weight/day of lithium orotate by gavage. No toxicity or target organs were identified; therefore, a no observed adverse effect level was determined as 400 mg/kg body weight/day. These

いリチウム等価治療用量ではあるが、治療域が狭いことが知られている。私たちの知る限り、オロチン酸リチウムの潜在的な毒性は前臨床試験では調査されていません。そこで、その安全性をさらに探求するために、一連の遺伝毒性試験と経口反復投与毒性試験を実施しました。オロチン酸リチウムは、細菌の逆突然変異および *in vitro* 哺乳類の染色体異常試験において、それぞれ変異原性または染色体異常誘発性ではなかった。マウスの小核試験では *in vivo* 遺伝子毒性を示さなかった。28 日間の反復投与経口毒性試験で、ラットに 0、100、200、または 400 mg / kg 体重/日のオロチン酸リチウムを強制経口投与した。毒性や標的臓器は確認されませんでした。したがって、無毒性量は 400 mg / kg 体重/日と決定された。これらの結果は、数十年にわたる人間の消費による市販後の安全信号の欠如を裏付けています。

Google translation/ AETC Trial

results are supportive of the lack of a postmarket safety signal from several decades of human consumption.

Research article

Preclinical safety assessment of the crude extract from *Sida rhombifolia* L. aerial parts in experimental models of acute and repeated-dose 28 days toxicity in rats

Isabel Cristina da Costa Araldi, Thiele Piber de Souza, Marina de Souza Vencato, Thainara de Andrade Fortes, ... Liliane de Freitas Bauermann

Article 104974

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p><i>Sida rhombifolia</i> (Malvaceae) is popularly used as a treatment for several pathological conditions; however, there is a lack of studies that identify its compounds and that evaluate comprehensively the safety of its consumption. Therefore, the aim of this study was to determinate the phytochemical constitution of the crude extract of <i>Sida rhombifolia</i> (CESR), and its safety in models of acute and repeated doses (28 days) toxicity. The tested dose for the model of acute toxicity was 2000 mg/kg doses for the repeated dose model were</p>	<p><i>Sida rhombifolia</i> (アオイ科) は、いくつかの病的状態の治療として広く使用されています。しかし、その化合物を特定し、その消費の安全性を包括的に評価する研究は不足しています。したがって、この研究の目的は、<i>Sidarhombifolia</i> の粗抽出物の植物化学的構成を決定することでした。</p> <p>(CESR)、および急性および反復投与 (28 日) 毒性のモデルにおけるその安全性。急性毒性モデルの試験用量は 2000mg / kg であり、反復用量モデルの用量は 150、300 e 600 mg / kg でした。血液学的、生化学的、組織病理学および酸化的マーカーが調査された。HPLC-DAD-MS 分析により、コーヒー酸、クマリン、およびルチンの存在が証明されました。急性毒性モデルでは、変更されたパラメーターは組織の ROS、血清中の AST と BUN のみでした。反復投与実験に関しては、血液学的マーカーと生化学的マーカーの両方が種</p>

Google translation/ AETC Trial

150, 300 e 600 mg/kg. Hematological, biochemical, histopathological and oxidative markers were investigated. HPLC-DAD-MS analysis evidenced the presence of caffeic acid, coumarin, and rutin. In the acute toxicity model the only altered parameters were tissue ROS, and AST and BUN in serum. As for the repeated dose experiment both hematological and biochemical markers remained within the values of reference for the species. Obtained results demonstrate that the CESR did not present significant toxic effects when administrated orally to male and female rats in acute and repeated doses.	の参照値の範囲内にとどまりました。得られた結果は、CESR が雄および雌のラットに急性および反復投与で経口投与された場合、重大な毒性作用を示さなかったことを示しています。
---	---

Research article

Toxicological evaluation of *S. involucrata* culture: Acute, 90-day subchronic and genotoxicity studies

Lei Han, Kaili Chen, Ping Liu, Lintong Yang, ... Hu Hou

Article 104980

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<i>Saussurea involucrata</i> is an endangered plant that is used in traditional Chinese	<i>Saussurea involucrata</i> は、漢方薬で使われる絶滅危惧植物です。植物細胞培養技術を使用することにより、 <i>Saussurea</i>

Google translation/AETC Trial

medicine. Through the use of plant cell culture techniques, preparations of *Saussurea involucrata* (*S. involucrata*) cell cultures have been developed and used to generate medicinal preparations. There have been few evidence-based analyses of the toxicological effects of *S.*

involutrata culture conducted to date. Here, we conducted the experiments designed to assess the acute, subchronic, and genotoxic toxicological effects of *S.*

involutrata culture. The genotoxic study was assessed through Ames, marrow micronucleus, and sperm malformation assays. The acute toxicity was assessed by orally administering in rats and mice at dose of 7500 mg/kg.

Subchronic toxicity studies were then conducted by administering rats at doses of 500, 1000, or 1500 mg/kg for 90 days. No genotoxicity was observed at any tested dose levels, nor was any evidence of acute toxicity detected in treated mice or rats. Similarly, subchronic study of *S.*

involutrata (*S. involucrata*) 細胞培養の調製物が開発され、薬用調製物を生成するために使用されてきました。これまでに行われた *S.involucrata* 培養の毒物学的影響の証拠に基づく分析はほとんどありませんでした。ここでは、*S. involucrata* の急性、亜慢性、および遺伝子毒性の毒物学的影響を評価するために設計された実験を実施しました。文化。遺伝子毒性試験は、エイムス、骨髓小核、および精子奇形アッセイによって評価されました。急性毒性は、ラットとマウスに 7500 mg / kg の用量で経口投与することによって評価されました。次に、ラットを 500、1000、または 1500 mg / kg の用量で 90 日間投与することにより、亜慢性毒性試験を実施しました。試験した用量レベルで遺伝子毒性は観察されず、処理されたマウスまたはラットで急性毒性の証拠も検出されなかった。同様に、亜慢性の研究 *S. involucrata* の培養投与はラットの食物摂取、体重、血液学的パラメーター、臓器重量、又は器官の組織学の変化と関連しませんでした。次に、90 日間の毒性試験で、*S. involucrata* 培養物の無毒性量が 1500 mg / kg を超えると判断しました。

Google translation/AETC Trial

involucrata culture administration was not associated with any changes in rat food intake, weight, hematological parameters, organ weight, or organ histology. Then, we determined that the no observed adverse effect level of *S. involucrata* culture was greater than 1500 mg/kg in our 90-day toxicity study.

Research article

Consumers' lack of understanding of customized cosmetics made on the spot and implications for regulations and controls

H.W. Kim, Y.S. Seok, H.G. Lee, M.K. Song, M.S. Rhee

Article 104979

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Customized cosmetics immediately made on the spot are now in the market. The present study surveyed 1084 consumers to obtain general insights into their perceptions and perspectives on this novel type of cosmetic. Over half of the total respondents (57.2%) answered they were likely to purchase customized cosmetics; however, a large proportion of consumers also thought microbiological	その場ですぐに作られたカスタマイズされた化粧品が現在市場に出ています。本研究では、 1084 人の消費者を対象に、この新しいタイプの化粧品に対する認識と展望に関する一般的な洞察を得ました。全回答者の半数以上 (57.2%) が、カスタマイズされた化粧品を購入する可能性が高いと回答しました。しかし、消費者の大部分は、化粧品の微生物学的 (59.2%) / 化学的安全性 (69.4%) も良くないと考えていました。これは、カスタマイズされた化粧品に関する安全性の問題に関する消費者の不安を反映しています。カスタマイズされた化粧品でさえ、各国の化粧品法 (すなわち、

Google translation/AETC Trial

<p>(59.2%)/chemical safety (69.4%) of cosmetics were not good. This reflects consumer anxiety regarding safety issues concerning the customized cosmetics. Even customized cosmetics are regulated by the cosmetic act in each country (i.e., the Cosmetic Act in the Republic of Korea, the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act in the USA, and EC Cosmetic Regulation 1123/2009 in Europe), there have been no specific regulations for customized cosmetics made on the spot worldwide so far. To dispel consumer concerns and establish a principled market for the new cosmetics in the field, proper management plans should be established based on consumer surveys. This study indicated that consumers thought it was important to manage the facility/equipment and safety of raw materials (19.7%, each). We believe this study provides a valuable resource for understanding consumers' perceptions and requirements on customized cosmetics, which contributes</p>	<p>大韓民国の化粧品法、米国の連邦食品医薬品化粧品法、およびヨーロッパの EC 化粧品規制 1123/2009) によって規制されています。これまで、世界中でその場で作られたカスタマイズされた化粧品に関する特定の規制はありませんでした。消費者の懸念を払拭し、この分野での新しい化粧品の原則的な市場を確立するには、消費者調査に基づいて適切な管理計画を確立する必要があります。この調査は、消費者が原材料の施設/設備と安全性を管理することが重要であると考えていることを示しました（それぞれ 19.7%）。この研究は、カスタマイズされた化粧品に対する消費者の認識と要件を理解するための貴重なリソースを提供し、将来の規制とガイドラインの確立に貢献すると信じています。この調査は、消費者が原材料の施設/設備と安全性を管理することが重要であると考えていることを示しました（それぞれ 19.7%）。この研究は、カスタマイズされた化粧品に対する消費者の認識と要件を理解するための貴重なリソースを提供し、将来の規制とガイドラインの確立に貢献すると信じています。</p>
--	---

Google translation/AETC Trial

to establishing future regulations and guidelines.	
--	--

Research article

Systemic absorption of benzalkonium chloride after maximal use of a consumer antiseptic wash product

Paul C. DeLeo, Victoria Tu, Janice Fuls

Article 104978

[Download PDF](#)

Original	Google translation
An <i>in vivo</i> pharmacokinetic study was conducted using consumer antiseptic wash containing 0.13% benzalkonium chloride (BAC) to assess the effect of dermal absorption on long-term systemic exposure to BAC. The objective of the study was to determine blood levels of BAC under maximal use conditions. Subjects were enlisted to wash their hands 60 s with soap containing 0.13% BAC 30 times per day over an 8–9 h time period for 5 consecutive days. The test product with the highest absorption potential was selected based on market share and results from <i>in vitro</i> permeation testing. Blood plasma was collected from subjects on 32	<i>in vivo</i> での薬物動態学的研究は、BAC への長期全身暴露で経皮吸収の効果を評価するために、0.13%塩化ベンザルコニウム (BAC) を含む消費者消毒洗浄を用いて行きました。この研究の目的は、最大使用条件下での BAC の血中濃度を測定することでした。被験者は、0.13%BAC を含む石鹸で 60 秒間、8～9 時間にわたって 1 日 30 回、連続 5 日間手を洗うように求められました。市場シェアと <i>invitro</i> 透過試験の結果に基づいて、吸収の可能性が最も高い試験製品を選択しました。血漿は、6 日間の研究期間中に 32 回被験者から収集されました。血漿サンプルは、C について分析した C_{12} 及び C_{14} 定量下限 (LLOQ) がそれぞれ 106.9 および 32.6 ng / L の LC-MS / MS を使用した BAC のホモログ。32 人の被験者について、 C_{12} 相同体は 117.8 から 191.7 ng の / L の 4 つのみ 1024 の血漿試料中 LLOQ 上に検出され、 C_{14} 相同体は 59.5 NG / L に 1 つだけの試料で検出されました。その結果、抗菌せっけん中の BAC への全身曝露は非常に低く、最大使用条件下でも米国食品医薬品局によって特定された

Google translation/AETC Trial

occasions over the 6-day study period. Plasma samples were analyzed for the C ₁₂ and C ₁₄ homologs of BAC using LC-MS/MS with a lower limit of quantitation (LLOQ) of 106.9 and 32.6 ng/L, respectively. For the 32 subjects, C ₁₂ homolog was detected above the LLOQ in only four of 1,024 plasma samples at 117.8–191.7 ng/L, and C ₁₄ homolog was detected in only one sample at 59.5 ng/L. Consequently, systemic exposure to BAC in antimicrobial soap is very low and below the level of concern identified by the U.S. Food and Drug Administration (500 ng/L) even under maximal use conditions.	懸念レベル（500 ng / L）を下回っています。
---	----------------------------

Research article

A systematic approach to evaluate plausible modes of actions for mouse lung tumors in mice exposed to 4-methylimidazole

Susan J. Borghoff, Seneca E. Fitch, Michael B. Black, Patrick D. McMullen, ... Grace A. Chappell

Article 104977

[Download PDF](#)

Original	Google translation
The National Toxicology Program (NTP) reported that chronic dietary exposure to 4-	National Toxicology Program (NTP) は、4-メチルイミダゾール (4-MeI) への慢性的な食餌曝露により、B6C3F1 マウスの通

Google translation/AETC Trial

methylnitrosimidazole (4-Mel) increased the incidence of lung adenomas/carcinomas beyond the normally high spontaneous rate in B6C3F1 mice. To examine plausible modes of action (MoAs) for mouse lung tumors (MLTs) upon exposure to high levels of 4-Mel, and their relevance in assessing human risk, a systematic approach was used to identify and evaluate mechanistic data (*in vitro* and *in vivo*) in the primary and secondary literature, along with high-throughput screening assay data. Study quality, relevance, and activity of mechanistic data identified across the evidence-base were organized according to key characteristics of carcinogens (KCCs) to identify potential key events in known or novel MLT MoAs. Integration of these evidence streams provided confirmation that 4-Mel lacks genotoxic and cytotoxic activity with some evidence to support a lack of mitogenic activity. Further evaluation of contextual and chemical-specific characteristics of 4-Mel was

常の高い自然発生率を超えて肺腺腫/癌の発生率が増加したことを報告しました。高4梅のレベル、および人間のリスクを評価する上での関連性にさらされると、マウスの肺腫瘍 (MLTS) のアクション

(MoAs) のもっともらしいモードを調べるために、体系的なアプローチは、(機械的なデータを識別するために使用され、評価された *in vitro* でとでインビボ) 一次および二次文献、およびハイスループットスクリーニングアッセイデータ。エビデンスベース全体で特定されたメカニズムデータの研究の質、関連性、および活動は、発がん性物質 (KCC) の主要な特性に従って編成され、既知または新規の MLTMoA の潜在的な主要イベントを特定しました。これらの証拠ストリームの統合は、4-MelI が遺伝子毒性および細胞毒性活性を欠いていることの確認を提供し、マイトジェン活性の欠如を裏付けるいくつかの証拠を提供しました。その結果、4-MelI の文脈的および化学的特異的特性のさらなる評価が行われた。遺伝子毒性がないため、28 日および 90 日の曝露までのトランスクリプトミクスおよび組織病理学的肺の変化に加えて、

Google translation/AETC Trial

consequently undertaken. Due to lack of genotoxicity, along with transcriptomic and histopathological lung changes up to 28 and 90 days of exposure, the collective evidence suggests MLTs observed following exposure to high levels of 4-Mel develop at a late stage in the mouse chronic bioassay, albeit the exact MoA remains unclear.

Research article

Concordance of 3 alternative teratogenicity assays with results from corresponding in vivo embryo-fetal development studies: Final report from the International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development (IQ) DruSafe working group 2

M. McNerney, D. Potter, K. Augustine-Rauch, P. Barrow, ... M. Graziano

Article 104984

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
An IQ DruSafe working group evaluated the concordance of 3 alternative teratogenicity assays (rat whole embryo culture, rWEC; zebrafish embryo culture, ZEC; and murine embryonic stem cells, mESC) with findings from rat or rabbit embryo-fetal development (EFD) studies. Data for 90 individual	IQ DruSafe ワーキンググループは、 3 つの代替催奇形性アッセイ（ラット全胚培養、 rWEC 、ゼブラフィッシュ胚培養、 ZEC 、およびマウス胚性幹細胞、 mESC ）と、ラットまたはウサギの胚-胎児発育（ EFD ）研究の結果との一致を評価しました。 9 社の 90 の個別化合物のデータがデータベースに入力されました。いずれかの種で奇形または胚胎児致死が報告された場合、 invivo での所見は陽性とみなされた。各企業は、代替アッセイが invivo の所見を予

Google translation/AETC Trial

compounds from 9 companies were entered into a database. In vivo findings were deemed positive if malformations or embryo-fetal lethality were reported in either species. Each company used their own criteria for deciding whether the alternative assay predicted the in vivo findings. Standard concordance parameters were calculated, positive and negative predictive values (PPV and NPV) were adjusted for the aggregate portfolio prevalence of positive compounds (established by a survey of participating companies), and positive and negative likelihood ratios (LR+ and iLR-) were calculated. Of the 3 assays, only rWEC data were robustly predictive, particularly for negative predictions (NPVadj = 92%). However, both LR+ (4.92) and iLR- (4.72) were statistically significant for the rWEC assay. When analyzed separately for rats, the NPVadj and iLR-values for the rWEC assay increased to 96% and 9.75, respectively. These data suggest that a negative rWEC outcome

測するかどうかを決定するために独自の基準を使用しました。標準的な一致パラメーターが計算され、正および負の予測値 (PPV および NPV) が、正の化合物のポートフォリオ全体の有病率 (参加企業の調査によって確立された) に合わせて調整されました。正と負の尤度比 (LR+ と iLR-) が計算されました。3つのアッセイのうち、特にネガティブな予測については、rWEC データのみが確実に予測されました (NPVadj = 92%)。ただし、LR+ (4.92) と iLR- (4.72) の両方が rWEC アッセイで統計的に有意でした。ラットについて別々に分析した場合、rWEC アッセイの NPVadj 値と iLR 値はそれぞれ 96% と 9.75 に増加しました。これらのデータは、負の rWEC の結果が、特定の規制設定でラット EFD 研究を延期または置き換える可能性があることを示唆しています。それぞれ。これらのデータは、負の rWEC の結果が、特定の規制設定でラット EFD 研究を延期または置き換える可能性があることを示唆しています。それぞれ。これらのデータは、負の rWEC の結果が、特定の規制設定でラット EFD 研究を延期または置き換える可能性があることを示唆しています。

Google translation/AETC Trial

could defer or replace a rat EFD study in certain regulatory settings.

Research article

Characterization of tea tree oil nanoemulsion and its acute and subchronic toxicity

SiMin Wei, Xin Zhao, Jie Yu, ShaoJie Yin, ... JinGui Li

Article 104999

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Tea tree oil (TTO) is a popular topical use to treat skin infections. However, its poor aqueous solubility and stability have substantially limited its widespread application, including oral administration that might be therapeutic for enteric infections. In this study, mechanical ultrasonic methods were used to prepare TTO nanoemulsion (nanoTTO) with a mean droplet diameter of $161.80 \text{ nm} \pm 3.97$, polydispersity index of 0.21 ± 0.01 , and zeta potential of $-12.33 \pm 0.72 \text{ mV}$. The potential toxicity of nanoTTO was assessed by studying the oral median lethal dose (LD50) and	ティーツリーオイル (TTO) は、皮膚感染症を治療するための人気のある局所使用です。しかしながら、その貧弱な水溶性および安定性は、腸内感染症の治療になり得る経口投与を含む、その広範な適用を実質的に制限している。この研究では、機械的超音波法を使用して、平均液滴直径が $161.80 \text{ nm} \pm 3.97$ 、多分散度指数が 0.21 ± 0.01 、ゼータ電位が $-12.33 \pm 0.72 \text{ mV}$ の TTO ナノエマルジョン (nanoTTO) を調製しました。nanoTTO の潜在的な毒性は経口半数致死量 (LD50) を研究することによって評価し、のための参照を提供するために 28 日間経口毒性を繰り返した生体内での申し込み。結果は、nanoTTO が遠心分離試験で相分離を示さず、-20、4、および 25°C で 60 日間の保存中に良好な安定性を示したことを示しました。28 日間の反復投与経口毒性評価では、成長と行動に有意な影響は見られませんでした。血液学、臨床生化学、および組織病理学の評価では、50、100、および 200 mg / mL のマウスに明らかな有害作用は見られませんでした。

Google translation/AETC Trial

repeated 28-day oral toxicity to provide a reference for <i>in vivo</i> application. Results showed that nanoTTO had no phase separation under a centrifugation test and displayed good stability during storage at -20, 4 and 25 °C over 60 days. Repeated-dose 28-day oral toxicity evaluation revealed no significant effects on growth and behavior. Assessments of hematology, clinical biochemistry, and histopathology indicated no obvious adverse effects in mice at 50, 100 and 200 mg/mL. These data suggest that nanoTTO can be considered a potential antimicrobial agent by oral administration due to its inhibitory effect on bacteria and relatively lower toxicity.	これらのデータは、nanoTTO が細菌に対する阻害効果と比較的低い毒性のために、経口投与による潜在的な抗菌剤と見なすことができることを示唆しています。
---	--

Research article

Classes of organic pigments meet tentative PSLT criteria and lack toxicity in short-term inhalation studies

Heidi Stratmann, Wendel Wohlleben, Martin Wiemann, Antje Vennemann, ... Robert Landsiedel

Article 104988

[Download PDF](#)

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

Google translation/AETC Trial

Here, we present a non-animal testing battery to identify PSLT (poorly soluble, low toxicity) substances based on their solubility in phagolysosomal lung fluid simulant, surface reactivity and effects on alveolar macrophages *in vitro*. This is exemplified by eleven organic pigments belonging to five chemical classes that cover a significant share of the European market. Three of the pigments were tested as both, nanoform and non-nanoform. The results obtained in this integrated non-animal testing battery qualified two pigments as non PSLT, one pigment as poorly soluble and eight pigments as poorly soluble and low toxicity *in vitro*. The low toxic potency of the eight PSLT and the one poorly soluble pigment was corroborated by short-term inhalation studies with rats. These pigments did not elicit apparent toxic effects at 10 mg/m³ (systemic and in the respiratory tract). One of the pigments, Diarylide Pigment Yellow 83 transparent, however, caused minimal infiltration of

ここでは、ファゴリソソーム肺液模擬物質への溶解性、表面反応性、および *in vitro* での肺胞マクロファージへの影響に基づいて、PSLT（難溶性、低毒性）物質を特定するための非動物試験用バッテリーを紹介します。これは、ヨーロッパ市場のかなりシェアをカバーする 5 つの化学クラスに属する 11 の有機顔料によって例示されます。顔料のうちの 3 つは、ナノフォームと非ナノフォームの両方としてテストされました。この統合された非動物試験バッテリーで得られた結果は、2 つの顔料を非 PSLT として認定し、1 つの顔料を難溶性として、8 つの顔料を難溶性で *in vitro* で低毒性として認定しました。8 つの PSLT と 1 つの難溶性色素の毒性が低いことは、ラットを用いた短期吸入試験によって裏付けられました。これらの色素は、10 mg / m³（全身および気道）で明らかな毒性作用を誘発しませんでした。しかし、色素の 1 つである Diarylide Pigment Yellow 83 は、好中球の浸潤を最小限に抑えました。したがって、その低毒性はあいまいであり、さらなる検証または改ざんが必要です。現在のテストバッテリーは、さらなる開発のために粒子に優先順位を付けるために、テスト物質の PSLT 特性を特定する機会を提供します。したがって、動物実験を減らし、製品開発を安全なアプリケーションに向けるのに役立ちます。

Google translation/AETC Trial

neutrophils; hence its low toxicity is ambiguous and needs further verification or falsification. The present test battery provides an opportunity to identify PSLT-properties of test substances to prioritise particles for further development. Thus, it can help to reduce animal testing and steer product development towards safe applications.

Review article

Ethyl acrylate (EA) exposure and thyroid carcinogenicity in rats and mice with relevance to human health

Thomas J. Rosol, Raphael J. Witorsch

Article 104961

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Ethyl acrylate (EA) was classified by IARC as a Group-2B Carcinogen based, in part, on data suggesting increased incidence of thyroid neoplasia in rats and mice exposed chronically to EA vapors. We examined chronic exposure of rats and mice to EA vapors, evaluated the data on the incidence of thyroid follicular neoplasia, and determined the relevance of	ほとんどの化粧品では、皮膚接触が主な暴露経路です。ただし、一部の製剤では吸入ばく露が重要になる可能性があります（例：、エアロゾル、粉末）。現在の化粧品規制は、呼吸器の刺激と感作に対処する特定の試験を必要とせず、化粧品の動物試験が禁止されているにもかかわらず、これまでこれらのエンドポイントを評価するための代替方法は検証されていません。吸入の危険性は、主に既存の人間と動物の証拠、読み取り、および皮膚などのさまざまな標的臓器または組織からのデータの外挿に基づいて決定されます。ただし、メカニ

Google translation/AETC Trial

thyroid tumors to human health risk. The data revealed a small statistically significant increase in thyroid tumors in EA-exposed male rats and mice. The tumor incidences were within the range of historical controls and were not consistently dose-dependent. Most thyroid tumors in exposed animals were benign. Chronic exposure of EA to rats and mice (drinking water or gavage) and dogs (capsules) had no evidence of thyroid neoplasia. Results from chronic studies, in vivo and in vitro data, and ToxCastTM/Tox 21 HTPS did not support genotoxic/mutagenic potential for EA. This suggests that the associations between EA exposure and thyroid neoplasia represent chance or random observations rather than a compound-mediated effect. Due to species-specific physiological differences, the hypothalamic-pituitary-thyroid axis of rodents is more sensitive to endocrine disruptive chemicals than that of humans which further suggests that findings in

ズムの違いにより、皮膚への影響は気道への影響を予測できません。これは、一般に吸入可能な化学物質の呼吸エンドポイントに対処する新しいアプローチ手法の開発が実質的に必要であることを示しています。化粧品は、より正確な毒物学的評価を提供し、消費者の安全を確保するために、吸入暴露のリスク評価の特に重要な必要性を提示する可能性があります。このレビューでは、皮膚と気道間の刺激と感作のメカニズムの違い、すでに行われた進歩、および化粧品成分の吸入リスク評価のギャップを埋めるためにまだ行う必要があることについて説明します。

Google translation/AETC Trial

rodents have questionable relevance to human health.	
--	--

Review article

Beyond dermal exposure: The respiratory tract as a target organ in hazard assessments of cosmetic ingredients

Emanoela Lundgren Thá, Andrezza Di Pietro Micali Canavez, Desiree Cigaran Schuck, Viviana Stephanie Costa Gagosian, ... Daniela Morais Leme

Article 104976

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Dermal contact is the main route of exposure for most cosmetics; however, inhalation exposure could be significant for some formulations (e.g., aerosols, powders). Current cosmetic regulations do not require specific tests addressing respiratory irritation and sensitisation, and despite the prohibition of animal testing for cosmetics, no alternative methods have been validated to assess these endpoints to date. Inhalation hazard is mainly determined based on existing human and animal evidence, read-across, and extrapolation of data from different target organs or tissues, such as the skin. However, because of	ほとんどの化粧品では、皮膚接触が主な暴露経路です。ただし、一部の製剤では吸入ばく露が重要になる可能性があります（例：、エアロゾル、粉末）。現在の化粧品規制は、呼吸器の刺激と感作に対処する特定の試験を必要とせず、化粧品の動物試験が禁止されているにもかかわらず、これまでこれらのエンドポイントを評価するための代替方法は検証されていません。吸入の危険性は、主に既存の人間と動物の証拠、読み取り、および皮膚などのさまざまな標的臓器または組織からのデータの外挿に基づいて決定されます。ただし、メカニズムの違いにより、皮膚への影響は気道への影響を予測できません。これは、一般に吸入可能な化学物質の呼吸エンドポイントに対処する新しいアプローチ手法の開発が実質的に必要であることを示しています。化粧品は、より正確な毒物学的評価を提供し、消費者の安全を確保するために、吸入暴露のリスク評価の特に重要な必要性を提示する可能性があります。このレビューでは、皮膚と気道の間の刺激と感作のメカニ

Google translation/AETC Trial

mechanistic differences, effects on the skin cannot predict effects on the respiratory tract, which indicates a substantial need for the development of new approach methodologies addressing respiratory endpoints for inhalable chemicals in general. Cosmetics might present a particularly significant need for risk assessments of inhalation exposure to provide a more accurate toxicological evaluation and ensure consumer safety. This review describes the differences in the mechanisms of irritation and sensitisation between the skin and the respiratory tract, the progress that has already been made, and what still needs to be done to fill the gap in the inhalation risk assessment of cosmetic ingredients.	ズムの違い、すでに行われた進歩、および化粧品成分の吸入リスク評価のギャップを埋めるためにまだ行う必要があることについて説明します。
---	---

Research article

A matched molecular pair (MMP) approach for selecting analogs suitable for structure activity relationship (SAR)-based read across

Cathy C. Lester, Gang Yan

Article 104966

[Purchase PDF](#)

Google translation/AETC Trial

Original	Google translation
<p>One of the most challenging aspects of SAR-based read across is the identification of structurally similar compounds suitable for use as data sources to cover the safety of a target chemical. Matched molecular pair analysis (MMPA) provides a systematic method for mining experimental data for chemical substitutions that may be interpreted in terms of changes in properties. Here we use the relationships between structural substitutions linking a target chemical with an analog determined to be suitable using the expert-judgment based P&G framework of Wu et al. (2010). The relationships are established by applying MMPA to a database of compounds with safety assessed using SAR-based read across to suitable analogs possessing toxicological data. The analysis revealed that only five categories of substitutions per chemical class (aromatic or aliphatic) were necessary to link all molecular pairs. These data are summarized</p>	<p>SAR ベースのリードアクロスの最も困難な側面の 1 つは、ターゲット化学物質の安全性をカバーするデータソースとして使用するのに適した構造的に類似した化合物の特定です。マッチドモレキュラーペア分析 (MMPA) は、特性の変化の観点から解釈できる化学置換の実験データをマイニングするための体系的な方法を提供します。ここでは、Wu et al. の専門家の判断に基づく P&G フレームワークを使用して、ターゲット化学物質と適切であると判断された類似体をリンクする構造置換間の関係を使用します。(2010)。関係は、毒性学的データを有する適切な類似体への SAR ベースの読み取りを使用して評価された安全性を備えた化合物のデータベースに MMPA を適用することによって確立されます。分析により、すべての分子ペアをリンクするために必要なのは、化学クラス（芳香族または脂肪族）ごとに 5 つのカテゴリの置換のみであることが明らかになりました。これらのデータは、潜在的な類似体について毒物学的データベースを検索するための戦略を概説するワークフローに要約されています。このアプローチは、アナログの適合性とほとんど相関を示さない定量的類似性測定の使用とは対照的に、2 つの化合物の局所構造のわずかな違いに解釈可能で敏感な構造比較を提供します。</p>

Google translation/AETC Trial

in a workflow outlining a strategy for searching toxicological databases for potential analogs. This approach provides structural comparisons that are interpretable and sensitive to small differences in the local structure of two compounds that may be linked to suitability for read across in contrast to the use of quantitative similarity measures which show little correlation with analog suitability.

Review article

Inhalation cancer risk assessment for environmental exposure to hexavalent chromium: Comparison of margin-of-exposure and linear extrapolation approaches

Deborah M. Proctor, Virunya Bhat, Mina Suh, Heidi Reichert, ... Chad M. Thompson

Article 104969

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Hexavalent chromium [Cr(VI)] exists in the ambient air at low concentrations (average upperbound ~0.1 ng/m ³) yet airborne concentrations typically exceed EPA's Regional Screening Level for residential exposure (0.012 ng/m ³) and other	六価クロム[Cr (VI)]は、周囲の空気中に低濃度（平均上限～0.1 ng / m ³ ）で存在しますが、空気中の濃度は通常、EPA の住宅暴露の地域スクリーニングレベル（0.012 ng / m ³ ）を超えています。）および他の同様のベンチマーク。変異原性作用機序（MOA）を想定し、低用量の線形リスク評価モデルを使用します。研究者および規制当局が環境および職業ばく露とその基礎

Google translation/AETC Trial

<p>similar benchmarks, which assume a mutagenic mode of action (MOA) and use low-dose linear risk assessment models. We reviewed Cr(VI) inhalation unit risk estimates developed by researchers and regulatory agencies for environmental and occupational exposures and the underlying epidemiologic data, updated a previously published MOA analysis, and conducted dose-response modeling of rodent carcinogenicity data to evaluate the need for alternative exposure-response data and risk assessment approaches. Current research supports the role of non-mutagenic key events in the MOA, with growing evidence for epigenetic modifiers. Animal data show a weak carcinogenic response, even at cytotoxic exposures, and highlight the uncertainties associated with the current epidemiological data used in risk assessment. Points of departure from occupational and animal studies were used to determine margins of exposure (MOEs). MOEs</p>	<p>となる疫学的データについて作成した Cr (VI) 吸入ユニットのリスク推定値をレビューし、以前に公開された MOA 分析を更新し、げっ歯類の発がん性データの用量反応モデリングを実施して、代替の必要性を評価した。ばく露反応データとリスク評価アプローチ。現在の研究は、MOA における非変異原性の重要なイベントの役割を支持しており、エピジェネティックな修飾因子の証拠が増えています。動物データは、細胞毒性曝露でも弱い発がん反応を示し、リスク評価で使用されている現在の疫学データに関連する不確実性を浮き彫りにしている。職業および動物研究からの出発点を使用して、曝露マージン (MOE) を決定しました。MOE の範囲は $1.5E+3$ から $3.3E+6$ で、中央値は $5E+5$ です。これは、周囲空気中の Cr (VI) への現在の環境曝露は懸念が少ないと見なされるべきであることを示しています。この包括的なレビューでは、デフォルトの線形評価と MOE 評価からの異なる結果が、より関連性が高く堅牢な疫学データ、追加のメカニズム研究、および洗練されたリスク評価戦略の必要性を裏付けています。</p>
--	---

Google translation/AETC Trial

range from 1.5 E+3 to 3.3 E+6 with a median of 5 E+5, indicating that current environmental exposures to Cr(VI) in ambient air should be considered of low concern. In this comprehensive review, the divergent results from default linear and MOE assessments support the need for more relevant and robust epidemiologic data, additional mechanistic studies, and refined risk assessment strategies.	
---	--