

# Google translation/AEIC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 125:

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 25 (2021)

## [Editorial Board](#)

Article 105035

## [Download PDF](#)

## Commentaries

### [Final opinion on the safety of breast implants in relation to anaplastic large cell lymphoma: Report of the scientific committee on health, emerging and environmental risks \(SCHEER\)](#)

Wim H. De Jong, Demosthenes Panagiotakos, Ana Proykova, Theodoros Samaras, ...  
Sergej Zacharov

Article 104982

## [Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
The Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) was requested by the European Commission (EC) to provide a scientific opinion on the safety of breast implants in relation to anaplastic large cell lymphoma (ALCL). There are several types of textured breast implants; surface textures of breast implants are not all manufactured in the same way, and breast implants with diverse surface textures may also present different benefits. The magnitude of the risk per type of textured implant is difficult to establish due to the low incidence of the breast implants associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL).	健康、環境、新興リスクに関する科学委員会(SCHEER)は、不良性大細胞リンパ腫(ALCL)に関連して乳房インプラントの安全性に関する科学的意見を提供するために欧州委員会(EC)によって要求されました。テクスチャ化された乳房インプラントのいくつかのタイプがあります。乳房インプラントの表面テクスチャはすべて同じ方法で製造されるものではなく、多様な表面テクスチャを持つ乳房インプラントも異なる利点を提示する可能性があります。テクスチャ化インプラントの種類あたりのリスクの大きさは、乳房インプラントの発生率が低いため、再生不良性大細胞リンパ腫(BIA-ALCL)に

# Google translation/AEIC Trial

<p>Therefore, risk assessments per implant type are needed.</p> <p>Overall SCHEER considers that there is a moderate weight of evidence for a causal relationship between textured breast implants and BIA-ALCL, particularly in relation to implants with an intermediate to high surface roughness. The pathogenic mechanisms are not fully elucidated; current hypotheses include genetic drivers, chronic inflammation resulting either from bacterial contamination, shell shedding of particulates, or shell surface characteristics leading to friction, or by implant associated reactive compounds. Reporting of new BIA-ALCL cases by the national clinical registries is critically important to obtain a better estimate of the risk of BIA-ALCL for patients with a breast implant.</p>	<p>関連する。したがって、インプラントタイプあたりのリスク評価が必要です。</p> <p>全体的な SCHEER は、特に中間から表面粗さの高いインプラントに関連して、質感のある乳房インプラントと BIA-ALCL との因果関係に対する適度な量の証拠があると考えている。病原性メカニズムは完全には解明されていない。現在の仮説は、遺伝的要因、細菌汚染、微粒子のシェル脱落、または摩擦につながるシェル表面特性のいずれかから生じる慢性炎症、または移植関連反応性化合物のいずれかである。国立臨床登録による新しい BIA-ALCL 症例の報告は、乳房インプラント患者に対する BIA-ALCL のリスクのより良い推定値を得るために非常に重要である。</p>
--	--

## Discussion

### [Preclinical screening for antidepressant activity – shifting focus away from the Forced Swim Test to the use of translational biomarkers](#)

Fiona Sewell, Ian Waterson, David Jones, Mark David Tricklebank, Ian Ragan

Article 105002

[Download PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
<p>Depression is the world's predominant mental health problem and a leading cause of disability. Neuropharmacological research has not yet advanced treatments to sufficiently meet clinical</p>	<p>うつ病は、世界の主要な精神的健康問題であり、障害の主な原因です。神経薬理学的研究は、臨床の有効性を予測する動物モデルの失敗のために、臨床ニーズを十分に満たすためにまだ高度な治療法を持っていま</p>

# Google translation/ AEIC Trial

need, largely due to the failure of animal models to predict clinical efficacy. The forced swim test (FST) has been extensively used in the field of antidepressant research but has been under scrutiny due to its perceived severity to animals. Any use of animals in experiments and testing must have a scientific or regulatory purpose and researchers need to ensure that there is no scientifically valid alternative. However, regulatory requirements have been incorrectly cited as a reason to support the use of the FST. More research is required on tests that do not involve stressing animals as replacements for the FST. Non-behavioural neurochemical measures might provide a means to advance neuropharmacological developments while reducing animal suffering. For example, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) may be promising.	せん。強制泳ぎ試験(FST)は、抗うつ薬研究の分野で広く使用されていますが、動物に対する重症度が認識されているため、精査されています。実験や試験で動物を使用する場合は、科学的または規制上の目的を持つ必要があります、研究者は科学的に有効な代替手段がないことを確認する必要があります。しかし、規制要件は、FST の使用をサポートする理由として誤って挙がっています。FST の代替品として動物にストレスを与える必要がないテストでは、より多くの研究が必要です。非行動神経化学的措置は、動物の苦しみを減らしながら神経薬理学的発達を進める手段を提供するかもしれない。例えば、脳由来神経栄養因子(BDNF)は有望であり得る。
--	---

DiscussionAbstract only

[AOP and IATA applied to ocular surface toxicity](#)

Noémie Bonneau, Christophe Baudouin, Françoise Brignole-Baudouin

Article 105021

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
Until now, the Draize test on rabbits has been the only test performed to anticipate ocular toxicity of pharmaceutical compounds, mainly	これまで、ウサギの <b>Draize</b> 試験は、主に刺激性である医薬品化合物の眼毒性を予測するために行われた唯一の試験でした。 <b>OECD</b> は、動物実験の必要性を減らすため

# Google translation/AEIC Trial

irritation. The OECD is urging the scientific community to develop and validate alternative methods to reduce the need for animal testing. Since the models and tests used cannot reflect the entire biologic response, it is necessary to combine them into integrated approaches to testing and assessment (IATA) to obtain robust data. IATAs, along with adverse outcome pathways (AOP) that encompass molecular cascades and key events, require the best combinations of tests. This commentary manuscript describes these OECD tools and proposes original approaches for ocular surface AOP and an IATA for toxicity-induced dry eye (TIDE).	の代替方法を開発し、検証するよう科学界に要請している。使用されるモデルとテストは生物学的反応全体を反映できないため、それらを統合的なテストと評価(IATA)に組み合わせて、堅牢なデータを得る必要があります。IATAは、分子カスケードおよび主要事象を包含する有害な結果経路(AOP)と共に、最良の組み合わせの検査を必要とする。この解説原稿は、これらのOECD ツールについて説明し、眼表面AOPと毒性誘発ドライアイ(TIDE)のためのIATAのための独自のアプローチを提案しています。
--	---

## Discussion

### [Progress towards an OECD reporting framework for transcriptomics and metabolomics in regulatory toxicology](#)

Joshua A. Harrill, Mark R. Viant, Carole L. Yauk, Magdalini Sachana, ... Maurice Whelan

Article 105020

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
Omics methodologies are widely used in toxicological research to understand modes and mechanisms of toxicity. Increasingly, these methodologies are being applied to questions of regulatory interest such as molecular point-of-departure derivation and chemical grouping/read-across. Despite its value,	オミックスの方法論は、毒性のモードとメカニズムを理解するために毒性学的研究で広く使用されています。これらの方法論は、分子的な出発点誘導や化学グルーピング/読み取りなどの規制上の関心の問題にますます適用されています。その価値にもかかわらず、オミックスデータの広範な規制受け入れはまだ起こっていません。規制

# Google translation/AETC Trial

<p>widespread regulatory acceptance of omics data has not yet occurred. Barriers to the routine application of omics data in regulatory decision making have been: 1) lack of transparency for data processing methods used to convert raw data into an interpretable list of observations; and 2) lack of standardization in reporting to ensure that omics data, associated metadata and the methodologies used to generate results are available for review by stakeholders, including regulators. Thus, in 2017, the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (EAGMST) launched a project to develop guidance for the reporting of omics data aimed at fostering further regulatory use. Here, we report on the ongoing development of the first formal reporting framework describing the processing and analysis of both transcriptomic and metabolomic data for regulatory toxicology. We introduce the modular structure, content, harmonization and strategy for trialling this reporting framework prior to its publication by the OECD.</p>	<p>上の意思決定におけるオミックスデータの日常的な適用に対する障壁は、1)生データを解釈可能な観測リストに変換するために使用されるデータ処理方法の透明性の欠如であった。2) オミックスデータ、関連メタデータ、および結果を生成するために使用される方法論が、規制当局を含む利害関係者によってレビュー可能であることを保証するためのレポートにおける標準化の欠如。そこで、2017年、経済協力開発機構(OECD)の分子スクリーニングおよび毒性学に関する拡張諮問グループ(EAGMST)は、さらなる規制利用を促進することを目的としたオミックスデータの報告に関するガイダンスを開発するプロジェクトを開始しました。ここでは、規制毒性学のためのトランスクリプトームおよびメタボロミックデータの処理と分析を記述した最初の正式な報告フレームワークの進行中の開発について報告する。OECDが公表する前に、この報告枠組みを試すためのモジュラー構造、内容、調和、戦略を紹介する。</p>
---	--

## Research article

[Chemical interactions and mixtures in public health risk assessment: An analysis of ATSDR's interaction profile database](#)

J. Przybyla, P.R. McClure, K.J. Zaccaria, H.R. Pohl

# Google translation/AEIC Trial

Article 104981

[Purchase PDF](#)

Research article

[Evaluation of 28-day repeated oral dose toxicity of SUNACTIVE Zn-P240 in rats](#)

Jeong-Hyun Lim, Myeong-Kyu Park, Hyung-Seon Baek, Je-Oh Lim, ... Jong-Choon Kim

Article 105001

[Purchase PDF](#)

Research article

[Determination of inorganic arsenic, heavy metals, pesticides and mycotoxins in Indian rice \(\*Oryza sativa\*\) and a probabilistic dietary risk assessment for the population of Saudi Arabia](#)

Mohammed Almutairi, Turki Alsaleem, Hatem Jeperel, Mostafa Alsamti, Abdullah M. Alowaiifeer

Article 104986

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
In this study, total arsenic (As), inorganic arsenic (iAs), cadmium (Cd), lead (Pb), mercury (Hg), pesticides, and aflatoxins (B1, B2, G1, G2) in Indian rice ( <i>Oryza sativa</i> ) and their dietary exposure risks for the general Saudi population were evaluated. A total of 483 samples were acquired from various ports and supermarkets throughout the country. Average elemental concentrations were found to be in the following order: As ( $0.1 \pm 0.024$ )>iAs ( $0.038 \pm 0.015$ )>Pb ( $0.023 \pm 0.008$ )>Cd ( $0.019 \pm 0.005$ )>Hg ( $0.002 \pm 0.0004$ ), and results did not exceed maximum residue limits (MRLs).	本研究では、インド米(オリザササティバ)の総ヒ素(As)、無機ヒ素(iA)、カドミウム(Cd)、鉛(Pb)、水銀(Hg)、農薬、およびアフラトキシン(B1、B2、G1、G2)および一般サウジアラビア人に対する食事暴露リスクを評価した。全国の様々な港やスーパーマーケットから合計 483 サンプルを取得しました。平均元素濃度は次の順序で見つかりました: ( $0.1 \pm 0.024$ )>iA ( $0.038 \pm 0.015$ )>Pb ( $0.023 \pm 0.008$ )>Cd ( $0.019 \pm 0.005$ )> ( $0.002 \pm 0.0004$ )分析した 294 個の農薬のうち、米で 15 個が検出され、そのうち 6 個が殺菌剤で、9 個がそれぞれ 22%と 26%の検出頻度の殺虫剤であった。検出された農薬のうち 8 剤は欧州連合



# Google translation/AEIC Trial

Out of the 294 analyzed pesticides, 15 were detected in rice, of which six were fungicides, and nine were insecticides with a detection frequency of 22% and 26%, respectively. Eight of the detected pesticides were non-approved by the European Union (EU) commission, but their detection frequencies were low. Surprisingly, rice samples analyzed for aflatoxins were below the limit of quantification (LOQ). Risk assessment coupled with Monte Carlo simulation based on the hazard quotient (HQ) and incremental lifetime cancer risk (ILCR) approaches revealed that exposure to metal(loid)s and pesticides in rice were below levels that might pose a health risk.	(EU)委員会によって承認されなかったが、検出頻度は低かった。驚いたことに、アフラトキシンを分析した米のサンプルは、定量(LOQ)の限界を下回っていました。危険商(HQ)と増分生涯がんリスク(ILCR)アプローチに基づくモンテカルロシミュレーションと相まって、米中の金属(loid)および農薬への暴露は健康上のリスクをもたらす可能性のあるレベルを下回っていることを明らかにしました。
--	---

## Research article

### [Monitoring and risk assessment of hazardous chemicals in toy-slime and putty in the Netherlands](#)

M.W. den Braver, D.J. Schakel, H.S. Hendriks, A.G. Schuur, ... K. Bouma

Article 105000

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
In 2019, the Dutch Food and Consumer Product Safety Authority performed a market surveillance for toy-slime (23 samples) and putty (16 samples). For 35% of the toy-slimes and 13% of the putties, the migration of boron exceeded the European legal limit of 300 and 1200 mg/kg respectively. In 36% of the	2019 年、オランダ食品消費者製品安全局は、おもちゃスライム(23 サンプル)とパテ(16 サンプル)の市場監視を実施しました。おもちゃのスライムの 35%とパテの 13%のために、ホウ素の移動はそれぞれ 300 と 1200 mg /kg のヨーロッパの法的限界を超えました。玩具サンプルの 36%では、メチルイソチアゾリニオン(MI)とクロロメチ

# Google translation/AEIC Trial

toy samples, methylisothiazolinone (MI) and chloromethylisothiazolinone (CMI) were detected in levels up to 25 and 38 mg/kg, respectively, much higher than the European legal limit for aqueous toys intended for children younger than three. 59% of the toys contained other preservatives such as 2-phenoxyethanol, p-hydroxybenzoic acid and parabens. In 2 toy-slimes and 2 putties N-nitrosodiethanolamine (NDELA) was found in amounts up to 2.3 mg/kg. A risk assessment was performed for boron and NDELA. The estimated exposure to boron did not exceed the health based guidance value. The estimated exposure to NDELA from 2 toy-slimes may pose a health risk. For 2 putties the estimated exposure to NDELA was somewhat lower, but health risks could not be excluded. The presence of isothiazolinones may lead to skin sensitisation. It is recommended to extend the legal limit for NDELA, MI and CMI in finger-paint and labelling requirements to other aqueous toys.	ルイソチアゾリニオン(CMI)がそれぞれ 25mg および 38mg/kg までのレベルで検出され、3歳未満の子供を対象とした水性玩具の欧州法的限界よりもはるかに高い。おもちゃの 59%には、2-フェノキシエタノール、p-ヒドロキシ安息香酸、パラベンなどの他の防腐剤が含まれていました。2トイスライムと2パテ N-ニトロソジエタノールアミン(NDELA)では、2.3mg/kg までの量で発見されました。ホウ素と NDELA に対してリスク評価を行った。ホウ素への推定暴露は、健康ベースのガイダンス値を超えなかった。2おもちゃスライムからの NDELA への推定暴露は健康上のリスクをもたらす可能性があります。2つのパテでは、NDELA への推定暴露はやや低かったが、健康上のリスクは排除できなかった。イソチアゾリニオンの存在は、皮膚感作につながる可能性があります。他の水性玩具に指塗料やラベリング要件で NDELA、MI および CMI の法的制限を拡張することをお勧めします。
---	--

## Research article

### [Nonclinical genotoxicity and carcinogenicity profile of apremilast, an oral selective inhibitor of PDE4](#)

Teresa Wegesser, Aldo Coppi, Tod Harper, Maria Paris, Sheroy Minocherhomji

Article 104985

[Download PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
----------	----------------------------



# Google translation/AETC Trial

Apremilast is an oral, selective small molecule inhibitor of phosphodiesterase-4 (PDE4) that has been approved for the treatment of active psoriatic arthritis, moderate to severe plaque psoriasis, and for patients with oral ulcers associated with Behçet's disease. Apremilast modulates the inflammatory cascade in cells by inhibiting PDE4, thus preventing the degradation of cyclic adenosine monophosphate, resulting in the upregulation of interleukin (IL)-10 and the downregulation of proinflammatory cytokines, including IL-23, interferon gamma (IFN $\gamma$ ), and tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ). Here, we evaluated the genotoxic and carcinogenic potential of apremilast using Good Laboratory Practice (GLP)-compliant *in vitro* and *in vivo* studies. Apremilast was not genotoxic in the genetic toxicology battery, as evaluated for mutagenicity in the Ames test up to concentrations of 5000  $\mu$ g/plate, clastogenicity in cultured human peripheral blood lymphocytes up to concentrations of 700  $\mu$ g/mL was in excess of the solubility limit in culture medium and not able to assess; and negative for the induction of micronuclei in the bone marrow micronucleus test in mice up to doses of 2000 mg/kg/day. Furthermore, apremilast did not increase the incidence of tumors in lifetime rat or mouse carcinogenicity studies up to the maximum tolerated dose. In summary, in

アプレミルトは、活性乾癬性関節炎、中等度から重度のプラーク乾癬、および Behçet 病に関連する経口潰瘍を有する患者の治療のために承認されているホスホジエステラーゼ-4(PDE4)の経口選択的低分子阻害剤である。アプレミルトは、PDE4 を阻害することによって細胞内の炎症カスケードを調節し、環状アデノシンリン酸の分解を防止し、IL-23、インターフェロンガンマ(IFN $\gamma$ )、および腫瘍壊死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )を含む炎症性サイトカインのアップレギュレーションと、インターロイキン(IL)-10 のアップレギュレーションをもたらす。ここでは、インビトロおよびインビボ試験でグッドラボラトリープラクティス(GLP)準拠を用いて、アプレミルトの遺伝子毒性および発がん性の可能性を評価した。アプレミルトは、5000  $\mu$ g/プレートの濃度までのエイムズ試験における変異原性について評価された遺伝的毒性学的電池において遺伝毒性を有しておらず、培養ヒト末梢血リンパ球における包因原性は 700  $\mu$ g/mL の濃度までは、培養培地の溶解度をを超えており、評価できなかった。2000 mg/kg/日の用量までのマウスの骨髄小核試験における微小核の誘導に対する陰性。さらに、アプレミルトは、最大許容用量まで、生涯ラットまたはマウス発がん性研究における腫瘍の発生率を増加させなかった。要約すると、非臨床試験では、アプレミルトは遺伝子毒性ではなく、発がん性もない。

# Google translation/AEIC Trial

non-clinical studies, apremilast is not genotoxic and is not carcinogenic.	
--	--

## Research article

### [Toxicological assessment method for evaluating the occupational risk of dynamic olfactometry assessors](#)

Elisa Polvara, Andrea Spinazzè, Marzio Invernizzi, Andrea Cattaneo, ... Domenico Maria Cavallo

Article 105003

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
The paper aims to propose a new method to evaluate the occupational exposure risk for examiners involved in dynamic olfactometry. Indeed, examiners are possibly exposed to hazardous pollutants potentially present in odorous samples. A standardized method to evaluate the examiners' occupational safety is not yet available and the existing models present some critical aspect if applied to real odorous samples (no uniform reference concentrations applied and presence of compounds for which no toxicity threshold is available). A deepening of assessment procedure to evaluate the occupation exposure risk for olfactometric assessors is necessary. This paper proposes a standardized approach for risk assessment in dynamic olfactometry. The proposed approach allows the quantification synthetic and conservative risk indices. In this model, the use of the hazard index for the	本論文は、動的オルファクトメトリーに関する審査官の職業暴露リスクを評価する新しい方法を提案することを目的としている。実際、審査官は臭いサンプルに存在する可能性のある有害な汚染物質にさらされる可能性があります。審査者の労働安全を評価する標準化された方法はまだ入手できず、既存のモデルは、実際の臭気サンプルに適用される場合、いくつかの重要な側面を提示します(均一な基準濃度が適用されず、毒性閾値が得られていない化合物の存在)。オルファクトメトリック査定者の職業暴露リスクを評価するための評価手順の深化が必要である。本論文では、動的オルファクトメトリーにおけるリスク評価のための標準化されたアプローチを提案する。提案されたアプローチは、合成および保守的なリスク指数を定量化することができます。このモデルでは、非発がん性リスクを評価するために臭気混合物のハザード指標の使用が提案されました。吸入リスクの計算は発がん性リスクを推定するために適用された。提案された階層ベースに従って、

# Google translation/AEIC Trial

odorous mixture was proposed to assess the non-carcinogenic risk; the calculation of the inhalation risk was applied to estimate the carcinogenic risk. Different databases can be used to retrieve proper occupational exposure limits, according to the proposed hierarchical basis. These implementations allow obtaining the complete characterization of real samples which can be used to calculate the minimum dilution factor for protecting the panellists' health.	異なるデータベースを使用して、適切な職業上の露出制限を取得することができます。これらの実装により、パネルリストの健康を保護するための最小希釈係数の計算に使用できる実際のサンプルの完全な特性を得ることができます。
--	---

## Research article

### [Assessing the impact of expert knowledge on ICH M7 \(Q\)SAR predictions. Is expert review still needed?](#)

P. Suresh Jayasekara, Sophie K. Skanchy, Marlene T. Kim, Govindaraj Kumaran, ... Naomi L. Kruhlak

Article 105006

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
The ICH M7 (R1) guideline recommends the use of complementary (Q)SAR models to assess the mutagenic potential of drug impurities as a state-of-the-art, high-throughput alternative to empirical testing. Additionally, it includes a provision for the application of expert knowledge to increase prediction confidence and resolve conflicting calls. Expert knowledge, which considers structural analogs and mechanisms of activity, has been valuable when models return an indeterminate (equivocal)	ICH M7(R1)ガイドラインでは、経験的検査に代わる最先端のハイスループットな薬剤不純物の変異原性ポテンシャルを評価するために、相補的な(Q)SAR モデルを使用することを推奨しています。さらに、予測の信頼性を高め、競合する呼び出しを解決するための専門知識の応用のための規定が含まれています。構造類似体と活動のメカニズムを考慮した専門知識は、モデルが不確定な(明確な)結果を返すか、予測がない(ドメイン外)場合に貴重でした。2017 年 4 月から 2019 年 3 月の間に薬物規制アプリケーションで評価された 1002 の不純物の

# Google translation/AEIC Trial

<p>result or no prediction (out-of-domain). A retrospective analysis of 1002 impurities evaluated in drug regulatory applications between April 2017 and March 2019 assessed the impact of expert review on (Q)SAR predictions. Expert knowledge overturned the default predictions for 26% of the impurities and resolved 91% of equivocal predictions and 75% of out-of-domain calls. Of the 261 overturned default predictions, 15% were upgraded to equivocal or positive and 79% were downgraded to equivocal or negative. Chemical classes with the most overturns were primary aromatic amines (46%), aldehydes (45%), Michael-reactive acceptors (37%), and non-primary alkyl halides (33%). Additionally, low confidence predictions were the most often overturned. Collectively, the results suggest that expert knowledge continues to play an important role in an ICH M7 (Q)SAR prediction workflow and triaging predictions based on chemical class and probability can improve (Q)SAR review efficiency.</p>	<p>遡及分析は、専門家のレビューが(Q)SAR予測に及ぼす影響を評価した。専門家の知識は、不純物の26%のデフォルト予測を覆し、明確な予測の91%とドメイン外呼び出しの75%を解決しました。261の覆されたデフォルト予測のうち、15%が明確または肯定的にアップグレードされ、79%が明確または否定的にダウングレードされました。最も転覆した化学クラスは、一次芳香族アミン(46%)、アルデヒド(45%)、マイケル反応アクセプサ(37%)、非原発性アルキルハロゲン化物(33%)であった。さらに、信頼度の低い予測が最も頻繁に覆されました。この結果は、ICH M7(Q)SAR予測ワークフローにおいて、専門家の知識が引き続き重要な役割を果たし、化学クラスと確率に基づくトリアージ予測が(Q)SARレビュー効率を向上させることができることを示唆している。</p>
--	--

## Research article

### [Performance of the GHS Mixtures Equation for Predicting Acute Oral Toxicity](#)

Jon Hamm, David Allen, Patricia Ceger, Tara Flint, ... Nicole Kleinstreuer

Article 105007

[Download PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
----------	----------------------------

# Google translation/AETC Trial

Acute oral toxicity classifications are based on the estimated chemical dose causing lethality in 50 % of laboratory animals tested ( $LD_{50}$ ). Given the large number of pesticide registration applications that require acute toxicity data, an alternative to the *in vivo* test could greatly reduce animal testing. The United Nations Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) Mixtures Equation estimates the acute toxicity of mixtures using the toxicities of mixture components. The goal of this study was to evaluate the concordance of  $LD_{50}$ s predicted using the GHS Mixtures Equation and  $LD_{50}$ s from the *in vivo* test results. Using the EPA classification system, concordance was 55 % for the full dataset (N = 671), 52 % for agrochemical formulations (N = 620), and 84 % for antimicrobial cleaning products (N = 51). Most discordant results were from substances  $LD_{50} > 2000$  mg/kg (limit test) or  $2000 < LD_{50} < 5000$  mg/kg that were predicted as  $LD_{50} > 5000$  mg/kg. A supplementary analysis combining all formulations with an  $LD_{50} > 500$  mg/kg produced a concordance of 82 %. The lack of more toxic formulations in this dataset prevented a thorough evaluation of the GHS equation for such substances. Accordingly, our results suggest the GHS equation is helpful to predict the toxicity of mixtures, particularly those with lower toxicity

急性経口毒性分類は、試験された実験動物の 50%で致死性を引き起こす推定化学的用量に基づいている( $LD_{50}$ ).急性毒性データを必要とする多数の農薬登録アプリケーションを考えると、生体内検査に代わるものは動物実験を大幅に減らすことができます。国連化学品の分類と表示の国際調和システム(GHS)混合物方程式は、混合物成分の毒性を用いた混合物の急性毒性を推定する。本研究の目的は、 $LD$  の一見を評価することであった。 $_{50}$ GHS 混合物方程式と  $LD$  を使用して予測される  $_{50}$ *in vivo* テスト結果から s.EPA 分類システムを使用して、完全データセット(N = 671)に対して 55%、農薬製剤(N= 620)で 52%、抗菌洗浄製品(N= 51)で 84%であった。最も不一致な結果は物質  $LD$  からであった  $_{50} > 2000$  mg/kg (限界試験) または  $2000 < LD_{50} < 5000$  mg/kg と予測された  $LD_{50} > 5000$  mg/kg.全ての製剤と  $LD$  を組み合わせた補足分析  $_{50} > 500$ mg/kg は 82%のコンコーダンスを生み出した。このデータセットに毒性のある製剤が存在しない場合、このような物質に対する GHS 方程式の徹底的な評価が妨げられた。したがって、我々の結果は、GHS 方程式が混合物、特に毒性が低いものの毒性を予測するのに役立つであろう。

# Google translation/ AEIC Trial

Research article

[Automated read-across workflow for predicting acute oral toxicity: I. The decision scheme in the QSAR toolbox](#)

Stela Kutsarova, Aysel Mehmed, Daniela Cherkezova, Stoyanka Stoeva, ... Ovanes G. Mekenyan

Article 105015

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
<p>A decision-scheme outlining the steps for identifying the appropriate chemical category and subsequently appropriate tested source analog(s) for data gap filling of a target chemical by read-across is described. The primary features used in the grouping of the target chemical with source analogues within a database of 10,039 discrete organic substances include reactivity mechanisms associated with protein interactions and specific-acute-oral-toxicity-related mechanisms (e.g., mitochondrial uncoupling). Additionally, the grouping of chemicals making use of the <i>in vivo</i> rat metabolic simulator and neutral hydrolysis. Subsequently, a series of structure-based profilers are used to narrow the group to the most similar analogues. The scheme is implemented in the OECD QSAR Toolbox, so it automatically predicts acute oral toxicity as the rat oral LD50 value in log [1/mol/kg]. It was demonstrated that due to the inherent variability in experimental data,</p>	<p>適切な化学カテゴリを特定するための手順を概説する決定スキームと、その後、読み取りによるターゲット化学物質のデータギャップ充填のための適切なテストされたソースアナログについて説明します。10,039個の離散有機物質のデータベース内のソース類似体を使用する標的化学物質のグループ化に使用される主な特徴には、タンパク質相互作用および特異的急性経口毒性関連メカニズム(例えば、ミトコンドリア結合解除)に関連する反応性メカニズムが含まれる。さらに、<i>in vivo</i> ラット代謝シミュレータと中性加水分解を利用した化学物質のグループ化。続いて、一連の構造ベースのプロファイラーを使用して、グループを最も類似した類似体に絞り込みます。このスキームは OECD QSAR ツールボックスで実施されるため、ラット経口 LD50 値として急性経口毒性を自動的に予測します [1/mol/kg]。実験データの固有のばらつきのために、分類分布は正確な分類と比較してより適切に採用されるべきであることが実証された。実験データの変動を考えると、隣接する GSH カテゴリーから実験上に述べられたものに該当する予測が許容可</p>



# Google translation/AEIC Trial

classification distribution should be employed as more adequate in comparison to the exact classification. It was proved that the predictions falling in the adjacent GSH categories to the experimentally-stated ones are acceptable given the variation in experimental data. The model performance estimated by adjacent accuracy was found to be 0.89 and 0.54 while based on $R^2$ . The mechanistic and predictive coverages were $>0.85$ .	能であることが証明された。隣接する精度によって推定されるモデルの性能は、 $R$ に基づいて <b>0.89</b> および <b>0.54</b> であることが判明した。機械および予測カバレッジは $>0.85$ であった。
---	---

## Research article

### [Screening of different cytotoxicity methods for the assessment of ENDS toxicity relative to tobacco cigarettes](#)

Massimo Caruso, Rosalia Emma, Sonja Rust, Alfio Distefano, ... Giovanni Li Volti

Article 105018

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS), i.e., electronic-cigarettes (e-cigs) and Tobacco Heating Products (THPs), are rapidly growing in popularity. Nonetheless, comprehensive quality and safety requirements for regulatory purposes are still under development. Cytotoxicity studies are important initial steps in appraising the potential ENDS toxicity. The aim of the present study was to screen different <i>in vitro</i> cytotoxicity methods for the assessment of ENDS toxicity. We evaluated NRU, MTT, Annexin V apoptosis (AN-V), High-	電子ニコチンデリバリーシステム (ENDS)、すなわち電子タバコ (e-cigs) およびタバコ加熱製品 (THPs) は急速に人気が高まっています。しかし、規制目的に関する包括的な品質および安全要件は、まだ開発中です。細胞毒性試験は潜在的な ENDS 毒性を評価する上で重要な初期ステップである。本研究の目的は、ENDS 毒性の評価のための異なるインビトロ細胞毒性法をスクリーニングすることであった。 NRU, MTT, アネキシン V アポトーシス (AN-V), 高コンテンツスクリーニング (HCS) アッセイ, リアルタイム細胞分析 (RTCA) を評価し、2 つの e-cigs と 2 つの

# Google translation/AEIC Trial

Content Screening (HCS) assays and Real-Time Cell Analysis (RTCA), to compare two e-cigs and two THPs with the 1R6F reference tobacco cigarette. Human adenocarcinoma lung epithelial cells (H292) were exposed to tobacco smoke and ENDS vapor at air-liquid interface. All tests showed reduced cell viability following 1R6F smoke exposure and slight or no reduction with ENDS at 24 h. AN-V and RTCA exhibited a further significant reduction in cell viability following 1R6F exposure. AN-V allowed to discriminate viable cells from those in early/late apoptosis. RTCA and HCS being time-resolved analyses elucidate the kinetic dependency parameter for toxicity of smoke/vapor chemicals on cell viability. In conclusion, NRU assay may be considered a suitable test, especially when combined with a time-resolved analysis, for assessing the kinetic of cytotoxicity induced by these products.	THP を 1R6F 基準タバコと比較した。ヒト肺癌肺上皮細胞(H292)は、空気液体界面でタバコ煙および ENDS 蒸気にさらされた。すべての試験は、1R6F の煙暴露後の細胞生存率の低下を示し、24 h で ENDS を用いてわずかにまたは全く減少しなかった。AN-V は、早期/後期アポトーシスの細胞から生存細胞を区別することを許した。RTCA および HCS は時間分解分析であるが、細胞生存率に対する煙/蒸気化学物質の毒性に対する運動依存性パラメータを解明する。結論として、NRU アッセイは、特に時間分解分析と組み合わせる場合、これらの製品によって誘発される細胞傷害性の運動を評価するための適切な試験と考えられる。
--	---

## Research article

### [Development of quantitative model of a local lymph node assay for evaluating skin sensitization potency applying machine learning CatBoost](#)

Kaori Ambe, Masaharu Suzuki, Takao Ashikaga, Masahiro Tohkin

Article 105019

[Download PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
The estimated concentrations for a stimulation index of 3 (EC3) in murine	マウス局所リンパ節アッセイ(LLNA)における 3(EC3)の刺激指数の推定濃度は、化

# Google translation/AETC Trial

local lymph node assay (LLNA) is an important quantitative value for determining the strength of skin sensitization to chemicals, including cosmetic ingredients. However, animal testing bans on cosmetics in Europe necessitate the development of alternative testing methods to LLNA. A machine learning-based prediction method can predict complex toxicity risks from multiple variables. Therefore, we developed an LLNA EC3 regression model using CatBoost, a new gradient boosting decision tree, based on the reliable Cosmetics Europe database which included data for 119 substances. We found that a model using *in chemico/in vitro* tests, physical properties, and chemical information associated with key events of skin sensitization adverse outcome pathway as variables showed the best performance with a coefficient of determination ( $R^2$ ) of 0.75. In addition, this model can indicate the variable importance as the interpretation of the model, and the most important variable was associated with the human cell line activation test that evaluate dendritic cell activation. The good performance and interpretability of our LLNA EC3 predictable regression model suggests that it could serve as a useful approach for quantitative assessment of skin sensitization.

粧品成分を含む化学物質に対する皮膚感作の強度を決定するための重要な定量的価値である。しかし、ヨーロッパの化粧品の動物実験禁止は、LLNA に代替試験方法の開発を必要とします。機械学習ベースの予測方法では、複数の変数から複雑な毒性リスクを予測できます。そこで、119 物質のデータを含む信頼性の高い化粧品ヨーロッパデータベースに基づいて、新しい勾配ブースティングデシジョンツリーである **CatBoost** を使用した LLNA EC3 回帰モデルを開発しました。我々は、ケミコ/インビトロ試験、物性、および変数としての皮膚感作有害転帰経路の主要事象に関連する化学情報を用いたモデルが、決定係数を有する最良の性能を示すことがわかった( $R^2$ ) の 0.75。さらに、このモデルは、モデルの解釈として変数の重要性を示し、最も重要な変数は樹状細胞活性化を評価するヒト細胞線活性化試験に関連付けられていた。当社の LLNA EC3 予測可能回帰モデルの良好な性能と解釈性は、皮膚感作の定量的評価に有用なアプローチとして役立つ可能性があることを示唆しています。

# Google translation/AEIC Trial

Research article

## [A cross-industry survey on photosafety evaluation of pharmaceuticals after implementation of ICH S10](#)

Daniel Bauer, Lorrene A. Buckley, Laure Delafoy, Heidrun Ellinger-Ziegelbauer, ... Brian Schimpf

Article 105017

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
<p>A cross-industry survey was conducted by EFPIA/IQ DruSafe in 2018 to provide information on photosafety evaluation of pharmaceuticals after implementation of ICH S10. This survey focused on the strategy utilized for photosafety risk assessment, the design of nonclinical (<i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>) and clinical evaluations, the use of exposure margins in risk assessment, and regulatory interactions. The survey results indicated that a staged approach for phototoxicity assessment has been widely accepted by regulatory authorities globally. The OECD-based 3T3 NRU Phototoxicity Test is the most frequently used <i>in vitro</i> approach. Modifications to this assay suggested by ICH S10 are commonly applied. For in-vitro-positives, substantial margins from <i>in vitro</i> IC<sub>50</sub> values under irradiation to C<sub>max</sub> (clinical) have enabled further development without the need for additional photosafety data. <i>In vivo</i> phototoxicity studies typically involve dosing rodents and exposing skin and eyes to simulated</p>	<p>2018 年に EFPIA/IQ DruSafe が、ICH S10 導入後の医薬品の光安全性評価に関する情報を提供するために、業界横断調査を実施しました。本調査では、光安全リスク評価、非臨床(インビトロおよびインビボ)の設計、臨床評価、リスク評価における暴露マージンの利用、および規制相互作用に利用される戦略に焦点を当てた。調査結果は、光毒性評価のための段階的なアプローチが世界中の規制当局によって広く受け入れられていることを示した。OECD ベースの 3T3 NRU 光毒性試験は、最も頻繁に使用されるインビトロアプローチです。ICH S10 によって提案されたこのアッセイに対する修飾は、一般的に適用される。インビトロ陽性の場合、インビトロ IC からの実質的なマージン <sub>50</sub>C への照射下の値<sub>マックス</sub>(臨床)は付加的な光安全データを必要としないで更なる開発を可能にした。生体内の光毒性試験では、通常、げっ歯類を加毒し、皮膚や目をシミュレートされた日光にさらし、その後少なくとも紅斑および浮腫の皮膚を評価することを含む。しかし、正式なガイドラインは存在しないし、プロトコルは、企業間で標準化されていません。安全マージンアプローチ(C に基づく)<sub>マックス</sub></p>

# Google translation/AEIC Trial

sunlight, and subsequently evaluating at least the skin for erythema and edema. However, no formal guidelines exist and protocols are less standardized across companies. A margin-of-safety approach (based on $C_{\max}$ at NOAEL) has been successfully applied to support clinical development. Experience with dedicated clinical phototoxicity studies was limited, perhaps due to effective de-risking approaches employed based on ICH S10.	NOAEL)で臨床開発をサポートするために正常に適用されています。専用の臨床光毒性試験の経験は、おそらく ICH S10 に基づいて採用された効果的なリスク解除アプローチのために限られていました。
---	--

## Research article

### [Evaluation of the toxicity of sodium dodecyl sulphate \(SDS\) in the MucilAir™ human airway model \*in vitro\*](#)

Jonathan Welch, Joanne Wallace, Alison B. Lansley, Clive Roper

Article 105022

[Download PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
<p>The aim of the study was to use multiple <i>in vitro</i> assays to assess the effects of a model irritant, sodium dodecyl sulphate (SDS) (<math>\leq 10</math> mM (0.29 %, w/v)), on an <i>in vitro</i> model of the airway, MucilAir™. The use of MucilAir™ in recovery studies was also explored.</p> <p>A 24 h exposure increased IL-8 release at an SDS concentration <math>\geq 0.63</math> mM (0.018 %, w/v). Mucin secretion increased and transepithelial electrical resistance (TEER) decreased at SDS concentrations <math>\geq 1.25</math> mM (0.04 %, w/v). Cytotoxicity (lactate dehydrogenase (LDH) release into basolateral chamber) was observed</p>	<p>この研究の目的は、複数のインビトロアッセイを使用して、モデル刺激物であるドデシル硫酸ナトリウム(SDS)(<math>\leq 10</math> mM(0.29%、w/v))の影響を、気道 MucilAir のインビトロモデルで評価することであった™。回復研究における MucilAir™の使用も検討された。</p> <p>24 時間の暴露は SDS 濃度で IL-8 放出を増加させた<math>\geq 0.63</math> mM(0.018%、w/v)。Mucin 分泌が増加し、経上皮電気抵抗(TEER)は SDS 濃度<math>\geq 1.25</math> mM(0.04、w/v)で減少した。細胞毒性(乳酸脱水素酵素(LDH)バソラテラチャンバへの放出)は、SDS 濃度</p>

# Google translation/AEIC Trial

<p>at SDS concentrations of <math>\geq 2.5</math> mM (0.07 %, w/v). The sensitivity of the assays was IL-8 release &gt; TEER = mucin secretion &gt; LDH release.</p> <p>After 7 days, full or partial recovery was observed for intermediate concentrations of SDS using all assays but not at 5 and 10 mM SDS. Morphologically, erosion and cell loss were observed at these concentrations. Resazurin metabolism at 7 days tended to decrease in a dose-dependent manner at SDS concentrations above 2.5 mM (0.07 %, w/v).</p> <p>Together, these data support a No Observable Effect Level of 0.31 mM (0.009 % w/v) SDS and the use of MucilAir™ as a relevant model for airway toxicity studies.</p>	<p><math>\geq 2.5</math>mM(0.07%、w/v)で観察された。アッセイの感度は、TEER=Mucin 分泌&gt;LDH 放出&gt;IL-8 リリースであった。</p> <p>7 日後、全アッセイを用いた SDS の中間濃度については、全または部分的な回復が観察されたが、5 mM SDS では認められなかった。形態学的には、これらの濃度で浸食および細胞損失が観察された。7 日でのレサズリン代謝は、2.5 mM(0.07%、w/v)を超える SDS 濃度で用量依存的に減少する傾向があった。</p> <p>これらのデータは、一緒に 0.31 mM(0.009 w/v)SDS の観測可能な効果レベルと、気道毒性研究に関連するモデルとして MucilAir™の使用をサポートしています。</p>
--	---

## Review article

### [Application of the 3Rs principles in the development of pharmaceutical generics](#)

Abhijit S. Vichare, Sushant U. Kamath, Marcel Leist, A.Wallace Hayes, Brinda Mahadevan

Article 105016

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
Although the 3Rs are broadly applied in nonclinical testing, a better appreciation of the 3Rs is needed in the field of differentiated or value-added pharmaceutical generics because the minor changes in formulation, dosage form, indication, and application route	3R は非臨床試験で広く適用されますが、製剤、剤形、適応症、およびアプリケーションルート of のわずかな変化は、多くの場合、追加の安全性試験を必要としないため、差別化または付加価値医薬品ジェネリックの分野で 3R のより良い評価が必要です。米国 FDA と EU EMA は、品質、治療



# Google translation/ AERC Trial

<p>often do not require additional safety testing. The US FDA and the EU EMA have comprehensive regulations for such drugs based on quality, therapeutic equivalence, and safety guidelines. However, no scientific publications on how the concept of replacement and reduction from 3Rs principles can be applied in the safety assessment of differentiated generics were found in the public domain. In this review, we discuss the application of 3Rs in nonclinical testing requirements for differentiated generics. Practical examples are provided in the form of case studies from regulated markets. We highlight the need for utilization of existing data to establish equivalence (differentiated generic vs innovator) in efficacy and safety. The case studies indicate that data requirements from animal experiments have been reduced to a large extent in some major markets without compromising quality and safety. In this context, we also highlight the problem that on a global scale, a true reduction of animal experiments will only be achieved when all countries adopt similar practices</p>	<p>同等性、および安全ガイドラインに基づいて、このような薬物に対する包括的な規制を有しています。しかし、差別化ジェネリック医薬品の安全性評価において、<b>3R</b> 原則からの置き換えと削減の概念をどのように適用できるかに関する科学的出版物は、パブリックドメインで見つからなかった。本稿では、分化ジェネリックの非臨床試験要件における <b>3R</b> の適用について議論する。実際の例は、規制された市場からのケーススタディの形で提供されています。我々は、有効性と安全性において同等性 (差別化されたジェネリック対イノベーター) を確立するために既存のデータを利用する必要性を強調する。ケーススタディは、動物実験のデータ要件が、品質と安全性を損なうことなく、一部の主要市場で大幅に減少したことを示しています。この文脈では、我々はまた、地球規模で、動物実験の真の減少は、すべての国が同様の慣行を採用した場合にのみ達成されるという問題を強調する。</p>
--	--

## Review article

### [Using historical control data in bioassays for regulatory toxicology](#)

Felix M. Kluxen, Klaus Weber, Christian Strupp, Signe M. Jensen, ... Thomas Hofmann

Article 105024

[Download PDF](#)

# Google translation/AEIC Trial

Original	AEIC Trial powered by NICT
<p>Historical control data (HCD) consist of pooled control group responses from bioassays. These data must be collected and are often used or reported in regulatory toxicology studies for multiple purposes: as quality assurance for the test system, to help identify toxicological effects and their effect-size relevance and to address the statistical multiple comparison problem.</p> <p>The current manuscript reviews the various classical and potential new approaches for using HCD. Issues in current practice are identified and recommendations for improved use and discussion are provided. Furthermore, stakeholders are invited to discuss whether it is necessary to consider uncertainty when using HCD formally and statistically in toxicological discussions and whether binary inclusion/exclusion criteria for HCD should be revised to a tiered information contribution to assessments.</p> <p>Overall, the critical value of HCD in toxicological bioassays is highlighted when used in a weight-of-evidence assessment.</p>	<p>履歴制御データ(HCD)は、バイオアッセイからのプールされた制御群応答から構成される。これらのデータは収集され、多くの場合、複数の目的のための規制毒性学研究で使用または報告される必要があります:テストシステムの品質保証として、毒性学的効果とその効果サイズの関連性を識別し、統計的な多重比較問題に対処するのに役立ちます。</p> <p>現在の原稿は、HCDを使用するための様々な古典的かつ潜在的な新しいアプローチをレビューします。現在の実習で問題が特定され、使用とディスカッションを改善するための推奨事項が提供されます。さらに、利害関係者は、毒性学的議論においてHCDを正式かつ統計的に使用する際に不確実性を考慮する必要があるかどうか、およびHCDのバイナリ包含/除外基準を評価への階層化された情報貢献に改訂すべきかどうかについて議論するよう求める。</p> <p>全体として、毒性学的バイオアッセイにおけるHCDの重要な値は、証拠の重量評価で使用される場合に強調される。</p>

## Research article

[Carcinogenic assessment of cobalt-containing alloys in medical devices or cobalt in occupational settings: A systematic review and meta-analysis of overall cancer risk from published epidemiologic studies](#)

Shumin Zhang, Chantal E. Holy, Gary Eichenbaum, Laura E. Perkins, ... Paul M. Coplan

# Google translation/AEIC Trial

Article 104987

[Download PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
<p>In 2020, the European Commission up-classified pure cobalt metal to a Category 1B hazard, based primarily on data from rodent inhalation carcinogenicity studies of metallic cobalt. The European Commission review did not evaluate cobalt-containing alloys in medical devices, which have very different properties vs. pure cobalt metal and did not include a systematic epidemiologic review. We performed a systematic review and meta-analysis of published, peer-reviewed epidemiologic studies evaluating the association between overall cancer risk and exposure to orthopedic implants containing cobalt alloys or cobalt particulates in occupational settings. Study-specific estimates were pooled using random-effects models. Analyses included 20 papers on orthopedic implants and 10 occupational cohort papers (~1 million individuals). The meta-analysis summary estimates (95% confidence intervals) for overall cancer risk were 1.00 (0.96–1.04) overall and 0.97 (0.94–1.00) among high-quality studies. Results were also similar in analyses stratified by type of exposure/data sources (occupational cohort, implant registry or database), comparators</p>	<p>2020 年、欧州委員会は、主に金属コバルトのげっ歯類吸入発がん性研究のデータに基づいて、純粋なコバルト金属をカテゴリー1B の危険に分類しました。欧州委員会の審査では、純粋なコバルト金属とは非常に異なる特性を有し、系統的疫学的レビューを含まない医療機器中のコバルト含有合金を評価しなかった。我々は、全体的な癌リスクと労働関係におけるコバルト合金またはコバルト微粒子を含む整形外科インプラントへの暴露との関連を評価する、公表された査読付き疫学研究の体系的なレビューとメタ分析を行った。研究固有の推定値は、ランダム効果モデルを使用してプールされました。分析には、整形外科インプラントに関する 20 の論文と 10 の職業コホート論文(約 100 万人)が含まれていました。全体のがんリスクのメタ分析の要約推定値(95%信頼区間)は、全体で 1.00(0.96~1.04)、高品質の研究では 0.97(0.94~1.00)であった。結果は、暴露/データソースの種類(職業コホート、インプラントレジストリまたはデータベース)、比較器(一般またはインプラント集団)、癌発生率または死亡率、フォローアップ期間(遅延期間)、および研究精度によって階層化された分析においても同様であった。結論として、メタ分析は、金属オンメタルと非金属オンメタルインプラントを直接比較する研究の分析を含む、作業設定におけるコバルト合金またはコバルト微粒</p>

# Google translation/AEIC Trial

(general or implant population), cancer incidence or mortality, follow-up duration (latency period), and study precision. In conclusion, meta-analysis found no association between exposure to orthopedic implants containing cobalt alloys or cobalt particulates in occupational settings and overall cancer risk, including an analysis of studies directly comparing metal-on-metal vs. non-metal-on-metal implants.	子を含む整形外科インプラントへの暴露と全体的な癌リスクとの間に関連を発見しなかった。
---	--

## Research article

### An integrated benefit-risk assessment of cobalt-containing alloys used in medical devices: Implications for regulatory requirements in the European Union

Gary Eichenbaum, Jared T. Wilsey, Gion Fessel, Qing-Qing Qiu, ... Kenneth Unice

Article 105004

[Download PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
In 2017, the European Union (EU) Committee for Risk Assessment (RAC) recommended the classification of metallic cobalt (Co) as Category 1B with respect to its carcinogenic and reproductive hazard potential and Category 2 for mutagenicity but did not evaluate the relevance of these classifications for patients exposed to Co-containing alloys (CoCA) used in medical devices. CoCA are inherently different materials from Co metal from a toxicological perspective and thus require a separate assessment. CoCA are biocompatible materials with a unique	<b>2017 年、欧州連合(EU) リスク評価委員会(RAC)は、発がん性および生殖ハザードポテンシャルに関してはカテゴリー1B、変異原性に関してはカテゴリー2 として金属コバルト(Co)の分類を勧告したが、医療機器に使用される共含有合金(CoCA)にさらされた患者に対するこれらの分類の関連性を評価しなかった。CoCA は毒性学的観点から Co 金属とは本質的に異なる材料であるため、別の評価が必要です。CoCA は、強度、耐久性、および医療機器の広い範囲での使用に独特に適した安全な使用の長い歴史を含む特性のユニークな組み合わせを持つ生体適合性材料です。ECHA 再分類(CLP への技術進歩への第 14 回適応の下で</b>

# Google translation/AETC Trial

<p>combination of properties including strength, durability, and a long history of safe use that make them uniquely suited for use in a wide-range of medical devices. Assessments were performed on relevant preclinical and clinical carcinogenicity and reproductive toxicity data for Co and CoCA to meet the requirements under the EU Medical Device Regulation triggered by the ECHA re-classification (adopted in October 2019 under the 14th Adaptation to Technical Progress to CLP) and to address their relevance to patient safety. The objective of this review is to present an integrated overview of these assessments, a benefit-risk assessment and an examination of potential alternative materials. The data support the conclusion that the exposure to CoCA in medical devices via clinically relevant routes does not represent a hazard for carcinogenicity or reproductive toxicity. Additionally, the risk for the adverse effects that are known to occur with elevated Co concentrations (e.g., cardiomyopathy) are very low for CoCA implant devices (infrequent reports often reflecting a unique catastrophic failure event out of millions of patients) and negligible for CoCA non-implant devices (not measurable/no case reports). In conclusion, the favorable benefit-risk profile also in relation to possible alternatives presented herein strongly</p>	<p>2019 年 10 月に採択)によって引き起こされた EU 医療機器規制の要件を満たし、患者の安全への関連性に対処するために、Co および CoCA の関連する前臨床および臨床発がん性および生殖毒性データに対して評価を行った。このレビューの目的は、これらの評価の統合された概要、利益リスク評価、および潜在的な代替材料の検討を提示することです。このデータは、臨床的に関連する経路を介した医療機器における CoCA への暴露は、発がん性または生殖毒性に対する危険を表さないという結論を裏付けている。さらに、Co 濃度の上昇(例えば、心筋症)で発生することが知られている悪影響のリスクは、CoCA インプラントデバイス(多くの場合、何百万人もの患者からユニークな壊滅的な障害事象を反映する頻度の低い報告)と CoCA 非移植装置(測定不可能/症例報告なし)ではごくわずかです。結論として、本明細書に提示される可能な選択肢に関連して有利な利益リスクプロファイルは、医療機器における CoCA の継続的な使用を強く支持する。</p>
---	--

# Google translation/AEIC Trial

support continued use of CoCA in medical devices.	
---	--

## Research article

### [Paving the way for application of next generation risk assessment to safety decision-making for cosmetic ingredients](#)

M.P. Dent, E. Vaillancourt, R.S. Thomas, P.L. Carmichael, ... C. Yang

Article 105026

[Download PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
Next generation risk assessment (NGRA) is an exposure-led, hypothesis-driven approach that has the potential to support animal-free safety decision-making. However, significant effort is needed to develop and test the <i>in vitro</i> and <i>in silico</i> (computational) approaches that underpin NGRA to enable confident application in a regulatory context. A workshop was held in Montreal in 2019 to discuss where effort needs to be focussed and to agree on the steps needed to ensure safety decisions made on cosmetic ingredients are robust and protective. Workshop participants explored whether NGRA for cosmetic ingredients can be protective of human health, and reviewed examples of NGRA for cosmetic ingredients. From the limited examples available, it is clear that NGRA is still in its infancy, and further case studies are needed to determine whether safety decisions are sufficiently protective and not overly	次世代リスクアセスメント(NGRA)は、動物を含まない安全性の意思決定をサポートする可能性を秘めた、曝露主導の仮説主導型アプローチです。しかし、規制コンテキストでの確実な適用を可能にするためにNGRAを支えるインビトロおよびインシリコ(計算)アプローチを開発し、テストするには、多大な努力が必要です。2019年にモントリオールでワークショップを開催し、どこに取り組む必要があるかを議論し、化粧品成分に関する安全上の決定が堅牢で保護的であることを保証するために必要な手順について合意しました。ワークショップ参加者は、化粧品成分のNGRAが人間の健康を保護できるかどうかを探り、化粧品成分のNGRAの例を見直しました。利用可能な限られた例から、NGRAはまだ初期段階にあることは明らかであり、安全性の決定が十分に保護され、過度に保守的でないかどうかを判断するためにさらなるケーススタディが必要です。「リスクの高い」結論が予想されるシナリオを含め、業界や規制当局が頻繁に遭遇するシナリオについて詳しく説明するケーススタデ



# Google translation/AEIC Trial

conservative. Seven areas were identified to help progress application of NGRA, including further investments in case studies that elaborate on scenarios frequently encountered by industry and regulators, including those where a 'high risk' conclusion would be expected. These will provide confidence that the tools and approaches can reliably discern differing levels of risk. Furthermore, frameworks to guide performance and reporting should be developed.	イへのさらなる投資を含む、NGRA の進捗状況を支援する 7 つの分野が特定されました。これらは、ツールとアプローチが異なるレベルのリスクを確実に識別できる自信を提供します。さらに、パフォーマンスとレポートを導くフレームワークを開発する必要があります。
---	--

## Discussion

### [Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety \(SCCS\) – Final Opinion on propylparaben \(CAS No 94-13-3, EC No 202-307-7\)](#)

SCCS Members, Aglaia Koutsodimou, Wolfgang Uter, Natalie von Goetz

Article 105005

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
In cosmetic products, the ingredient propylparaben (CAS No 94-13-3, EC No 202-307-7) with the chemical names Propyl 4-hydroxybenzoate and 4-Hydroxybenzoic acid propyl ester is currently regulated as a preservative in a concentration up to 0.14% (as acid) (Annex V/12a). In addition, a safe concentration was established for mixtures of parabens, where the sum of the individual concentrations should not exceed 0.8% (as acid). However,	化粧品では、プロピルパラベン(CAS No 94-13-3、EC No 202-307-7)の化学名を有するプロピル 4-ヒドロキシ安息香酸および 4-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステルは、現在、0.14%(酸)までの濃度で防腐剤として規制されています(附属 V/12a)。さらに、パラベンの混合物に対して安全な濃度が確立され、個々の濃度の合計が 0.8%を超えてはならない(酸として)。しかしながら、このような混合物ではブチル-とプロピルパラベンの個々の濃度の合計とそれらの塩は 0.14%を超えてはならない。

# Google translation/AETC Trial

<p>in such mixtures the sum of the individual concentrations of butyl- and propylparaben and their salts should not exceed 0.14%.</p> <p>Propylparaben was subject to different safety evaluations in 2005 (SCCP/0874/05), 2006 (SCCP/1017/06), 2008 (SCCP/1183/08), 2010 (SCCS/1348/10), 2011 (SCCS/1446/11), and in 2013 (SCCS/1514/13).</p> <p>On the basis of the safety assessment of propylparaben, and considering the concerns related to potential endocrine disrupting properties, the SCCS has concluded that propylparaben is safe when used as a preservative in cosmetic products up to a maximum concentration of 0.14%.</p> <p>The available data on propylparaben provide some indications for potential endocrine effects. However, the current level of evidence is not sufficient to regard it as an endocrine disrupting substance, or to derive a toxicological point of departure based on endocrine disrupting properties for use in human health risk assessment.</p> <p>The SCCS mandate does not address environmental aspects. Therefore, this assessment did not cover the safety of propylparaben</p>	<p>プロピルパラベンは、2005 年 (SCCP/0874/05)、2006 年 (SCCP/1017/06)、2008 年 (SCCP/1183) で異なる安全性評価を受けました。/08)、2010 年 (SCCS/1348/10)、2011 年 (SCCS/1446/11)、2013 年 (SCCS/1514/13)。</p> <p>プロピルパラベンの安全性評価に基づいて、潜在的な内分泌破壊特性に関連する懸念を考慮して、SCCS は、プロピルパラベンは、最大濃度 0.14% までの化粧品の防腐剤として使用すると安全であると結論付けました。</p> <p>プロピルパラベン上の利用可能なデータは、潜在的な内分泌効果のいくつかの兆候を提供します。しかし、現在のレベルの証拠は、内分泌破壊物質とみなしたり、人間の健康リスク評価に使用するための内分泌破壊特性に基づいて出発の毒性学的ポイントを導き出すには十分ではありません。</p> <p>SCCS の命令は、環境面では扱いません。したがって、この評価は、環境のためのプロピルパラベンの安全性をカバーしませんでした。</p> <p>オピニオンへのリンク (SCCS/1623/20): <a href="https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_243.p">https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_243.p</a></p>
---	---

# *Google translation/ AETC Trial*

for the environment. Link to the  
Opinion (SCCS/1623/20):

[https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_243.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_243.pdf)