

Google translation/ AEIC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2021; 126:

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 126 (2021)

[Editorial Board](#)

Article 105058

[Download PDF](#)

Discussion

[Perspectives on the elimination of animal assays in the assessment of carcinogenicity](#)

Akiyoshi Nishikawa

Article 105031

[Purchase PDF](#)

Research article

[Calculating qualified non-mutagenic impurity levels: Harmonization of approaches](#)

Jessica C. Graham, Mark W. Powley, Erika Udovic, Susanne Glowienke, ... Joel Bercu

Article 105023

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
The presence of impurities in drugs is unavoidable. As impurities offer no direct benefit to the patient, it is critical that impurities do not compromise patient safety. Current guidelines on the derivation of acceptable impurity levels leave aspects of calculations open for interpretation, resulting in inconsistencies across industry and regulators. To understand current impurity qualification practices from a safety standpoint, regulatory expectations and the safety risk that	薬物中の不純物の存在は避けられない。不純物は患者に直接利益をもたらさないの で、不純物が患者の安全を損なわないことが重要です。許容可能な不純物レベルの導出に関する現在のガイドラインは、解釈のために計算の側面を開いたままにし、業界と規制当局全体で矛盾をもたらします。安全性の観点から現在の不純物の資格認定方法を理解するために、安全上の期待と不純物がもたらす安全リスクについて、IQ DruSafe 不純物ワーキンググループ(WG)は、業界全体の調査を実施しました。調査結果は、非臨床種/性別選択および調整因

Google translation/AEIC Trial

impurities pose, the IQ DruSafe Impurities Working Group (WG) conducted a pharmaceutical industry-wide survey. Survey results highlighted areas that could benefit from harmonization, including nonclinical species/sex selection and the application of adjustment factors (i.e., body surface area). Recommendations for alignment on these topics is included in this publication. Additionally, the WG collated repeat-dose toxicity information for 181 starting materials and intermediates, reflective of pharmaceutical impurities, to understand the toxicological risks they generally pose in relation to the drug substance (DS) and the assumptions surrounding the calculation of qualified impurity levels. An evaluation of this dataset and the survey were used to harmonize how to calculate a safe limit for an impurity based on toxicology testing of the impurity when present within the DS.	子の適用(すなわち、体表面積)を含む調和の恩恵を受ける可能性のある領域を強調した。この資料には、これらのトピックのアライメントに関する推奨事項が記載されています。さらに、WG は、181 の出発物質および中間体に対する反復用量毒性情報を照合し、医薬品不純物を反映し、薬物物質(DS)に関連して一般的に生じる毒物学的リスクおよび修飾不純物レベルの計算を取り巻く仮定を理解する。このデータセットと調査の評価は、DS 内に存在する場合の不純物の毒物学的検査に基づいて、不純物の安全限界を計算する方法を調和させるために使用されました。
---	---

Research article

[The Dilemma of perfluorooctanoate \(PFOA\) human half-life](#)

Michael Dourson, Bernard Gadagbui

Article 105025

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
Disparity in the results from human observational and clinical studies is not	ヒトの観察と臨床研究の結果の格差は珍しいことではありませんが、リスク評価の取

Google translation/AETC Trial

<p>uncommon, but risk assessment efforts often judge one set of data more relevant with the loss of valuable information. The assessment for perfluorooctanoate (PFOA) is a good example of this problem. The estimation of its safe dose is disparate among government groups due in part to differences in understanding of its half-life in humans. These differences are due in part to incomplete information on sources of exposure in the human observational half-life studies, which have been routinely acknowledged, but until recently not well understood. Exposure information is thus critical in understanding, and possibly resolving, this disparity in PFOA safe dose, and potentially for disparities with similar chemistries when both human observational and clinical findings are available. We explore several hypotheses to explain this disparity in PFOA half-life from human observational studies in light of findings of a clinical study in humans and relevant exposure information from a recent international meeting of the Society of Toxicology and Environmental Chemistry (SETAC). Based on information from both human observational studies and clinical data, we proposed a range for the half-life for PFOA of 0.5–1.5 years, which would likely raise many existing regulatory safe levels if all other parameters stayed the same.</p>	<p>り組みでは、貴重な情報の損失に関連するデータの1セットを判断することがよくあります。パーフルオロオクタノエート (PFOA) の評価は、この問題の良い例です。その安全な線量の推定は、人間の半減期の理解の違いの一部のために政府グループ間で異なっています。これらの違いは、日常的に認められてきた人間の観察半減期研究における暴露源に関する不完全な情報の一部によるものですが、最近まで十分に理解されていません。したがって、暴露情報は、PFOA 安全用量におけるこの格差を理解し、おそらく解決する上で重要であり、人間の観察と臨床の両方の所見が利用可能である場合、同様の化学との格差の可能性はある。我々は、最近の毒物学環境化学会 (SETAC) の国際会議からのヒト臨床研究の所見と関連する暴露情報に照らして、ヒト観察研究から PFOA 半減期におけるこの格差を説明するいくつかの仮説を探求する。ヒトの観察研究と臨床データの両方の情報に基づいて、我々は、他のすべてのパラメータが同じままであれば、多くの既存の規制上の安全レベルを上げる可能性が高い 0.5～1.5 年の PFOA の半減期の範囲を提案しました。</p>
---	--

Google translation/AEIC Trial

Research article

[Safety evaluation of food enzymes produced by a safe strain lineage of *Bacillus subtilis*](#)

Melina Galano, Myrthe W. van den Dungen, Tjeerd van Rij, Hanna E. Abbas

Article 105030

[Download PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
<p>The safety of microbially-derived food enzymes must be carefully assessed before market introduction. The production strain's safety is central to the assessment. In this paper, we have determined that DSM's <i>Bacillus subtilis</i> strain lineage can be considered safe for food enzyme production. The mutations introduced into this non-pathogenic and non-toxigenic microorganism do not lead to any safety concerns, as ensured by a thorough characterization of the strain lineage. The safety of both targeted and randomly introduced changes into the production strain's genome is confirmed by validating the absence of vector sequences and antibiotic resistance genes in all relevant production strains, and by demonstrating absence of cytotoxic peptide production. Furthermore, three food enzyme preparations produced by strains within this lineage did not show genotoxic potential. 90-day oral toxicity studies performed with the same enzyme preparations did not reveal toxicologically significant adverse effects.</p>	<p>微生物由来の食品酵素の安全性は、市場投入前に慎重に評価する必要があります。生産株の安全性は、評価の中心です。本論文では、DSM の枯草菌株系統が食品酵素生産にとって安全であると考えられると判断した。この非病原性および非発病性微生物に導入された突然変異は、株系統の徹底的な特徴付けによって確実に保証されるように、いかなる安全上の懸念にもつながらない。標的型および無作為に導入された産生株のゲノムへの変化の安全性は、すべての関連する産生株におけるベクター配列および抗生物質耐性遺伝子の欠如を検証し、細胞傷害性ペプチド産生の欠如を実証することによって確認される。さらに、この系統内の株によって産生される 3 つの食品酵素製剤は、遺伝子毒性ポテンシャルを示さなかった。同じ酵素製剤で行われた 90 日間の経口毒性試験は、毒性学的に有意な有害作用を明らかにしなかった。これらの結果は、導入された遺伝子組み換えによる安全性の懸念がないことを示している。この安全な株系統の確立に基づいて、系統に由来する現在および新しい株によって生成される将来の酵素は、追加の遺伝毒性および全身毒性研究なしで安全に開発され、製品の</p>

Google translation/AEIC Trial

These results demonstrate absence of safety concerns from the introduced genetic modifications. Based on the establishment of this safe strain lineage, we postulate that future enzymes produced by current and new strains derived from the lineage can be safely developed without additional genotoxicity and systemic toxicity studies, allowing for a reduction of animal testing without compromising on product safety.	安全性を損なうことなく動物実験の減少を可能にすることを前提としています。
---	--------------------------------------

Research article

[Species selection for nonclinical safety assessment of drug candidates: Examples of current industry practice](#)

Rostam Namdari, Keith Jones, Samuel S. Chuang, Steven Van Cruchten, ... Helen Prior

Article 105029

[Download PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
In drug development, nonclinical safety assessment is pivotal for human risk assessment and support of clinical development. Selecting the relevant/appropriate animal species for toxicity testing increases the likelihood of detecting potential effects in humans, and although recent regulatory guidelines state the need to justify or disqualify animal species for toxicity testing, individual companies have developed decision-processes most appropriate for their molecules, experience and 3Rs policies. These	医薬品開発において、非臨床的安全性評価は、ヒトリスク評価および臨床開発のサポートにとって極めて重要です。毒性試験に関連する/適切な動物種を選択すると、ヒトの潜在的な影響を検出する可能性が高まり、最近の規制ガイドラインでは、毒性試験のために動物種を正当化または失格にする必要性が示されていますが、個々の企業は分子、経験、3R ポリシーに最も適した意思決定プロセスを開発しています。これらは一般的に、新しい化学主体(NCEs)の少なくとも1つの種における毒物学種/ヒトと関連する薬理学的活性との間の代謝プ

Google translation/AEIC Trial

<p>generally revolve around similarity of metabolic profiles between toxicology species/humans and relevant pharmacological activity in at least one species for New Chemical Entities (NCEs), whilst for large molecules (biologics) the key aspect is similarity/presence of the intended human target epitope.</p> <p>To explore current industry practice, a questionnaire was developed to capture relevant information around process, documentation and tools/factors used for species selection. Collated results from 14 companies (Contract Research Organisations and pharmaceutical companies) are presented, along with some case-examples or over-riding principles from individual companies. As the process and justification of species selection is expected to be a topic for continued emphasis, this information could be adapted towards a harmonized approach or best practice for industry consideration.</p>	<p>ロファイルの類似性を中心に展開し、大きな分子(生物学的製剤)の重要な側面は、意図されたヒト標的エピトープの類似性/存在である。</p> <p>現在の業界の実践を探求するために、種の選択に使用されるプロセス、ドキュメント、ツール/要因に関する関連情報を取り込むためにアンケートが開発されました。14社(契約研究機関と製薬会社)の照合結果は、個々の企業からのいくつかのケース例または乗り越えの原則と共に提示されます。種の選択のプロセスと正当化は引き続き重点を置くためのトピックになると予想されるため、この情報は業界の検討のための調和したアプローチまたはベストプラクティスに適応することができます。</p>
---	---

Research article

[The safety of a *Kluyveromyces lactis* strain lineage for enzyme production](#)

Myrthe W. van den Dungen, Rémon Boer, Lonneke C. Wilms, Yulia Efimova, Hanna E. Abbas

Article 105027

[Download PDF](#)

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

Google translation/AETC Trial

<p><i>Kluyveromyces lactis</i> is broadly considered as a safe yeast in food and a suitable organism for the production of food enzymes. The <i>K. lactis</i> enzyme production strains of DSM are used to produce a variety of enzymes, for example beta-galactosidase (lactase), chymosin and esterase. All of these production strains are derived from the same lineage, meaning they all originate from the same ancestor strain after classical mutagenesis and/or genetic engineering. Four different enzyme preparations produced with strains within this lineage were toxicologically tested. These enzyme preparations were nontoxic in repeated-dose oral toxicity studies performed in rats and were non-genotoxic in vitro. These studies confirm the safety of the DSM <i>K. lactis</i> strains as a production platform for food enzymes, as well as the safety of the genetic modifications made to these strains through genetic engineering or classical mutagenesis. The outcome of the toxicity studies can be extended to other enzyme preparations produced by any strain from this lineage through read across. Therefore, no new toxicity studies are required for the safety evaluation, as long as the modifications made do not raise safety concerns. Consequently, this approach is in line with the public ambition to reduce animal toxicity studies.</p>	<p>クリュイベロミセスラクティスは、食品中の安全な酵母と食品酵素の生産に適した生物として広く考えられています。DSM の <i>K. ラクチス</i> 酵素産生株は、種々の酵素、例えば β-ガラクトシダーゼ(ラクターゼ)、キモシンおよびエステラーゼを産生するために使用される。これらの生産株はすべて同じ系統に由来し、古典的な突然変異誘発および/または遺伝子工学の後に同じ祖先株に由来する。この系統内の株で製造された4種類の酵素製剤は、毒物学的に試験された。これらの酵素製剤は、ラットで行われた反復用量経口毒性試験において非毒性であり、インビトロで非遺伝毒性であった。これらの研究は、食品酵素の生産プラットフォームとしての DSM <i>K. ラクティス</i> 株の安全性、ならびに遺伝子工学または古典的突然変異誘発を通じてこれらの株に対して行われた遺伝子改変の安全性を確認する。毒性試験の結果は、この系統から読み取りまで任意の株によって産生される他の酵素製剤に拡張することができる。したがって、変更が安全上の懸念を引き起さない限り、安全性評価に新たな毒性試験は必要ありません。その結果、このアプローチは、動物毒性研究を減らすための国民の野心と一致している。</p>
---	--

Google translation/ AEIC Trial

Research article

[Appraisal of the human health related toxicological information available on dicyclopentadiene \(DCPD\) in view of assessing the substance's potential to cause endocrine disruption](#)

Francesca Tencalla, Neslihan Aygun Kocabas, Martijn Rooseboom, Erik Rushton, ...
Thomas Petry

Article 105040

[Download PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
<p>Dicyclopentadiene (DCPD) is an olefinic hydrocarbon which is manufactured and imported into the European Union (EU) at greater than 1000 tons per year. Concerns related to fetotoxic effects observed in reproductive toxicity studies at high doses led the REACH registrants to self-classify DCPD as a Category 2 reproductive toxicant under the EU CLP Regulation. DCPD was also reviewed in the European Union in the frame of an ongoing European Chemical Agency (ECHA) Community Rolling Action Plan (CoRAP) procedure and under the French National Strategy on Endocrine Disruptors (SNPE). To elucidate whether the developmental effects may be triggered by an endocrine mode of action, the Lower Olefins Sector Group (LOSG) of the European Chemical Industry Council (CEFIC) formed an <i>ad hoc</i> expert team to review the available scientific information pertaining to the potential endocrine activity and adversity of DCPD. Existing experimental data was</p>	<p>ジシクロペンタジエン(DCPD)は、年間 1000 トン以上で製造され、欧州連合(EU)に輸入されるオレフィニック炭化水素です。高用量で生殖毒性研究で観察された fetotoxic 効果に関連する懸念は、REACH登録者が EU CLP 規制の下で DCPD をカテゴリ 2 の生殖毒性物質として自己分類することにつながった。DCPD はまた、進行中の欧州化学庁(ECHA) コミュニティローリングアクションプラン(CoRAP)手続きの枠組みの中で、および内分泌破壊物質に関するフランス国家戦略(SNPE)の下で欧州連合で見直されました。開発効果が内分泌様式の作用様式によって引き起こされる可能性があるかどうかを解明するために、欧州化学産業評議会(CEFIC)のローワーオレフィンセクターグループ(LOSG)は、DCPD の潜在的な内分泌活性および逆境に関する利用可能な科学的情報を見直す臨時専門家チームを結成した。既存の実験データは、ECHA 推奨(Q)SAR ツールを用いて構造活動モデリングを補完した。全体として、(Q)SAR、生体外および生体内研究の機械学的研究から入手可能な情報を考慮すると、内分泌媒介逆境の兆候は見られなか</p>

Google translation/AEIC Trial

complemented with structure activity modelling using ECHA-recommended (Q)SAR tools. Overall, considering the available information from (Q)SAR, mechanistic <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> studies, no indication of endocrine-mediated adversity was found. Hence, the available evidence supports the conclusion that DCPD does not cause developmental toxicity via an endocrine mode of action. Further work is ongoing to support this conclusion.	った。したがって、利用可能な証拠は、DCPD が内分泌様式的作用を介して発達毒性を引き起こさないという結論を支持する。この結論を支持するさらなる作業が進行中です。
---	---

Research article

[Ability of mathematical models to predict human *in vivo* percutaneous penetration of steroids](#)

Anuk Burl, Rebecca M. Law, Howard I. Maibach

Article 105041

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
Human skin is a common route for topical steroids to enter the body. To aid with risk management of therapeutic steroid usage, the US Environmental Protection Agency estimates percutaneous penetration using mathematical models. However, it is unclear how accurate are mathematical models in estimating percutaneous penetration/absorption of steroids. In this study, accuracy of predicted flux (penetration/absorption) by the main mathematical model used by the EPA, the Potts and Guy model based on in	ヒトの皮膚は、局所ステロイドが体内に入るための一般的な経路である。治療ステロイドの使用のリスク管理を支援するために、米国環境保護庁は、数学的モデルを使用して経皮的浸透を推定します。しかし、それはどのように正確なステロイドの経皮的浸透/吸収を推定する数学的なモデルは不明です。本研究では、EPA が使用する主な数学的モデルによる予測フラックス(浸透/吸収)の精度、インビトロデータに基づくポッツおよびガイモデルを、局所ステロイドの経皮吸収の実験室からの実際のヒトインビボデータと比較する。我々は、我々の研究室で生体内の人間のデータでス

Google translation/AETC Trial

<p>vitro data is compared to actual human in vivo data from our laboratory of percutaneous absorption of topical steroids. We focused on steroids due to the availability of steroid in vivo human data in our laboratory. For most steroids the flux was underestimated by a factor 10–60. However, within the group itself, there was an association between the Potts and Guy model and experimental human in vivo data (Pearson Correlation = 0.8925, $p = 0.000041$). Additionally, some physiochemical parameters used in the Potts and Guy equation, namely log Kp (Pearson Correlation = 0.7307, $p = 0.0046$) and molecular weight (Pearson correlation = -0.6807, $p = 0.0105$) correlated significantly with in vivo flux. Current mathematical models used in estimating percutaneous penetration/absorption did not accurately predict in vivo flux of steroids. Why? Proposed limitations to mathematical models currently used include: not accounting for volatility, lipid solubility, hydrogen bond effects, drug metabolism, as well as protein binding. Further research is needed in order to increase the predictive nature of such models for in vivo flux.</p>	<p>ステロイドの可用性のためにステロイドに焦点を当てた.ほとんどのステロイドのフラックスは、因子によって過小評価されました 10–60.しかし、グループ自体には、ポッツとガイモデルとインビボの実験人との間に関連があった(ピアソン相関=0.8925、$p = 0.000041$)。さらに、ポッツとガイ方程式で使用されるいくつかの物理化学的パラメータ、すなわち対数 Kp(ピアソン相関=0.7307、$p = 0.0046$)および分子量(ピアソン相関=-0.6807、$p = 0.0105$)は生体内流束と有意に相関した。経皮的浸透/吸収の推定に使用される現在の数学的モデルは、ステロイドの生体内流束を正確に予測しなかった。なぜでしょうか。現在使用されている数学モデルに対する提案された制限には、揮発性、脂質溶解性、水素結合効果、薬物代謝、ならびにタンパク質結合を考慮しない。インビボフラックスのこのようなモデルの予測性を高めるためには、さらなる研究が必要です。</p>
---	--

Research article

[Post-market surveillance of consumer products: Framework for adverse event management](#)

R. Kingston, K. Sioris, J. Gualtieri, A. Brutlag, ... T.G. Osimitz

Google translation/AEIC Trial

Article 105028

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
<p>Analysis of spontaneous reports of adverse events is an important source of information that can be used to improve consumer products. Various agencies have adverse event reporting requirements and many companies collect such data directly from consumers. Nonetheless, a universal framework is absent that identifies and evaluates spontaneously reported adverse events, and, most important, assesses the potential association between exposure and adverse events. We are presenting a three-part framework: Phase I - Intake and Documentation of Original Incidents; Phase II - In Depth Review and Follow-up of Phase I Incidents (enhanced, tailored questionnaire); Phase III - Association Assessment. The basis for scoring the strength of association between exposure and adverse events requires assessment of standard factors of association including: temporality; biological, physiological, or pharmacological plausibility; results of de-challenge; results of re-challenge; and consideration of confounding factors. Scores tied to the answers to these questions are totaled for each incident to determine the strength of association</p>	<p>有害事象の自発的な報告の分析は、消費者製品を改善するために使用できる重要な情報源です。さまざまな機関に有害なイベント報告要件があり、多くの企業が消費者から直接そのようなデータを収集しています。それにもかかわらず、普遍的な枠組みは、自発的に報告された有害事象を特定して評価し、最も重要なのは、暴露と有害事象との間の潜在的な関連を評価する存在しない。3つの部分から構成されるフレームワークを提示しています: フェーズ I - 元のインシデントの摂取と文書化; フェーズ II - フェーズ I インシデントの詳細なレビューとフォローアップ (拡張された、カスタマイズされたアンケート) フェーズ III - アソシエーション評価。暴露と有害事象との関連の強さを採点するための基礎は、次のような関連の標準的な要因の評価を必要とします: 時間的; 生物学的、生理学的、または薬理学的妥当性; デチャレンジの結果; 再挑戦の結果; 交点要因の考察これらの質問に対する回答に関連付けられたスコアは、各インシデントについて合計され、暴露と報告された有害事象との関連の強さを決定します。消費者製品企業が連携して、このような関連評価フレームワークを採用し、有害事象管理を改善し、得られたデータから最大限の価値を得て、得られた知識を消費者の製品安全全体の向上に活用することを提案する。</p>

Google translation/AEIC Trial

between exposure and reported adverse event. We propose that consumer product companies come together to adopt such an association assessment framework to improve adverse event management, obtain maximum value from the data obtained, and use the knowledge derived to improve overall product safety for consumers.

Research article

[In silico assessment of genotoxicity. Combinations of sensitive structural alerts minimize false negative predictions for all genotoxicity endpoints and can single out chemicals for which experimentation can be avoided](#)

Romualdo Benigni

Article 105042

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
Genotoxicity assessment of chemicals has a crucial role in most regulations. Due to labor, time, cost, and animal welfare issues, attention is being given to (Q)SAR methods. A strategic application of alternative methods is to first use a sequence of conservative (very sensitive) (Q)SARs and/or <i>in vitro</i> models to arrive at the conclusion that no further testing is necessary for negatives, and to use mechanistically based, Weight-Of-Evidence approach to evaluate the chemicals showing positive results. The ICH M7 guideline to detect DNA-reactive impurities in drugs follows these lines (recommending solely (Q)SAR in step 1).	化学物質の遺伝毒性評価は、ほとんどの規制において重要な役割を果たしています。労働、時間、費用、動物福祉の問題により、(Q)SAR 法に注意が払われています。代替方法の戦略的応用は、まず一連の保守的な(非常に敏感な)(Q)SOR および/またはインビトロモデルを使用して、ネガティブに対してさらなる検査は必要ないという結論に達し、正の結果を示す化学物質を評価するために機械式ベースの重み証拠アプローチを使用することです。薬物中の DNA 反応性不純物を検出するための ICH M7 ガイドラインは、これらのラインに従う(ステップ 1 で(Q)SAR のみを推奨する)。しかし、ICH M7 はエイムズテストのみに焦点を当てています。ここでは、少なくとも 1

Google translation/AEIC Trial

However, ICH M7 focuses only on Ames test. Here a large database of more than 6000 chemicals positive in at least one endpoint (<i>in vitro</i> gene mutations or chromosomal aberrations, <i>in vivo</i> micronucleus, aneugenicity) were analyzed with structural alerts implemented in the OECD QSAR Toolbox, resulting in maximum 3% false negatives. These promising results indicate that it may be possible to extend the approach to the whole range of genotoxicity endpoints required by regulations. Since structural alerts may generate false positives, cautious follow-up of positives is recommended (with e.g., statistically based QSARs, read across of similar chemicals, expert judgement, and experimentation when necessary).	つのエンドポイント(インビトロ遺伝子変異または染色体収差、生体内小核、ユージニシティ)で陽性の 6000 以上の化学物質の大規模なデータベースを OECD QSAR ツールボックスに実装された構造アラートで分析し、最大 3%の偽陰性をもたらした。これらの有望な結果は、規制で要求される遺伝毒性エンドポイントの全範囲にアプローチを拡張することができる可能性があることを示しています。構造アラートは誤検出を生成する可能性があるため、陽性の慎重なフォローアップが推奨されます(例えば、統計的に基づく QSA、同様の化学物質の全体を読み取り、必要に応じて専門家の判断、実験)。
---	--

Research article

[Inter-laboratory performance of ICE histopathology scoring to identify UN GHS Category 1 surfactants and non-extreme pH detergents](#)

Chantra Eskes, Marcel V.W. Wijnands, Martina Hermann, Menk Prinsen, ... Klaus Weber

Article 105044

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
The inter-laboratory performance of Isolated Chicken Eye (ICE) histopathology scoring was assessed for predicting EU CLP/UN GHS Cat. 1 surfactants. Furthermore, the predictive	孤立した鶏眼(ICE)組織病理学的スコアリングの実験室間性能は、EU CLP/UN GHS Cat を予測するために評価された。1 界面活性剤。さらに、ICE 組織病理学の予測容量を、非極度 pH(2<pH<11.5)洗剤に対す

Google translation/AETC Trial

<p>capacity of ICE histopathology was evaluated for the combined dataset of surfactants and existing data for non-extreme pH ($2 < \text{pH} < 11.5$) detergents. Use of ICE histopathology led to increased sensitivity compared to the ICE test method alone for surfactants. When combined with the existing dataset of detergents, use of histopathology in addition to the standard ICE test method decreased the false negative rates from 64% (14/22) to 27% (6/22); increased accuracy from 53% (16/30) to 77% (23/30); and led to acceptable level of false positives (from 0/8 to 1/8 (12.5%). Moreover, good reproducibility of ICE histopathology predictions conducted on the same slides was found between pathologists and peer-reviewers from three independent laboratories (10/12 or 83%) and over time. Use of ICE histopathology was therefore found suitable to predict EU CLP/UN GHS Cat. 1 surfactants and non-extreme pH detergents. In addition, appropriate reproducibility of ICE histopathology was found, provided that i) an internal peer-review system was in place; ii) original slides were assessed to enable evaluation of three dimensional effects; and iii) appropriate training and proficiency appraisal were conducted.</p>	<p>る界面活性剤と既存データの組み合わせデータセットについて評価した。ICE 組織病理学の使用は、界面活性剤の ICE 試験法と比較して感度が向上した。既存の洗剤データセットと組み合わせると、標準的な ICE 試験法に加えて組織病理学を使用すると、偽陰性率が 64%(14/22)から 27%(6/22)に低下しました。精度が 53%(16/30)から 77%(23/30)に増加しました。受け入れ可能なレベルの誤検出 (0/8 から 1/8 (12.5%)) に至った。さらに、同じスライドで行われた ICE 組織病理学予測の良好な再現性は、3 つの独立した実験室(10/12 または 83%)と時間の経過とともに病理学者と査読者の間で発見された。したがって、ICE 組織病理学の使用は、EU CLP/国連 GHS 猫を予測するのに適していることが判明した。1 界面活性剤および非極端な pH 洗剤。さらに、ice 組織病理学の適切な再現性が見つかり、i) 内部の査読システムが整っている。ii) オリジナルのスライドを評価し、3 次元効果の評価を可能にした。そして iii) 適切な訓練と習熟度評価が行われた。</p>
--	--

Short communication

[An evolution of risk assessment for potential carcinogens in food: Scientific](#)

Google translation/AEIC Trial

[session proceedings](#)

G. Craig Llewellyn, Marisa O. Rihner, Paul R. Hanlon

Article 105047

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
Modern perspectives on the risk assessment of carcinogenic potential of chemicals have taken shape within the last two decades. This has been due to both developments in the understanding of the biology and etiology of cancer and by advances in <i>in silico</i> and <i>in vitro</i> assays. Moving away from a conventional binary carcinogen/non-carcinogen model, modern frameworks offer more nuanced classification structures based on the understanding of mechanisms involved or potentially involved in rodent carcinogenicity. Given these developments, a scientific session at the 2020 Winter Meeting of the Toxicology Forum was organized to explore the impact these innovative approaches will have on food safety assessments and what considerations should be addressed in developing a new carcinogenic risk assessment approach for substances in foods. The session reviewed challenges faced by food toxicologists and risk assessors, current standard approaches for evaluating carcinogenic risk of food substances, limitations of these standard approaches, and potential methods to implement next generation assays and	化学物質の発がん性のリスク評価に関する現代的な視点は、過去 20 年以内に形作られています。これは、がんの生物学と病因の理解と、インシリコおよびインビトロアッセイの進歩の両方の進展によるものです。従来のバイナリ発がん性物質/非発がん性物質モデルから離れて、現代のフレームワークは、げっ歯類の発がん性に関与または潜在的に関与するメカニズムの理解に基づいて、より微妙な分類構造を提供します。これらの動きを踏まえ、 2020 年冬季毒性学フォーラムでの科学セッションは、これらの革新的なアプローチが食品安全性評価に与える影響と、食品中の物質に対する新しい発がん性リスク評価アプローチの開発にどのような配慮が必要かを探るために組織されました。このセッションでは、食品毒物学者やリスク評価者が直面する課題、食品物質の発がんリスクを評価するための現在の標準的なアプローチ、これらの標準的なアプローチの限界、次世代アッセイと現代の発がんフレームワークを食品安全評価に実装する潜在的な方法を検討しました。米国の規制、業界、学術関係者の現在の視点は、講演者のプレゼンテーションとモデレートパネルディスカッションで表されました。このワークショップレポートでは、セッション中に提示される主要なテーマと情報の概要を示します。要約声明は

Google translation/AEIC Trial

modern carcinogenic frameworks into food safety assessments. Current perspectives of US regulatory, industry, and academic stakeholders were represented during speaker presentations and a moderated Panel Discussion. This Workshop Report provides an overview of key themes and information presented during the session. Summary statements were prepared by the authors and reviewed by the presenters but do not necessarily represent the position or policy of the FDA, the EPA, or other affiliations.	著者によって作成され、プレゼンターによってレビューされましたが、必ずしもFDA、EPA、または他の所属の立場または方針を表すものではありません。
--	--

Research article

[The SCCS scientific advice on the safety of nanomaterials in cosmetics](#)

SCCS members, Ulrike Bernauer, Laurent Bodin, Qasim Chaudhry, ... Wim H. de Jong

Article 105046

[Purchase PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
The Cosmetic Regulation (EC) No 1223/2009 specifically covers the risk of nanomaterials used in cosmetic products. If there are concerns regarding the safety of a nanomaterial, the European Commission refers it to the SCCS for a scientific opinion. The Commission mandated the SCCS to identify the scientific basis for safety concerns that could be used as a basis for identifying and prioritising nanomaterials for safety assessment, and to revisit previous inconclusive SCCS opinions on	化粧品規制(EC)No 1223/2009 は、化粧品に使用されるナノ材料のリスクを具体的にカバーしています。ナノ材料の安全性に関する懸念がある場合、欧州委員会は科学的意見のために SCCS に言及します。委員会は、安全評価のためのナノ材料を特定し、優先順位付けするための基礎として使用できる安全上の懸念の科学的根拠を特定し、消費者の健康に潜在的なリスクの懸念を特定するためにナノ材料に関する以前の決定

Google translation/AEIC Trial

<p>nanomaterials to identify any concerns for potential risks to the consumer health.</p> <p>The SCCS Scientific Advice identified the key general aspects of nanomaterials that should raise a safety concern for a safety assessor/manager, so that the nanomaterial(s) in question could be subjected to safety assessment to establish safety to the consumer. The Advice also developed a list of the nanomaterials notified to the Commission for use in cosmetics in an order of priority for safety assessment, and revisited three previous inconclusive opinions on nanomaterials to highlight concerns over consumer safety that merited further safety assessment.</p>	<p>的な SCCS 意見を再検討することを SCCS に義務付けました。</p> <p>SCCS サイエнтиフィック・アドバイスは、問題のナノ材料が消費者に安全性を確立するために安全評価を受けることができるように、安全査定人/マネージャーの安全上の懸念を提起すべきナノ材料の主要な一般的側面を特定しました。アドバイスはまた、安全性評価の優先順位で化粧品の使用を委員会に通知されたナノ材料のリストを開発し、さらなる安全性評価にメリットがある消費者の安全に関する懸念を強調するために、ナノ材料に関する 3 つの以前の決定的な意見を再検討しました。</p>
--	---

Research article

[Occupational exposure to hexavalent chromium. Part II. Hazard assessment of carcinogenic effects](#)

Shalenie P. den Braver-Sewradj, Jan van Benthem, Yvonne C.M. Staal, Janine Ezendam, ... Ellen V.S. Hessel

Article 105045

[Download PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
<p>Hexavalent chromium (Cr(VI)) compounds have been studied extensively and several agencies have described their toxicological profile. In the past, personnel of the Dutch Ministry of Defence may have been exposed to Cr(VI) during maintenance activities on</p>	<p>六価クロム(Cr(VI))化合物は広範囲に研究されており、いくつかの機関がそれらの毒物学的プロファイルを記述しています。過去には、オランダ国防省の職員が NATO 機器の保守活動中に Cr(VI)にさらされていた可能性があります。この暴露が不可逆的な健康影響を引き起こした可能性があるか</p>

Google translation/ AERC Trial

<p>NATO equipment. To investigate if this exposure may have caused irreversible adverse health effects, the Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) summarized all available knowledge from previous evaluations. This information was complemented with a scoping review to retrieve new scientific literature. All scientific evidence was evaluated in workshops with external experts to come to an overview of irreversible adverse health effects that could be caused by occupational exposure to Cr(VI) compounds. This review provides the hazard assessment for occupational exposure to Cr(VI) and carcinogenic effects by integrating and weighting evidence provided by international agencies complemented with newly published studies. It was concluded that occupational exposure to Cr(VI) can cause lung cancer, nose and nasal sinus cancer in humans. Cr(VI) is suspected to cause stomach cancer and laryngeal cancer in humans. It is currently insufficiently clear if Cr(VI) can cause cancer of the small intestine, oral cavity, pancreas, prostate or bladder in humans.</p>	<p>どうかを調査するために、オランダ国立公衆衛生環境研究所(RIVM)は、以前の評価から利用可能なすべての知識を要約しました。この情報は、新しい科学文献を取得するためのスコープレビューで補完されました。すべての科学的証拠は、Cr(VI)化合物への職業暴露によって引き起こされる可能性のある不可逆的な健康への影響の概要を得るために、外部の専門家とのワークショップで評価されました。このレビューは、新たに発表された研究と補完する国際機関によって提供される証拠を統合し、重み付けすることにより、Cr(VI)への職業暴露と発がん性の影響に対するハザード評価を提供します。Cr(VI)への職業的暴露は、ヒトの肺癌、鼻および鼻副鼻腔癌を引き起こす可能性があるという結論付けられた。Cr(VI)は、ヒトにおいて胃癌や喉頭癌を引き起こす可能性がある。Cr(VI)がヒトの小腸、口腔、膵臓、前立腺または膀胱の癌を引き起こす可能性があるかどうかは、現在十分に明らかではありません。</p>
--	---

Research article

[Occupational exposure to hexavalent chromium. Part I. Hazard assessment of non-cancer health effects](#)

Ellen V.S. Hessel, Yvonne C.M. Staal, Aldert H. Piersma, Shalenie P. den Braver-Sewradj, Janine Ezendam

Google translation/AEIC Trial

Article 105048

[Download PDF](#)

Original	AEIC Trial powered by NICT
<p>Hexavalent chromium (Cr(VI)) compounds have been studied extensively and several agencies have described their toxicological profile. In the past, personnel of the Dutch Ministry of Defence may have been exposed to Cr(VI) during maintenance activities. To investigate if this exposure may have caused irreversible adverse health effects, the Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) summarized all available knowledge from previous evaluations. This information was complemented with a scoping review to retrieve new scientific literature. All scientific evidence was evaluated in workshops with external experts to come to an overview of irreversible adverse health effects that could be caused by occupational exposure to Cr(VI) compounds. This review focuses on non-cancer health effects.</p> <p>It was concluded that occupational exposure to Cr(VI) can cause perforation of the nasal septum by chromium ulcers, chronic lung diseases, including asthma, rhinitis, pulmonary fibrosis and COPD, skin ulcers and allergic contact dermatitis in humans. It is currently insufficiently clear if Cr(VI) can cause irreversible diseases due to disturbances</p>	<p>六価クロム(Cr(VI))化合物は広範囲に研究されており、いくつかの機関がそれらの毒物学的プロファイルを記述しています。これまで、オランダ国防省の職員が保守活動中に Cr(VI)にさらされていた可能性があります。この暴露が不可逆的な健康影響を引き起こした可能性があるかどうかを調査するために、オランダ国立公衆衛生環境研究所(RIVM)は、以前の評価から利用可能なすべての知識を要約しました。この情報は、新しい科学文献を取得するためのスコープレビューで補完されました。すべての科学的証拠は、Cr(VI)化合物への職業暴露によって引き起こされる可能性のある不可逆的な健康への影響の概要を得るために、外部の専門家とのワークショップで評価されました。このレビューは、非癌の健康への影響に焦点を当てています。</p> <p>Cr(VI)への職業的暴露は、ヒトにおけるクロム潰瘍、慢性肺疾患(喘息、鼻炎、肺線維症および COPD を含む)、皮膚潰瘍およびアレルギー性接触皮膚炎による鼻中隔の穿孔を引き起こす可能性があるという結論付けられた。Cr(VI)が免疫系の障害(アレルギー性接触性湿疹、アレルギー性喘息、鼻炎および慢性肺疾患を除く)やヒトの出生前の発達に及ぼ</p>

Google translation/AETC Trial

of the immune system (other than allergic contact eczema, allergic asthma and rhinitis and chronic lung diseases) or adverse effects on fertility or prenatal development in humans	す悪影響を招く可能性がある場合、現在のところ十分に明らかでない。
---	----------------------------------