

Editorial Board

Article 105137

[Download PDF](#)

Review article

Enzymes and sensitization via skin exposure: A critical analysis

David A. Basketter, Ian Kimber

Article 105112

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>Some proteins, including enzymes, can induce allergic sensitization of various types, including allergic sensitization of the respiratory tract. There is now an increased understanding of the role that the skin plays in the development of IgE-mediated allergy and this prompts the question whether topical exposure to enzymes used widely in consumer cleaning products could result in allergic sensitization. Here, the evidence that proteins can interact with the skin immune system and the way they do so is reviewed, together with a consideration of the experience gained over decades of the use of enzymes</p>	<p>酵素を含むいくつかのタンパク質は、呼吸器系のアレルギー感作を含む様々なタイプのアレルギー感作を誘発することがあります。現在、IgE を介したアレルギーの発症に皮膚が果たす役割について理解が進んでおり、消費者向け洗浄剤に広く使用されている酵素の局所曝露がアレルギー性感作を引き起こすかどうかという疑問が湧いている。ここでは、タンパク質が皮膚免疫系と相互作用することができるという証拠とその方法について、洗濯やクリーニング製品に含まれる酵素の数十年にわたる使用経験とともに概説する。その結果、タンパク質に対する経皮感作が起こりうるが（通常、皮膚の損傷によって）、IgE 抗体を介したアレルギーを引き起こすが、実際には、洗濯やクリーニング製品に使用されている酵素の皮膚接触は、アレルギー疾患の大きなリスクとはならないようである、という結論が導き出された。さらに、本書で要約された証拠は、タンパク質がアレルギー性接触皮膚炎のリスクをもたらさないという見解を支持するものである。</p>

in laundry and cleaning products. The conclusion drawn is that although transcutaneous sensitization to proteins can occur (typically through compromised skin) resulting in IgE antibody-mediated allergy, in practice such skin contact with enzymes used in laundry and cleaning products does not appear to pose a significant risk of allergic disease. Further, the evidence summarized in this publication support the view that proteins do not pose a risk of allergic contact dermatitis.

Review article

Ethylene oxide derived glycol ethers: A review of the alkyl glycol ethers potential to cause endocrine disruption

Jeffrey R. Kelsey

Article 105113

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
The 'ethylene glycol ethers' (EGE) are a broad family of solvents and hydraulic fluids produced through the reaction of ethylene oxide and a monoalcohol. Certain EGE derived from methanol and ethanol are well known to	エチレングリコールエーテル (EGE) は、酸化エチレンとモノアルコールの反応によって生成される溶剤や作動油の広いファミリーである。メタノールやエタノールを原料とする EGE は、精巢毒性や胎児毒性を引き起こすことがよく知られており、これはそれぞれ共通の代謝物であるメトキシおよびエトキシ酢酸によって引き起こされることが分かっています。EGE が「内分泌かく乱物質」のカテゴリーに属するという主張は数

<p>cause toxicity to the testes and fetotoxicity and that this is caused by the common metabolites methoxy and ethoxyacetic acid, respectively. There have been numerous published claims that EGE fall into the category of ‘endocrine disruptors’ often without substantiated evidence. This review systematically evaluates all of the available and relevant <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> data across this family of substances using an approach based around the EFSA/ECHA 2018 guidance for the identification of endocrine disruptors. The conclusion reached is that there is no significant evidence to show that EGE target any endocrine organs or perturb endocrine pathways and that any toxicity that is seen occurs by non-endocrine modes of action.</p>	<p>多く発表されているが、多くの場合、実証された証拠がない。このレビューでは、内分泌かく乱物質の同定のための EFSA/ECHA 2018 ガイダンスに基づいたアプローチを用いて、この物質群全体にわたる入手可能で関連するすべての <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> データを系統的に評価している。得られた結論は、EGE が内分泌器官を標的とすること、または内分泌経路を擾乱することを示す重要な証拠はなく、見られる毒性は非内分泌作用様式によって生じるということである。</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Discussion

De-risking in Tier I CNS safety assessments is the primary function of study design and technical training of laboratory staff observers

David V. Gauvin, Zachary J. Zimmermann, Jill A. Dalton

Article 105116

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
----------	-------------------

Derisking is not a pharmaceutical industry strategy to reduce time, effort, or costs in drug development. Derisking strategies originated within the National Institutes of Health as a predicate to good science. There is a growing sentiment within drug development programs to diminish the importance of behavioral measures in toxicological studies and in the Tiered Safety assessment plans of the U.S. Regulatory Agencies and the International Commission on Harmonization. The validity and reliability of the Functional Observational Batter (FOB) is critically dependent on consistency and technical quality in each risk assessment plan. US Federal and International drug approval organizations have universally adopted the concept of principles of test construction rather than delineating specific behavioral assay endpoints for inclusion of the FOB in nonclinical safety protocols. The validity and reliability of behavioral observations in standardized neurotoxicity screening is

デリスクは、医薬品開発における時間、労力、コストを削減するための製薬業界の戦略ではありません。デリスク戦略は、優れた科学の前提条件として、国立衛生研究所で生まれたものである。医薬品開発プログラムでは、毒性学的試験や米国規制当局および国際調和委員会の段階的安全性評価計画における行動測定の重要性を低下させるという感情が高まっている。機能的観察バッテリー(FOB)の有効性と信頼性は、各リスク評価計画における一貫性と技術的品質に決定的に依存しています。米国連邦及び国際的な医薬品承認機関は、非臨床安全性プロトコルに FOB を含めるために、特定の行動アッセイエンドポイントを定義するのではなく、試験構築の原則という概念を普遍的に採用している。標準化された神経毒性スクリーニングにおける行動観察の妥当性と信頼性は、試験の全段階を通じて、試験責任者がスポンサーと共同で開発した FOB に決定的に依存する。初期の Tier1 安全性プログラムに含まれる観察用に選択された個々の危険因子は、被験物質の作用機序及び作用機序により決定されるべきである。Tier I 試験の結果は、Tier II 試験設計の基礎となる。優良試験所基準への準拠に不可欠なのは、確立されたプロトコルのすべての側面を実施するために 予定されている業務スタッフのトレーニングの文書化である。

critically dependent on the FOB developed by the Study Director with the Sponsor throughout all stages of testing.. The individual risk factors selected for observation to be included in the early Tier 1 safety program should be determined by the mechanism and mode of action of the test article. The results of Tier I testing are the basis for Tier II testing designs. Critical to the compliance with Good Laboratory Practices is the documentation of training of the operational staff scheduled to conduct all aspects of the established protocol.	
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Research article

A tiered approach to investigate the inhalation toxicity of cobalt substances. Tier 2 b: Reactive cobalt substances induce oxidative stress in ToxTracker and activate hypoxia target genes

Remco Derr, Nynke Moelijker, Giel Hendriks, Inger Brandsma

Article 105120

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
Cobalt metal and cobalt sulfate are carcinogenic in rodents following inhalation exposure. The pre-carcinogenic effects	金属コバルトおよび硫酸コバルトは、ネズミの吸入曝露により発癌性を示す。これらのコバルト物質への曝露に関連する発がん前影響には、酸化ストレスおよび遺伝毒性が含まれる。すべてではないが、いくつかのコバルト物質は in vitro でクラストジェニックまたは

associated with exposure to these cobalt substances include oxidative stress and genotoxicity. Some, but not all, cobalt substances induce *in vitro* clastogenicity or an increase in micronuclei. As a result, these substances are classified genotoxic carcinogens, having major impacts on their risk assessment, e.g. assumption of a non-thresholded dose response. Here, we investigated the potential of nine cobalt substances to cause genotoxicity and oxidative stress using the ToxTracker assay, with an extension to measure biomarkers of hypoxia. None of the nine tested substances activated the DNA damage markers in ToxTracker, and five substances activated the oxidative stress response reporters. The same five substances also activated the expression of several hypoxia target genes. Consistent with the lower tier of testing found in the preceding paper of this series, these compounds can be grouped based on their ability to release bioavailable

小核の増加を誘発する。このため、これらの物質は遺伝毒性発がん物質に分類され、非閾値用量反応を仮定するなど、リスク評価に大きな影響を及ぼしている。ここでは、9 種類のコバルト物質について、遺伝毒性および酸化ストレスを引き起こす可能性を ToxTracker アッセイを用いて検討し、さらに低酸素のバイオマーカーを測定するように拡張した。その結果、ToxTracker の DNA 損傷マーカーを活性化する物質は 9 物質ともなく、酸化ストレス応答レポーターを活性化する物質は 5 物質であった。また、同じ 5 物質は、いくつかの低酸素標的遺伝子の発現を活性化した。このシリーズの前論文で見られた低次の試験と同様に、これらの化合物は、生物学的に利用可能なコバルトイオンを放出し、その後の重要なイベントを誘発する能力に基づいてグループ化することができる。

cobalt ion and to trigger subsequent key events.	
--------------------------------------------------	--

Research article

A tiered approach to investigate the inhalation toxicity of cobalt substances. Tier 1: Bioaccessibility testing

Violaine Verougstraete, Ruth Danzeisen, Vanessa Viegas, Paul Marsh, Adriana Oller

Article 105124

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>Bioelution tests measure <i>in vitro</i> the release of metal ion in surrogate physiological conditions (termed “bioaccessibility”) and estimate the potential bioavailability relative to that of a known reference metal substance. Bioaccessibility of cobalt ion from twelve cobalt substances was tested in three artificial lung fluids (interstitial, alveolar and lysosomal) to gather information about the substances’ fate and potential bioavailability in the respiratory tract after inhalation. The results can be used as one line of evidence to support grouping and read-across for substances lacking <i>in vivo</i> data, and where <i>in vivo</i> testing is not readily justifiable. Strong</p>	<p>バイオエリュージョン試験は、<i>in vitro</i> で金属イオンの放出量を測定し(バイオアクセシビリティと呼ぶ)、既知の参照金属物質と比較した潜在的なバイオアベイラビリティを推定するものである。12 種類のコバルト物質からのコバルトイオンのバイオアクセシビリティを 3 種類の人工肺液(間質液、肺胞液、ライソゾーム液)で試験し、吸入後の物質の運命と気道における潜在的バイオアベイラビリティに関する情報を収集した。この結果は、<i>in vivo</i> データがない物質や <i>in vivo</i> 試験が容易に正当化できない物質のグループ化や読み替えをサポートする 1 つの証拠となる。異なる流体における物質の溶解挙動に強い違いが見られ、コバルト物質は一般的に中性 pH の流体では溶解しにくく、酸性 pH の流体では溶解しやすくなっています。得られたデータベースは、その長所と短所を提示し、これらのコバルト物質を 3 つのカテゴリーに初期分類することをサポートするために使用された。</p>

<p>differences were observed in the dissolution behaviour of the substances in the different fluids, with the cobalt substances generally being less soluble in neutral pH fluids and more soluble in the acidic pH fluid. The resulting database, presented with its strengths and limitations, was used to support the formulation of an initial grouping of these cobalt substances into three categories.</p>	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Research article

Liver biomarkers in adults: Evaluation of associations with reported green tea consumption and use of green tea supplements in U.S. NHANES

Shafagh Fallah, Kathy Musa-Veloso, Joyce Cao, Carolina Venditti, ... Vasilios Frankos

Article 105087

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>Some events of hepatotoxicity have been linked to consumption of green tea supplements. The association between consumption of green tea or green tea supplements and abnormal liver biomarkers in adults was investigated using cross-sectional data from the 2009–2014 United States National</p>	<p>肝毒性のいくつかの事象は、緑茶サプリメントの消費と関連しています。2009～2014年の米国国民健康・栄養調査(U.S. NHANES)の横断データを用いて、成人における緑茶または緑茶サプリメントの消費と肝臓バイオマーカー異常の関連を調査した。ビリルビンまたは GGT、ALT、AST、および/または ALP のいずれかのレベルが年齢および性別に応じた正常範囲の上限を超えている個人を、肝臓バイオマーカー異常と分類した。緑茶または緑茶サプリメントの使用(摂取対非摂取)と肝機能の関連は、多重ロジスティック回帰モデリングを用いて決定された。緑茶の解析には</p>

<p>Health and Nutrition Examination Survey (U.S. NHANES). Individuals with levels of either bilirubin or GGT, ALT, AST, and/or ALP in excess of the age- and gender-specific upper limits of normal ranges were classified as having abnormal liver biomarkers. Associations between green tea or green tea supplement use (consumption vs. not) and liver function were determined using multiple logistic regression modelling. 12,289 persons were included in the green tea analyses and 12,274 in the green tea supplement analyses. The odds of having one or more abnormal liver biomarkers were significantly reduced ($p = 0.01$) with consumption of green tea (OR: 0.49; 95% CI: 0.28, 0.85), while no significant association ($p = 0.78$) was determined for consumption of green tea supplements (OR: 0.92; 95% CI: 0.52, 1.64). Based on data from the 2009–2014 U.S. NHANES, green tea consumption was associated with reduced odds of having one or more abnormal liver</p>	<p>12,289 人、緑茶サブリの解析には 12,274 人が含まれた。1 つ以上の肝臓バイオマーカーの異常がある確率は、緑茶の消費で有意に減少し($p=0.01$)、緑茶サブリメントの消費では有意な関連は判定されなかった($p=0.78$) (or: 0.92, 95% CI: 0.52, 1.64)。2009～2014 年の米国 NHANES のデータに基づくと、緑茶の摂取は、1 つ以上の肝臓バイオマーカーの異常を有するオッズの低下と関連していた; 一方、緑茶サブリメントの摂取については、有意な関連は判定されなかった。</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

biomarkers; whereas, no significant association was determined with consumption of green tea supplements.	
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Research articleAbstract only

Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of perfluorohexane sulfonate (PFHxS) in humans

Lisa M. Sweeney

Article 105099

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are persistent, man-made compounds prevalent in the environment and consistently identified in human biomonitoring samples. In particular, perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), and perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS) have been identified at U.S. Air Force installations. The study of human toxicokinetics and physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of PFHxS has been less robust and has been limited in scope and application as compared to PFOS and PFOA. The primary goal of the current effort was</p>	<p>ペルフルオロアルキル物質 (PFAS) は、環境中に広く存在する難分解性の人工化合物であり、ヒトのバイオモニタリング試料でも常に同定されています。特に、パーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)、パーフルオロオクタン酸 (PFOA)、パーフルオロヘキサンスルホン酸 (PFHxS) は、米国空軍施設において同定されています。PFHxS のヒト毒物動態および生理学的薬物動態 (PBPK) モデリングの研究は、PFOS および PFOA と比較して、あまり強固ではなく、範囲および適用が限定的であった。今回の取り組みの主な目標は、ヒトにおける PFHxS の体内動態を記述する PBPK モデルを開発し、PFHxS の過去、現在、将来のヒト健康リスク評価に適用できるようにすることであった。PFOS および PFOA 用に開発された既存のモデルを修正し、ヒトのバイオモニタリングデータ、特に米国疾病予防管理センター (CDC) の国民健康・栄養調査 (NHANES) の一般集団血清レベルに基づいて、曝露およびトキシコキネティクスに関する主要パラメータ値を PFHxS 予測用に校正した。モデルとキャリブレーションデータおよび評価データとの一致度は非常に高く、性、年齢、暦年にわたって観察された傾向を再現している。モデルに対する信頼度は、2000 年</p>

<p>to develop a PBPK model describing PFHxS disposition in humans that can be applied to retrospective, current, and future human health risk assessment of PFHxS. An existing model developed for PFOS and PFOA was modified and key parameter values for exposure and toxicokinetics were calibrated for PFHxS prediction based on human biomonitoring data, particularly general population serum levels from the U.S. Centers for Disease Prevention and Control (CDC) National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Agreement between the model and the calibration and evaluation data was excellent and recapitulated observed trends across sex, age, and calendar years. Confidence in the model is greatest for application to adults in the 2000–2018 time frame and for shorter-term future projections.</p>	<p>から 2018 年の時間枠の成人への適用と、より短期の将来予測に最も適している。</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

Research article

Randomized, triple-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety of 6'-Sialyllactose in healthy adults

Ji Hyun Kim, Sang-Yeol Yong, Sung Hoon Kim, Ahreum Baek, ... Dae-Ryong Kang

Original	DeepL Translation
<p>Sialyllactoses (SL) are an abundant component of human milk. There have been many studies on the biological effects of SL in humans. SL can be produced using an economical method of enzyme synthesis. Although the European Food Safety Authority has published the human safety and appropriate intake dose of 6'-SL sodium salt as a novel food, it has suggested that the appropriate dose for particular medical purposes be judged on a case-by-case basis. Also, as revealed in the same report, there are no data on toxicity when 6'-SL is used in human intervention. However, clinical studies have only confirmed the safety of 3'-SL for therapeutic intervention in humans, and the safety for therapeutic use of 6'-SL, which is more abundant than 3'-SL in human milk, has not been confirmed. In this study, to determine the safety of 6'-SL use in humans, participants</p>	<p>シアリルラクトース (SL) は、ヒトの乳汁中に豊富に含まれる成分である。SL のヒトにおける生物学的効果については、多くの研究がなされている。SL は経済的な酵素合成法を用いて製造することができます。欧州食品安全機関は、新規食品として 6'-SL ナトリウム塩のヒトに対する安全性と適切な摂取量を公表していますが、特定の医療目的に対する適切な摂取量は、ケースバイケースで判断するようにと述べています。また、同報告書で明らかにされたように、6'-SL を人体に介入して使用した場合の毒性に関するデータはない。しかし、臨床試験で確認されているのは、3'-SL のヒトへの治療的介入に対する安全性だけであり、ヒトの乳汁中に 3'-SL よりも多く含まれる 6'-SL の治療的使用に対する安全性は確認されていない。今回、ヒトにおける 6'-SL 使用の安全性を確認するため、被験者をプラセボ (マルトデキストリン) 群と 6'-SL 群にランダムに割り付け、粉末 3g を 1 日 2 回、12 週間経口投与したところ、プラセボ群と 6'-SL 群に比べ、6'-SL 群の方が安全性が高かった。6'-SL の使用中、入院を必要とする生命にかかわる合併症、障害を引き起こす、変形を引き起こすなどの重篤な副作用は認められなかった。また、ベースライン、6 週目、12 週目の臨床化学検査値 (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatinine など) に臨床的に有意な差はなかった。副作用の多くは下痢、腹部不快感、腹部膨満感などの胃腸障害であり、プラセボ群と 6'-SL 群の間にその割合に有意差はなかった。これらの結果は、6'-SL のヒトでの安全性を支持するものである。</p>

were randomly assigned to the placebo (maltodextrin) and 6'-SL groups, and then 3 g of powder was orally administered twice a day for 12 weeks. There were no serious adverse reactions, such as life-threatening complications requiring hospitalization, causing disability, or causing deformity during the use of 6'-SL. There were no clinically significant differences among the baseline, sixth, and twelfth week clinical chemistry tests, such as aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and creatinine. Most of the adverse reactions were gastrointestinal problems such as diarrhea, abdominal discomfort, and bloating, with no significant difference in the proportions between the placebo and 6'-SL groups. These results support the safety of the 6'-SL for human use.

Research article

Evaluation of the predictivity of Acute Oral Toxicity (AOT) structure-activity relationship models

Kamila Gromek, William Hawkins, Zoe Dunn, Maciej Gawlik, Davide Ballabio

Article 105109

Original	DeepL Translation
<p>Several public efforts are aimed at discovering patterns or classifiers in the high-dimensional bioactivity space that predict tissue, organ or whole animal toxicological endpoints. The current study sought to assess and compare the predictions of the Globally Harmonized System (GHS) categories and Dangerous Goods (DG) classifications based on Lethal Dose (LD50) from several available tools (ACD/Labs, Leadscope, T.E.S.T., CATMoS, CaseUltra). External validation was done using dataset of 375 substances to demonstrate their predictive capacity. All models showed very good performance for identifying non-toxic compounds, which would be useful for DG classification, developing or triaging new chemicals, prioritizing existing chemicals for more detailed and rigorous toxicity assessments, and assessing non-active pharmaceutical intermediates. This would ultimately reduce animal use</p>	<p>組織、臓器、動物全体の毒性エンドポイントを予測する高次元の生物活性空間におけるパターンや分類子を発見することを目的としたいくつかの公的な取り組みが行われている。本研究では、いくつかのツール (ACD/Labs, Leadscope, T.E.S.T., CATMoS, CaseUltra) による致死量 (LD50) に基づく世界調和システム (GHS) カテゴリーおよび危険物 (DG) 分類の予測を評価および比較することを目的とした。また、375 物質のデータセットを用いて外部検証を行い、その予測能力を実証しました。すべてのモデルが無毒性化合物の同定に非常に優れた性能を示し、DG 分類、新規化学物質の開発またはトリアージ、より詳細で厳密な毒性評価のための既存化学物質の優先順位付け、および非活性医薬品中間体の評価に有用であることが示された。これにより、最終的には動物の使用を減らし、リスク評価を向上させることができる。カテゴリー間の予測は、主に結果を過剰に予測する傾向があることと、急性経口毒性 (AOT) in vivo 試験の一般的な限界から、最適とは言えなかった。過大予測は特に人の健康にリスクを与えるものではありませんが、輸送や材料包装の要件に影響を与える可能性があります。LD50 300 mg/kg 以下の化合物 (データセットの約 5%) に対する性能は、すべてのグループの中で最も低く、専門家のレビューや類似物質への読み替えを含めることで改善できる可能性があります。</p>

and improve risk assessments. Category-to-category prediction was not optimal, mainly due to the tendency to overpredict the outcome and the general limitations of acute oral toxicity (AOT) in vivo studies. Overprediction does not specifically pose a risk to human health, it can impact transport and material packaging requirements. Performance for compounds with $LD50 \leq 300$ mg/kg (approx. 5% of the dataset) was the poorest among all groups and could be potentially improved by including expert review and read-across to similar substances.

Research article

Use of alternative test methods in a tiered testing approach to address photoirritation potential of fragrance materials

Gretchen Ritacco, Allison Hilberer, Maura Lavelle, Anne Marie Api

Article 105098

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
The safety assessment of fragrance materials for photoirritation utilized by The Research Institute for Fragrance Materials has	この度、香粧品研究所で行っている光刺激性についての安全性評価を変更しましたので、その詳細を記載します。紫外線および可視光線(UV/VIS)範囲(290-700nm)で顕著な吸光度を示す材料は、光刺激性の懸念があり、さらなる調査が必要である可能性

recently been modified and is described in detail. Materials demonstrating significant absorbance in the ultraviolet and visible light (UV/VIS) range (290–700 nm) may present a concern for photoirritation and require further investigation. If there are no photoirritation data or data are insufficient, then data on read-across materials are considered before a tiered approach for testing begins. The hazard-based 3T3-Neutral Red Uptake (NRU) Phototoxicity Test (OECD TG 432) is used as a first-tier assay; if it predicts photoirritation, it is followed by the reconstructed human epidermis (RhE) phototoxicity assay (OECD TG 498). The RhE phototoxicity assay is used to determine a No Observed Effect Level (NOEL) for photoirritation that is used in a confirmatory human photoirritation test. Data are presented on 108 fragrance materials exhibiting significant UV/VIS absorbance and evaluated in the 3T3-NRU Phototoxicity Assay. Twenty-one materials were predicted to be

があります。光刺激性のデータがない、あるいはデータが不十分な場合、段階的な試験方法を開始する前に、リードアクロス材料のデータを検討します。ハザードに基づく3T3-中性赤外吸収(NRU)光毒性試験(OECD TG 432)が第一段階の試験法として用いられ、光刺激性が予測される場合には、再構築ヒト表皮(RhE)光毒性試験(OECD TG 498)がそれに続く。RhE 光毒性試験法は、ヒト光刺激性確認試験で用いる光刺激性の無影響レベル(NOEL)を決定するために使用される。3T3-NRU 光毒性試験で評価した、有意な UV/VIS 吸光度を示す 108 種類の香料に関するデータが示されている。21 種類の香料が光毒性を有すると予測され、20 種類の香料を RhE 光毒性試験で評価し、NOEL を設定した。次に、14 の物質についてヒト光毒性試験で確認的評価を行った。この段階的な試験方法は、香料による光刺激の可能性を最小限にするための科学的に実際的な方法である。

phototoxic; twenty were evaluated in the RhE Phototoxicity Assay to establish a NOEL. Fourteen materials were then evaluated in a confirmatory human phototoxicity test. The tiered testing approach presented represents a scientifically pragmatic method to minimize the likelihood of photoirritation from fragrance materials.

Research article

Clearly weighing the evidence in read-across can improve assessments of data-poor chemicals

Glenn W. Suter, Lucina E. Lizarraga

Article 105111

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
This paper provides a systematic weight-of-evidence method for read-across analyses of data-poor chemicals. The read-across technique extrapolates toxicity from analogous chemicals for which suitable test data are available to a target chemical. To determine that a candidate analogue is the 'best' and is sufficiently similar, the evidence for similarity of each candidate analogue to the target	本論文では、データの乏しい化学物質のリード・アクロス解析のための体系的な証拠重み付け法を提供する。リード・アクロス法は、適切な試験データが得られている類似化学物質の毒性を対象化学物質に外挿する方法である。類似物質の候補が「ベスト」であり、十分に類似していると判断するために、各類似物質の類似性に関する証拠を重み付けする。我々は、透明性を確保し、一貫した厳密な推論プロセスを課す、系統的な証拠の重み付け方法を提示する。この方法は、ターゲットと類似化合物の構造、物理化学的特性、トキシコキネティクス、トキシコダイナミクスに関する関連情報を収集するものである。次に、これらの情報をエビデンスタイプとサブタイプに分類し、その特性(関連性、

is weighed. We present a systematic weight of evidence method that provides transparency and imposes a consistent and rigorous inferential process. The method assembles relevant information concerning structure, physicochemical attributes, toxicokinetics, and toxicodynamics of the target and analogues. The information is then organized by evidence types and subtypes and weighted in terms of properties: relevance, strength, and reliability into weight levels, expressed as symbols. After evidence types are weighted, the bodies of evidence are weighted for collective properties: number, diversity, and coherence. Finally, the weights for the types and bodies of evidence are weighed for each analogue, and, if the overall weight of evidence is sufficient for one or more analogues, the analogue with the greatest weight is used to estimate the endpoint effect. We illustrate this WoE approach with a read-across analysis for screening the organochlorine contaminant, *p,p'*-

強度、信頼性)を基に重み付けを行い、記号で表現する。エビデンスタイプの重み付けが行われた後、エビデンスボディの重み付けが、数、多様性、一貫性といった集合的な特性によって行われる。最後に、各類似体について、証拠の種類と本体の重みが評価され、1 つ以上の類例について全体的な証拠の重みが十分であれば、最も重みのある類例がエンドポイント効果の推定に使用される。この WoE アプローチを、有機塩素系汚染物質である *p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethane (DDD) の非がん性経口毒性スクリーニングのためのリード-アクロス分析で説明する。

dichlorodiphenyldichloroethane (DDD), for noncancer oral toxicity.	
--------------------------------------------------------------------	--

Research article

Acute and subacute oral toxicity of artemisinin-hydroxychloroquine sulfate tablets in rats

Xiaobo Li, Xingcheng Liao, Xiufang Yan, Yueming Yuan, ... Jianping Song

Article 105114

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
Artemisinin-hydroxychloroquine sulfate tablets (AH) are considered a relatively inexpensive and novel combination therapy for treating all forms of malaria, especially aminoquinoline drugs-resistant strains of <i>P.falciparum</i> . We aim to carry out acute and subacute oral toxicity studies in rats to acquire preclinical data on the safety of AH. Acute toxicity was evaluated in Sprague-Dawley (SD) rats at a single dose of 1980, 2970, 4450, 6670, and 10000 mg/kg. A 14-days subacute toxicity was assessed in SD rats at doses of 0, 146, 219, 328, and 429 mg/kg. The median lethal dose (LD ₅₀) of acute oral administration of AH in rats is found to be 3119 mg/kg,	アルテミシニン-ヒドロキシクロロキン硫酸塩錠 (AH) は、あらゆる形態のマラリア、特にアミノキノリン系薬剤耐性 <i>P.falciparum</i> の治療薬として、比較的安価で新しい併用療法と考えられている。我々は AH の安全性に関する前臨床データを取得するために、ラットを用いた急性および亜急性経口毒性試験を実施することを目的としている。Sprague-Dawley (SD) ラットを用いて、1980, 2970, 4450, 6670 および 10000 mg/kg の単回投与で急性毒性を評価した。亜急性毒性は、SD ラットに 0, 146, 219, 328 および 429 mg/kg を投与し、14 日間の毒性試験を行った。ラットの AH 急性経口投与による致死量の中央値 (LD ₅₀) は 3119 mg/kg であり、毒性症状は自発的活動性の低下、呼吸困難、剛毛、軟便、痙攣、痙攣であることがわかった。AH の反復投与は、ラットの神経系、皮膚、血液系、肝臓、腎臓および脾臓に毒性作用を及ぼす。主な毒性反応は、脱毛、衰弱、精神的過敏、体重増加および食餌量の減少、血液学的および生化学的パラメータの変化、特に肝臓、腎臓および脾臓の病理学的病変である。AH の NOAEL (no-observed-adverse effect level) は 219 mg/kg、LOAEL (low-observed-adverse effect level) は 328 mg/kg とされる。

and toxic symptoms include decreased spontaneous activity, dyspnea, bristling, soft feces, spasticity, and convulsion. Repeated doses of AH have toxic effects on the nervous system, skin, blood system, liver, kidney, and spleen in rats. The main toxic reactions include epilation, emaciation, mental irritability, decreased body weight gain and food consumption, changes in the hematological and biochemical parameters, especially pathological lesions in the liver, kidney, and spleen. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) and lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) of AH are considered to be 219 mg/kg and 328 mg/kg, respectively.	
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Research article

Sub-structure-based category formation for the prioritisation of genotoxicity hazard assessment for pesticide residues: Sulphonyl ureas

S.J. Enoch, Z. Hasarova, M.T.D. Cronin, K. Bridgwood, ... M. Frericks

Article 105115

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
In dietary risk assessment, residues of pesticidal	食事のリスク評価において、農薬成分やその代謝物の残留は、遺伝毒性の可能性を評価する必要がある

ingredients or their metabolites need to be evaluated for their genotoxic potential. The European Food Safety Authority recommend a tiered approach focussing assessment and testing on classes of similar chemicals. To characterise similarity and to identify structural alerts associated with genotoxic concern, a set of chemical sub-structures was derived for an example dataset of 74 sulphonyl urea agrochemicals for which either Ames, chromosomal aberration or micronucleus test results are publicly available. This analysis resulted in a set of seven structural alerts that define the chemical space, in terms of the common parent and metabolic scaffolds, associated with the sulphonyl urea chemical class. An analysis of the available profiling schemes for DNA and protein reactivity shows the importance of investigating the predictivity of such schemes within a well-defined area of structural space. Structural space alerts, covalent chemistry profiling and physico-chemistry

る。欧州食品安全機関は、類似の化学物質群に評価と試験を集中させる段階的なアプローチを推奨している。類似性の特徴を明らかにし、遺伝毒性に関連する構造的な警告を特定するため、エームス試験、染色体異常試験、小核試験のいずれかの結果が公表されているスルホニル尿素農薬 74 種のデータセットを例に、化学物質の部分構造のセットを導き出しました。この解析の結果、スルホニル尿素の化学的分類に関連する、共通の親と代謝の足場という観点から、化学的空間を定義する 7 つの構造警告のセットが得られました。DNA やタンパク質の反応性に関するプロファイリング手法を分析した結果、構造空間の明確に定義された領域において、そのような手法の予測性を調査することの重要性が示されました。構造空間の警告、共有結合化学のプロファイリング、物理化学的特性を組み合わせて、化学物質の優先順位付けに適した化学カテゴリーを開発しました。この方法は、このようなリード・アクロス予測のための堅牢で再現性の高いアプローチであり、不要な試験を減らす可能性があります。この手法の主な課題は、構造空間アラート開発の基礎となる農薬クラス固有の代謝データの必要性であることが確認されました。

properties were combined to develop chemical categories suitable for chemical prioritisation. The method is a robust and reproducible approach to such read-across predictions, with the potential to reduce unnecessary testing. The key challenge in the approach was identified as being the need for pesticide-class specific metabolism data as the basis for structural space alert development.

Research articleAbstract only

***In silico* predictions of absorption of MDI substances after dermal or inhalation exposures to support a category based read-across assessment**

Michael Bartels, William van Osdol, Maxime Le Merdy, Anne Chappelle, ... Robert West

Article 105117

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
Methylenediphenyl diisocyanate (MDI) substances used polyurethane production can range from their simplest monomeric forms (e.g., 4,4'-MDI) to mixtures of the monomers with various homologues, homopolymer, and prepolymer derivatives. The relative dermal or inhalation absorption of 39 constituents	<p>ポリウレタン製造に使用されるメチレンジフェニルジイソシアネート(MDI)物質は、最も単純なモノマー形態(例えば、4,4'-MDI)からモノマーの混合物、ホモポリマーおよびブレポリマー誘導体まで様々なものがある。GastroPlus®プログラムを用いて、これらの物質の39成分のヒトにおける相対的な経皮吸収または吸入吸収を予測した。</p> <p>3種のMDIモノマーの予測経皮吸収率はそれぞれ84-86%、1.4-1.5%であり、高分子量類似体ではより低い吸収率となることが予測された。より親油性の高いビヒクル(1-オクタノール)での曝露では、より低い吸収率が予測された。</p>

<p>of these substances in human were predicted using the GastroPlus® program. Predicted dermal uptake and absorption of the three MDI monomers from an acetone vehicle was 84–86% and 1.4–1.5%, respectively, with lower uptake and absorption predicted for the higher MW analogs. Lower absorption was predicted from exposures in a more lipophilic vehicle (1-octanol). Modeled inhalation exposures afforded the highest pulmonary absorption for the MDI monomers (38–54%), with 3–27% for the MW range of 381–751, and <0.1% for the remaining, higher MW derivatives. Predicted oral absorption, representing mucociliary transport, ranged from 5 to 10% for the MDI monomers, 10–25% for constituents of MW 381–751, and ≤3% for constituents with MW > 900. These <i>in silico</i> evaluations should be useful in category-based, worst-case, Read-Across assessments for MDI monomers and modified MDI substances for potential systemic effects. Predictions</p>	<p>モデル化された吸入暴露では、MDI モノマーの肺吸収率が最も高く(38-54%), MW381-751 の範囲では 3-27%, 残りの高 MW 誘導体では 0.1%未満であった。粘膜纖毛輸送を表す予測経口吸収率は、MDI モノマーで 5~10%, MW381~751 の成分で 10~25%, MW>900 の成分で 3%以下であった。これらの <i>in silico</i> 評価は、MDI モノマーおよび修飾 MDI 物質の全身への影響の可能性について、カテゴリーベースのワーストケース Read-Across 評価を行う際に有用であると思われる。また、粘膜纖毛輸送の予測は、このカテゴリーの化合物の経口毒性試験におけるデータギャップを解決する上でも有用であると考えられる。</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

of appreciable mucociliary transport may also be useful to address data gaps in oral toxicity testing for this category of compounds.	
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Research article

Evaluation of the safety of ethanolic extract from *Piper amalago* L. (Piperaceae) leaves *in vivo*: Subacute toxicity and genotoxicity studies

Julia Stein, Bárbara Campos Jorge, Ana Carolina Casali Reis, Joyce Alencar Santos Radaí, ... Arielle Cristina Arena

Article 105118

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p><i>Piper amalago</i> L. (Piperaceae) is traditionally used due to its anti-inflammatory, analgesic, diuretic, and antiparasitic properties. However, few studies have focused on its adverse effects, compromising its safe use. This study evaluated the toxicological safety of ethanolic extract from <i>Piper amalago</i> leaves (EEPA), through subacute toxicity and genotoxicity assays in rodents. In subacute toxicity, 100, 200 or 300 mg/kg of EEPA were tested in female Wistar rats, by gavage, for 28 days. For genotoxicity test, female Swiss</p>	<p>Piper amalago L. (Piperaceae) は、抗炎症、鎮痛、利尿、抗寄生虫作用があるため、伝統的に使用されています。しかし、その副作用に着目した研究はほとんどなく、安全な利用が損なわれている。本研究では、Piper amalago 葉のエタノール抽出物 (EEPA) の毒性学的安全性を、ネズミを用いた亜急性毒性試験および遺伝毒性試験で評価した。亜急性毒性試験では、100、200、300 mg/kg の EEPA を Wistar 雌ラットに 28 日間、経口投与した。遺伝毒性試験では、雌のスイスマウスに 17.5、175 または 1750 mg/kg の EEPA を経口投与し、コメット、小核、脾臓食細胞アッセイを評価した。亜急性毒性において、本抽出物は摂餌量と摂水量の増加、肝臓の絶対重量の増加、心臓と腎臓の相対重量の増加を誘発した。EEPA は、肝臓の病理組織学的分析およびヘマトクリット値とアルブミン値の減少、血小板数の増加、アルカリホスファターゼとコレステロール値の増加などの血液生化学的パラメータの変化も誘発した。しかし、EEPA は遺伝毒性および変異原性を示さなかった。EEPA は、ラッ</p>

<p>mice were orally treated with 17.5, 175 or 1750 mg/kg of EEPA and the comet, micronucleus, and splenic phagocytic assays were evaluated. In subacute toxicity, the extract induced an increase in the food and water intakes, as well as in the liver absolute weight, and in the heart and kidney relative weights. EEPA also provoked alterations in histopathological analysis of liver and in hemato-biochemical parameters, evidenced by a decrease in hematocrit levels and albumin levels, and an increase in the number of platelets and in alkaline phosphatase and cholesterol levels. However, EEPA did not presented genotoxic nor mutagenic properties. EEPA showed hemato-biochemical toxicity profile in rats and should be used with caution, especially when for prolonged period.</p>	<p>トの血液生化学的毒性プロファイルを示したので、特に長期間使用する場合は注意が必要である。</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------

Research article

The purity of tattoo inks, screening substances of high concern

B. Desmedt, M. Vanhamme, E. Deconinck

Article 105123

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>Tattoos have grown in popularity in recent years with over 60 million Europeans having a tattoo nowadays. Currently, there is no harmonized legislation in Europe but from 2022 on, tattoo inks will be regulated through a REACH Amendment implementing compound-specific restrictions.</p> <p>Methodology</p> <p>A screening method based on LC-QqQ-MS was developed and validated for screening 40 substances of high concern in tattoo inks. An additional quantification method was validated to quantify 5-nitro toluidine and 4-chloroaniline in tattoo inks with high accuracy. The method was validated according to the total error approach with an acceptance value of $\pm 20\%$</p> <p>Results</p> <p>The methodology was applied to 86 samples of which 26 are violating the current Resolution ResAP (2008). 5-nitro toluidine was found in 16 samples, all of them having an unacceptable health risk, with an average concentration</p>	<p>近年、タトゥーの人気の高まっており、現在、ヨーロッパでは 6000 万人以上の方がタトゥーを入れています。現在、欧州では統一された法律はありませんが、2022 年以降、タトゥーインクは化合物ごとの制限を実施する REACH 修正条項によって規制される予定です。</p> <p>分析方法</p> <p>LC-QqQ-MS に基づくスクリーニング法を開発し、タトゥーインクに含まれる高懸念物質 40 物質をスクリーニングするためのバリデーションを実施しました。タトゥーインクに含まれる 5-ニトロトルイジンおよび 4-クロロアニリンを高い精度で定量するための追加定量法を検証しました。メソッドは、許容値 $\pm 20\%$ のトータルエラーアプローチに従ってバリデートされました。</p> <p>成果</p> <p>本方法を 86 試料に適用し、そのうち 26 試料が現行の決議 ResAP (2008) に違反していることが判明した。5-ニトロトルイジンは 16 試料から検出され、その平均濃度は $29 \mu\text{g/g}$ ベーシックバイオレット 10、ベーシックレッド 1、4-クロロアニリン、ベーシックレッド 9 がそれぞれ 8、7、4、3 回検出され、いずれも許容できない健康リスクであることがわかりました。また、品質の劣る模倣品も確認された。</p> <p>結論</p> <p>今回の結果から、低品質のタトゥーインクが欧州の消費者に容易に入手可能であることがわかりました。文献と一致するように、ほとんどの侵害は赤/茶色のインクで観察されましたが、これらの色は健康への悪影響と最も頻繁に関連しているので、これは驚くべきことではありません。</p>

<p>of 29 µg/g basic violet 10, basic red 1, 4-chloroaniline, and basic red 9 were detected 8, 7, 4, and 3, times respectively. Counterfeit products with lower quality were observed.</p> <p>Conclusion</p> <p>Our results show that low-quality tattoo inks are easily available to the European consumer. In line with literature, most infringements were observed with red/brown inks which is not surprising since these colors are most often associated with adverse health effects.</p>	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Research article

Effects of glucokinase activator, DS-7309, on embryo-fetal developmental toxicity in rats and rabbits

Chiharu Kuwata, Toshiki Matsuoka, Yoshiko Ohshima, Satoko Yahagi, ... Kazuhiro Shimomura

Article 105119

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>The toxicological effects of DS-7309, a glucokinase activator, on pregnancy and embryo-fetal development in rats and rabbits and maternal blood glucose levels were examined. DS-7309 was administered at 3, 10, or</p>	<p>グルコキナーゼ活性化剤 DS-7309 のラットおよびウサギの妊娠および胚・胎児の発育、母体の血糖値に対する毒性作用を検討した。DS-7309 をラットには 3, 10, 100 mg/kg で妊娠 7～17 日目に、ウサギには 10, 30, 100 mg/kg で妊娠 6～18 日目に投与し、母体の血糖値を測定した。ラットでは、3 および 10 mg/kg で母体低血糖(約 50 mg/dL)が認められたが、投与 7 時間後には回復し、毒性変化は認められ</p>

100 mg/kg to rats from Days 7–17 of pregnancy or at 10, 30, or 100 mg/kg to rabbits from Days 6–18 of pregnancy. In rats, maternal hypoglycemia (approximately 50 mg/dL) was seen at 3 and 10 mg/kg, but it recovered 7 h after dosing, leading to no toxic changes. In contrast, continuous severe maternal hypoglycemia (approximately 40 mg/dL, ≥ 7 h), fetal eye anomalies, and decreased fetal body weight were noted at 100 mg/kg. In rabbits, no fetal anomalies were seen at 10 and 30 mg/kg where maternal blood glucose level dropped to approximately 60–90 mg/dL, but recovered by 7 h after dosing at the latest. In contrast, at 100 mg/kg, severe hypoglycemia (around 60 mg/dL) was maintained and did not recover until 24 h after dosing; it resulted in decreased fetal viability and increased fetal skeleton anomalies. These findings indicate that DS-7309 could lead to embryo-fetal toxicity in rats and rabbits, with such toxicity considered to be

なかった。一方、100 mg/kg では継続的な母体低血糖（約 40 mg/dL, 7 時間以上）、胎児の眼球異常、胎児体重減少が認められた。ウサギでは、母体血糖値が約 60～90 mg/dL まで低下したが、遅くとも投与 7 時間後までには回復した 10 および 30 mg/kg では、胎児異常はみられなかった。一方、100 mg/kg では、重度の低血糖（60 mg/dL 程度）が維持され、投与後 24 時間まで回復せず、胎児の生存率の低下および胎児の骨格異常の増加をもたらした。以上のことから、DS-7309 はラットおよびウサギにおいて胚・胎児への毒性を示す可能性があり、その毒性は継続的な母体低血糖に関連すると考えられた。

related to continuous severe maternal hypoglycemia.	
-----------------------------------------------------	--

Research article

Safety assessment of *Asterarcys quadricellulare*, a microalga, with applications in poultry and livestock feed

S. Mustafa, G.P. Dillon, C.A. Moran

Article 105126

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p><i>Asterarcys quadricellulare</i> (AQ) is a microalgal species with potential applications in improving the quality of animal feed, and safety studies on this species are lacking. Therefore, this study presents safety data on an industrially cultivated strain of AQ tested using the following Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) guidelines: acute skin irritation in rabbits; skin sensitisation in guinea pigs; acute eye irritation in rabbits; acute oral fixed-dose procedure in rats; and bacterial reverse mutation using the B.N. Ames technique. Results showed that AQ is non-irritant and non-sensitising to skin. AQ</p>	<p><i>Asterarcys quadricellulare</i> (AQ) は、動物飼料の品質向上への応用が期待されている微細藻類であるが、その安全性については十分な検討がなされていない。そこで、本研究では、工業的に培養された AQ の安全性データを OECD ガイドライン(ウサギの急性皮膚刺激性, モルモットの皮膚感作性, ウサギの急性眼刺激性, ラットの急性経口固定用量法, B.N. Ames 法による細菌逆変異性)を用いて試験し、報告する。その結果、AQ は皮膚に対して非刺激性かつ非感作性であることが示された。AQ は一過性の結膜充血を起こしたが、これらの臨床症状のスコアは、眼刺激性指数が低く、AQ は眼に対して非刺激性であると分類された。AQ の急性経口投与(2000 mg/kg)では、死亡率、体重増加の変化および一般的、機能的および神経行動的な臨床徴候は認められなかった。Salmonella typhimurium の 5 つの菌株において、AQ による処理は復帰コロニー数に生物学的および統計学的に有意な変化をもたらさなかったことから、AQ は変異原性毒性を示さないことが示唆された。本研究は、従属栄養的に生産された AQ の安全性を実証し、安全かつ無毒な飼料原料としての利用を支持するものである。</p>

caused transient conjunctival lacrimation and redness; however, the scores for these clinical signs translated into low ocular irritation indices and classification of AQ as non-irritant to the eyes. An acute oral dose of AQ (2000 mg/kg) did not cause mortality, change in body weight gain, or any general, functional, and neurobehavioral clinical signs. In five strains of *Salmonella typhimurium* bacteria, treatment with AQ did not cause biologically or statistically significant changes in the number of revertant colonies, indicating that AQ does not cause mutagenic toxicity. This study demonstrates the safety of a heterotrophically-produced strain of AQ and supports its use as a safe and non-toxic feed ingredient.

Review article

Site-specific cancer risk following cobalt exposure via orthopedic implants or in occupational settings: A systematic review and meta-analysis

Chantal E. Holy, Shumin Zhang, Laura E. Perkins, Philippe Hasgall, ... Paul M. Coplan

Article 105096

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>In 2020, the European Commission up-classified metal cobalt as Class 1B Carcinogen (presumed to have carcinogenic potential) based primarily on data from rodent inhalation carcinogenicity studies. This up-classification requires an assessment under the Medical Device Regulations of cobalt cancer risk from medical devices. We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate site-specific cancer risks with cobalt exposure from either total joint replacement (TJR) or occupational exposure (OC). Results were stratified by exposure type (OC or TJR), exposure level (metal-on-metal (MoM) or non-MoM), follow-up duration (latency period: <5, 5–10 or >10 years), and cancer incidence or mortality (detection bias assessment). From 30 studies (653,104 subjects, average 14.5 years follow-up), the association between TJR/OC and cancer risk was null for 22 of 27 cancer sites, negative for 3 sites, and positive for prostate cancer and myeloma.</p>	<p>2020 年、欧州委員会は金属コバルトを主にネズミの吸入発がん性試験のデータに基づいてクラス 1B 発がん性物質(発がん性の可能性があると推定)に格上げしました。このアップクラス化により、医療機器からのコバルト発がんリスクについて、医療機器規則に基づく評価が必要となった。我々は、関節全置換術(TJR)または職業暴露(OC)によるコバルト曝露の部位別発がんリスクを評価するために、系統的レビューとメタ解析を実施した。結果は、曝露タイプ(OC または TJR)、曝露レベル(メタルオンメタル(MoM)または非 MoM)、追跡期間(潜伏期間:5 年未満、5-10 年または 10 年以上)、およびがん発生率または死亡率(検出バイアス評価)によって層別化された。30 の研究(653,104 人、平均追跡期間 14.5 年)から、TJR/OC とがんリスクとの関連は、27 がん部位中 22 部位で無効、3 部位で陰性、前立腺がんおよび骨髄腫で陽性であった。多くのがん部位で有意な異質性と大きな推定値の幅が観察された。被曝レベルや追跡期間による推定値の有意な増加は観察されなかった。弱い関連性、研究間の異質性、被曝レベルや追跡期間による関連性の増加が見られないことなど、現在の証拠は、TJR/OC でコバルトに被曝した人が部位特異的な癌を発症するリスクの増加が存在すると結論づけるには不十分である。</p>

Significant heterogeneity and large estimate ranges were observed for many cancer sites. No significant increase in estimates was observed by exposure level or follow-up duration. The current evidence, including weak associations, heterogeneity across studies and no increased association with exposure level or follow-up duration, is insufficient to conclude that there exists an increased risk for people exposed to cobalt in TJR/OC of developing site-specific cancers.	
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Research article

A 10-step framework for use of read-across (RAX) in next generation risk assessment (NGRA) for cosmetics safety assessment

Camilla Alexander-White, Dagmar Bury, Mark Cronin, Matthew Dent, ... Cosmetics

Europe

Article 105094

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
This paper presents a 10-step read-across (RAX) framework for use in cases where a threshold of toxicological concern (TTC) approach to cosmetics safety assessment is not possible. RAX builds on established approaches that	本稿では、化粧品の安全性評価において、毒性学的懸念の閾値(TTC)アプローチが不可能な場合に用いる 10 ステップのリード・アクロス(RAX)フレームワークを紹介する。RAX は、20 年以上前から存在する化学的性質と in silico 毒性予測による確立されたアプローチを基に、物質の毒性学的類似性に関する仮説をさらに実証し、生物学的および動力学的領域における新しいアプローチ手法(NAM)を統合したもの

have existed for more than two decades using chemical properties and *in silico* toxicology predictions, by further substantiating hypotheses on toxicological similarity of substances, and integrating new approach methodologies (NAM) in the biological and kinetic domains. NAM include new types of data on biological observations from, for example, *in vitro* assays, toxicogenomics, metabolomics, receptor binding screens and uses physiologically-based kinetic (PBK) modelling to inform about systemic exposure. NAM data can help to substantiate a mode/mechanism of action (MoA), and if similar chemicals can be shown to work by a similar MoA, a next generation risk assessment (NGRA) may be performed with acceptable confidence for a data-poor target substance with no or inadequate safety data, based on RAX approaches using data-rich analogue(s), and taking account of potency or kinetic/dynamic differences.

である。NAM には、*in vitro* アッセイ、トキシコゲノミクス、メタボロミクス、受容体結合スクリーニングなどからの生物学的観察に関する新しいタイプのデータが含まれ、全身曝露に関する情報を得るために生理学に基づく速度論 (PBK) モデリングを使用することができます。NAM データは、作用機序 (MoA) の立証に役立ち、類似の化学物質が類似の MoA によって作用することが示されれば、安全性データがないか不十分なデータ不足の対象物質に対して、データ豊富な類似物質を用いた RAX アプローチに基づいて、力価や運動学・動力学の違いを考慮した次世代リスク評価 (NGRA) を許容できる信頼度で実行できるかもしれない。

