

Google translation/ AETC Trial

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 114 (2020)

Discussion

[An FDA/CDER perspective on nonclinical testing strategies: Classical toxicology approaches and new approach methodologies \(NAMs\)](#)

Amy M. Avila, Ilona Bebenek, Jessica A. Bonzo, Todd Bourcier, ... Paul C. Brown

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104662

Original	Google translation
Nonclinical testing of human pharmaceuticals is conducted to assess the safety of compounds to be studied in human clinical trials and for marketing of new drugs. Although there is no exact number and type of nonclinical studies required for safety assessments, as there is inherent flexibility for each new compound, the traditional approach is outlined in various FDA and ICH guidance documents and involves a combination of in vitro assays and whole animal testing methods. Recent advances in science have led to the emergence of numerous new approach methodologies (NAMs) for nonclinical testing that are currently being used in various aspects of drug development. Traditional nonclinical testing methods can predict clinical outcomes, although improvements in these methods that can increase predictivity of clinical outcomes are encouraged and needed. This paper discusses FDA/CDER's view on the opportunities and challenges of using NAMs in drug development especially for	ヒト用医薬品の非臨床試験は、ヒトの臨床試験および新薬のマーケティングで研究される化合物の安全性を評価するために行われます。安全性評価に必要な非臨床試験の正確な数と種類はありませんが、新しい化合物にはそれぞれ固有の柔軟性があるため、従来のアプローチはさまざまな FDA および ICH ガイダンス文書で概説されており、in vitro アッセイと動物全体の試験の組み合わせが関係しています。科学の最近の進歩により、現在、医薬品開発のさまざまな側面で使用されている非臨床試験のための数多くの新しいアプローチ方法論 (NAM) が登場しています。従来の非臨床試験方法は臨床転帰を予測できませんが、臨床転帰の予測性を高めることができるこれらの方法の改善が奨励され、必要とされています。このペーパーでは、特に規制目的で医薬品開発に NAM を使用する機会と課題に関する FDA / CDER の見解について説明し、NAM が現在非臨床安全性評価で使用されている例や、現在の試験方法を補足または強化している例も含まれています。FDA / CDER はまた、NAM に関する利害関係者とのコミュニケーションを奨励し、規制効率を改善し、医薬品開発を促進する可能性がある NAM の使用を模索することを約束します。

Google translation/AETC Trial

regulatory purposes, and also includes examples where NAMs are currently being used in nonclinical safety assessments and where they may supplement and/or enhance current testing methods. FDA/CDER also encourages communication with stakeholders regarding NAMs and is committed to exploring the use of NAMs to improve regulatory efficiency and potentially expedite drug development.	
---	--

Discussion

[Chronic inflammation, Adverse Outcome Pathways, and risk assessment: A diagrammatic exposition](#)

Louis Anthony Cox, Julie E. Goodman, Anna M. Engel

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104663

Original	Google translation
Inflammasomes are a family of pro-inflammatory signaling complexes that orchestrate inflammatory responses in many tissues. The NLRP3 inflammasome has been implicated in several diseases associated with chronic inflammation. In this paper, we present an Adverse Outcome Pathway (AOP) for NLRP3-induced chronic inflammatory diseases that demonstrates how NLRP3 can cause a transition from acute to chronic inflammation, and ultimately the onset of disease. We present a simple graphical description of the main features of internal dose time courses that are important when	インフラマソームは、多くの組織で炎症反応を調整する炎症性シグナル伝達複合体のファミリーです。NLRP3 インフラマソームは、慢性炎症に関連するいくつかの疾患に関与しています。この論文では、NLRP3 が急性から慢性炎症への移行を引き起こし、最終的には疾患の発症を引き起こす方法を示す、NLRP3 誘発慢性炎症性疾患の有害転帰経路 (AOP) を提示します。薬力学が活性化閾値によって支配されている場合に重要である内部投与時間経過の主な特徴の簡単な図解を提示します。アクティベーションしきい値を持つプロセスによってレート制限される他の AOP についても、同様の考慮事項が当てはまります。閾値または閾値に似た薬力学的反応を伴う AOP のリスク分析の影響には、単位時間あたりの累積線量が時間とともにどのように分布するか、およびそのようなプロセスに対して安全な、または実質的に

Google translation/AETC Trial

pharmacodynamics are governed by an activation threshold. Similar considerations hold for other AOPs that are rate-limited by processes with activation thresholds. The risk analysis implications of AOPs with threshold or threshold-like pharmacodynamic responses include the need to consider how cumulative dose per unit time is distributed over time and the possibility that safe, or virtually safe, exposure concentrations can be defined for such processes.	安全な暴露濃度を定義できる可能性を考慮する必要があります。
--	-------------------------------

Discussion

[Use of the kinetically-derived maximum dose concept in selection of top doses for toxicity studies hampers proper hazard assessment and risk management](#)

Minne B. Heringa, Nicole H.P. Cnubben, Wout Slob, Marja E.J. Pronk, ... Betty C. Hakkert

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104659

Original	Google translation
The KMD (kinetically-derived maximum dose) is an increasingly advocated concept that uses toxicokinetic data in the top dose selection for toxicity testing. Application of this concept may have serious regulatory implications though, especially in the European Union. The basic assumption is that the relationship between internal and external dose (IED) shows an inflection point where linearity transits into non-linearity due to saturation of underlying processes; top doses in toxicity tests should not be	KMD(速度論的に導出された最大用量)は、毒性試験のトップ用量選択でトキシコキネティクスデータを使用する、ますます提唱されている概念です。ただし、この概念の適用は、特に欧州連合では、規制に深刻な影響を与える可能性があります。基本的な仮定は、内部線量と外部線量(IED)の関係が、基になるプロセスの飽和により線形性が非線形性に移行する変曲点を示すことです。毒性試験の最高用量は、人のばく露がこの点をかなり下回っていれば、変曲点を超えてはなりません。ただし、KMD の概念とその基礎となる仮定を批判的に分析すると、IED の関係は、変曲点がないため、線量範囲全体にわたって非線形であることがわかります。したがって、KMD の概念は、存在しない

Google translation/AETC Trial

above the inflection point, provided human exposures are well below this point. A critical analysis of the KMD concept and its underlying assumptions shows, however, that the IED relationship is non-linear over the whole dose range, without any point of inflection. The KMD concept thus aims to estimate a non-existing point, rendering it invalid for use in toxicity testing. Moreover, the concept ignores the key question in toxicology: What kind of toxic effects occur at which doses? These and several other reservations against the KMD concept are discussed and illustrated with three existing applications of the KMD approach. Hence, we recommend to abolish the KMD concept for selecting top doses in toxicity testing. This requires the updating of regulations, guidance documents and OECD test guidelines.	ポイントを推定し、毒性テストでの使用を無効にすることを目的としています。さらに、この概念は毒物学における重要な問題を無視します:どの用量でどのような毒性影響が発生しますか? KMD の概念に対するこれらおよび他のいくつかの予約は、KMD アプローチの 3 つの既存のアプリケーションで説明および図示されています。したがって、毒性試験で最高用量を選択するための KMD の概念を廃止することをお勧めします。これには、規制、ガイダンス文書、および OECD 試験ガイドラインの更新が必要です。
---	--

Discussion

[Regulating human safety: How dose selection in toxicity studies impacts human health hazard assessment and subsequent risk management options](#)

Marjolijn Woutersen, Andre Muller, Marja E.J. Pronk, Nicole H.P. Cnubben, Betty C. Hakkert

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104660

Original	Google translation
In the EU, one of the key determinants in the regulation and management of substances to ensure adequate protection of human health is the outcome of	EU では、人の健康を適切に保護するための物質の規制と管理における主要な決定要因の 1 つが毒性研究の結果です。したがって、これらの調査は、生成されたデータがすべての規制要件を満たすのに十分で

Google translation/ AETC Trial

<p>toxicity studies. These studies should therefore be performed in a way that the data generated are adequate to fulfil all regulatory requirements. However, in recent years, an increasing number of toxicity studies use dose levels that induce only slight, or even no toxicity, while the top dose lies well below the limit dose of 1000 mg/kg bw/d. The results of these studies have limited value for the hazard and subsequent risk assessment and risk management of substances. This paper shows why conducting toxicity studies with too low doses has severe consequences for among others classification and labelling, identification of endocrine disruptors, health impact assessment, and incident management.</p> <p>With this paper we aim to raise awareness on this issue and want to stress the importance of the use of sufficiently high dosing in toxicity studies. Given their central role in toxicity testing, it is therefore key to adapt where necessary the descriptions in OECD test guidelines and guidance documents on requirements for dose level setting, to make sure they are as explicit and unambiguous as possible.</p>	<p>あるように実行する必要があります。しかし、近年、毒性試験の数が増え、毒性がわずかであるか、毒性がまったくない用量レベルが使用されている一方で、最高用量は、1000 mg / kg 体重/日の制限用量をはるかに下回っています。これらの研究の結果は、物質の危険性とそれに続くリスク評価およびリスク管理については限られた価値しかありません。この論文は、低すぎる用量で毒性試験を実施することが、とりわけ分類と表示、内分泌かく乱物質の特定、健康への影響評価、および事故管理に重大な影響を与える理由を示しています。</p> <p>この論文では、この問題についての意識を高めることを目指しており、毒性研究における十分に高い投与量の使用の重要性を強調したいと思います。したがって、毒性試験におけるそれらの中心的な役割を考えると、必要に応じて OECD 試験ガイドラインの説明と用量レベル設定の要件に関するガイダンス文書を適合させ、それらが可能な限り明確で明確であることを確認することが重要です。</p>
--	--

Regular Articles

[A semi-automated workflow for adverse outcome pathway hypothesis generation:](#)
[The use case of non-genotoxic induced hepatocellular carcinoma](#)

Tatyana Y. Doktorova, Noffisat O. Oki, Tomaž Mohorič, Thomas E. Exner, Barry Hardy

Google translation/ AETC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104652

Original	Google translation
<p>The utility of the Adverse Outcome Pathway (AOP) concept has been largely recognized by scientists, however, the AOP generation is still mainly done manually by screening through evidence and extracting probable associations. To accelerate this process and increase the reliability, we have developed an semi-automated workflow for AOP hypothesis generation.</p> <p>In brief, association mining methods were applied to high-throughput screening, gene expression, <i>in vivo</i> and disease data present in ToxCast and Comparative Toxicogenomics Database. This was supplemented by pathway mapping using Reactome to fill in gaps and identify events occurring at the cellular/tissue levels. Furthermore, <i>in vivo</i> data from TG-Gates was integrated to finally derive a gene, pathway, biochemical, histopathological and disease network from which specific disease sub-networks can be queried. To test the workflow, non-genotoxic-induced hepatocellular carcinoma (HCC) was selected as a case study. The implementation resulted in the identification of several non-genotoxic-specific HCC-connected genes belonging to cell proliferation, endoplasmic reticulum stress and early apoptosis. Biochemical findings revealed non-</p>	<p>有害転帰経路(AOP)の概念の有用性は科学者によって広く認識されていますが、AOPの生成は、主に証拠を介してスクリーニングし、関連の可能性を抽出することにより、主に手動で行われます。このプロセスを加速して信頼性を高めるために、AOP仮説生成用の半自動ワークフローを開発しました。</p> <p>簡単に言うと、関連マイニング手法は、ハイスループットスクリーニング、遺伝子発現、<i>in vivo</i> および ToxCast および比較トキシコゲノミクスデータベースに存在する疾患データに適用されました。これは、ギャップを埋め、細胞/組織レベルで発生するイベントを識別するために、Reactomeを使用した経路マッピングによって補足されました。さらに、TG-Gatesからの<i>in vivo</i> データを統合して、最終的に特定の疾患サブネットワークを照会できる遺伝子、経路、生化学的、組織病理学、および疾患ネットワークを導き出しました。</p> <p>ワークフローをテストするために、ケーススタディとして、非遺伝毒性誘発肝細胞癌(HCC)が選択されました。実装により、細胞増殖、小胞体ストレスおよび初期アポトーシスに属するいくつかの非遺伝毒性のHCC接続遺伝子が同定されました。生化学的所見により、非遺伝毒性のアルカリホスファターゼの増加が明らかになった。調査された非遺伝毒性特異的組織病理学は、肝脂肪症の初期段階に関連し、肝硬変に変化した。</p> <p>この作業は、既存の知識を高速かつ公平な方法で使用するにより、開発をサポートする際の計算的に予測された構造の有用性を示しています。</p>

Google translation/AETC Trial

genotoxic-specific alkaline phosphatase increase. The explored non-genotoxic-specific histopathology was associated with early stages of hepatic steatosis, transforming into cirrhosis. This work illustrates the utility of computationally predicted constructs in supporting development by using pre-existing knowledge in a fast and unbiased manner.

Research article

[Toxicological evaluation of, red rice yeast extract, Xuezhikang: Acute, 26-week chronic and genotoxicity studies](#)

Yonglin Gao, Xiao Chen, Chunmei Li, Hongbo Wang, ... Fenghua Fu

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104654

Original	Google translation
Xuezhikang (XZK), an extract derived from red yeast rice, is commonly employed as a traditional Chinese medicine for treating coronary heart disease, improving endothelial function, decreasing blood lipids and preventing other cardiovascular events both within China and globally. However, there have not been studies of the toxicity associated with XZK. In this publication we hope to summarize and evaluate an acute study, a 26-week chronic toxicity study, and the genetic toxicity potential of XZK. Firstly, Sprague Dawley (SD) rats were treated with XZK at dose of 10 g/kg to observe the acute toxicity. Then, we sought to assess the toxicity of XZK (0, 500, 1000,	赤い酵母米から抽出された Xuezhikang (XZK) は、冠動脈性心疾患の治療、内皮機能の改善、血中脂質の減少、中国国内および世界規模でのその他の心血管イベントの防止のための伝統的な中国医学として一般的に採用されています。ただし、XZK に関する毒性の研究はありません。この出版物では、急性試験、26 週間の慢性毒性試験、および XZK の遺伝毒性の可能性をまとめて評価したいと考えています。まず、Sprague Dawley (SD) ラットを XZK で 10 g / kg の用量で処理し、急性毒性を観察しました。次に、SD ラットにおける XZK (0、500、1000、および 2000 mg / kg) の毒性を 26 週間、4 週間の回復期間で評価しようとしていました。最後に、Ames テスト、染色体異常アッセイ、および哺乳類の小核テストを利用して、XZK の遺伝毒性を評価しました。急性試験の結果、XZK はラットで最大用量 10 g / kg まで毒性を誘発しなかったため、LD50 を決定できませんでした。慢性

Google translation/AETC Trial

and 2000 mg/kg) in SD rats for 26 weeks with a 4-week recovery period. Lastly, we assessed the genotoxicity of XZK utilizing an Ames test, chromosomal aberration assay, and mammalian micronucleus test. The results of the acute study, XZK did not induce toxicity up to the maximum doses of 10 g/kg in rats, so an LD ₅₀ could not be determined. In the chronic study, XZK administrated <i>via</i> gavage did not alter weight, food intake, urinalysis parameters, hematological analysis parameters, organ weight, organ to weight ratio, microscopic and macroscopic examination of organs. Also, we found no genotoxicity markers at any dose of XZK tested. The results revealed that the no observed adverse effect level (NOAEL) for XZK, based on the 26-week toxicity study, was 2000 mg/kg.	試験では、強制経口投与により投与された XZK は、体重、食物摂取量、尿検査パラメーター、血液分析パラメーター、臓器重量、臓器重量比、臓器の顕微鏡検査および肉眼検査を変更しませんでした。また、試験した XZK のどの用量でも遺伝毒性マーカーは見つかりませんでした。その結果、26 週間の毒性試験に基づくと、XZK の無毒性量 (NOAEL) は 2000 mg / kg であることが明らかになりました。
---	--

Research article

[Safety evaluation of water extract of *Gastrodia elata* Blume: Genotoxicity and 28-day oral toxicity studies](#)

Kuan-Hung Lu, Guan-Ling Ou, Hui-Ping Chang, Wei-Cheng Chen, ... Lee-Yan Sheen

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104657

Original	Google translation
Water extract of <i>Gastrodia elata</i> Blume (WGE) has great potential as an anti-depressant and could be developed as a functional food. This study aims to assess the safety of WGE using <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> genotoxicity assays and a 28-day	Gastrodia elata Blume (WGE) の水抽出物は、抗うつ薬として大きな可能性を秘め、機能性食品として開発することができます。この研究は、 <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> 遺伝毒性アッセイと 28 日間経口毒性研究を使用して、WGE の安全性を評価することを目的としています。代謝活性化 (S9 システム) の有無にかかわら

Google translation/ AEC Trial

<p>oral toxicity study. Results from a bacterial reverse mutation assay (Ames test) using five <i>Salmonella typhimurium</i> strains (TA98, TA100, TA102, TA1535, and TA1537) with or without metabolic activation (S9 system) showed that WGE did not induce mutagenicity. Nor did it induce clastogenic effects in Chinese hamster ovary (CHO-K1) cells with or without S9 activation. Moreover, WGE did not affect the proportion of immature to total erythrocytes or the number of micronuclei in immature erythrocytes of ICR mice. Finally, a dose-dependent 28-day repeated dose toxicity assessment of WGE (2040, 4080, and 8065 mg/kg body weight, p.o.) in mice revealed no adverse effects on behavior, mortality, body weight, haematology, clinical biochemistry, or organ weight. No toxicopathologic lesions were detected following administration of high-dose WGE compared to controls. In conclusion, WGE has no significant mutagenic or toxic properties, and the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of WGE can be defined as at least 8065 mg/kg/day orally for 28 days for male and female mice.</p>	<p>ず、5つのネズミチフス菌株(TA98、TA100、TA102、TA1535、およびTA1537)を使用した細菌の復帰突然変異アッセイ(Amesテスト)の結果は、WGEが変異原性を誘発しなかったことを示しました。また、チャイニーズハムスター卵巣(CHO-K1)細胞で染色体異常誘発効果を誘発しませんでした。さらに、WGEは、ICRマウスの未成熟赤血球の総赤血球に対する比率または小核の数に影響を与えませんでした。最後に、マウスにおけるWGE(2040、4080、および8065 mg/kg体重、po)の用量依存性の28日間反復投与毒性評価では、行動、死亡率、体重、血液学、臨床生化学、または臓器重量。対照群と比較して、高用量WGEの投与後に毒性病理学的病変は検出されなかった。結論として、WGEには有意な変異原性または毒性はなく、WGEの無毒性量(NOAEL)は、雄と雌のマウスに対して28日間経口で少なくとも8065 mg/kg/日と定義できます。</p>
--	---

Research article

[Evaluation of the applicability of existing \(Q\)SAR models for predicting the genotoxicity of pesticides and similarity analysis related with genotoxicity of pesticides for facilitating of grouping and read across: An EFSA funded project](#)

Romualdo Benigni, Rositsa Serafimova, Juan Manuel Parra Morte, Chiara Laura Battistelli, ... Olga Tcheremenskaia

Google translation/AETC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104658

Original	Google translation
<p>To facilitate the practical implementation of the guidance on the residue definition for dietary risk assessment, EFSA has organized an evaluation of applicability of existing <i>in silico</i> models for predicting the genotoxicity of pesticides and their metabolites, including literature survey, application of QSARs and development of Read Across methodologies. This paper summarizes the main results. For the Ames test, all (Q)SAR models generated statistically significant predictions, comparable with the experimental variability of the test. The reliability of the models for other assays/endpoints appears to be still far from optimality. Two new Read Across approaches were evaluated: Read Across was largely successful for predicting the Ames test results, but less for <i>in vitro</i> Chromosomal Aberrations. The worse results for non-Ames endpoints may be attributable to the several revisions of experimental protocols and evaluation criteria of results, that have made the databases qualitatively non-homogeneous and poorly suitable for modeling. Last, Parent/Metabolite structural differences (besides known Structural Alerts) that may, or may not cause changes in the Ames mutagenicity were identified and catalogued. The</p>	<p>食事リスク評価のための残留物定義に関するガイダンスの実用的な実装を促進するために、EFSA は、文献調査、QSAR の適用、Read の開発を含む、農薬とその代謝物の遺伝毒性を予測するための既存の <i>in silico</i> モデルの適用性の評価を編成しました方法論全体。この論文は主な結果を要約している。エームズ検定の場合、すべての(Q)SAR モデルは、検定の実験的変動性に匹敵する統計的に有意な予測を生成しました。他のアッセイ/エンドポイントのモデルの信頼性は、まだ最適化には程遠いようです。2つの新しい Read Across アプローチが評価されました。ReadAcross は、Ames テスト結果の予測に大成功しましたが、<i>in vitro</i> 染色体異常にはあまり成功しませんでした。エームズ以外のエンドポイントのより悪い結果は、データベースを質的に不均一にし、モデリングにあまり適さないようにした実験プロトコルのいくつかの改訂と結果の評価基準に起因する可能性があります。最後に、Ames 変異原性の変化を引き起こす可能性のある、または引き起こさない可能性がある(既知の構造アラート以外の)親/代謝産物の構造の違いが特定され、カタログ化されました。この作業の結果は、エビデンスの重みおよび段階的評価スキームに統合するのに適しています。さらなる開発が必要な分野が指摘されています。</p>

Google translation/AETC Trial

findings from this work are suitable for being integrated into Weight-of-Evidence and Tiered evaluation schemes. Areas needing further developments are pointed out.	
--	--

Research article

[Integration of *in vitro* data from three dimensionally cultured HepaRG cells and physiologically based pharmacokinetic modeling for assessment of acetaminophen hepatotoxicity](#)

Chi Zhang, Qiang Zhang, Jin Li, Lin Yu, ... Jiabin Guo

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104661

Original	Google translation
Selection of appropriate fit-for-purpose <i>in vitro</i> and <i>in silico</i> models is critical for non-animal safety assessment of chemical-induced hepatotoxicity. The present study evaluated the feasibility of integrating <i>in vitro</i> data from three-dimensionally (3D)-cultured HepaRG cells and physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling to predict chemical-induced liver toxicity. A 3D organoid culture system was established using an ultralow attachment method. HepaRG cells cultured in a two-dimensional (2D) monolayer and under 3D conditions were exposed to acetaminophen (APAP) at concentrations of 0.16–20 mM. The results showed that the viability of both 3D- and 2D cultured cells was significantly decreased by APAP in a concentration-dependent manner.	化学物質に誘発された肝毒性の非動物安全性評価のためには、適切な目的に合った <i>in vitro</i> および <i>in silico</i> モデルの選択が重要です。本研究は、3次元(3D)培養 HepaRG 細胞からの <i>in vitro</i> データを統合することの実現可能性を評価し、化学的に誘発された肝毒性を予測するための生理学的薬物動態(PBPK)モデリングを行いました。3Dオルガノイド培養システムは、超低付着法を使用して確立されました。2次元(2D)単層および3D条件下で培養された HepaRG 細胞は、0.16~20 mM の濃度のアセトアミノフェン(APAP)に曝露されました。結果は、3D および 2D の両方の培養細胞の生存率が濃度依存的に APAP によって大幅に減少したことを示しました。さらに、ミトコンドリアのスーパーオキシドの蓄積とミトコンドリアの膜電位の損失の測定に基づいて、3D の培養は 2D の培養よりも APAP 誘発ミトコンドリアの損傷に対してより敏感でした。公称 <i>in vitro</i> 濃度を使用した PBPK シミュレーションは、ミトコンドリアの損傷を誘発する APAP 濃度が、2D 培養よりも 3D 培養におけるヒトの予測ピーク肝濃度に近いことを示しました。要約すると、私たちの結果は、3D HepaRG 培養と

Google translation/AETC Trial

Furthermore, 3D cultures were more sensitive to APAP-induced mitochondrial damage than 2D cultures were, based on measurements of mitochondrial superoxide accumulation and mitochondrial membrane potential loss. PBPK simulations using nominal <i>in vitro</i> concentrations showed that the APAP concentration eliciting mitochondrial damage was closer to the predicted peak liver concentration in humans in 3D cultures than it was in 2D cultures. In summary, our results suggest that combining <i>in vitro</i> data from 3D HepaRG cultures and PBPK modeling provides a promising tool for assessment of liver injury.	PBPK モデリングからの <i>in vitro</i> データを組み合わせることで、肝障害の評価に有望なツールが提供されることを示唆しています。
--	--

Research article

[Acute toxicity “six-pack” studies supporting approved new drug applications in the U.S., 2015–2018](#)

Joseph Manuppello, Kristie Sullivan, Elizabeth Baker

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104666

Original	Google translation
The acute toxicity “six-pack” is a battery of animal tests used to evaluate acute systemic toxicity by three routes of exposure, skin and eye irritation/corrosion, and skin sensitization. A perception exists that these tests are not required for pharmaceuticals. For the four years from 2015 through 2018, we tallied the number of corresponding tests submitted	急性毒性「シックスパック」は、3つの暴露経路、皮膚および眼の刺激/腐食、皮膚感作による急性全身毒性の評価に使用される一連の動物試験です。これらのテストは医薬品には必要ないという認識があります。2015年から2018年までの4年間、米国食品医薬品局(FDA)が公開レビューで報告した、承認済みのオリジナルの新薬申請でスポンサーが提出した対応するテストの数を集計しました。125件のレビューで、228の単回投与急性毒性研究、62の <i>in vivo</i> 局所耐性研究、32の <i>in vivo</i> 皮膚感作性研究、37の

Google translation/ AETC Trial

by sponsors in approved, original new drug applications, as reported by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in publicly available reviews. In 125 reviews, we identified 228 single dose acute toxicity studies, 62 <i>in vivo</i> local tolerance studies, and 32 <i>in vivo</i> skin sensitization studies, as well as 37 <i>in vitro</i> or <i>ex vivo</i> local tolerance studies. A total of 4798 animals were used in these studies; however, FDA's reporting was inconsistent, and we estimate the actual number of animals used to be 8998. For the evaluation of single dose acute toxicity, we accessed two guidance documents with conflicting recommendations regarding routes of administration and number of species to be used. For the evaluation of local tolerance and skin sensitization, most studies examined were conducted by routes other than that intended for human administration. Non-animal methods used to evaluate skin sensitization were not reported.	<i>in vitro</i> または <i>ex vivo</i> 局所耐性研究を特定しました。これらの研究では合計 4798 匹の動物が使用されました。ただし、FDA の報告には一貫性がなく、使用された実際の動物数は 8998 と推定されます。単回投与の急性毒性の評価では、2 つのガイダンスドキュメントにアクセスして、投与経路と使用する種の数に関する推奨事項が矛盾しています。局所耐性と皮膚感作性の評価のために、検討されたほとんどの研究は、人間への投与を目的としたもの以外の経路で行われた。皮膚感作性を評価するために使用された動物以外の方法は報告されていません。
--	--

Research article

[Dietary pectin at 0.2% in milk replacer did not inhibit growth, feed intake, or nutrient digestibility in a 3-week neonatal pig study](#)

S.A. Fleming, J.D. Richards, C.L. Bradley, X. Pan, ... R.N. Dilger

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104669

Original	Google translation
Pectin is a fermentable soluble fiber that can be used as a thickener in formulas	ペクチンは、乳幼児用の配合で増粘剤として使用できる発酵性の水溶性繊維です。食品添加物に関する

Google translation/AETC Trial

for infants and young children. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives concluded that pectin is not of concern for inclusion in infant formula at up to 0.2%. As part of the safety assessment of the suitability of pectin for young infants (≤ 12 weeks of age), we conducted a 3-week dietary study in a neonatal pig model to 1) investigate the impact of pectin at different doses on neonatal pigs' growth and 2) explore the potential explanation for the dose response. Male and female neonatal pigs were fed milk replacer containing 0, 0.2%, or 1% pectin beginning on postnatal day 2 for 21 days. Body weight, feed intake, and apparent ileal digestibility of dry matter, crude protein, and energy were reduced in pigs fed diets containing 1% pectin ($P < 0.01$) but not in pigs fed with 0.2% pectin. These data indicate that inclusion of pectin in the diet at 0.2%, equivalent to 704 mg/kg BW/day is safe, well tolerated, and did not result in any adverse health effects in this neonatal pig study.	FAO / WHO の合同専門家委員会は、ペクチンは乳児用調合乳に 0.2%まで含まれることについて懸念はないと結論付けました。幼児(12 週齢以下)に対するペクチンの適合性の安全性評価の一環として、1) 新生児ブタモデルで 3 週間の食事調査を実施し、1) 新生児ブタに対する異なる用量のペクチンの影響を調査しました。成長と 2) 用量反応の潜在的な説明を探る。オスとメスの新生豚に、0、0.2%、または 1%のペクチンを含む代用乳を、生後 2 日目から 21 日間与えました。体重、飼料摂取量、乾物、粗タンパク質、およびエネルギーの見かけの回腸消化率は、1%ペクチン($P < 0.01$)を含む飼料を給餌された豚では低下しましたが、0.2%ペクチンを給餌された豚では低下しませんでした。これらのデータは、704 mg / kg BW / 日に相当する 0.2%のペクチンを食事に含めることは安全であり、忍容性が高く、この新生豚の研究で健康への悪影響をもたらさなかったことを示しています。
---	--

Research article

[Preclinical safety evaluation of body protective compound-157, a potential drug for treating various wounds](#)

Chuanyang Xu, Lijuan Sun, FengLing Ren, Ping Huang, ... Weina Li

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104665

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

Google translation/AETC Trial

<p>BPC157 displays protective activity in various organs and tissues. This report presents preclinical toxicity studies with BPC157 in mice, rats, rabbits and dogs. The single-dose toxicity study did not show any test-related effects that could be attributed to the test article. In repeated-dose toxicity evaluations, BPC157 was well tolerated in dogs, with no abnormal changes between the BPC157-treated groups and the solvent control group, with the exception of a decrease in creatinine level at a dose of 2 mg/kg but not at lower doses. The animals recovered spontaneously after 2 weeks of withdrawal. This may be due to the pharmacological activity of BPC157. A local tolerance test showed that the irritation caused by BPC157 was mild. BPC157 also showed no genetic or embryo-fetal toxicity. In summary, BPC157 was well tolerated and did not cause any serious toxicity in mice, rats, rabbits and dogs. These preclinical safety data contribute to the initiation of an ongoing clinical study. Based on the stability and protective effect of BPC157, which has been widely reported, BPC157 may have a better application prospect than the widely used cytokine drugs in wound therapy.</p>	<p>BPC157 は、さまざまな臓器や組織で保護作用を示します。このレポートは、マウス、ラット、ウサギ、イヌにおける BPC157 の前臨床毒性試験を示しています。単回投与毒性試験では、試験品に起因する可能性のある試験関連の影響は示されなかった。反復投与毒性評価では、BPC157 はイヌで十分に許容され、BPC157 投与群と溶媒対照群の間に異常な変化はありませんでしたが、2 mg / kg の投与量ではクレアチニンレベルの低下は認められませんでした。より低い線量。動物は 2 週間の離脱後自然に回復した。これは、BPC157 の薬理作用による可能性があります。局所耐性試験は、BPC157 によって引き起こされる刺激が穏やかであることを示しました。BPC157 はまた、遺伝毒性または胚胎児毒性を示しませんでした。要約すると、BPC157 は忍容性が高く、マウス、ラット、ウサギ、イヌに深刻な毒性を引き起こさなかった。これらの前臨床安全性データは、進行中の臨床試験の開始に貢献しています。広く報告されている BPC157 の安定性と保護効果に基づいて、BPC157 は、広く使用されているサイトカイン治療薬よりも、創傷治療においてより良い応用の見通しを持っている可能性があります。</p>
---	--

Research article

[A 90-day repeated oral dose toxicity study of four stereoisomers of 2,4-dimethyl-4-phenyltetrahydrofuran, a synthetic flavoring substance, in F344 rats](#)

Tetsuya Ide, Yasuko Mizuta, Jun-ichi Akagi, Naoko Masumoto, ... Young-Man Cho

Google translation/AETC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104664

Original	Google translation
<p>2,4-Dimethyl-4-phenyltetrahydrofuran (CAS no. 82461-14-1) is a food additive used as a synthetic flavoring substance. To investigate the toxicological properties and determine the no-observed-adverse-effect level (NOAEL), a 90-day repeated oral dose toxicity study of 2,4-dimethyl-4-phenyltetrahydrofuran containing four stereoisomers was conducted in F344 rats at doses of 0, 6, 24, and 96 mg/kg body weight (BW)/day. No mortality or abnormal clinical signs related to treatment in any group was observed. At a dose of 96 mg/kg BW, fluctuated serum total protein and total cholesterol and increased absolute and relative liver weights and relative kidney weights were observed in both sexes. Increased serum albumin in males and decreased Na and Cl in females were also observed. On histopathological assessment, at a dose of 96 mg/kg BW, diffuse hepatocellular hypertrophy in the liver in both sexes and tubular regeneration with scattered proximal tubular degeneration and/or necrosis throughout the cortex in the kidney in males were detected. Based on these findings, the NOAEL for 2,4-dimethyl-4-phenyltetrahydrofuran used in the current study was found to be 24 mg/kg BW/day for both sexes.</p>	<p>2,4-ジメチル-4-フェニルテトラヒドロフラン (CAS 番号 82461-14-1) は、合成香料として使用される食品添加物です。毒性学的特性を調査し、観察された有害作用レベル (NOAEL) を決定するために、4つの立体異性体を含む 2,4-ジメチル-4-フェニルテトラヒドロフランの 90 日間反復経口投与毒性試験が、F344 ラットの投与量で実施された 0、6、24、および 96 mg / kg 体重 (BW) / 日。どのグループでも、治療に関連した死亡率や異常な臨床症状は観察されませんでした。96 mg / kg BW の用量では、血清総タンパク質および総コレステロールの変動、ならびに絶対および相対肝臓重量および相対腎臓重量の増加が両性で観察された。男性では血清アルブミンが増加し、女性では Na と Cl が減少することも観察されました。組織病理学的評価では、96 mg / kg BW の用量で、両性の肝臓におけるびまん性肝細胞肥大と、男性の腎臓の皮質全体に散在する近位尿細管変性および/または壊死を伴う尿細管再生が検出された。これらの発見に基づいて、現在の研究で使用された 2,4-ジメチル-4-フェニルテトラヒドロフランの NOAEL は、両性で 24 mg / kg BW / 日であることがわかりました。</p>

Google translation/ AETC Trial

Research article

[Application of structural and functional pharmacokinetic analogs for physiologically based pharmacokinetic model development and evaluation](#)

Corie A. Ellison, Shengde Wu

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104667

Original	Google translation
<p>This work provides case studies for the pharmacokinetic (PK) analog approach, where a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for a target chemical (has no PK data) is evaluated using PK data from a source chemical (has existing PK data). A bottom up PBPK modeling approach (using <i>in vitro</i> and <i>in silico</i> inputs) is used to develop human oral PBPK models for caffeine and diphenhydramine. Models are evaluated using <i>in vivo</i> data from structural and functional PK analogs. At the end of the case studies, <i>in vivo</i> PK data for caffeine and diphenhydramine is introduced and both models were able to simulate plasma concentrations which agreed with the <i>in vivo</i> PK data. To further demonstrate that structural analogs can serve as PK analogs, <i>in vitro</i> metabolism and plasma protein binding was compared for a subset of structurally similar ToxCast chemicals and shown to be similar. Next steps for the PK analog approach should focus on evaluating this concept for a broader set of compounds.</p>	<p>この作業は、薬物動態(PK)アナログアプローチのケーススタディを提供します。ここでは、ターゲット化学物質(PK データがない)の生理学に基づく薬物動態(PBPK)モデルが、ソース化学物質(既存の PK データを持つ)の PK データを使用して評価されます。ボトムアップ PBPK モデリングアプローチ(<i>in vitro</i> および <i>in silico</i> 入力を使用)を使用して、カフェインとジフェンヒドラミンのヒト経口 PBPK モデルを開発します。モデルは、構造的および機能的な PK アナログからの <i>in vivo</i> データを使用して評価されます。ケーススタディの最後に、カフェインとジフェンヒドラミンの <i>in vivo</i> PK データが導入され、両方のモデルが <i>in vivo</i> PK データと一致する血漿中濃度をシミュレートできました。さらに構造類似体が PK 類似体として機能することを示すために、<i>in vitro</i> 代謝と血漿タンパク質結合を構造的に類似した ToxCast 化学物質のサブセットについて比較し、類似していることを示しました。PK アナログアプローチの次のステップでは、より幅広い化合物のセットについてこの概念を評価することに焦点を当てる必要があります。PBPK モデルの信頼性を評価および確立するために PK アナログを使用すると、PBPK モデリングが動物の代替安全性評価における実行可能なオプションであり続けることが保証されます。</p>

Google translation/AETC Trial

Using PK analogs for evaluating and establishing confidence in a PBPK model will ensure that PBPK modeling remains a viable option in animal alternative safety assessments.

Research article

[Derivation of whole blood biomonitoring equivalents for titanium for the interpretation of biomonitoring data](#)

S. Ramoju, M.E. Andersen, A. Nong, N. Karyakina, ... D. Krewski

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104671

Original	Google translation
Biomonitoring equivalents (BEs) have been increasingly applied for biomonitoring purposes by regulatory bodies worldwide. The present report describes the development of a BE for titanium based on a 4-step process: (i) identification of a critical study/point of departure (PoD) supporting an established oral exposure guidance value (OEGV); (ii) review the available oral PK data and application of a pharmacokinetic model for titanium; (iii) selection of the most appropriate biomarker of exposure in a specific tissue and calculation of steady-state tissue levels corresponding to the PoD in the critical study; and (iv) derivation of BE value adjusting for the uncertainties considered in the original OEGV assessment. Using the above 4-step approach, a blood BE value of 32.5 µg titanium/L was derived. Key components	バイオモニタリングの同等物(BE)は、世界中の規制機関によるバイオモニタリングの目的でますます適用されています。本レポートでは、4段階のプロセスに基づくチタンのBEの開発について説明します: (i) 確立された経口暴露ガイダンス値(OEGV)をサポートする重要な研究/出発点(PoD)の特定、(ii) レビュー利用可能な経口PKデータおよびチタンの薬物動態モデルの適用; (iii) 特定の組織における曝露の最も適切なバイオマーカーの選択、および重要な研究におけるPoDに対応する定常状態の組織レベルの計算。(iv) 最初のOEGV評価で考慮された不確実性を調整するBE値の導出。上記の4ステップのアプローチを使用して、血中BE値は32.5 µg チタン/Lでした。分析の主要なコンポーネントには、オランダ国立公衆衛生研究所(RIVM)の研究者によって開発された薬物動態モデルと、米国国立癌研究所が実施した2年間のチタンのげっ歯類バイオアッセイが含まれていました。現在のBE導出に関与する最も敏感な薬物動態パラメータは、0.02%の経口吸収係数です。この記事で提案された暫定BEは、チタンの薬物動態に関する新しい情報が利用可能になったときに更新される可能性があります。

Google translation/AETC Trial

of the analysis included a pharmacokinetic model developed by investigators at the Netherlands National Institute of Public Health (RIVM) and a two-year rodent bioassay of titanium conducted by the US National Cancer Institute. The most sensitive pharmacokinetic parameter involved in the current BE derivation is the oral absorption factor of 0.02%. The provisional BE proposed in this article may be updated as new information on the pharmacokinetics of titanium becomes available.

Research article

[Derivation of biomonitoring equivalents \(BE values\) for bismuth](#)

Devika Poddalgoda, Sean M. Hays, Andy Nong

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104672

Original	Google translation
<p>Bismuth (Bi) is a natural element present in the environmental media. Bismuth has been used medicinally for centuries, specifically for the treatment of gastrointestinal (GI) disorders. Although bismuth toxicity is rare in humans, an outbreak of bismuth-induced neurotoxicity was reported in France and Australia in the mid-1970s. The primary source of bismuth exposure in the general population is via food. US FDA (2019) estimated recommended daily intake (RDI) for bismuth as 848 mg bismuth/day (12.1 mg Bi/kg-d assuming</p>	<p>ビスマス(Bi)は、環境媒体に存在する自然の要素です。ビスマスは何世紀にもわたって薬用に、特に胃腸(GI)障害の治療に使用されてきました。ビスマス毒性はヒトではまれですが、ビスマス誘発性神経毒性の発生は1970年代半ばにフランスとオーストラリアで報告されました。一般集団におけるビスマス曝露の主な原因は食物です。US FDA(2019)は、ビスマスの1日あたりの推奨摂取量(RDI)を、GI管障害の場合、ビスマス848 mg/日(体重70 kgを想定した場合、12.1 mg Bi / kg-d)と推定しました。ビスマスへの曝露は、血中および尿中の濃度を測定することにより定量化できます。同等のバイオモニタリング(BE)は、人口レベルのバイオモニタリングデータを解釈するためのツールとして、米国FDAのRDIに基づいて導出さ</p>

Google translation/ AERC Trial

a body weight of 70 kg) for GI tract disorders. Exposures to bismuth can be quantified by measuring concentrations in blood and urine. Biomonitoring equivalents (BEs) were derived based on US FDA's RDI as a tool for interpretation of population-level biomonitoring data. A regression between steady state plasma concentrations and oral intakes was used to derive plasma BEs. A whole blood: plasma partitioning coefficient of 0.6 was used to convert plasma BE into whole blood BE. A mass balance equation with a urinary excretion fraction of 0.0003 was used to derive urinary BE. The BE values associated with US FDA's RDI for plasma, whole blood and urine were 8.0, 4.8 and 0.18 $\mu\text{g/L}$, respectively. These BE values together with bismuth biomonitoring data may be used in screening and prioritization of health risk assessment of bismuth in the general population.	れました。定常状態の血漿濃度と経口摂取量の間の回帰を使用して、血漿 BE を導き出しました。全血:血漿分配係数 0.6 を使用して、血漿 BE を全血 BE に変換しました。尿中排泄率が 0.0003 の物質収支方程式を使用して、尿中 BE を導出しました。US FDA の血漿、全血、尿の RDI に関連する BE 値は、それぞれ 8.0、4.8、0.18 $\mu\text{g/L}$ でした。これらの BE 値とビスマスバイオモニタリングデータは、一般集団におけるビスマスの健康リスク評価のスクリーニングと優先順位付けに使用できます。
---	---

Research article

[An evaluation of the genotoxicity and subchronic toxicity of the peel extract of Ponkan cultivar 'Ohta ponkan' \(*Citrus reticulata* Blanco\) that is rich in nobiletin and tangeretin with anti-dementia activity](#)

Akira Nakajima, Kiyomitsu Nemoto, Yasushi Ohizumi

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104670

Original	Google translation
Nobiletin and tangeretin are major components of polymethoxylated flavones	ノビレチンとタンゲレチンは、カンキツレチキュラータなどの柑橘類の皮に含まれるポリメトキシル化フラボン

Google translation/AETC Trial

<p>in the peels of citrus fruits such as <i>Citrus reticulata</i>. Because nobiletin and tangeretin have attracted attention due to their beneficial health properties, citrus peel extracts, in which they are concentrated, have the potential to serve as a functional food ingredient to prevent diseases. In this study, a series of toxicological studies on the peel extract of Ponkan cultivar 'Ohta ponkan' (<i>Citrus reticulata</i> Blanco), was conducted. No mutagenic activity was observed in a bacterial reverse mutation test, whereas chromosomal aberrations were induced in an <i>in vitro</i> mammalian chromosomal aberration test. No genotoxicity was observed in an <i>in vivo</i> mammalian micronucleus test. In a 90-day study at daily doses of 54, 180, or 540 mg/kg body weight (bw)/day, hyaline droplet nephropathy, which specifically occurs in adult male rats, was observed in males of 540 mg/kg bw/day group. No other adverse effects were observed in the 90-day study. The no adverse effect level in the 90-day study was considered to be 540 mg/kg bw/day for female rats and less than 540 mg/kg bw/day for male rats.</p>	<p>の主成分です。ノビレチンやタンゲレチンは、その健康効果から注目を集めているため、濃縮した柑橘果皮エキ스는、病気を防ぐ機能性食品素材としての可能性を秘めています。この研究では、ポンカン栽培品種「オオタポンカン」(<i>Citrus reticulata</i> Blanco)の果皮抽出物に関する一連の毒性学的研究が行われました。細菌の復帰突然変異試験では変異原性活性は観察されなかったが、<i>in vitro</i> 哺乳動物染色体異常試験では染色体異常が誘発された。<i>in vivo</i> 哺乳類小核試験で遺伝毒性は観察されなかった。54、180、または 540 mg / kg 体重 (bw) / 日という 90 日間の試験では、540 mg / kg 体重の雄に、成体のオスのラットに特異的に発生する硝子体水腎症が観察されました。日グループ。90 日間の試験で他の悪影響は観察されなかった。90 日間の試験での有害影響レベルは、雌ラットで 540 mg / kg 体重/日、雄ラットで 540 mg / kg 体重/日未満と考えられた。</p>
--	--

Research article

[An interim internal Threshold of Toxicologic Concern \(iTTC\) for chemicals in consumer products, with support from an automated assessment of ToxCast™ dose response data](#)

Karen L. Blackburn, Gregory Carr, Jane L. Rose, Bastian G. Selman

Google translation/AETC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104656

Original	Google translation
<p>Additional non-animal methods are urgently needed to meet regulatory and animal welfare goals. TTC is a broadly used risk assessment tool. TTC based on external dose has limited utility for multi-route exposure and some types of structure activity relationship assessments. An internal TTC (iTTC), where thresholds are based on blood concentration, would extend the applicability of TTC. While work is ongoing to develop robust iTTC thresholds, we propose an interim conservative iTTC. Specifically, an interim iTTC of 1 μM, supported by the published experience of the pharmaceutical industry, a literature review of non-drug chemical/receptor interactions, and analysis of ToxCast™ data. ToxCast™ data were used to explore activity versus the 1 μM interim iTTC and recommendations for the analysis and interpretation of HTS data. Test concentration-based points of departure were classified to identify quality of fit to the Hill Model. We identified, for exclusion from the approach, estrogen receptor and androgen receptor targets as potent chemical/receptor interactions potentially associated with low dose exposure to non-pharmaceutical active ingredients in addition to the original TTC exclusions. With these exclusions,</p>	<p>規制および動物福祉の目標を満たすには、追加の非動物法が緊急に必要です。TTC は広く使用されているリスク評価ツールです。外部線量に基づく TTC は、マルチルート被ばくおよびいくつかのタイプの構造物活動関係評価の有用性が限られています。しきい値が血中濃度に基づいている内部 TTC (iTTC) は、TTC の適用範囲を拡張します。堅牢な iTTC しきい値を開発する作業が進行中ですが、暫定的な iTTC を提案します。具体的には、製薬業界の公開された経験、非薬物の化学物質/受容体相互作用の文献レビュー、および ToxCast™ データの分析によってサポートされた 1 μ M の暫定 iTTC。ToxCast™ データを使用して、1 μ M の暫定 iTTC と比較した活動と、HTS データの分析と解釈に関する推奨事項を検討しました。テスト濃度ベースの出発点は、ヒルモデルへの適合の質を識別するために分類されました。アプローチから除外するために、エストロゲン受容体とアンドロゲン受容体の標的は、元の TTC の除外に加えて、非医薬品有効成分への低用量曝露に潜在的に関連する強力な化学物質/受容体相互作用として識別されました。これらの除外により、1 μ M の血漿濃度は、生物活性のために意図的に設計されていない化学物質による有意な生物学的影響と関連している可能性は低いと結論付けています。</p>

Google translation/AETC Trial

we conclude that a 1 μ M plasma concentration is unlikely to be associated with significant biological effects from chemicals not intentionally designed for biological activity.

Short communication

[Regulatory landscape of dietary supplements and herbal medicines from a global perspective](#)

Shraddha Thakkar, Elke Anklam, Alex Xu, Franz Ulberth, ... Weida Tong

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104647

Original	Google translation
The number of Individuals that use dietary supplements and herbal medicine products are continuous to increase in many countries. The context of usage of a dietary supplement varies widely from country-to-country; in some countries supplement use is just limited to general health and well-being while others permit use for medicinal purposes. To date, there is little consensus from country to country on the scope, requirements, definition, or even the terminology in which dietary supplement and herbal medicines categories could be classified. Transparent science-based quality standards for the ingredients across these regulatory frameworks/definitions becomes even more important given the international supply chain. Meanwhile, there has been a rapid advancement in emerging technologies and data science applied to	栄養補助食品や漢方薬製品を使用する個人の数は、多くの国で増え続けています。栄養補助食品の使用状況は国によって大きく異なります。一部の国では、サプリメントの使用は一般的な健康と幸福に限定されていますが、医療目的での使用を許可している国もあります。これまでのところ、栄養補助食品と漢方薬のカテゴリーを分類できる範囲、要件、定義、または用語についてさえ、国ごとのコンセンサスはほとんどありません。国際的なサプライチェーンを考えると、これらの規制の枠組み/定義全体にわたる、科学に基づく透明な品質基準がさらに重要になります。一方、この分野に適用される新しいテクノロジーやデータサイエンスは急速に進歩しています。このレビューは、2018年9月に北京で開催された規制科学に関するグローバルサミット(GSRS2018)で発案されました。このサミットは、EUを含む10か国以上の世界的な規制機関で構成される規制科学研究のためのグローバル連合(GCRSR)が主催します。。このレビューは、さまざまな国の管轄区域間での栄養補助食品と漢方薬の状況の縦断的比較、および新しいツールと方法論が規制適用をどのように改善できるかについての議論の重要な部分を要約しています。

Google translation/AETC Trial

the field. This review was conceived at the Global Summit on Regulatory Sciences that took place in Beijing on September 2018 (GSRS2018) which is organized by Global Coalition for Regulatory Science Research (GCRSR) that consists of the global regulatory agencies from over ten countries including the European Union. This review summarizes a significant portion of discussions relating to a longitudinal comparison of the status for dietary supplements and herbal medicines among the different national jurisdictions and to the extent of how new tools and methodologies can improve the regulatory application.

Short communication

[New ideas for non-animal approaches to predict repeated-dose systemic toxicity: Report from an EPAA Blue Sky Workshop](#)

Catherine Mahony, Randolph S. Ashton, Barbara Birk, Alan R. Boobis, ... Mark T.D. Cronin

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 114: Article 104668

Original	Google translation
The European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (EPAA) convened a 'Blue Sky Workshop' on new ideas for non-animal approaches to predict repeated-dose systemic toxicity. The aim of the Workshop was to formulate strategic ideas to improve and increase the applicability, implementation and	動物実験への代替アプローチに関するヨーロッパパートナーシップ(EPAA)は、反復投与全身毒性を予測するための非動物アプローチの新しいアイデアに関する「Blue Sky Workshop」を召集しました。ワークショップの目的は、全身毒性を決定するための最新の非動物法の適用性、実装、および受け入れを改善および向上させるための戦略的アイデアを策定することでした。ワークショップは、毒性学、毒物学的懸念の閾値、有害な転帰経路、および読み取りワークフロー

Google translation/AETC Trial

<p>acceptance of modern non-animal methods to determine systemic toxicity. The Workshop concluded that good progress is being made to assess repeated dose toxicity without animals taking advantage of existing knowledge in toxicology, thresholds of toxicological concern, adverse outcome pathways and read-across workflows. These approaches can be supported by New Approach Methodologies (NAMs) utilising modern molecular technologies and computational methods. Recommendations from the Workshop were based around the needs for better chemical safety assessment: how to strengthen the evidence base for decision making; to develop, standardise and harmonise NAMs for human toxicity; and the improvement in the applicability and acceptance of novel techniques. “Disruptive thinking” is required to reconsider chemical legislation, validation of NAMs and the opportunities to move away from reliance on animal tests. Case study practices and data sharing, ensuring reproducibility of NAMs, were viewed as crucial to the improvement of non-animal test approaches for systemic toxicity.</p>	<p>の既存の知識を利用して、動物なしで反復投与毒性を評価するために順調に進んでいると結論付けました。これらのアプローチは、最新の分子技術と計算手法を利用した新しいアプローチ方法論(NAM)でサポートできます。ワークショップからの勧告は、化学物質の安全性評価を改善する必要性に基づいていました。意思決定の根拠をどのように強化するか。NAMを開発し、標準化し、人間の毒性に調和させること。そして、新しい技術の適用性と受容性の改善。「破壊的思考」は、化学物質の法規制、NAMの検証、および動物実験への依存から離れる機会を再考するために必要です。NAMの再現性を保証するケーススタディの実践とデータ共有は、全身毒性に対する非動物試験アプローチの改善にとって重要であると見なされました。</p>
---	---