

Google translation/AETC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117:

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 117 (2020) November

Full text access

[Editorial Board](#)

Article 104795

[Download PDF](#)

Original	Google translation

Commentary

Discussion

[“New statistics” in regulatory toxicology?](#)

Felix M. Kluxen

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104763

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation

Regular Articles

[Me-too validation study for *in vitro* skin irritation test with a reconstructed human epidermis model, KeraSkin™ for OECD test guideline 439](#)

Juhee Han, Seolyeong Kim, Su-Hyun Lee, Jin-Sik Kim, ... Kyung-Min Lim

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104725

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
We conducted a me-too validation study to confirm the reproducibility, reliability,	OECD TG 439 の me-too メソッドとしての KeraSkin™皮膚刺激性試験(SIT)の再現性、信頼

Google translation/AETC Trial

<p>and predictive capacity of KeraSkin™ skin irritation test (SIT) as a me-too method of OECD TG 439. With 20 reference chemicals, within-laboratory reproducibility (WLR) of KeraSkin™ SIT in the decision of irritant or non-irritant was 100%, 100%, and 95% while between-laboratory reproducibility (BLR) was 100%, which met the criteria of performance standard (PS, WLR≥90%, BLR≥80%). WLR and BLR were further confirmed with intra-class correlation (ICC, coefficients >0.950). WLR and BLR in raw data (viability) were also shown with a scatter plot and Bland-Altman plot. Comparison with existing VRMs with Bland-Altman plot, ICC and kappa statistics confirmed the compatibility of KeraSkin™ SIT with OECD TG 439. The predictive capacity of KeraSkin™ SIT was estimated with 20 reference chemicals (the sensitivity of 98.9%, the specificity of 70%, and the accuracy of 84.4%) and additional 46 chemicals (for 66 chemicals [20 + 46 chemicals, the sensitivity, specificity and accuracy: 95.2%, 82.2% and 86.4%]). The receiver operating characteristic (ROC) analysis suggested a potential improvement of the predictive capacity, especially sensitivity, when changing cut-off (50% → 60–75%). Collectively, the me-too validation study demonstrated that KeraSkin™ SIT can be a new me-too method for OECD TG 439.</p>	<p>性、および予測能力を確認するために、me-too 検証研究を実施しました。20 の参照化学物質を使用して、実験室内再現性(WLR)刺激性または非刺激性の決定における KeraSkin™SIT の割合は 100%、100%、および 95%でしたが、実験室間の再現性 (BLR)は 100%であり、パフォーマンス基準(PS、WLR≥90%、BLR≥80%)。WLR と BLR は、クラス内相関(ICC、係数> 0.950)でさらに確認されました。生データ(生存率)の WLR と BLR も、散布図とブランド-アルトマンプロットで示されました。Bland-Altman プロット、ICC、およびカッパ統計を使用した既存の VRM との比較により、KeraSkin™SIT と OECD TG 439 の互換性が確認されました。KeraSkin™SIT の予測能力は、20 の参照化学物質で推定されました(感度 98.9%、特異度 70 %、および 84.4%の精度)および追加の 46 の化学物質(66 の化学物質[20 + 46 の化学物質、感度、特異性、および精度: 95.2%、82.2%、および 86.4%])。受信者動作特性(ROC)分析は、カットオフを変更した場合(50%→60–75%)、予測能力、特に感度の潜在的な改善を示唆しました。まとめると、me-too 検証研究は、KeraSkin™SIT が OECD TG439 の新しい me-too メソッドになり得ることを示しました。</p>
--	---

Google translation/AETC Trial

Research article

[Dose-response assessment for impaired memory from chronic exposure to domoic acid among native American consumers of razor clams](#)

Leah D. Stuchal, Lynn M. Grattan, Kenneth M. Portier, Kelsey A. Kilmon, ... J. Glenn Morris

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104759

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Domoic acid (DA) is a marine neurotoxin that accumulates in filtering shellfish during harmful algal blooms. A health protection limit of 20 ppm DA in razor clams (RC) has been set based principally upon an episode of acute DA toxicity in humans that included Amnesic Shellfish Poisoning among survivors. The objective of this study was to determine the dose-response relationship between estimated DA exposure through RC consumption and memory loss in Washington state Native Americans from 2005 to 2015. Results from total learning recall (TLR) memory scores were compared before and after the highest DA exposures. A decrease in TLR was related to DA dose ($p < 0.01$) regardless whether the effect was assumed to be transient or lasting, and whether the dose was expressed as an average daily dose or an average dose per meal. Benchmark dose modeling identified BMDL ₁₀ values of 167 ng/kg-day and 2740 ng/kg-meal assuming a transient effect, and 196 ng/kg-day and	ドウモイ酸(DA)は、有害な藻類の異常発生時に貝のろ過に蓄積する海洋神経毒です。かみそりハマグリ(RC)の健康保護限界 20 ppm DA は、主に生存者の記憶喪失性貝中毒を含むヒトの急性 DA 毒性のエピソードに基づいて設定されています。この研究の目的は、2005 年から 2015 年までのワシントン州のネイティブアメリカンにおける RC 消費による推定 DA 曝露と記憶喪失との用量反応関係を決定することでした。総学習想起(TLR)記憶スコアの結果を最高値の前後で比較しました。DA 曝露。TLR の減少は、効果が一時的であるか持続的であると想定されるかどうか、および用量が 1 日の平均用量または食事あたりの平均用量として表されるかどうかに関係なく、DA 用量($p < 0.01$)に関連していました。ベンチマーク用量モデリングにより、一時的な影響を想定して 167 ng / kg-day および 2740ng / kg-meal、機能の回復が発生しないと想定して 196 ng / kg-day および 2980ng / kg-meal の BMDL10 値が特定されました。アサリ消費者のこの研究で観察された測定可能な記憶機能低下のこれらの DA 用量閾値は、現在の規制 DA 制限である 20 ppm(約 60 μ g / kg)を支える安全な急性用量をはるかに下回っています。

Google translation/ AERC Trial

2980 ng/kg-meal assuming no recovery of function occurs. These DA dose thresholds for a measurable memory function reduction observed in this study of clam consumers are well below the safe acute dose underpinning the current regulatory DA limit of 20 ppm (ca. 60 µg/kg).

Research article

[Prenatal developmental toxicity study of an alkaloid-free *Ageratum conyzoides* extract powder in rats by oral administration](#)

Silma Subah, Nathasha Bogoda, Róbert Glávits, Ruchitha Venkatesh, ... Kornélia Kolep-Csete

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104748

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>A prenatal developmental toxicological study was conducted to evaluate the safety of an alkaloid-free <i>Ageratum conyzoides</i> extract powder administration on pregnant female Wistar rats and on the development of the conceptus in accordance with OECD test guideline (no. 414). Pyrrolizidine alkaloids (PAs) naturally present in <i>A. conyzoides</i> have been shown to induce toxicity in past studies, particularly towards hepatic cells. Therefore our test item preparation of <i>A. conyzoides</i> extract (aerial part of the plant) consisted of the removal of PAs. There were no treatment related adverse effects found during maternal examinations (body weights,</p>	<p>妊娠中のメスのウィスターラットへのアルカロイドを含まないカッコウアザミ抽出物粉末投与の安全性と、OECD テストガイドライン(第 414 号)に従って受胎産物の発達を評価するために、出生前発生毒性試験が実施されました。A. conyzoides に自然に存在するピロリジンアルカロイド(PA)は、過去の研究で、特に肝細胞に対して毒性を誘発することが示されています。したがって、A. conyzoides 抽出物(植物の地上部分)のテスト項目の準備は、PA の除去で構成されていました。母体検査(体重、食物消費、妊娠および非妊娠雌ラットの数、内分泌評価、妊娠中の子宮重量、および黄体の数)、母体/胎児検査(着床数)中に、治療に関連する悪影響は見つかりませんでした。部位、着床前後の喪失(%)、死亡および生存胎児(%)、吸収部位)、または胎児検査(同腹児のサイズと体重、胎児の数、性別比率、または外部、内臓、および骨格の変動および <i>Ageratum conyzoides</i> の奇形)は、ピ</p>

Google translation/AETC Trial

food consumption, numbers of pregnant and non-pregnant female rats, endocrine evaluation, gravid uterine weights, and number of corpora lutea), maternal/fetal examinations (numbers of implantation sites, pre-and post-implantation loss (%), dead and live fetuses (%), resorption sites), or fetal examinations (litter size and weights, number of fetuses, sex ratio, or external, visceral, and skeletal variations and malformations) in the <i>Ageratum conyzoides</i> extract powder groups at doses of 500, 1000 and 2000 mg/kg bw/day compared to vehicle control group. The no observed adverse effect level (NOAEL) determined for both maternal and developmental toxicity was 2000 mg/kg bw/day, which was the highest dose tested.	ヒクル対照群と比較して、500、1000、および 2000 mg / kg 体重/日の用量で粉末群を抽出します。母体毒性と発生毒性の両方について測定された無毒性量 (NOAEL) は 2000 mg / kg 体重/日であり、これは試験された最高用量であった。
---	--

Research article

[Copper alloys' metal migration and bioaccessibility in saliva and gastric fluid](#)

Katrien Delbeke, Stijn Baken, Laia Perez Simbor, Patricio H. Rodriguez, ... Mik Gilles

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104754

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
The oral bioaccessibility of copper alloys and pure metals was assessed using <i>in vitro</i> methods with synthetic saliva and gastric fluid. The metal-specific migration rates from polished alloy surfaces are higher in gastric (pH 1.5) than in saliva fluid (pH 7.2). In both media, migrations are higher for lead	銅合金と純金属の経口バイオアクセシビリティは、合成唾液と胃液を用いた invitro 法を使用して評価されました。研磨された合金表面からの金属固有の移動速度は、唾液 (pH 7.2) よりも胃 (pH 1.5) の方が高くなります。どちらの媒体でも、鉛の方が他の金属よりも移行が多くなっています。胃液中で 2 時間後の、大量の銅合金のバイオアクセス可能な金属濃度は、わずかに <0.01% ~ 0.18% であり、銅合金の低い表面反

Google translation/AETC Trial

than for other metals. The bioaccessible metal concentrations in massive copper alloys, after 2 h in gastric fluid, was only <0.01%-0.18%, consistent with the low surface reactivity of copper alloys (defined as 1 mm spheres). The average metal-specific migrations of cobalt, copper, nickel and lead from most of the tested copper alloys in gastric media are comparable to the ones from their pure metals. The data further show that the bioaccessibility of metals in massive copper alloys primarily depends on the bioelution medium, the exposed surface area and the composition of the alloy. The tested copper alloys show only limited evidence for influence of alloy surface microstructure. This is contrary to findings for other alloys such as stainless steel. Additional investigations on other copper alloys could allow to further refine these conclusions. These findings are useful for establishing the hazard and risk profile of copper alloys following oral exposure.	応性(1mm 球として定義)と一致しています。胃の媒体でテストされた銅合金のほとんどからのコバルト、銅、ニッケル、および鉛の平均的な金属固有の移動は、それらの純金属からの移動に匹敵します。データはさらに、大規模な銅合金中の金属のバイオアクセシビリティは、主に生体溶出媒体、露出表面積、および合金の組成に依存することを示しています。テストされた銅合金は、合金表面の微細構造の影響について限られた証拠しか示していません。これは、ステンレス鋼などの他の合金の結果とは反対です。他の銅合金に関する追加の調査により、これらの結論をさらに洗練することができます。これらの調査結果は、経口暴露後の銅合金の危険性とリスクプロファイルを確立するのに役立ちます。
---	---

Research article

[Nonclinical safety assessment of epigenetic modulatory drugs: Current status and industry perspective](#)

Vincent L. Reynolds, Paul Butler, Matthew M. Abernathy, Laura Aschenbrenner, ...
Timothy K. Hart

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104746

[Purchase PDF](#)

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

Google translation/AETC Trial

<p>Pharmaceutic products designed to perturb the function of epigenetic modulators have been approved by regulatory authorities for treatment of advanced cancer. While the predominant effort in epigenetic drug development continues to be in oncology, non-oncology indications are also garnering interest. A survey of pharmaceutical companies was conducted to assess the interest and concerns for developing small molecule direct epigenetic effectors (EEs) as medicines. Survey themes addressed (1) general levels of interest and activity with EEs as therapeutic agents, (2) potential safety concerns, and (3) possible future efforts to develop targeted strategies for nonclinical safety assessment of EEs. Thirteen companies contributed data to the survey. Overall, the survey data indicate the consensus opinion that existing ICH guidelines are effective and appropriate for nonclinical safety assessment activities with EEs. Attention in the framework of study design should, on a case by case basis, be considered for delayed or latent toxicities, carcinogenicity, reproductive toxicity, and the theoretical potential for transgenerational effects. While current guidelines have been appropriate for the nonclinical safety assessments of epigenetic targets, broader experience with a wide range of epigenetic targets will provide information to assess the</p>	<p>エピジェネティックモジュレーター機能を混乱させるように設計された医薬品は、進行がんの治療のために規制当局によって承認されています。エピジェネティック医薬品開発における主な取り組みは引き続き腫瘍学にありますが、非腫瘍学の適応症も関心を集めています。製薬会社の調査は、医薬品としての小分子直接エピジェネティックエフェクター(EE)の開発に対する関心と懸念を評価するために実施されました。調査のテーマは、(1)EEを治療薬とする一般的な関心と活動、(2)潜在的な安全性の懸念、および(3)EEの非臨床的安全性評価のための的を絞った戦略を開発するための将来の取り組みの可能性に取り組んだ。13社が調査にデータを提供しました。全体として、調査データは、既存のICHガイドラインがEEによる非臨床的安全性評価活動に効果的かつ適切であるというコンセンサス意見を示しています。研究デザインの枠組みにおける注意は、ケースバイケースで、遅延または潜伏毒性、発がん性、生殖毒性、および世代間影響の理論的可能性について考慮されるべきである。現在のガイドラインはエピジェネティックターゲットの非臨床的安全性評価に適切でしたが、幅広いエピジェネティックターゲットでの幅広い経験は、EE薬の新規または改訂されたリスク評価戦略の潜在的な必要性を評価するための情報を提供します。</p>
--	---

Google translation/AETC Trial

potential need for new or revised risk assessment strategies for EE drugs.	
--	--

Research article

[Application of the dermal sensitization threshold concept to chemicals classified as high potency category for skin sensitization assessment of ingredients for consumer products](#)

Taku Nishijo, Anne Marie Api, G. Frank Gerberick, Masaaki Miyazawa, ... Hitoshi Sakaguchi

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104732

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Skin sensitization evaluation is a key part of the safety assessment of ingredients in consumer products, which may have skin sensitizing potential. The dermal sensitization threshold (DST) concept, which is based on the concept of the thresholds of toxicological concern, has been proposed for the risk assessment of chemicals to which skin exposure is very low level. There is negligible risk of skin sensitization if a skin exposure level for the substance of interest was below the reactive DST which would protect against 95% of protein-reactive chemicals. For the remaining 5%, the substance with the defined knowledge of chemical structure (i.e., High Potency Category (HPC) rules) needs to be excluded from the application. However, the DST value for HPC chemicals has not yet been proposed. In this study, we calculated the	皮膚感作性評価は、皮膚感作性の可能性がある消費者製品の成分の安全性評価の重要な部分です。毒性学的懸念の閾値の概念に基づく皮膚感作閾値 (DST) の概念は、皮膚暴露が非常に低いレベルの化学物質のリスク評価のために提案されています。対象物質の皮膚暴露レベルが、タンパク質反応性化学物質の 95% から保護する反応性 DST を下回った場合、皮膚感作のリスクはごくわずかです。残りの 5% については、化学構造の定義された知識 (つまり、高力価カテゴリー (HPC) ルール) を持つ物質をアプリケーションから除外する必要があります。ただし、HPC 化学物質の DST 値はまだ提案されていません。この研究では、皮膚感作性データの分布から 95 パーセント確率推定値を計算し、1.5 μ g/ cm ² の HPC 化学物質の新しい DST (HPC DST) を導き出しました。この値は、最悪のシナリオとして、未確認の化合物が強力な皮膚感作物質である可能性があることを考慮して、成分中の未確認の物質に対する有用なデフォルトのアプローチを示しています。最後に、以前に公開された DST とともに HPCDST を組み込んだ新しいリスク評価ワークフローを開発しました。

Google translation/AETC Trial

95th percentile probabilities estimate from distributions of skin sensitization potency data and derived a novel DST for HPC chemicals (HPC DST) of 1.5 µg/cm ² . This value presents a useful default approach for unidentified substances in ingredients considering, as a worst-case scenario, that the unidentified compound may be a potent skin sensitizer. Finally, we developed a novel risk assessment workflow incorporating the HPC DST along with the previously published DSTs.	
---	--

Research article

[Can we define a level of protection for allergic consumers that everyone can accept?](#)

Charlotte B. Madsen, Myrthe W. van den Dungen, Stella Cochrane, Geert F. Houben, ... René W.R. Crevel

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104751

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Substantial progress has been made in characterising the risk associated with exposure to allergens in food. However, absence of agreement on what risk is tolerable has made it difficult to set quantitative limits to manage that risk and protect allergic consumers effectively. This paper reviews scientific progress in the area and the diverse status of allergen management approaches and lack of common standards across different jurisdictions,	食品中のアレルゲンへの曝露に関連するリスクの特徴づけにおいて、実質的な進歩が見られました。しかし、どのリスクが許容できるかについての合意がないため、そのリスクを管理し、アレルギーのある消費者を効果的に保護するための定量的な制限を設定することは困難でした。このペーパーでは、この分野の科学的進歩と、アレルゲン管理アプローチの多様な状況、および EU 内を含むさまざまな管轄区域にわたる共通の基準の欠如について概説します。この規制の欠如は、アレルギーのある消費者が予防的アレルゲン表示を混乱させ、それに頼ることができない理由を主に説明しています。幅広い食品安全ハザードの定

Google translation/AETC Trial

including within the EU. This lack of regulation largely explains why allergic consumers find Precautionary Allergen Labelling confusing and cannot rely on it. We reviewed approaches to setting quantitative limits for a broad range of food safety hazards to identify the reasoning leading to their adoption. This revealed a diversity of approaches from pragmatic to risk-based, but we could not find clear evidence of the process leading to the decision on risk acceptability. We propose a framework built around the criteria suggested by Murphy and Gardoni (2008) for approaches to defining tolerable risks. Applying these criteria to food allergy, we concluded that sufficient knowledge exists to implement the framework, including sufficient expertise across the whole range of stakeholders to allow opinions to be heard and respected, and a consensus to be achieved.	量的制限を設定するアプローチをレビューし、それらの採用につながる理由を特定しました。これにより、実用的なアプローチからリスクベースのアプローチまでの多様なアプローチが明らかになりましたが、リスクの受容性に関する決定につながるプロセスの明確な証拠を見つけることができませんでした。許容可能なリスクを定義するためのアプローチについて、Murphy and Gardoni(2008)によって提案された基準に基づいて構築されたフレームワークを提案します。これらの基準を食物アレルギーに適用すると、意見を聞いて尊重するためのすべての利害関係者にわたる十分な専門知識やコンセンサスの達成など、フレームワークを実装するための十分な知識が存在すると結論付けました。
--	---

Research article

[Selecting a minimal set of androgen receptor assays for screening chemicals](#)

Richard Judson, Keith Houck, Katie Paul Friedman, Jason Brown, ... Nicole Kleinstreuer

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104764

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Screening certain environmental chemicals for their ability to interact with endocrine targets, including the	アンドロゲン受容体(AR)を含む内分泌標的と相互作用する能力について特定の環境化学物質をスクリーニングすることは、重要な世界的な関心事です。以

Google translation/AETC Trial

<p>androgen receptor (AR), is an important global concern. We previously developed a model using a battery of eleven <i>in vitro</i> AR assays to predict <i>in vivo</i> AR activity. Here we describe a revised mathematical modeling approach that also incorporates data from newly available assays and demonstrate that subsets of assays can provide close to the same level of predictivity. These subset models are evaluated against the full model using 1820 chemicals, as well as <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> reference chemicals from the literature. Agonist batteries of as few as six assays and antagonist batteries of as few as five assays can yield balanced accuracies of 95% or better relative to the full model. Balanced accuracy for predicting reference chemicals is 100%. An approach is outlined for researchers to develop their own subset batteries to accurately detect AR activity using assays that map to the pathway of key molecular and cellular events involved in chemical-mediated AR activation and transcriptional activity. This work indicates <i>in vitro</i> bioactivity and <i>in silico</i> predictions that map to the AR pathway could be used in an integrated approach to testing and assessment for identifying chemicals that interact directly with the mammalian AR.</p>	<p>前、11 個の <i>in vitro</i> AR アッセイのバッテリーを使用して、<i>in vivo</i> AR アクティビティを予測するモデルを開発しました。ここでは、新しく利用可能なアッセイからのデータも組み込んだ改訂された数学的モデリングアプローチについて説明し、アッセイのサブセットがほぼ同じレベルの予測性を提供できることを示します。これらのサブセットモデルは、1820 の化学物質、および文献からの <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> の参照化学物質を使用して完全なモデルに対して評価されます。わずか 6 アッセイのアゴニストバッテリーとわずか 5 アッセイのアンタゴニストバッテリーは、完全なモデルと比較して 95% 以上のバランスの取れた精度をもたらすことができます。参照化学物質を予測するためのバランスの取れた精度は 100% です。研究者が独自のサブセットバッテリーを開発して、化学物質を介した AR の活性化と転写活性に関与する主要な分子および細胞イベントの経路にマッピングするアッセイを使用して AR 活性を正確に検出するアプローチの概要を説明します。この作業は、AR 経路にマッピングされる <i>in vitro</i> 生物活性とインシリコ予測が、哺乳類 AR と直接相互作用する化学物質を特定するためのテストと評価への統合アプローチで使用できることを示しています。</p>
---	---

Research article

[Evaluation of chronic toxicity of cyclocreatine, a creatine analog, in Sprague](#)

Google translation/ AETC Trial

[Dawley rat after oral gavage administration for up to 26 weeks](#)

Vijay Pralhad Kale, Jeffery Wallery, Joseph Novak, Seth Gibbs, ... Pramod S. Terse

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104750

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>Cyclocreatine (LUM-001), a creatine analog, was evaluated for its nonclinical toxicity in Sprague Dawley (SD) rats. Deionized water as a vehicle control article or cyclocreatine was administered by oral gavage twice daily (approximately 12 ± 1 h apart) at 30, 100 and 300 mg/kg/dose levels in rats up to 26 weeks followed by a 28-day recovery period. Due to an increased incidence of seizures, the 600 mg/kg/day dose group males were dosed only for 16-weeks followed by a 14-week recovery period. Thirteen males and four females from 600 mg/kg/day dose group were sacrificed at interim on Day 113 to study plausible brain lesions and not due to moribundity. There was a dose dependent increase in the number of seizure incidences in ≥ 60 mg/kg/day males and 600 mg/kg/day females. Microscopically, higher incidences of vacuoles in the brain at 600 mg/kg/day in both sexes, thyroid follicular atrophy and follicular cell hypertrophy at ≥ 200 mg/kg/day in males and 600 mg/kg/day in females, and seminiferous tubular degeneration and/or interstitial edema in testes at ≥ 200 mg/kg/day were observed. Mean</p>	<p>クレアチン類似体であるシクロクレアチン(LUM-001)は、Sprague Dawley (SD)ラットにおける非臨床毒性について評価されました。ビヒクル対照品としての脱イオン水またはシクロクレアチンを、ラットに 30、100 および 300mg / kg / 用量レベルで 1 日 2 回(約 12 ± 1 時間間隔で)強制経口投与し、26 週間まで投与し、その後 28 日間の回復期間を設けた。発作の発生率が増加したため、600 mg / kg / 日投与群の雄は 16 週間のみ投与され、その後 14 週間の回復期間が続きました。600mg / kg / 日投与群の雄 13 匹と雌 4 匹を、瀕死によるものではなく、もっともらしい脳病変を研究するために、113 日目に暫定的に犠牲にした。60mg / kg / 日以上雄と 600mg / kg / 日の雌で発作の発生数が用量依存的に増加した。顕微鏡的には、両性で 600 mg / kg / 日で脳の空胞の発生率が高く、男性で 200 mg / kg / 日以上、女性で 600 mg / kg / 日以上甲状腺濾胞萎縮および濾胞細胞肥大、および半腎尿管 200mg / kg / 日以上精巣で変性および/または間質性浮腫が観察された。シクロクレアチンの平均血漿半減期は 3.5~6.5 時間でした。結論として、Sprague Dawley ラットへの強制経口投与によるシクロクレアチンの慢性投与は、脳、精巣、甲状腺に発作と顕微鏡的病変を誘発した。この研究の結果に基づいて、600mg / kg / 日の最高試験用量(平均 $C_{max}151.5\mu\text{g}/\text{mL}$; $1970\text{h}^*\mu\text{g}/\text{mL}$ の AUC_{0-24})が SD ラットの最大耐量(MTD)と見なされました。</p>

Google translation/AETC Trial

plasma half-life of cyclocreatine was between 3.5 and 6.5 h. In conclusion, chronic administration of cyclocreatine by oral gavage in Sprague Dawley rats induced the seizures and microscopic lesions in the brain, testes and thyroid. Based on the results of this study the highest tested dose of 600 mg/kg/day (mean C_{max} of 151.5 $\mu\text{g/mL}$; AUC_{0-24} of 1970 $\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$) was considered the maximum tolerated dose (MTD) in SD rats.

Research article

[Read-across can increase confidence in the Next Generation Risk Assessment for skin sensitisation: A case study with resorcinol](#)

Françoise Gautier, Fleur Tourneix, Hind Assaf Vandecasteele, Erwin van Vliet, ...
Nathalie Alépée

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104755

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Historically skin sensitisation risk assessment for cosmetic ingredients was based on animal models, however regulatory demands have led to Next Generation Risk Assessment (NGRA), using data from New Approach Methodologies (NAM) and Defined Approaches (DA). This case study was meant to investigate if the use of resorcinol at 0.2% in a face cream was safe and a maximum use concentration could be defined. The NAM data and DA predictions could not provide sufficient	歴史的に、化粧品成分の皮膚感作リスク評価は動物モデルに基づいていましたが、規制上の要求により、新しいアプローチ方法論(NAM)と定義済みアプローチ(DA)のデータを使用した次世代リスク評価(NGRA)が生まれました。このケーススタディは、フェイスクリームに0.2%のレゾルシノールを使用しても安全であり、最大使用濃度を定義できるかどうかを調査することを目的としています。NAM データと DA 予測は、出発点(POD)を決定するのに十分な信頼性を提供できませんでした。したがって、信頼水準を高めるために、リードアクロスの適用が検討されました。「作用機序」と「化学的構造的特徴」を使用したさまざまなツールとデータベースでの類似体検索により、

Google translation/ AETC Trial

confidence to determine a point of departure (POD). Therefore, the application of read-across was explored to increase the level of confidence. Analogue searches in various tools and databases using “mode of action” and “chemical structural features” retrieved 535 analogues. After refinement by excluding analogues without a defined structure, similar reactivity profile and skin sensitisation data, 39 analogues remained. A final selection was made based on three approaches: expert judgment, chemical similarity or Local Lymph Node Assay data (LLNA). All read-across approaches supported a moderate potency. A POD derived from the LLNA EC3 of 3.6% was determined leading to a favourable NGRA conclusion and a maximum use concentration of 0.36%. This was supported by a traditional risk assessment based on the available animal data for resorcinol.	535 の類似体が検索されました。定義された構造、同様の反応性プロファイル、および皮膚感作データの無い類似体を除外することによって改良した後、39 の類似体が残った。最終的な選択は、専門家の判断、化学的類似性、または局所リンパ節アッセイデータ (LLNA) の 3 つのアプローチに基づいて行われました。すべてのリードアクロスアプローチは、中程度の効力をサポートしていました。3.6%の LLNA EC3 に由来する POD が決定され、良好な NGRA 結論と 0.36%の最大使用濃度が得られました。これは、レゾルシノールの入手可能な動物データに基づく従来のリスク評価によって裏付けられました。
--	---

Research article

[Development of peptide therapeutics: A nonclinical safety assessment perspective](#)

Mayur S. Mitra, Steven DeMarco, Brad Holub, Lakshmanan Thiruneelakantapillai, Evan A. Thackaberry

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104766

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Novel peptide drugs continue to gain interest as effective modalities against	新規ペプチド薬は、以前はドラッグできなかった標的に対する効果的なモダリティとして関心を集め続けて

Google translation/AETC Trial

previously undruggable targets. As with any other technology, development and safety assessment of peptides presents with various complex challenges. Additionally, there is a lack of specific regulatory guidance for peptide development, with the industry relying mainly on associating existing small molecule [ICH M3(R2)] and biologic [ICH S6(R1)] guidance. To gain insights into regulatory requirements for therapeutic peptides, we developed a dataset of peptides approved in the United States from 1998 through 2019 for which the summary basis of approval (SBA) packages are publicly available. The dataset comprises a total of 47 peptides (22 chemically synthesized, 6 semi-synthetic, 18 recombinant, and 1 natural). This article summarizes our learnings from the dataset in regards to the development paradigm, guidances followed, strategies for selection of toxicology species; requirements and/or value of genotoxicity and immunogenicity assessment; impurity, metabolite, and safety pharmacology assessment; and safety assessment of peptides containing non-proteogenic amino acids. In the context of the learnings from the dataset, the authors provide their recommendations for improvement of strategies to develop peptide drugs.

います。他の技術と同様に、ペプチドの開発と安全性評価にはさまざまな複雑な課題があります。さらに、ペプチド開発のための特定の規制ガイダンスが不足しており、業界は主に既存の小分子[ICH M3(R2)]と生物学的[ICH S6(R1)]ガイダンスの関連付けに依存しています。治療用ペプチドの規制要件に関する洞察を得るために、1998年から2019年にかけて米国で承認されたペプチドのデータセットを開発しました。このデータセットについては、承認の概要(SBA)パッケージが公開されています。データセットは、合計47個のペプチド(化学合成22個、半合成6個、組換え18個、天然1個)で構成されています。この記事では、開発パラダイム、従うガイダンス、毒物学種の選択戦略に関するデータセットからの学習を要約します。遺伝毒性および免疫原性評価の要件および/または価値;不純物、代謝物、および安全性薬理学の評価。非タンパク新生アミノ酸を含むペプチドの安全性評価。データセットからの学習のコンテキストで、著者はペプチド薬を開発するための戦略の改善のための彼らの推奨事項を提供します。

Google translation/ AETC Trial

Research article

[Effects of an ethanolic extract and fractions from *Piper glabratum* \(Piperaceae\) leaves on pain and inflammation](#)

Maicon M. Leitão, Joyce A.S. Radai, Idalina C. Ferrari, Fábio J. Negrão, ... Candida A.L. Kassuya

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104762

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>In the state of Mato Grosso do Sul, Brazil, <i>Piper glabratum</i> leaves are used as a popular medicine for pain and inflammation. We performed a phytochemical analysis and evaluated the effects of ethanolic extract (EEPG) obtained from leaves of <i>P. glabratum</i> on toxicity as well as the effects of application of the hexanic fraction (HXPG) and the hydroalcoholic fraction (HAPG) obtained from the EEPG on inflammatory parameters and pain in mice. <i>Swiss</i> mice were treated with EEPG (30–300 mg/kg body weight (b.w.)), HXPG (19.5 mg/kg b.w.) or HAPG (83.37 mg/kg b.w.) and then subjected to carrageenan-induced pleurisy and paw oedema tests, the spontaneous pain, and zymosan-induced intra-articular inflammation. <i>Wistar</i> rats were treated with EEPG to assess acute toxicity. Phytochemical analysis of the fractions demonstrated the presence of phytol and mixture of stigmasteryl and β-sitosterol in the fractions. In the acute toxicity test, LD50 above 2000 mg/kg b.w. was</p>	<p>ブラジルのマトグロッソドスル州では、Piper glabratum の葉が痛みや炎症の人気のある薬として使用されています。植物化学的分析を行い、P. glabratum の葉から得られたエタノール抽出物 (EEPG) の毒性への影響、および EEPG から得られたヘキサン画分 (HXPG) と水アルコール画分 (HAPG) の適用の影響を評価しました。マウスの炎症パラメータと痛み。スイスのマウスを EEPG (30～300 mg / kg 体重 (体重))、HXPG (19.5 mg / kg 体重)、または HAPG (83.37 mg / kg 体重) で治療し、カラギーナン誘発性胸膜炎および足浮腫試験を行った。自然発生的な痛み、およびゼイモサン誘発性の関節内炎症。Wistar ラットを EEPG で処理して、急性毒性を評価しました。画分の植物化学的分析は、画分中のフィトールおよびスチグマステロールと β-シトステロールの混合物の存在を示した。急性毒性試験では、LD50 が 2000 mg / kg b.w. を超える。観察されました。治療は、浮腫、風邪および機械的痛覚過敏、白血球遊走およびタンパク質浸出を減少させた。本研究では、EEPG および画分の抗痛覚過敏および抗炎症特性が実証されました。EEPG および HXPG からのこれらの結果は、少なくとも部分的には、フィトール、スチグマステロール、および β-シトステロールによる炎症性メディエーターの調節に関連している可能性があります。</p>

Google translation/ AETC Trial

observed. The treatments reduced oedema, cold and mechanical hyperalgesia, leukocyte migration and protein exudation. The antihyperalgesic and anti-inflammatory properties of EEPG and fractions were demonstrated in the present study. These results from EEPG and HXPG may be related, at least in part, to modulation of the inflammatory mediators by phytol, stigmasterol and β -sitosterol.	
---	--

Research article

[Weight of evidence and human relevance evaluation of the benfluralin mode of action in rodents \(Part I\): Liver carcinogenesis](#)

Christian Strupp, Nicolas Quesnot, Lysiane Richert, Joanna Moore, ... Pramila Singh

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104758

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Benfluralin, an herbicide of the dinitroaniline class used in weed control, was first registered in the United States in 1970. Increased incidence of liver tumors was observed in the 2 year dietary carcinogenicity studies. A review of the toxicology database provides evidence that the mode of action (MOA) of benfluralin responsible for hepatocellular adenoma and carcinoma in rodents depends on activation of the constitutive androstane (CAR)/pregnane X (PXR) receptors, that triggers enzyme induction and altered gene expression leading to hepatocyte proliferation. After	雑草防除に使用されるジニトロアニリンクラスの除草剤であるベンフルラリンは、1970年に米国で最初に登録されました。2年間の食餌性発癌性研究で肝腫瘍の発生率の増加が観察されました。毒物学データベースのレビューは、げっ歯類の肝細胞腺腫および癌腫の原因となるベンフルラリンの作用機序(MOA)が、酵素誘導および変化を引き起こす構成的アンドロスタン(CAR)/プレグナンX(PXR)受容体の活性化に依存するという証拠を提供します肝細胞増殖につながる遺伝子発現。高用量レベルでの長期暴露後、肝病巣および肝腫瘍の変化が観察されます。この肝発癌性MOAは、フェノバルビタールなどの他のCAR/PXR活性化化学物質への長期の食餌曝露後のげっ歯類で報告されており、ヒトとげっ歯類の反応の違いにより、一般にヒトとは無関係であると考えられています

Google translation/AETC Trial

prolonged exposures at high dose levels, altered hepatic foci and liver tumors are observed. This hepatocarcinogenic MOA has been described in rodents following long-term dietary exposures to other CAR/PXR activator chemicals, such as phenobarbital, and is generally considered as non-relevant in humans due to differences between human and rodent responses. We analyzed the existing and newly acquired toxicology data to establish that the hepatocarcinogenic MOA of benfluralin in rodents includes the same key events previously described in the rodent MOA of phenobarbital. A weight of evidence approach was taken to establish temporal and dose-related concordance of the causal key events supporting the conclusion that rodent liver carcinogenicity of benfluralin is unlikely to be relevant for human cancer risk.	す。既存および新たに取得した毒物学データを分析して、げっ歯類におけるベンフルラリンの肝発癌性 MOA に、フェノバルビタールのげっ歯類 MOA で以前に記載されたものと同じ重要なイベントが含まれることを確認しました。ベンフルラリンのげっ歯類の肝臓発がん性がヒトのがんリスクに関連する可能性は低いという結論を裏付ける、原因となる重要な事象の時間的および用量関連の一致を確立するために、証拠の重みアプローチが採用されました。
--	--

Research article

[Weight of Evidence and Human Relevance Evaluation of the Benfluralin Mode of Action in Rats \(Part II\): Thyroid carcinogenesis](#)

Christian Strupp, Nicolas Quesnot, Céline Weber-Parmentier, Lysiane Richert, ... Pramila Singh

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104736

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Benfluralin is an herbicide of the dinitroaniline class used to control grasses and weeds. In a 2 year dietary	ベンフルラリンは、草や雑草を防除するために使用されるジニトロアニリンクラスの除草剤です。ラットでの2年間の食餌試験では、ベンフルラリンは高濃度

Google translation/ AETC Trial

<p>study in rats, benfluralin increased incidences of thyroid follicular adenoma and carcinoma at high dietary concentrations (≥ 2500 ppm). The benfluralin toxicology database suggests the mode of action (MOA) is initiated by induction of liver metabolizing enzymes, particularly thyroid hormone specific UGTs, a major pathway for T4 clearance in rats. As reported with phenobarbital, this effect triggers negative feedback regulation, increasing thyroid stimulating hormone (TSH) release into circulating blood. When sustained over time, this leads to thyroid changes such as follicular hypertrophy, hyperplasia and thyroid follicular tumors with chronic exposures. The described MOA was previously established in rat studies with various chemical activators of xenobiotic receptors in the liver. It is generally considered as non-relevant in humans, due to differences between humans and rats in T4 turnover and susceptibility to this carcinogenic MOA. A structured methodology based on the IPCS/MOA/Human Relevance framework was used in the evaluation of available benfluralin data, and the conclusion was determined that the carcinogenic potential of benfluralin in the thyroid is not relevant in humans.</p>	<p>(2500ppm 以上)で甲状腺濾胞腺腫および癌腫の発生率を増加させた。ベンフルラリン毒物学データベースは、作用機序(MOA)が、肝臓代謝酵素、特にラットの T4 クリアランスの主要経路である甲状腺ホルモン特異的 UGT の誘導によって開始されることを示唆しています。フェノバルビタールで報告されているように、この効果は負のフィードバック調節を引き起こし、循環血液への甲状腺刺激ホルモン(TSH)の放出を増加させます。長期間持続すると、これは、濾胞性肥大、過形成、慢性的な曝露を伴う甲状腺濾胞腫瘍などの甲状腺の変化につながります。記載されている MOA は、肝臓の生体異物受容体のさまざまな化学活性化因子を用いたラット研究で以前に確立されました。T4 代謝回転とこの発がん性 MOA に対する感受性の違いにより、ヒトとラットの違いにより、一般的にヒトとは無関係であると考えられています。入手可能なベンフルラリンデータの評価には、IPCS / MOA / Human Relevance フレームワークに基づく構造化された方法論が使用され、甲状腺におけるベンフルラリンの発がん性はヒトには関連しないという結論が出されました。</p>
--	--

Research article

[Four-week repeated dose oral toxicity study of KDS2010, a novel selective](#)

Google translation/ AETC Trial

[monoamine oxidase B inhibitor, in Sprague Dawley rats](#)

Kyung-Tai Kim, Da-Hee Kim, Bo-Kyung Kim, Ji-Seok Han, ... Su-Cheol Han

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104733

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Repeated dose oral toxicity and toxicokinetic of KDS2010, a new drug for Parkinson's disease, was investigated after 4-week repeated oral administration at 30, 50, 75, or 100 mg/kg/day in rats. Body weight and body weight gain decreased in rats of both sexes in the 75 and 100 mg/kg groups, and food consumption was reduced in male rats of the 75 and 100 mg/kg male groups. Histological alterations were observed in the kidney (urothelial hyperplasia, inflammatory cell infiltration in the renal pelvis, tubular vacuolation/degeneration, basophilic tubules, and hyaline droplets in the proximal tubules) of the 75 and 100 mg/kg male groups and the 50 and 100 mg/kg female groups. The 75 and 100 mg/kg male groups showed adverse effect in the testes (degeneration/exfoliation of germ cells, seminiferous tubules atrophy) and epididymis (cellular debris, oligospermia). These changes were partially recovered after a 2-week recovery period. However, basophilic tubules and hyaline droplets in the proximal tubules in the kidney and germ	パーキンソン病の新薬であるKDS2010の反復投与経口毒性およびトキシコキネティクスを、ラットに30、50、75、または100 mg / kg / 日で4週間反復経口投与した後に調査しました。75および100mg / kg群の雌雄のラットで体重および体重増加が減少し、75および100 mg / kg雄群の雄ラットで摂餌量が減少した。75および100mg / kgの雄群および50および100の腎臓で組織学的変化(尿路上皮過形成、腎盂における炎症性細胞浸潤、尿管管空胞形成/変性、好塩基性尿管管、および近位尿管管における硝子滴)が観察された。mg / kgの女性グループ。75および100mg / kgの雄群は、精巣(生殖細胞の変性/剥離、精細管の萎縮)および精巣上体(細胞破片、乏精子症)に悪影響を示した。これらの変更は、2週間の回復期間後に部分的に回復しました。しかし、腎臓の近位尿管管の好塩基性尿管管と硝子滴、および精巣の生殖細胞の変性/剥離は回復しなかった。トキシコキネティクス研究では、KDS2010への全身曝露は、用量依存的に男女ともに比例して増加しました。さらに、4週間の反復投与により、1日目と比較して、両性の全身曝露の傾向が増加しました。結論として、KDS2010は、無毒性量50および精巣を標的とすることが示されました。男性と女性でそれぞれ30mg / kg / 日。

Google translation/ AETC Trial

cell degeneration/exfoliation in the testis were not recovered. In toxicokinetics study, systemic exposure to KDS2010 increased proportionally in both sexes by in a dose -dependent manner. In addition, repeated administration for 4 weeks led to increased tendency of systemic exposure in both sexes compared with that in Day 1. In conclusion, KDS2010 was shown to target the kidney and testis with a no-observed-adverse-effect level of 50 and 30 mg/kg/day for males and females, respectively.	
--	--

Research article

[A 26-week toxicological study of Xuezhikang \(XZK\), red yeast rice extract, in Beagle dogs with a 4-week recovery period](#)

Chunmei Li, Chunyu Su, Yu Wang, Yonglin Gao, ... Fenghua Fu

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104781

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Xuezhikang (XZK) is an extract derived from red yeast rice that is commonly used to treat cardiovascular conditions as a traditional Chinese medicine, both within China and globally. Genotoxicity, acute toxicity, and a 26-week toxicity study in rat have been reported in our previous publication. The present study was designed to assess the long-term safety of XZK when administered orally to dogs. Dogs were treated with encapsulated XZK at a maximum dose of	Xuezhikang (XZK) は、中国国内および世界の両方で、心血管疾患を伝統的な漢方薬として治療するために一般的に使用されている紅酵母米由来の抽出物です。ラットにおける遺伝毒性、急性毒性、および 26 週間の毒性試験は、以前の出版物で報告されています。本研究は、犬に経口投与した場合の XZK の長期的な安全性を評価するために設計されました。この 26 週間の経口毒性試験では、犬を最大用量 2000 mg / kg のカプセル化 XZK で治療し、続いて 1000 mg / kg および 500mg / kg (n = 6 /性別/グループ) で治療しました。対照動物には空のカプセルを与えた。次に、体重、体温、食物摂取、眼科および心電図検

Google translation/ AETC Trial

<p>2000 mg/kg followed by 1000 mg/kg and 500 mg/kg (n = 6/sex/group) for this 26-week oral toxicity study. Control animals were given an empty capsule. Treated animals were then monitored through measurements of body weight, body temperature, food intake, ophthalmic and electrocardiogram examinations, general clinical observations, mortality rates, and clinical and anatomic pathological findings. Additionally, blood samples were collected and used to conduct hematological and biochemical analysis. Several abnormalities were found in all groups including: fecal abnormalities (including mucoid, poorly formed, or liquid feces). Moreover, reduced CHOL and TRIG values were seen in all XZK groups ($p < 0.05$), increased WBC and NEUT levels in 500 mg/kg group (males only, $p < 0.05$), and elevated AST, ALT, and ALP activities in 2000 mg/kg group ($p < 0.05$). These changes were resolved in the recovery period. The results indicated that XZK may temporarily impact the liver enzyme levels, but were not considered adverse effects. These findings yielded a NOAEL for XZK in dogs of 2000 mg/kg.</p>	<p>査、一般的な臨床観察、死亡率、ならびに臨床的および解剖学的病理学的所見の測定を通じて、治療された動物をモニターした。さらに、血液サンプルが収集され、血液学的および生化学的分析を行うために使用されました。糞便の異常(ムコイド、形成不良、または液体の糞便を含む)を含むすべてのグループでいくつかの異常が見つかりました。さらに、すべての XZK グループで CHOL および TRIG 値の低下が見られ($p < 0.05$)、500 mg / kg グループで WBC および NEUT レベルが上昇し(男性のみ、$p < 0.05$)、2000 年に AST、ALT、および ALP 活性が上昇しました。mg / kg 群($p < 0.05$)。これらの変更は、復旧期間中に解決されました。結果は、XZK が一時的に肝酵素レベルに影響を与える可能性があることを示しましたが、悪影響とは見なされませんでした。これらの発見により、2000mg / kg の犬における XZK の NOAEL が得られました。</p>
--	---

Research article

[Safety testing of adult novelties using *in vitro* methods](#)

L. Svobodova, M. Dvorakova, M. Rucki, K. Kejlova, ... T. Heinonen

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104780

Google translation/AETC Trial

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>Despite widespread and prolonged use of adult novelties, their health safety is not regularly tested or legally regulated. In the EU, adult novelties are subjected to the General Product Safety Directive, placing the burden of proof regarding safe products onto the manufacturers. The aim of our pilot study was to expand knowledge on potential application of in vitro methods for hazard prediction of extracts from final products. We subjected extracts of 20 adult novelties, purchased on the Czech market to toxicological tests including NRU cytotoxicity assay, sensitization tests DPRA and LuSens and the YES/YAS endocrine assay. Four samples produced cytotoxicity. Sensitization potential was recorded by DPRA (three samples) while the LuSens reported ten samples. Regarding endocrine disruption, three samples produced antiestrogen and antiandrogen effects. Six samples exhibited androgenic potential and one sample showed estrogenic potential. Positive results with possible health effects were recorded repeatedly for samples made of ABS, PVC and latex. The study has confirmed promising usefulness of our test methods combination with regard to safety testing of this type of consumer products. The results should be evaluated with care,</p>	<p>成人向けノベルティは広く長期間使用されていますが、健康上の安全性は定期的にテストされておらず、法的に規制されていません。EU では、成人向けノベルティは一般製品安全指令の対象となり、安全な製品に関する立証責任は製造業者に課せられます。私たちのパイロット研究の目的は、最終製品からの抽出物の危険性予測のための invitro 法の潜在的な応用に関する知識を拡大することでした。チェコ市場で購入した 20 の成人ノベルティの抽出物を、NRU 細胞毒性アッセイ、感作テスト DPRA および LuSens、YES / YAS 内分泌アッセイなどの毒性試験にかけました。4 つのサンプルが細胞毒性を生じた。感作の可能性は DPRA (3 サンプル) によって記録され、LuSens は 10 サンプルを報告しました。内分泌かく乱に関しては、3 つのサンプルが抗エストロゲン作用と抗アンドロゲン作用をもたらしました。6 つのサンプルはアンドロゲンの可能性を示し、1 つのサンプルはエストロゲンの可能性を示しました。ABS、PVC、ラテックスで作られたサンプルについて、健康への影響の可能性のある肯定的な結果が繰り返し記録されました。この研究により、このタイプの消費者製品の安全性試験に関して、当社の試験方法の組み合わせの有望な有用性が確認されました。結果は慎重に評価する必要がありますが、データは混合毒性学の限られた知識に付加価値をもたらし、さらなる試験の指標となります。</p>

Google translation/AETC Trial

however, the data bring added-value to the limited knowledge of mixture toxicology and are indicative for further testing.

Research article

[DP-202216-6 maize does not adversely affect rats in a 90-day feeding study](#)

Anne B. Carlson, Pushkor Mukerji, Carey A. Mathesius, Emily Huang, ... Jason M. Roper

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104779

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Maize plants containing event DP-202216-6 (DP202216), which confers herbicide tolerance through expression of phosphinothricin acetyltransferase and enhanced grain yield potential via temporal modulation of the native ZMM28 protein, were developed for commercialization. To address current regulatory expectations, a mandatory 90-day rodent feeding study was conducted to support the safety assessment. Diets containing 50% by weight of ground maize grain from DP202216, non-transgenic control, and 3 non-transgenic reference varieties, were fully characterized, along with the grain, and diets were fed to CrI:CD®(SD) rats for at least 90 days. As anticipated, no biologically-relevant effects or toxicologically-significant differences were observed on survival, body weight/gain, food consumption/efficiency, clinical and neurobehavioral evaluations,	ホスフィノトリシンアセチルトランスフェラーゼの発現により除草剤耐性を付与し、天然の ZMM28 タンパク質の時間的調節により穀粒収量の可能性を高めるイベント DP-202216-6(DP202216)を含むトウモロコシ植物が商品化のために開発されました。現在の規制上の期待に対処するために、安全性評価をサポートするために必須の 90 日間のげっ歯類摂食試験が実施されました。DP202216 からの粉砕トウモロコシ粒の 50 重量%、非トランスジェニック対照、および 3 つの非トランスジェニック参照品種を含む飼料は、穀物とともに完全に特徴付けられ、飼料は CrI:CD®(SD) ラットに少なくとも 90 日。予想通り、生存率、体重/増加、摂餌量/効率、臨床および神経行動学的評価、眼科、臨床病理学(血液学、凝固、臨床化学、尿検査)、臓器重量に関して、生物学的に関連する影響または毒物学的に有意な差異は観察されませんでした。、または対照または参照トウモロコシ粒を含む食餌を与えられたラットと比較した場合、最大 50%の DP202216 トウモロコシ粒を含む食餌を与えられたラットの肉眼的および顕微鏡的病理パラメーター。この研究の結果は、イベント DP-202216-6 を含む植物からのトウモロコシ粒は、イベントを含まないトウモロコシ粒と同じくらい安全で栄養価が高いという結論を

Google translation/AETC Trial

ophthalmology, clinical pathology (hematology, coagulation, clinical chemistry, urinalysis), organ weights, or gross and microscopic pathology parameters in rats fed a diet containing up to 50% DP202216 maize grain when compared with rats fed diets containing control or reference maize grains. The results of this study support the conclusion that maize grain from plants containing event DP-202216-6 is as safe and nutritious as maize grain not containing the event and add to the significant existing database of rodent subchronic studies demonstrating the absence of hazards from consumption of edible fractions of genetically modified plants.	支持し、消費による危険がないことを示すげっ歯類亜慢性研究の重要な既存のデータベースに追加します遺伝子組み換え植物の食用画分の。
---	---

Research article

[Use of mechanistic information to derive chemical-specific adjustment factors – Refinement of risk assessment](#)

C. Smeraldi, A. Giarola, P.J. Aggett, P. Moldeus, U. Gundert-Remy

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104776

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
When extrapolating data from animal toxicological studies a default factor (dUF) of 100 is applied to derive a health based guidance value. The UF takes into account the interspecies differences (ID) and the intraspecies variability (IV). When re-evaluating the safety of phosphates used as food additives	動物毒性研究からのデータを外挿する場合、100 のデフォルト係数(dUF)を適用して、ヒースベースのガイダンス値を導き出します。UF は、種間差異(ID)と種内変動(IV)を考慮に入れています。食品添加物として使用されるリン酸塩の安全性を再評価する際、腎石灰化症が重要なエンドポイントとして特定されました。腎石灰化症の根底にあるメカニズムは、種や集団に関係なく、その溶解度に応じて、腎臓でのリン酸カ

Google translation/AETC Trial

nephrocalcinosis was identified as the critical endpoint. The underlying mechanism for nephrocalcinosis was attributed to the precipitation of calcium phosphate in the kidney, depending on its solubility, irrespective of the species and the population. Based on the mechanism, the volume of primary urine, for which the glomerular filtration rate (GFR) was used as a proxy, was considered to be the only parameter relevant for ID and IV. Median value of GFR in rats was 4.0 ml/min/kg bw. In humans it was 1.6 ml/min/kg bw in healthy adults and 0.9 in elderly. These values were calculated from the distribution of the GFR data from 8 studies in rats (n = 191), 16 studies in adults (n = 1540) and 5 studies in elderly (n = 2608). Multiplying the distribution of the ratio rat/healthy humans (ID) with the distribution of the ratio healthy humans/elderly human (IV) resulted in a phosphate specific factor of 4.5 (3.3–6.7) (median; 25th – 75th percentile).	ルシウムの沈殿に起因していました。メカニズムに基づいて、糸球体濾過率(GFR)が代理として使用された一次尿の量は、ID および IV に関連する唯一のパラメーターであると考えられました。ラットの GFR の中央値は 4.0ml /分/ kg 体重でした。ヒトでは、健康な成人で 1.6 ml / min / kg 体重、高齢者で 0.9 でした。これらの値は、ラットでの 8 件の研究(n = 191)、成人での 16 件の研究(n = 1540)、および高齢者での 5 件の研究(n = 2608)の GFR データの分布から計算されました。ラット/健康な人間(ID)の比率の分布に健康な人間/高齢者(IV)の比率の分布を掛けると、リン酸塩固有の係数は 4.5(3.3–6.7) (中央値; 25~75 パーセンタイル)になります。
---	---

Research article

[A toxicological evaluation of monomethylsilanetriol \(MMST\) stabilized in acacia gum, a novel silicon preparation](#)

Kayla E. Preece, Róbert Glávits, Tim Murbach, John R. Endres, ... Ilona Pasics Szakonyiné

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104782

[Purchase PDF](#)

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

Google translation/AETC Trial

<p>Monomethylsilanetriol (MMST), a silicon-containing compound, has been sold in dietary supplements. However, toxicological studies on its safety profile are not readily available. To assess the safety of MMST stabilized in acacia gum, a novel delivery form of MMST, in accordance with internationally accepted standards, the genotoxic potential and repeated-dose oral toxicity of Living Silica® Acacia Gum Stabilized Monomethylsilanetriol (formerly known as Orgono Acacia Gum Powder®), a food grade product consisting of 80 ± 10% acacia gum and 2.8% (SD ± 10%) elemental silicon from MMST, was investigated. A bacterial reverse mutation test, an in vitro mammalian chromosomal aberration test, an in vivo mammalian micronucleus test, and a 90-day repeated-dose oral toxicity study in rats were performed. No evidence of mutagenicity or genotoxic activity was observed under the applied test systems. In the 90-day study, male and female Hsd.Han Wistar rats were administered daily doses of 0, 500, 1000, and 2000 mg/kg bw/day by gavage. No mortality or treatment-related adverse effects were observed, and no target organs were identified. Therefore, the no observed adverse effects level (NOAEL) was determined as 2000 mg/kg bw/day (201 mg MMST/kg bw/day), the highest dose tested.</p>	<p>シリコン含有化合物であるモノメチルシラントリオール (MMST) は、栄養補助食品として販売されています。ただし、その安全性プロファイルに関する毒物学的研究は容易に利用できません。国際的に認められた基準に従って、MMST の新しい送達形態であるアカシアガムで安定化された MMST の安全性を評価するために、LivingSilica®アカシアガム安定化モノメチルシラントリオール (旧称 Orgono Acacia Gum Powder) の遺伝毒性の可能性と反復投与経口毒性®、80±10%のアカシアガムと2.8% (SD±10%) の MMST の元素シリコンからなる食品グレードの製品を調査しました。細菌の逆突然変異試験、in vitro 哺乳類染色体異常試験、in vivo 哺乳類小核試験、およびラットにおける 90 日間の反復投与経口毒性試験が実施された。適用された試験システムでは、変異原性または遺伝毒性活性の証拠は観察されなかった。90 日間の試験では、オスとメスの Hsd.Han Wistar ラットに、0、500、1000、2000 mg / kg 体重/日を強制経口投与した。死亡率や治療に関連する副作用は観察されず、標的臓器は特定されませんでした。したがって、無毒性量 (NOAEL) は、試験された最高用量である 2000 mg / kg 体重/日 (201 mg MMST / kg 体重/日) と決定された。</p>
--	---

Google translation/AETC Trial

Research article

[Lay people and experts' risk perception of pharmaceuticals in the environment in Southwestern Europe](#)

Sílvia Luís, Maria Luísa Lima, Lucía Poggio, Juan Ignacio Aragonés, ... Carole Blanchard

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104783

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>This study aims to contribute to the risk management of pharmaceuticals in the environment, illustrating risk perceptions of lay people and experts from Southwestern Europe (Portugal, Spain, and France). The psychometric paradigm was applied to assess risk regarding four hazards: pharmaceuticals in the environment (i.e., broadly framed), pharmaceuticals in treated wastewater, pharmaceuticals in drinking water, and pharmaceuticals in crops. Two factors explained most of the variance of risk assessments: dread and unknown. The dread factor combined immediacy and severity of effects, and the old nature of hazards. Pharmaceuticals in crops and drinking water scored higher in this factor, as did experts and French respondents. The unknown factor differentiated between the assessments of lay people and experts. Lay people assessed the hazards as being more known by those who were exposed but less known by science; and exposure was perceived as more voluntary and the risk</p>	<p>この研究は、環境における医薬品のリスク管理に貢献することを目的としており、南西ヨーロッパ（ポルトガル、スペイン、フランス）の一般市民と専門家のリスク認識を示しています。心理測定パラダイムは、4つの危険性に関するリスクを評価するために適用されました：環境中の医薬品（すなわち、広く組み立てられた）、処理された廃水中の医薬品、飲料水中の医薬品、および作物中の医薬品。2つの要因がリスク評価の分散の大部分を説明しました：恐怖と未知。恐ろしい要因は、影響の即時性と重大性、および危険の古い性質を組み合わせたものです。専門家やフランスの回答者と同様に、作物や飲料水中の医薬品はこの要素でより高いスコアを獲得しました。未知の要因は、一般の人々と専門家の評価を区別しました。素人の人々は、危険を暴露された人々にはもっと知られているが、科学にはあまり知られていないと評価しました。そして、曝露はより自発的であり、リスクはより制御可能であると認識されていました。処理された廃水には医薬品の残留物がはるかに高濃度で存在しますが、飲料水と作物のリスク評価は全体的に高かった。さらに、データはリスク管理の好みも明らかにしました。一般の人々は技術的および意識型の対策を好みましたが、専門家は医薬品廃棄物の処分を改善するための対策と健康型の対策を好みました。</p>

Google translation/AETC Trial

as more controllable. Even though pharmaceutical residues are present in much higher concentrations in treated wastewater, risk assessments were overall higher for drinking water and crops. Moreover, data also revealed risk management preferences: whereas lay people preferred technological and awareness-type measures, experts preferred measures to improve the disposal of pharmaceutical waste and health-type measures.

Research article

[Analysis and reflection on the role of the 90-day oral toxicity study in European chemical risk assessment](#)

Misha Vrolijk, Hubert Deluyker, Aalt Bast, Alie de Boer

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104786

[Download PDF](#)

Original	Google translation
The 90-day toxicity study is one of the studies used in the safety assessment of food ingredients, medicines or other chemical substances. This paper reviews the current role of the 90-day oral toxicity study in European regulatory dossiers of chemicals by reviewing EU legislation and EU and OECD guidance documents. Regulatory provisions with regard to necessity, objectives and design of such 90-day toxicity studies vary between the different sectors addressed in this review. Most often the 90-day study is expected to be part of the	0 日間の毒性試験は、食品成分、医薬品、またはその他の化学物質の安全性評価に使用される試験の 1 つです。このペーパーでは、EU の法律と、EU および OECD のガイダンス文書を確認することにより、化学物質の欧州規制関係書類における 90 日間の経口毒性試験の現在の役割を確認します。このような 90 日間の毒性試験の必要性、目的、および設計に関する規制条項は、このレビューで取り上げるセクターによって異なります。ほとんどの場合、90 日間の研究は、化学物質のリスク評価に使用される標準的なテストバッテリーの一部であると予想されますが、必ずしも法的要件ではなく、その目的は規制領域によって異なる場合があります。例外は、90 日間の研究が必要とされない場合、化学物質法および食品接触材料について

Google translation/ AETC Trial

<p>standard test battery used for chemical risk assessment, without necessarily being a legal requirement and its objectives may vary between regulatory domains. Exceptions, when a 90-day study is not required are spelled out in the chemicals legislation and for food contact materials. The sectorial study design requirements of the 90-day toxicity study are very often embedded in the OECD TG 408 protocol. Differences in study objectives are not necessarily reflected in specific study designs. Considering the call for the reduction of using experimental animals for scientific purposes and the fact that a 90-day study may serve different purposes, consistency between the necessity to conduct such a study, its objectives and the study design to achieve these objectives may improve judicious use of laboratory animals. Thus there may be an opportunity to reflect and further optimise the design of <i>in vivo</i> toxicology studies, such as the 90-day study. This should be based on a systematic analysis of past studies and risk assessments.</p>	<p>て詳しく説明されています。90 日間の毒性試験の部門別試験の設計要件は、OECD TG408 プロトコルに組み込まれていることがよくあります。研究目的の違いは、必ずしも特定の研究デザインに反映されているわけではありません。科学的目的での実験動物の使用を減らすことの要求と、90 日間の研究が異なる目的に役立つ可能性があるという事実を考慮すると、そのような研究を実施する必要性、その目的、およびこれらの目的を達成するための研究デザインの間の一貫性は賢明を改善する可能性があります実験動物の使用。したがって、90 日間の研究など、<i>in vivo</i> 毒性学研究の設計を反映し、さらに最適化する機会があるかもしれません。これは、過去の研究とリスク評価の体系的な分析に基づく必要があります。</p>
---	---

Short Communication

[Building confidence in skin sensitisation potency assessment using new approach methodologies: report of the 3rd EPAA Partners Forum, Brussels, 28th October 2019](#)

D. Basketter, S. Beken, H. Bender, J. Bridges, ... L.H. Rossi

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104767

[Download PDF](#)

Google translation/AETC Trial

Original	Google translation
<p>Skin sensitising substances that induce contact allergy and consequently risk elicitation of allergic contact dermatitis (ACD) remain an important focus regarding the replacement of animal experimentation. Current <i>in vivo</i> methods, notably the local lymph node assay (LLNA) refined and reduced animal usage and led to a marked improvement in hazard identification, characterisation and risk assessment. Since validation, regulatory confidence in the LLNA approach has evolved until it became the first choice assay in most regulated sectors. Currently, hazard identification using the LLNA is being actively replaced by a toolbox of non-animal approaches. However, there remains a need to increase confidence in the use of new approach methodologies (NAMs) as replacements for LLNA sensitiser potency estimation. The EPAA Partners Forum exchanged the current state of knowledge on use of NAMs in various industry sectors and regulatory environments. They then debated current challenges in this area and noted several ongoing needs. These included a requirement for reference standards for potency, better characterisation of applicability domains/technical limitations of NAMs, development of a framework for weight of evidence assessments, and an increased</p>	<p>接触アレルギーを誘発し、その結果アレルギー性接触皮膚炎(ACD)の誘発のリスクを引き起こす皮膚感作物質は、動物実験の代替に関する重要な焦点であり続けています。現在の <i>in vivo</i> 法、特に局所リンパ節アッセイ(LLNA)は、動物の使用を洗練および削減し、ハザードの特定、特性評価、およびリスク評価を著しく改善しました。検証以来、LLNA アプローチに対する規制の信頼性は、ほとんどの規制対象セクターで最初に選択されるアッセイになるまで進化してきました。現在、LLNA を使用したハザードの特定は、動物以外のアプローチのツールボックスに積極的に置き換えられています。ただし、LLNA 増感剤の効力推定の代わりとして、新しいアプローチ手法(NAM)の使用に対する信頼を高める必要があります。EPAA パートナーフォーラムは、さまざまな業界セクターおよび規制環境での NAM の使用に関する知識の現状を交換しました。次に、この分野での現在の課題について議論し、いくつかの継続的なニーズに注目しました。これらには、効力の参照基準の要件、NAM の適用可能性ドメイン/技術的制限のより良い特性評価、証拠の重み評価のフレームワークの開発、および非感作物質の特性評価の信頼性の向上が含まれていました。最後に、皮膚感作に関する業界/規制当局の分野横断的なユーザーフォーラムの調査が推奨されました。</p>

Google translation/AETC Trial

confidence in the characterisation of non-sensitisers. Finally, exploration of an industry/regulator cross-sector user-forum on skin sensitisation was recommended.

Review Articles

[Reflections on the OECD guidelines for *in vitro* skin absorption studies](#)

N.B. Hopf, C. Champmartin, L. Schenk, A. Berthet, ... A.L. Bunge

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104752

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
At the 8th conference of Occupational and Environmental Exposure of the Skin to Chemicals (OEESC) (16–18 September 2019) in Dublin, Ireland, several researchers performing skin permeation assays convened to discuss <i>in vitro</i> skin permeability experiments. We, along with other colleagues, all of us hands-on skin permeation researchers, present here the results from our discussions on the available OECD guidelines. The discussions were especially focused on three OECD skin absorption documents, including a recent revision of one: i) OECD Guidance Document 28 (GD28) for the conduct of skin absorption studies (OECD, 2004), ii) Test Guideline 428 (TG428) for measuring skin absorption of chemical <i>in vitro</i> (OECD, 2004), and iii) OECD Guidance Notes 156 (GN156) on dermal absorption issued in 2011 (OECD, 2011). GN156 (OECD, 2019) is	アイルランドのダブリンで開催された第 8 回皮膚の化学物質への職業的および環境的曝露に関する会議 (OEESC) (2019 年 9 月 16~18 日)では、皮膚透過性アッセイを実施する数人の研究者が集まり、invitro 皮膚透過性実験について議論しました。私たちは、他の同僚とともに、私たち全員の実践的な皮膚浸透研究者が、利用可能な OECD ガイドラインに関する議論の結果をここに提示します。議論は、1 つの最近の改訂を含む 3 つの OECD 皮膚吸収文書に特に焦点を当てた: i) 皮膚吸収研究の実施に関する OECD ガイダンス文書 28 (GD28) (OECD、2004)、ii) 試験ガイドライン 428 (TG428) 化学物質の invitro での皮膚吸収の測定 (OECD、2004)、および iii) 2011 年に発行された皮膚吸収に関する OECD ガイダンスノート 156 (GN156) (OECD、2011)。GN156 (OECD、2019) は現在検討中ですが、最終決定されていません。相互の懸念は、これらのガイダンス文書が方法論の問題や試験の実施に包括的に対処していないことでした。これは、OECD 文書を新しい皮膚研究の証拠で完成させ更新するのに必要な年数が部分的に原因である可能性があります。ここでは、皮膚の浸透とその測定に影響を与える可能性のある多くの要因を

Google translation/ AETC Trial

currently under review but not finalized. A mutual concern was that these guidance documents do not comprehensively address methodological issues or the performance of the test, which might be partially due to the years needed to finalize and update OECD documents with new skin research evidence. Here, we summarize the numerous factors that can influence skin permeation and its measurement, and where guidance on several of these are omitted and often not discussed in published articles. We propose several improvements of these guidelines, which would contribute in harmonizing future <i>in vitro</i> skin permeation experiments.	要約します。これらのいくつかに関するガイダンスは省略されており、公開された記事では説明されていないことがよくあります。これらのガイドラインのいくつかの改善を提案します。これは、将来の invitro 皮膚浸透実験の調和に貢献します。
--	--

Review article

[Repolarization studies using human stem cell-derived cardiomyocytes: Validation studies and best practice recommendations](#)

Gary Gintant, Emily Pfeiffer Kaushik, Tromondae Feaster, Sonja Stoelzle-Feix, ... Ksenia Blinova

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104756

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Human stem cell-derived cardiomyocytes (hSC-CMs) hold great promise as <i>in vitro</i> models to study the electrophysiological effects of novel drug candidates on human ventricular repolarization. Two recent large validation studies have demonstrated the ability of hSC-CMs to detect drug-induced delayed	ヒト幹細胞由来の心筋細胞(hSC-CM)は、ヒトの心室再分極に対する新規薬剤候補の電気生理学的効果を研究するための invitro モデルとして大きな期待を抱いています。最近の2つの大規模な検証研究では、トルサードポアントの催不整脈リスクに関連する薬物誘発性の遅延性再分極および「細胞不整脈」(再分極の中断または筋細胞の不規則な自発的拍動)を検出する hSC-CM の能力が実証されています。これ

Google translation/AETC Trial

<p>repolarization and “cellrhythmias” (interrupted repolarization or irregular spontaneous beating of myocytes) linked to Torsade-de-Pointes proarrhythmic risk. These (and other) studies have also revealed variability of electrophysiological responses attributable to differences in experimental approaches and experimenter, protocols, technology platforms used, and pharmacologic sensitivity of different human-derived models. Thus, when evaluating drug-induced repolarization effects, there is a need to consider 1) the advantages and disadvantages of different approaches, 2) the need for robust functional characterization of hSC-CM preparations to define “fit for purpose” applications, and 3) adopting standardized best practices to guide future studies with evolving hSC-CM preparations. Examples provided and suggested best practices are instructional in defining consistent, reproducible, and interpretable “fit for purpose” hSC-CM-based applications. Implementation of best practices should enhance the clinical translation of hSC-CM-based cell and tissue preparations in drug safety evaluations and support their growing role in regulatory filings.</p>	<p>らの(および他の)研究はまた、実験的アプローチおよび実験者、プロトコル、使用される技術プラットフォーム、および異なるヒト由来モデルの薬理学的感受性の違いに起因する電気生理学的応答の変動性を明らかにした。したがって、薬物誘発性の再分極効果を評価する場合、1)さまざまなアプローチの長所と短所、2)「目的に適合」アプリケーションを定義するためのhSC-CM調製物の堅牢な機能特性評価の必要性を考慮する必要があります。)標準化されたベストプラクティスを採用して、進化するhSC-CMの準備に関する将来の研究を導きます。提供され、提案されたベストプラクティスの例は、一貫性があり、再現性があり、解釈可能な「目的に合った」hSC-CMベースのアプリケーションを定義するための教育です。ベストプラクティスの実装は、薬物の安全性評価におけるhSC-CMベースの細胞および組織標本の臨床翻訳を強化し、規制当局への提出におけるそれらの役割の拡大をサポートする必要があります。</p>
---	---

Review article

[Iraqi regulatory authority current system and experience with biosimilars](#)

Khalid K. Al-Kinani, Mazin J. Ibrahim, Ruaa F. Al-Zubaidi, Manal M. Younus, ... Rodeina

Google translation/ AETC Trial

Challand

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104768

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>Biological medicines have significantly altered treatment for many patients with chronic diseases such as cancers, autoimmune diseases, and diabetes. However, the high cost of biological medicines has limited patients' access to them. Iraq is one of the countries that have decided to increase access to these medicines through biosimilars, which are copies of originator biological medicines. Prior to 2019, the Iraqi National Regulatory Authority (NRA) had no clear guidelines in place for biosimilars uptake. Therefore, approvals of many biosimilars were delayed. As a response to that, a new pivotal committee was found within this authority, and the first version of Iraqi basis and guidelines for the approval of biosimilars was enacted. With the implementation of the Iraqi biosimilars guidelines and escalating the cooperation within the Iraqi NRA, many benefits have been attained in a short time including the approval of many essential biosimilar products which has resulted in a total cost savings estimated to exceed 50 million USD in just the year 2020. However, there are still some barriers towards making the utmost benefit from biosimilars in Iraq, such as</p>	<p>生物医学は、癌、自己免疫疾患、糖尿病などの慢性疾患を持つ多くの患者の治療法を大きく変えました。しかし、生物学的医薬品のコストが高いため、患者はそれらにアクセスできません。イラクは、創始者の生物医薬品のコピーであるバイオシミラーを通じてこれらの医薬品へのアクセスを増やすことを決定した国の1つです。2019年以前は、イラク国家規制当局(NRA)には、バイオシミラーの摂取に関する明確なガイドラインがありませんでした。したがって、多くのバイオシミラーの承認が遅れました。これに対応して、この当局内に新しい重要な委員会が設立され、バイオシミラーの承認に関するイラクの基礎とガイドラインの最初のバージョンが制定されました。イラクのバイオシミラーガイドラインの実施とイラク NRA 内での協力の拡大により、多くの重要なバイオシミラー製品の承認を含む多くのメリットが短期間で達成され、わずかで5,000万米ドルを超えると推定される総コスト削減につながりました。2020年。しかし、適切なバイオシミラー認識強化戦略を必要とするイラクの医療提供者の間でこれらの製品に精通していないなど、イラクでバイオシミラーから最大限の利益を得るにはまだいくつかの障壁があります。</p>

Google translation/ AETC Trial

lack of familiarity of these products among the Iraqi health care providers which requires appropriate biosimilars- awareness enhancement strategies.	
--	--

Letter to Editor

Correspondence

[Letter to the editor regarding Heringa et al. \(2020\) paper entitled “Use of the Kinetically-derived Maximum Dose concept in selection of top doses for toxicity studies hampers proper hazard assessment and risk management”](#)

Claire Terry, Jeanne Y. Domoradzki, Carrie R. Fleming, Sean C. Gehen, ... Michael J. Bartels

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 117: Article 104765

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation