

Google translation/ AETC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118:

Regulatory Toxicology and Pharmacology Vol. 118 (2020) December

Full text access

[Editorial Board](#)

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104830

[Download PDF](#)

Original	Google translation

Regular Articles

[Acute and sub-chronic toxicity studies of *Benincasa hispida* \(Thunb.\)
cogniaux fruit extract in rodents](#)

Anshul Shakya, Sushil Kumar Chaudhary, Hans Raj Bhat, Surajit Kumar Ghosh

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104785

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
The objective of the present study was to evaluate the safety of standardized 70% ethanolic extract of <i>Benincasa hispida</i> fruit pulp (HABH) in rodents. Chemical characterization of HABH has been done by GC-MS and dimethylsulfoxonium formyl methylide, 1-(+)-ascorbic acid and 2,6-dihexadecanoate were identified as major compounds in the extract. Acute oral toxicity study of HABH was done according to the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) guideline, by 'up and down' method, using the limit test at	本研究の目的は、げっ歯類におけるベニンカサヒスピダ果肉(HABH)の標準化された70%エタノール抽出物の安全性を評価することでした。HABHの化学的特性評価は、GC-MSによって行われ、ジメチルスルホキシニウムホルミルメチリド、1-(+)-アスコルビン酸、および2,6-ジヘキサデカノエートが抽出物の主要化合物として同定されました。HABHの急性経口毒性試験は、経済協力開発機構(OECD)ガイドラインに従って、「上下」法により、2000 mg / kg、マウスの体重での限界試験を使用して行われ、14日まで観察されました。日々。亜慢性経口毒性試験では、HABHをWistarラットに1000、200、40 mg / kgの用量で投与しました。w。1日あたり90日間。急性毒性試験では、限界試験用量レベル(2000 mg / kgb。w。)で死亡率および毒性の行動徴候はなかった。亜慢性経

Google translation/ AETC Trial

2000 mg/kg, body weight in mice and were observed up to 14 days. In sub-chronic oral toxicity study, HABH was administered to Wistar rats at doses of 1000, 200 and 40 mg/kg b. w. per day for 90 days. In acute toxicity study, there was no mortality and no behavioural signs of toxicity at the limit test dose level (2000 mg/kg b. w.). In sub-chronic oral toxicity study, there was no significant difference observed in the consumption of food and water, body weight and relative organ weights. Haematological, serum biochemical and urine analysis revealed the non-adverse effects of prolonged oral consumption of HABH. The histopathologic examination did not show any differences in vital organs. Based on our findings, HABH, at dosage levels up to 1000 mg/kg b. w., is non-toxic and safe for long term oral consumption.	口毒性試験では、食物と水の消費量、体重、相対臓器重量に有意差は認められませんでした。血液学的、血清生化学的および尿分析は、HABH の長期経口摂取の非有害作用を明らかにしました。組織病理学的検査では、重要な臓器に違いは見られませんでした。私たちの発見に基づいて、1000mg / kg までの投与量レベルでの HABHb. w. は無毒で、長期間の経口摂取に対して安全です。
---	---

Research articleOpen access

Toxicological risk assessment of bisphenol a released from dialyzers under simulated-use and exaggerated extraction conditions

Melissa A. Badding, Jessica R. Vargas, Julian Fortney, Qiuqiong J. Cheng, Chih-Hu Ho

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104787

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Bisphenol A (BPA) belongs to a group of chemicals used in the production of polycarbonate, polysulfone, and polyethersulfone which are used, among	ビスフェノール A (BPA) は、ポリカーボネート、ポリスルホン、およびポリエーテルスルホンの製造に使用される化学物質のグループに属しており、他の用途の中でも、ダイアライザーの製造に使用されます。BPA

Google translation/AETC Trial

<p>other applications, in the manufacture of dialyzers. While exposure to BPA is widespread in the general population, dialysis patients represent a population with potentially chronic parenteral BPA exposures. To assess the potential risk of BPA exposure to dialysis patients through dialyzer use, exposure estimates were calculated based on BPA levels measured by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry following extractions from dialyzers manufactured by Fresenius Medical Care. Extraction conditions included both simulated-use leaching and exaggerated extractions to evaluate possible leachable and extractable BPA, respectively, from the devices. The mean BPA concentrations were 3.6 and 108.9 ppb from simulated-use and exaggerated extractions, respectively, from polycarbonate-containing dialyzers. No BPA was detected from polypropylene-containing dialyzers. Margins of Safety (MOS) were calculated to evaluate the level of risk to patients from estimated BPA exposure from the dialyzers, and the resulting MOS were 229 and 45 for simulated-use and exaggerated extractions, respectively. The findings suggest that there is an acceptable level of toxicological risk to dialysis patients exposed to BPA from use of the dialyzers tested in the current study.</p>	<p>への曝露は一般集団に広く見られますが、透析患者は慢性的な非経口 BPA 曝露の可能性のある集団を表しています。ダイアライザーの使用による透析患者への BPA 曝露の潜在的なリスクを評価するために、Fresenius Medical Care によって製造されたダイアライザーから抽出した後、超高速液体クロマトグラフィー-四重極飛行時間型質量分析によって測定された BPA レベルに基づいて曝露推定値を計算しました。抽出条件には、デバイスからの浸出可能および抽出可能な BPA の可能性をそれぞれ評価するために、シミュレートされた使用の浸出と誇張された抽出の両方が含まれていました。平均 BPA 濃度は、ポリカーボネートを含む透析器からの模擬使用および誇張された抽出から、それぞれ 3.6 および 108.9ppb でした。ポリプロピレン含有ダイアライザーからは BPA は検出されませんでした。安全マージン(MOS)は、ダイアライザーからの推定 BPA 曝露による患者へのリスクのレベルを評価するために計算され、結果の MOS は、シミュレートされた使用と誇張された抽出でそれぞれ 229 と 45 でした。調査結果は、現在の研究でテストされた透析器の使用から、BPA に曝露された透析患者に許容可能なレベルの毒物学的リスクがあることを示唆しています。</p>
--	---

Google translation/AETC Trial

Research article Abstract only

Safety of medicinal comfrey cream preparations (*Symphytum officinale* s.l.): The pyrrolizidine alkaloid lycopsamine is poorly absorbed through human skin

Kenny Kuchta, Mathias Schmidt

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104784

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
European Union guidelines indiscriminately discuss a permitted daily exposure (PDE) for pyrrolizidine alkaloids (PA) of up to 0.007 µg/kg body weight for oral and for topical exposure to herbal medicinal products. In this study, lycopsamine served as a model substance for measuring the extent of skin permeation of PAs following the application of a spiked comfrey cream (<i>Symphytum officinale</i> s.l.) to abdominal skin from human donors in Franz diffusion cells. PAs could be excluded in the non-spiked cream with a limit of detection of 8 µg/kg. Only small amounts of the applied quantity of lycopsamine had migrated through the skin sample into the receptor cell side of the diffusion cell after 24 h. In five of six diffusion cells, there was no detectable lycopsamine within the skin and only 0.6 ± 0.4% of the applied dose in the receptor fluid. The theoretical skin penetration of 4.9% of the applied quantity of lycopsamine largely resulted from the worst case approach of	欧州連合のガイドラインでは、経口およびハーブ医薬品への局所暴露で最大 0.007 µg/kg 体重のピロリジジナルカロイド(PA)の許容される1日暴露(PDE)について無差別に議論しています。この研究では、リコプサミンは、フランツ拡散細胞のヒトドナーからの腹部皮膚にスパイクコンフリークリーム(<i>Symphytum officinale</i> s.l.)を塗布した後のPAの皮膚浸透の程度を測定するためのモデル物質として機能しました。PAは、8 µg/kgの検出限界でスパイクされていないクリームから除外できます。塗布された少量のリコプサミンのみが、24時間後に皮膚サンプルを通して拡散セルの受容体セル側に移動しました。6つの拡散セルのうち5つでは、皮膚内に検出可能なリコプサミンはなく、受容体液に適用された用量の0.6±0.4%しかありませんでした。リコプサミンの適用量の4.9%の理論的な皮膚浸透は、主に、少なくとも検出限界に対応する量の存在を想定するという最悪の場合のアプローチに起因します。実際の浸透はおそらくかなり低いでしょう。最悪の場合の計算でも、PAに関する現在議論されているガイドラインは、局所製剤に関連するリスクを過大評価しています。

Google translation/AETC Trial

assuming the presence of at least a quantity corresponding to the limit of detection – the true penetration is probably considerably lower. Even with the worst-case calculation, the currently discussed guidelines on PA overestimate the risk related to topical preparations.

Research article Abstract only

Considerations when deriving compound-specific limits for extractables and leachables from pharmaceutical products: Four case studies

Patricia Parris, Elizabeth A. Martin, Brad Stanard, Susanne Glowienke, ... Lee M. Nagao

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104802

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Leachables from pharmaceutical container closure systems are a subset of impurities that present in drug products and may pose a risk to patients or compromise product quality. Extractable studies can identify potential leachables, and extractables and leachables (E&Ls) should be evaluated during development of the impurity control strategy. Currently, there is a lack of specific regulatory guidance on how to risk assess E&Ls; this may lead to inconsistency across the industry. This manuscript is a cross-industry Extractables and Leachables Safety Information Exchange (ELSIE) consortium collaboration and follow-up to Broschard et al. (2016), which aims to	医薬品容器閉鎖システムからの浸出物は、医薬品に存在する不純物のサブセットであり、患者にリスクをもたらしたり、製品の品質を損なう可能性があります。抽出可能な研究は潜在的な浸出物を特定することができ、抽出物と浸出物(E&L)は不純物管理戦略の開発中に評価する必要があります。現在、E&Lのリスク評価方法に関する特定の規制ガイダンスが不足しています。これにより、業界全体で一貫性が失われる可能性があります。この原稿は、業界を超えた抽出物と浸出物の安全性情報交換(ELSIE)コンソーシアムのコラボレーションであり、Broschardらのフォローアップです。(2016)、これはE&Lリスク評価の実施に関するさらなる明確さと詳細を提供することを目的としています。十分なデータが利用できる場合、許可された毎日の曝露(PDE)と呼ばれる健康に基づく曝露限界を計算し、これを例示するために、4つの一般的なE&L、すなわちビスフェノールA、ブチルヒドロキシトルエン、Irgafos®168、および

Google translation/AETC Trial

provide further clarity and detail on the conduct of E&L risk assessments. Where sufficient data are available, a health-based exposure limit termed Permitted Daily Exposure (PDE) may be calculated and to exemplify this, case studies of four common E&Ls are described herein, namely bisphenol-A, butylated hydroxytoluene, Irgafos® 168, and Irganox® 1010. Relevant discussion points are further explored, including the value of extractable data, how to perform route-to-route extrapolations and considerations around degradation products. By presenting PDEs for common E&L substances, the aim is to encourage consistency and harmony in approaches for deriving compound-specific limits.	Irganox®1010。抽出可能なデータの価値、ルート間外挿の実行方法、分解生成物に関する考慮事項など、関連する議論のポイントがさらに検討されます。一般的な E & L 物質の PDE を提示することにより、化合物固有の限界を導き出すためのアプローチの一貫性と調和を促進することを目的としています。
--	--

Research articleOpen access

[Facilitation of risk assessment with evidence-based methods – A framework for use of systematic mapping and systematic reviews in determining hazard, developing toxicity values, and characterizing uncertainty](#)

Daniele Wikoff, R. Jeffrey Lewis, Neeraja Erraguntla, Allison Franzen, Jennifer Foreman

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104790

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Systematic review tools and approaches developed for clinical medicine are often difficult to apply “off the shelf” in order to meet the needs of chemical risk	臨床医学のために開発された系統的レビューツールとアプローチは、化学的リスク評価のニーズを満たすために「既成」で適用するのが難しいことがよくあります。このような問題に対処するために、エビデンスに

Google translation/AETC Trial

assessments. To address such, we propose an approach that can be used by practitioners for using evidence-based methods to facilitate the risk assessment process. The framework builds on and combines efforts conducted to date by a number of agencies and researchers; the novelty is in combining these efforts with a practical understanding of risk assessment, and translating such into a 'step-by-step' guide. The approach relies on three key components: problem formulation, systematic evidence mapping, and systematic review, applied using a stepwise approach. Unique to this framework is the consideration of exposure in selecting, prioritizing, and evaluating data (e.g., dose-relevance, routes of exposure, etc.). Using the proposed step-by-step process, critical appraisal of individual studies (e.g., formal and structured assessment of both relevance and reliability) and integration efforts are considered in context of specified risk assessment objectives (e.g., mode of action, dose-response) as well as chemical-specific considerations. The resulting framework provides a logical approach of how evidence-based methods can be used to facilitate risk assessment, and elevates the use of systematic methods beyond hazard identification to directly facilitating transparent and objective selection of candidate studies and/or datasets used to quantitatively

基づく方法を使用してリスク評価プロセスを促進するために実践者が使用できるアプローチを提案します。このフレームワークは、これまでに多くの機関や研究者によって行われた取り組みに基づいて構築され、組み合わされています。目新しさは、これらの取り組みをリスク評価の実際的な理解と組み合わせ、それを「ステップバイステップ」ガイドに変換することです。このアプローチは、問題の定式化、系統的証拠のマッピング、系統的レビューの3つの主要なコンポーネントに依存しており、段階的なアプローチを使用して適用されます。このフレームワークに特有なのは、データの選択、優先順位付け、および評価における被ばくの考慮です(たとえば、線量関連性、被ばく経路など)。提案された段階的なプロセスを使用して、個々の研究の批判的評価(例えば、関連性と信頼性の両方の正式で構造化された評価)と統合努力が、特定のリスク評価目的(例えば、行動様式、用量反応)の文脈で考慮されます。)および化学物質固有の考慮事項。結果として得られるフレームワークは、証拠に基づく方法を使用してリスク評価を容易にする方法の論理的アプローチを提供し、ハザードの特定を超えて体系的な方法の使用を高め、リスクを定量的に特徴付けるために使用される候補研究および/またはデータセットの透明で客観的な選択を直接促進します、および基礎となるプロセスをより適切に使用して、毒性値の作成に使用されるアプローチを通知します。

Google translation/ AETC Trial

characterize risk, and to better use the underlying process to inform the approaches used to develop toxicity values.

Research articleOpen access

[Updating exposure assessment for skin sensitization quantitative risk assessment for fragrance materials](#)

Anne Marie Api, David Basketter, James Bridges, Peter Cadby, ... Ian R. White

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104805

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>In 2008, a proposal for assessing the risk of induction of skin sensitization to fragrance materials Quantitative Risk Assessment 1 (QRA1) was published. This was implemented for setting maximum limits for fragrance materials in consumer products. However, there was no formal validation or empirical verification after implementation. Additionally, concerns remained that QRA1 did not incorporate aggregate exposure from multiple product use and included assumptions, e.g. safety assessment factors (SAFs), that had not been critically reviewed. Accordingly, a review was undertaken, including detailed re-evaluation of each SAF together with development of an approach for estimating aggregate exposure of the skin to a potential fragrance allergen. This revision of QRA1, termed QRA2, provides an</p>	<p>2008 年に、香料物質に対する皮膚感作の誘発のリスクを評価するための提案が発表されました。定量的リスク評価 1 (QRA1)。これは、消費者製品のフレグランス材料の上限を設定するために実装されました。ただし、実装後の正式な検証や経験的な検証はありませんでした。さらに、QRA1 には複数の製品の使用による総暴露が組み込まれておらず、仮定が含まれているという懸念が残っていました。批判的にレビューされていなかった安全性評価係数 (SAF)。したがって、潜在的なフレグランスアレルゲンへの皮膚の総暴露量を推定するためのアプローチの開発とともに、各 SAF の詳細な再評価を含むレビューが行われました。QRA2 と呼ばれる QRA1 のこの改訂版は、接触アレルギーの誘発のリスクを制限するために、複数の製品の香料を感作するための安全なレベルを確立するための改善された方法を提供します。代替の非動物的方法の使用は、この論文の範囲内ではありません。最終的には、縦断的臨床研究のみが、香料への接触アレルギーを予防するためのツールとしての QRA2 の有用性を検証できます。</p>

Google translation/AETC Trial

improved method for establishing safe levels for sensitizing fragrance materials in multiple products to limit the risk of induction of contact allergy. The use of alternative non-animal methods is not within the scope of this paper. Ultimately, only longitudinal clinical studies can verify the utility of QRA2 as a tool for the prevention of contact allergy to fragrance materials.

Research articleAbstract only

[The translational value of animal models in orphan medicines designations for rare paediatric neurological diseases](#)

Dinah M. Duarte, Maria Beatriz da Silva Lima, Bruno Sepodes

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104810

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p>Rare diseases are characterized by a substantial unmet need mostly because the majority have limited, or no treatment options and a large number also affect children. Appropriate animal models, based on the knowledge of the molecular pathology of the human disease, are a significant element to support the medical plausibility of an orphan designation during the development of orphan medicines for rare neurological diseases.</p> <p>This observational, retrospective study aims to investigate the clinical or nonclinical nature of data submitted to support medical plausibility of orphan</p>	<p>まれな病気は、大多数が治療の選択肢が限られているか、まったくなく、多数が子供にも影響を与えるため、実質的な満たされていないニーズを特徴としています。人間の病気の分子病理学の知識に基づく適切な動物モデルは、まれな神経疾患のための希少疾病用医薬品の開発中の希少疾病用医薬品の医学的妥当性をサポートする重要な要素です。</p> <p>この観察的後ろ向き研究は、まれな小児神経疾患のグループについて、EU(2001~2019)における孤児指定の医学的妥当性をサポートするために提出されたデータの臨床的または非臨床的性質を調査することを目的としています。30の疾患のサンプルから、70%は小児発症でまれであり、37%は孤児の指定を承認しています。非臨床データの使用は、医学的妥当性を裏付けるために臨床データよりも有意に高かった(65%対35%、$p = 0.013$)。非臨床データのみに</p>

Google translation/AETC Trial

designations in the EU (2001–2019), for a group of rare and paediatric neurological diseases. From our sample of 30 diseases, 70% are rare with paediatric onset and 37% have approved orphan designations. The use of nonclinical data was significantly higher than clinical data (65% vs. 35%, $p = 0.013$) to support medical plausibility. Examples of diseases, with orphan designations based only in nonclinical data, are also discussed: Aicardi–Goutières syndrome and Centronuclear myopathy animal disease models, potentially used to support medical plausibility of medicines. Nonclinical appropriate models, assessing disease relevant endpoints, may contribute to increase the translational value of animal models, in paediatric and rare neurological area, to accelerate research and the effective development of treatment options.	基づいて孤立した指定がある疾患の例についても説明します。エカルディ・グティエール症候群および中心核病の動物疾患モデルであり、医薬品の医学的妥当性をサポートするために使用される可能性があります。疾患に関連するエンドポイントを評価する非臨床の適切なモデルは、小児およびまれな神経学的領域における動物モデルのトランスレーショナルバリューの増加に貢献し、研究と治療オプションの効果的な開発を加速する可能性があります。
---	--

Research articleAbstract only

[Thirteen-week oral toxicity study of fermented ginseng, GBCK25, in Sprague-Dawley rats](#)

Kyung-Tai Kim, Doo-Wan Cho, Mi-Jin Yang, Da-Hee Kim, ... Su-Cheol Han

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104812

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>) is commonly used in Asia as a medicinal herb. In particular, fermented ginseng, GBCK25,	高麗人參(Panax ginseng)は、アジアでは薬草として一般的に使用されています。特に、発酵ジンセン、GBCK25は、ジンセンノサイドの吸収を高めるために最

Google translation/ AETC Trial

<p>has been recently developed to increase ginsenoside absorption. It also has other beneficial biological effects such as hemodynamic and anti-inflammation functions. Here, we investigated the potential toxicity of GBCK25 in Sprague–Dawley rats following 13 weeks of GBCK25 treatment by oral gavage at doses of 250, 500, or 1000 mg/kg/day and reversible toxic effects over a 4-week recovery phase. Ten male and female rats per group were randomly allocated to the main toxicology groups and five male and female rats per group were allocated to the 0 and 1000 mg/kg/day recovery groups, respectively. There was no mortality; significant clinical toxicity or microscopic findings; and changes in body weight, food consumption, hematological parameters, serum biochemistry, or absolute and relative organ weights in any of the groups. In conclusion, there were no toxicological changes upon repeated oral gavage of GBCK25 at doses of 250, 500, or 1000 mg/kg/day in Sprague–Dawley rats over 13 weeks. The no-observed-adverse-effect level of GBCK25 was 1000 mg/kg/day in both sexes of Sprague–Dawley rat.</p>	<p>近開発されました。また、血行力学的機能や抗炎症機能など、他の有益な生物学的効果もあります。ここでは、250、500、または 1000 mg / kg / 日の用量での強制経口投与による 13 週間の GBCK25 治療後の、Sprague-Dawley ラットにおける GBCK25 の潜在的毒性と、4 週間の回復期にわたる可逆的毒性効果を調査しました。グループあたり 10 匹のオスとメスのラットが主な毒物学グループにランダムに割り当てられ、グループあたり 5 匹のオスとメスのラットがそれぞれ 0 と 1000 mg / kg / 日の回復グループに割り当てられました。死亡率はありませんでした。重大な臨床毒性または顕微鏡所見;いずれかのグループにおける体重、摂餌量、血液学的パラメーター、血清生化学、または絶対的および相対的な臓器重量の変化。結論として、Sprague-Dawley ラットに 250、500、または 1000 mg / kg / 日の用量で GBCK25 を 13 週間にわたって繰り返し強制経口投与しても、毒性学的変化はありませんでした。GBCK25 の無毒性量は、Sprague-Dawley ラットの雌雄で 1000mg / kg / 日でした。</p>
---	---

Research articleOpen access

[Management of pharmaceutical ICH M7 \(Q\)SAR predictions – The impact of model updates](#)

Catrin Hasselgren, Joel Bercu, Alex Cayley, Kevin Cross, ... Krista Dobo

Google translation/AETC Trial

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104807

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>Pharmaceutical applicants conduct (Q)SAR assessments on identified and theoretical impurities to predict their mutagenic potential. Two complementary models—one rule-based and one statistical-based—are used, followed by expert review. (Q)SAR models are continuously updated to improve predictions, with new versions typically released on a yearly basis. Numerous releases of (Q)SAR models will occur during the typical 6–7 years of drug development until new drug registration. Therefore, it is important to understand the impact of model updates on impurity mutagenicity predictions over time. Compounds representative of pharmaceutical impurities were analyzed with three rule- and three statistical-based models covering a 4–8 year period, with the individual time frame being dependent on when the individual models were initially made available. The largest changes in the combined outcome of two complementary models were from positive or equivocal to negative and from negative to equivocal. Importantly, the cumulative change of negative to positive predictions was small in all models (<5%) and was further reduced when complementary models were combined in a consensus</p>	<p>製薬会社の申請者は、変異原性の可能性を予測するために、特定された理論上の不純物について(Q)SAR 評価を実施します。2つの補完的なモデル(1つはルールベース、もう1つは統計ベース)が使用され、その後に専門家によるレビューが行われます。(Q)SAR モデルは、予測を改善するために継続的に更新され、新しいバージョンは通常、毎年リリースされます。(Q)SAR モデルの多数のリリースは、新薬登録までの通常の6~7年間の医薬品開発中に発生します。したがって、モデルの更新が不純物変異原性の予測に与える影響を経時的に理解することが重要です。医薬品不純物を代表する化合物は、4~8年の期間をカバーする3つのルールベースモデルと3つの統計ベースモデルで分析されました。個々の時間枠は、個々のモデルが最初に利用可能になった時期によって異なります。2つの補完的なモデルを組み合わせた結果の最大の変化は、ポジティブまたはあいまいからネガティブへ、およびネガティブからあいまいへでした。重要なことに、負の予測から正の予測への累積的な変化はすべてのモデルで小さく(<5%)、補完的なモデルをコンセンサス方式で組み合わせるとさらに減少しました。この原稿で評価されたタイプのモデル更新は、特別な必要がない限り、必ずしも(Q)SAR 予測を再実行する必要はないと結論付けます。ただし、元の(Q)SAR 予測は、販売承認のための合成の商用ルートを完成させるときに評価する必要があります。</p>

Google translation/AETC Trial

fashion. We conclude that model updates of the type evaluated in this manuscript would not necessarily require re-running a (Q)SAR prediction unless there is a specific need. However, original (Q)SAR predictions should be evaluated when finalizing the commercial route of synthesis for marketing authorization.

Research articleAbstract only

Safety evaluation of *Eucommia ulmoides* extract

Xiaomei Luo, Jiashuo Wu, Zhuangzhuang Li, Weiyi Jin, ... Yue Shi

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104811

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
<p><i>Eucommia ulmoides</i> Oliver is native to China and frequently used in traditional Chinese medicine formulations.</p> <p>However, studies show that <i>Eucommia ulmoides</i> extract (EUE) are potentially genotoxic and nephrotoxic. To evaluate its safety, the Ames test, bone marrow micronucleus assay and chromosomal aberration assay, along with acute (24 h) and sub-chronic (13 weeks) toxicity were conducted. EUE was non-genotoxic within the dose ranges of 0.0352–22 mg/plate (raw plant equivalent as below), 22–88 g/kg body weight and 2–20 mg/mL. The maximum tolerated dose of EUE was not less than 168 g/kg, which is 1260 times that of clinical doses in human adults. Long-term (13 weeks) administration led to dose-dependent</p>	<p><i>Eucommia ulmoides</i> Oliver は中国原産であり、伝統的な漢方薬の処方で頻繁に使用されます。ただし、研究によると、<i>Eucommia ulmoides</i> 抽出物 (EUE) は、遺伝毒性および腎毒性の可能性があることが示されています。その安全性を評価するために、急性 (24 時間) および亜慢性 (13 週間) 毒性とともに、エームス試験、骨髄小核試験および染色体異常試験が実施された。EUE は、0.0352~22 mg /プレート (以下の生植物と同等)、22~88 g / kg 体重、2~20 mg / mL の用量範囲内で非遺伝毒性でした。EUE の最大耐量は 168g / kg 以上であり、これは成人の臨床用量の 1260 倍です。長期 (13 週間) 投与は、腎毒性関連指標の用量依存的な増加、および腎組織の病理学的変化をもたらしました。これらの変化は、11.2 g / kg の低用量を中止してから 5 週間後に軽減されましたが、56 g / kg の高用量では持続しました。結論として、EUE は非遺伝毒性であり、急性毒性を引き起こしません。ただし、長期かつ高用量の投与は、部分的に可逆的な腎毒性につながる可能性があります。</p>

Google translation/AETC Trial

increase in nephrotoxicity-related indices, and pathological changes in renal tissues. These changes were alleviated 5 weeks after ceasing the low dosage of 11.2 g/kg but persisted at the high dosage of 56 g/kg. Conclusively, EUE is non-genotoxic, and do not result in acute toxicity. However, long-term and high-dose administration can lead to partly reversible nephrotoxicity.	
--	--

Research articleAbstract only

Statistical analysis of in vivo alkaline comet assay data - Comparison of median and geometric mean as centrality measures

Timur Tug, Katja Ickstadt, Michael Kunz, Andreas Sutter, Bernd-Wolfgang Igl

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104808

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
The comet assay is one of the standard tests for evaluating the genotoxic potential of a test item able to detect DNA strand breaks in cells or isolated nuclei from various tissues. The in vivo alkaline comet assay is part of the standard test battery, given in option 2 of the ICH guidance S2 (R1) and a follow-up test in the EFSA framework on genotoxicity testing. The current OECD guideline for the testing of chemicals No. 489 directly affects the statistical analysis of comet data as it suggests using the median per slide and the mean of all medians per animal. However, alternative approaches can be used if	コメットアッセイは、さまざまな組織から細胞または単離された核の DNA 鎖切断を検出できる試験項目の遺伝毒性の可能性を評価するための標準的な試験の 1 つです。インビボアルカリコメットアッセイは、ICH ガイダンス S2 (R1) のオプション 2 および遺伝毒性試験に関する EFSA フレームワークのフォローアップ試験で与えられる標準試験バッテリーの一部です。化学物質 No.489 の試験に関する現在の OECD ガイドラインは、スライドあたりの中央値と動物あたりのすべての中央値の平均を使用することを示唆しているため、彗星データの統計分析に直接影響します。ただし、科学的に正当化される場合は、別のアプローチを使用できます。この作業では、スライドごとの平均値を表すためにさまざまな中心性指標を選択すると、根本的に異なる統計的検定結果と矛盾する解釈につながる可能性があることを示しました。私たちの焦点は、

Google translation/AETC Trial

scientifically justified. In this work, we demonstrated that the selection of different centrality measures to describe an average value per slide may lead to fundamentally different statistical test results and contradicting interpretations. Our focus was on geometric means and medians per slide for the primary endpoint “tail intensity”. We compared both strategies using original and simulated data in different experimental settings incl. a varying number of animals, slides and cells per slide. In general, it turned out that the chosen centrality measure has an immense impact on the final statistical test result.	主要エンドポイント「テール強度」の幾何平均とスライドあたりの中央値にありました。さまざまな実験設定で元のデータとシミュレーションデータを使用して、両方の戦略を比較しました。スライドあたりの動物、スライド、細胞の数はさまざまです。一般に、選択された中心性の尺度は、最終的な統計的検定の結果に計り知れない影響を与えることが判明しました。
---	--

Research articleOpen access

[Choosing the best for preventing the worst: A structured analysis of the selection of risk management options in REACH restriction dossiers](#)

Isabel Hilber, Silke Gabbert

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104809

[Download PDF](#)

Original	Google translation
Under the European chemicals legislation REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals), the use of chemicals posing an unacceptable risk for humans and the environment can be restricted. This requires that regulatory authorities of EU member states, or the European Chemicals Agency on request of the Commission, submit a restriction	欧州化学物質法 REACH (化学物質の登録、評価、認可、制限)の下では、人間と環境に許容できないリスクをもたらす化学物質の使用を制限することができます。これには、EU加盟国の規制当局、または欧州化学機関が委員会の要請に応じて、1つまたは複数のリスク管理オプション(RMO)を提案する制限案を提出する必要があります。オプションは、定義された基準を使用して社会経済分析(SEA)で評価することをお勧めします。このホワイトペーパーでは、32の制限ドシエで優先RMOを選択する要因について説明

Google translation/ AERC Trial

<p>proposal in which they suggest one or multiple risk management options (RMOs). The options are recommended to be evaluated in a socio-economic analysis (SEA) using defined criteria. This paper explores the drivers of the selection of the preferred RMO in 32 restriction dossiers. Applying principal component analysis reveals that the selection of the preferred RMO, and the evaluation of possible trade-offs between alternative RMOs, is determined by criteria characterizing a measure's effectiveness and practicality, in particular its risk reduction capacity (R) and proportionality. A logistic regression using quantitative estimates provided in SEA suggests that the probability for an RMO to be selected is the higher the higher its R and the lower the costs of the restriction. Based on our analysis we conclude that the selection process of RMOs in REACH restriction dossiers could be strengthened by defining a limited but unambiguous set of criteria, conducting a score-based evaluation as a default, and by defining transparent decision rules.</p>	<p>します。主成分分析を適用すると、優先 RMO の選択、および代替 RMO 間の可能なトレードオフの評価は、メジャーの有効性と実用性、特にリスク削減能力 (R) と比例性を特徴付ける基準によって決定されることが明らかになります。SEA で提供される定量的推定を使用したロジスティック回帰は、RMO が選択される確率が高いほど、R が高くなり、制限のコストが低くなることを示しています。私たちの分析に基づいて、REACH 制限ドシエにおける RMO の選択プロセスは、限定的であるが明確な基準のセットを定義し、デフォルトとしてスコアベースの評価を実施し、透明な決定ルールを定義することによって強化できると結論付けます。</p>
---	--

Review Articles

Review article Open access

[A comprehensive view on mechanistic approaches for cancer risk assessment of non-genotoxic agrochemicals](#)

Mirjam Luijten, Raffaella Corvi, Jyotigna Mehta, Marco Corvaro, ... Hedwig Braakhuis

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104789

Google translation/AETC Trial

[Download PDF](#)

Original	Google translation
<p>Currently the only methods for non-genotoxic carcinogenic hazard assessment accepted by most regulatory authorities are lifetime carcinogenicity studies. However, these involve the use of large numbers of animals and the relevance of their predictive power and results has been scientifically challenged. With increased availability of innovative test methods and enhanced understanding of carcinogenic processes, it is believed that tumour formation can now be better predicted using mechanistic information. A workshop organised by the European Partnership on Alternative Approaches to Animal Testing brought together experts to discuss an alternative, mechanism-based approach for cancer risk assessment of agrochemicals. Data from a toolbox of test methods for detecting modes of action (MOAs) underlying non-genotoxic carcinogenicity are combined with information from subchronic toxicity studies in a weight-of-evidence approach to identify carcinogenic potential of a test substance. The workshop included interactive sessions to discuss the approach using case studies. These showed that fine-tuning is needed, to build confidence in the proposed approach, to ensure scientific correctness, and to address different</p>	<p>現在、ほとんどの規制当局によって受け入れられている非遺伝毒性発がん性ハザード評価の唯一の方法は、生涯発がん性研究です。しかし、これらは多数の動物の使用を含み、それらの予測力と結果の関連性は科学的に挑戦されてきました。革新的な試験方法の利用可能性が高まり、発がん性プロセスの理解が深まったことで、腫瘍形成は機械的情報を使用してより適切に予測できるようになったと考えられています。動物実験への代替アプローチに関する欧州パートナーシップが主催したワークショップでは、専門家が集まり、農薬のがんリスク評価のための代替のメカニズムベースのアプローチについて議論しました。非遺伝毒性発がん性の根底にある作用機序(MOA)を検出するための試験方法のツールボックスからのデータは、試験物質の発がん性を特定するための証拠重みアプローチにおける亜慢性毒性試験からの情報と組み合わせられます。ワークショップには、ケーススタディを使用してアプローチを議論するためのインタラクティブセッションが含まれていました。これらは、提案されたアプローチへの信頼を構築し、科学的正確性を確保し、さまざまな規制ニーズに対処するために、微調整が必要であることを示しました。この斬新なアプローチは現実的であると考えられており、すべての利害関係者間の継続的な対話と代替アプローチへの信頼の構築を通じて、今後数年間で規制の受け入れと実施を促進することができます。</p>

Google translation/AETC Trial

regulatory needs. This novel approach was considered realistic, and its regulatory acceptance and implementation can be facilitated in the coming years through continued dialogue between all stakeholders and building confidence in alternative approaches.	
--	--

Review article Open access

[Assessment of veterinary drug residues in food: Considerations when dealing with sub-optimal data](#)

Alan Chicoine, Holly Erdely, Vittorio Fattori, Anke Finnah, ... Stefan Scheid

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104806

[Download PDF](#)

Original	Google translation
The use of veterinary drugs in food-producing animals may lead to residues in animal-derived foodstuffs, potentially posing a risk to human safety. While the process of veterinary drug residue risk assessment continues to evolve as new data emerges, a recurring challenge is when sub-optimal or incomplete data are provided with the expectation of supporting a robust risk assessment. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) is comprised of international experts who routinely deal with such data challenges when performing veterinary drug residue evaluations. Recent developments in veterinary drug residue risk assessment are described, including specific consequences of sub-optimal data during	食品生産動物での動物用医薬品の使用は、動物由来の食品に残留物をもたらす可能性があり、人間の安全にリスクをもたらす可能性があります。動物用医薬品の残留リスク評価のプロセスは、新しいデータが出現するにつれて進化し続けますが、繰り返し発生する課題は、堅牢なリスク評価をサポートすることを期待して、最適ではないデータまたは不完全なデータが提供される場合です。食品添加物に関する FAO / WHO 合同専門家委員会 (JECFA) は、動物用医薬品の残留評価を行う際にこのようなデータの課題に日常的に対処する国際的な専門家で構成されています。リスク評価プロセス中の次善のデータの特定の結果を含む、動物用医薬品残留リスク評価の最近の進展について説明します。可能であれば、そのような課題に対する実際的な解決策も強調されています。最近の JECFA 動物用医薬品評価の事例は、説明されている概念を明確に定量化して説明するために提供されています。提供される情報は、改善された品質データの生成を容易にし、よりタイムリーで堅牢な動物

Google translation/AETC Trial

the risk assessment process. When feasible, practical solutions to such challenges are also highlighted. Case examples from recent JECFA veterinary drug evaluations are provided to clearly quantify and illustrate the concepts described. The information provided is intended to facilitate the generation of improved quality data, enabling more timely and robust veterinary drug residue risk assessments.	用医薬品残留リスク評価を可能にすることを目的としています。
--	-------------------------------

Review article Abstract only

[A review of clinical pharmacology deficiencies of European centralised drug marketing authorisation applications](#)

Justin L. Hay, Jane O'Sullivan, Essam Kerwash, Alexandra-Roxana Ilie, Susan M. Cole

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104804

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation
The aim of this observational review was to review trends in deficiencies in clinical pharmacology dossiers by analysing the frequency and characteristics of major objections (MOs) related to clinical pharmacokinetics and dose-exposure-response (DER) relationships in assessment reports for medicinal products submitted in centralised procedures to the European Medicines Agency (EMA). Initial Assessor (Day 120) assessment reports between 2013 and 2018 were reviewed MOs and characterised with regards to ATC code, orphan status, legal basis and type of	この観察レビューの目的は、臨床薬理動態および用量-曝露-反応 (DER) 関係に関連する主要な異議 (MO) の頻度と特性を分析することにより、臨床薬理学ドシエの欠陥の傾向をレビューすることでした。欧州医薬品庁 (EMA) への一元化された手順。2013 年から 2018 年までの初期評価者 (120 日目) の評価レポートは MO でレビューされ、ATC コード、孤立状態、法的根拠と分子の種類、主要な異議のトピック、および開発中に科学的アドバイスが求められたかどうかに関して特徴付けられました。551 件の特定された 120 日目の評価の 23% には、臨床薬理学に関連する少なくとも 1 つの主要な異議が含まれていました。同定された最も一般的なトピックは、標的集団における薬物動態、分析方法、用量-曝露-反応関係、吸収、分布、代謝、排泄、比較バイオアベイラビリティ

Google translation/ AETC Trial

molecule, major objection topic and if scientific advice had been sought during development. 23% of the 551 identified Day 120 assessments contained at least one major objection related to clinical pharmacology. Most common topics identified were related to the pharmacokinetics in the target populations, analytical methods, dose-exposure-response relationships, absorption, distribution, metabolism, excretion, comparative bioavailability, and bioequivalence issues. The importance of a robust clinical PK dossier in the assessment of marketing authorisation applications was highlighted by the high frequency of major objections. This review should provide valuable insights to ensure that aspects of bioanalytical methods, comparative bioavailability, PK in the target population and DER relationships are thoroughly addressed in future marketing authorisation applications.	イ、および生物学的同等性の問題に関連していた。販売承認申請の評価における堅牢な臨床 PK 書類の重要性は、主要な異議の頻度が高いことによって強調されました。このレビューは、生物分析法、比較バイオアベイラビリティ、ターゲット母集団の PK、および DER 関係の側面が、将来の販売承認アプリケーションで完全に対処されることを保証するための貴重な洞察を提供する必要があります。
--	--

Review articleFull text access

[Considerations for setting occupational exposure limits for novel pharmaceutical modalities](#)

Jessica C. Graham, Jedd Hillegass, Gene Schulze

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104813

[Download PDF](#)

Original	Google translation
In order to develop new and effective medicines, pharmaceutical companies	新しく効果的な医薬品を開発するために、製薬会社はモダリティにとらわれない必要があります。科学が

Google translation/AETC Trial

<p>must be modality agnostic. As science reveals an enhanced understanding of biological processes, new therapeutic modalities are becoming important in developing breakthrough therapies to treat both rare and common diseases. As these new modalities progress, concern and uncertainty arise regarding their safe handling by the researchers developing them, employees manufacturing them and nurses administering them. This manuscript reviews the available literature for emerging modalities (including oligonucleotides, monoclonal antibodies, fusion proteins and bispecific antibodies, antibody-drug conjugates, peptides, vaccines, genetically modified organisms, and several others) and provides considerations for occupational health and safety-oriented hazard identification and risk assessments to enable timely, consistent and well-informed hazard identification, hazard communication and risk-management decisions. This manuscript also points out instances where historical exposure control banding systems may not be applicable (e.g. oncolytic viruses, biologics) and where other occupational exposure limit systems are more applicable (e.g. Biosafety Levels, Biologic Control Categories).</p>	<p>生物学的プロセスの理解の向上を明らかにするにつれて、新しい治療法は、まれな病気と一般的な病気の両方を治療する画期的治療法を開発する上で重要になりつつあります。これらの新しいモダリティが進歩するにつれて、それらを開発する研究者、それらを製造する従業員、およびそれらを管理する看護師によるそれらの安全な取り扱いに関して懸念と不確実性が生じます。この原稿は、新たなモダリティ(オリゴヌクレオチド、モノクローナル抗体、融合タンパク質と二重特異性抗体、抗体-薬物コンジュゲート、ペプチド、ワクチン、遺伝子改変生物、その他いくつかを含む)について利用可能な文献をレビューし、労働安全衛生指向の危険性に関する考慮事項を提供しますタイムリーで一貫性のある十分な情報に基づいたハザードの識別、ハザードの伝達、およびリスク管理の決定を可能にする識別とリスク評価。この原稿はまた、過去の曝露制御バンディングシステムが適用できない可能性がある場合(例:腫瘍溶解性ウイルス、生物学的製剤)、および他の職業的曝露制限システムがより適用可能である場合(例:バイオセーフティーレベル、生物学的制御カテゴリー)を指摘しています。</p>
---	--

Google translation/AETC Trial

Letter to Editor

Correspondence No access

[Rebuttal to the letters to the editors by Terry et al. and Sewell et al. regarding Heringa et al. \(2020\)](#)

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

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104803

[Purchase PDF](#)

Original	Google translation

Articles from Special Issue "The carcinogenic potential of acetaminophen – a critical review", Edited by Dr. Ted W. Simon and Dr. Angelo Moretto

Review article Open access

[A critical review of the acetaminophen preclinical carcinogenicity and tumor promotion data and their implications for its carcinogenic hazard potential](#)

F. Jay Murray, Andrew D. Monnot, David Jacobson-Kram, Samuel M. Cohen, ... Gary Eichenbaum

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104801

[Download PDF](#)

Original	Google translation
In 2019 the California Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) initiated a review of the carcinogenic hazard potential of acetaminophen, including an assessment of the long-term rodent carcinogenicity and tumor initiation/promotion studies. The objective of the analysis herein was to inform this review process with a weight-of-evidence assessment of these	2019 年、カリフォルニア環境健康ハザード評価局 (OEHHA) は、長期のげっ歯類発がん性の評価および腫瘍の開始/促進研究を含む、アセトアミノフェンの発がん性ハザードの可能性のレビューを開始しました。ここでの分析の目的は、これらの研究のエビデンスの重みの評価と、これらのモデルの人間への関連性の評価をこのレビュープロセスに通知することでした。14 の研究のほとんどで、どの臓器系でも腫瘍の発生率の増加はありませんでした。腫瘍発生率の増加が観察されたいくつかの研究では、用量反応の欠

Google translation/ AETC Trial

studies and an assessment of the relevance of these models to humans. In most of the 14 studies, there were no increases in the incidences of tumors in any organ system. In the few studies in which an increase in tumor incidence was observed, there were factors such as absence of a dose response and a rodent-specific tumor supporting that these findings are not relevant to human hazard identification. In addition, we performed qualitative analysis and quantitative simulations of the exposures to acetaminophen and its metabolites and its toxicity profile; the data support that the rodent models are toxicologically relevant to humans. The preclinical carcinogenicity results are consistent with the broader weight of evidence assessment and evaluations of multiple international health authorities supporting that acetaminophen is not a carcinogenic hazard.	如やげっ歯類特異的腫瘍などの要因があり、これらの所見が人為的危険性の特定に関連していないことを裏付けています。さらに、アセトアミノフェンとその代謝物およびその毒性プロファイルへの暴露の定性分析と定量シミュレーションを実行しました。データは、げっ歯類モデルが毒物学的に人間に関連していることを裏付けています。前臨床発がん性の結果は、アセトアミノフェンが発がん性の危険性ではないことを支持する複数の国際保健当局の証拠評価および評価のより広い重みと一致しています。
---	---

Research article Open access

[Application of the DILIsym® Quantitative Systems Toxicology drug-induced liver injury model to evaluate the carcinogenic hazard potential of acetaminophen](#)

Gary Eichenbaum, Kyunghee Yang, Yeshitila Gebremichael, Brett A. Howell, ... Evren Atillasoy

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104788

[Download PDF](#)

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

Google translation/AETC Trial

<p>In 2019, the California Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) initiated a review of the carcinogenic hazard potential of acetaminophen. The objective of the analysis herein was to inform this review by assessing whether variability in patient baseline characteristics (e.g. baseline glutathione (GSH) levels, pharmacokinetics, and capacity of hepatic antioxidants) leads to potential differences in carcinogenic hazard potential at different dosing schemes: maximum labeled doses of 4 g/day, repeated doses above the maximum labeled dose (>4–12 g/day), and acute overdoses of acetaminophen (>15 g). This was achieved by performing simulations of acetaminophen exposure in thousands of diverse virtual patients scenarios using the DILIsym® Quantitative Systems Toxicology (QST) model. Simulations included assessments of the dose and exposure response for toxicity and mode of cell death based on evaluations of the kinetics of changes of: GSH, N-acetyl-p-benzoquinone-imine (NAPQI), protein adducts, mitochondrial dysfunction, and hepatic cell death. Results support that, at therapeutic doses, cellular GSH binds to NAPQI providing sufficient buffering capacity to limit protein adduct formation and subsequent oxidative stress. Simulations evaluating repeated high-level supratherapeutic exposures or acute</p>	<p>2019 年、カリフォルニア州環境健康ハザード評価局 (OEHHA) は、アセトアミノフェンの発がん性ハザードの可能性のレビューを開始しました。ここでの分析の目的は、患者のベースライン特性(例えば、ベースライングルタチオン(GSH)レベル、薬物動態、および肝抗酸化剤の容量)の変動が、異なる投与スキームでの発がん性の危険性の潜在的な違いにつながるかどうかを評価することによって、このレビューを通知することでした: 最大 4g / 日の標識用量、最大標識用量(> 4~12g / 日)を超える反復投与、およびアセトアミノフェンの急性過剰投与(> 15g)。これは、DILIsym® Quantitative Systems Toxicology (QST) モデルを使用して、何千もの多様な仮想患者シナリオでアセトアミノフェン曝露のシミュレーションを実行することによって達成されました。シミュレーションには、GSH、N-アセチル-p-ベンゾキノニン-イミン (NAPQI)、タンパク質付加物、ミトコンドリア機能障害、および肝細胞の変化の動態の評価に基づく、毒性および細胞死のモードに対する用量および曝露応答の評価が含まれていました。死。結果は、治療用量で、細胞の GSH が NAPQI に結合し、タンパク質付加物の形成とそれに続く酸化ストレスを制限するのに十分な緩衝能力を提供することを裏付けています。繰り返される高レベルの治療上の曝露または急性の過剰摂取を評価するシミュレーションは、細胞死が発がん性をもたらす可能性のある DNA 損傷に先行することを示しており、したがってアセトアミノフェンはどの用量でもヒトに発がん性の危険をもたらさない。</p>
--	---

Google translation/ AETC Trial

overdoses indicate that cell death precedes DNA damage that could result in carcinogenicity and thus acetaminophen does not present a carcinogenicity hazard to humans at any dose.	
---	--

Corrigendum

Erratum Full text access

[Corrigendum to “28-day somatic gene mutation study of 1-Bromopropane in female big blue® B6C3F1 Mice via whole-Body inhalation: Support for a carcinogenic threshold” \[Regul. Toxicol. Pharmacol., 104 \(2019\) 1–7\]](#)

Mark Stelljes, Robert Young, Jeff Weinberg

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 118: Article 104814

[Download PDF](#)

Original	Google translation