

## Editorial Board

Article 105207

[Download PDF](#)

## Research article *Open access*

### **Read-across and new approach methodologies applied in a 10-step framework for cosmetics safety assessment – A case study with parabens**

Gladys Ouedraogo, Camilla Alexander-White, Dagmar Bury, Harvey J. Clewell, ...

Cosmetics Europe

Article 105161

[Download PDF](#)

パラベンとはパラヒドロキシ安息香酸のエステルで、農薬、医薬品、食品、化粧品など様々な製品の防腐剤として何十年も前から使用されています。このプロピルパラベン(PP)のケーススタディでは、10ステップのリード・アクロス(RAX)フレームワークを実践的に示しています。その目的は、PPを含む化粧品に暴露した後の消費者の安全性を評価するために、次世代リスク評価(NGRA)においてリード・アクロス(RAX)の新しいアプローチ手法(NAM)による付加価値の概念実証を確立することである。構造的・物理化学的特性に加えて、インシリコ情報、トキシコゲノミクス、*in vitro* 毒性動態、PBK モデルによる毒性動態データ、生物活性データを用いて、PPと類似物質の化学的・生物学的類似性の証拠と、*in vitro* で観察された効果に対する効能傾向を確立しています。対象となる化学物質は、短い(C1-C4)直鎖の *n*-アルキルパラベンであるメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベンである。この事例研究の目的は、RAX の実用的なフレームワークを用いて、対象化学物質 PP の生殖毒性に関する仮想的なデータギャップを埋める方法を説明することである。

Parabens are esters of para-hydroxybenzoic acid that have been used as preservatives in many types of products for decades including agrochemicals, pharmaceuticals, food and cosmetics. This illustrative case study with propylparaben (PP) demonstrates a 10-step read-across (RAX) framework in practice. It aims at establishing a proof-of-concept for the value added by new approach methodologies (NAMs) in read-across (RAX) for use in a next-generation risk assessment (NGRA) in order to assess consumer safety after exposure to PP-containing cosmetics. In addition to structural and physico-chemical properties, *in silico* information, toxicogenomics, *in vitro* toxicodynamic, toxicokinetic data from PBK models, and bioactivity data are used to provide evidence of the chemical and biological similarity of PP and analogues and to establish potency

trends for observed effects *in vitro*. The chemical category under consideration is short (C1–C4) linear chain n-alkyl parabens: methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butylparaben. The goal of this case study is to illustrate how a practical framework for RAX can be used to fill a hypothetical data gap for reproductive toxicity of the target chemical PP.

## Discussion

### **An Overview of Choice of Reference Biological Medicines in Current Turkish Biosimilar Guideline**

Sadi S. Ozdem

Article 105196

## Research articleAbstract only

### **Prenatal developmental toxicity study of 2,4-dichlorobenzyl alcohol in rats**

Kyeong-Nang Moon, Sang-Ki Baek, Woojin Kim, Ji-Seong Jeong, ... Wook-Joon Yu

Article 105168

市販薬であるのど飴は、2,4-ジクロロベンジルアルコール (DCBA) を主成分としています。しかし、DCBA の出生前発生毒性に関する包括的なデータは限られています。そこで本研究では、DCBA の妊娠ラットへの影響と出生前発達を明らかにするために実施した。Sprague-Dawley ラットに、異なる用量の DCBA (0、25、100、400、800 mg/kg/day) を妊娠 6～19 日目に毎日経口投与した。その後、GD20 にすべての生ダムを犠牲にし、帝王切開を行った。生きている胎児とその胎盤の重量を測定し、外形、内臓、骨格の奇形と変異を検査した。その結果、800 mg/kg/day の投与群では、体重および摂餌量の減少、肝臓の変化などの全身毒性が認められた。さらに、本剤投与により胎児体重および胎盤重量の減少、骨化遅延および完全上顎肋骨の発生率の増加、骨化中心数の減少が誘発された。したがって、これらの知見に基づき、DCBA のダムおよび出生前発生に関する無影響レベルは 400 mg/kg/日と決定された。

Sore throat lozenges, which are over-the-counter drugs, contain 2,4-dichlorobenzyl alcohol (DCBA) as the primary ingredient. However, comprehensive data on the prenatal developmental toxicity of DCBA is limited. Therefore, this study was conducted to determine the effects of DCBA on pregnant rats and prenatal development. Sprague-Dawley rats were administered different doses of DCBA (0, 25, 100, 400, and 800 mg/kg/day) daily via an oral gavage from gestation day (GD) 6–19. Thereafter, all the live dams were sacrificed on GD 20, and caesarean sections were conducted. Live fetuses and their placenta were weighed and then examined for external, visceral, and skeletal malformations and variations. Based on the results obtained, dams at

800 mg/kg/day showed systemic toxicities, including a decrease in body weight and food consumption, and liver changes. Additionally, this treatment induced decreases in fetal and placental weights, as well as the increased incidence of retarded ossifications and full supernumerary rib, and the decreased number of ossification centers. Therefore, based on these findings, the no-observed-adverse-effect level of DCBA was determined to be 400 mg/kg/day for dams and prenatal development.

## Research article

### **Characterization of population variability of 1,3-butadiene derived protein adducts in humans and mice**

Gunnar Boysen, Ivan Rusyn, Weihsueh A. Chiu, Fred A. Wright

Article 105171

1,3-ブタジエンは、既知のヒト発がん性物質であり、ヒトが職業上および環境汚染によって曝露される化学物質である。1,3-ブタジエンの吸入リスク評価は、労働者を対象としたヒトの研究およびマウスを用いた実験的研究の両方から曝露と影響の分子バイオマーカーに関するデータが報告される前に、数十年前に完了した。1,3-ブタジエンのリスク評価を改善するためには、がん関連影響の個人間変動の推定における不確実性を定量的に評価することが必要である。そのためには、ヒトの大規模試験とマウス集団の共同研究で得られた、反応性エポキシドの内部被ばく量のバイオマーカーである 1,3-butadiene ヘモグロビン付加物のデータを利用する必要がある。その結果、ヒトの場合、99%集団のトキシコキネティック不確実性係数は、ヘモグロビン付加物によって 3.27 から 7.9 の範囲にあることがわかった。マウスでは、投与量と付加体により、2 未満から 7.51 の範囲であった。本研究で得られた定量的な推定値は、吸入単位リスクを導出するモデルで使用するパラメータ推定値の不確実性を低減し、用量に関連すると考えられる 1,3-ブタジエン代謝の変動差に対応するために使用することが可能である。

1,3-butadiene is a known human carcinogen and a chemical to which humans are exposed occupationally and through environmental pollution. Inhalation risk assessment of 1,3-butadiene was completed several decades ago before data on molecular biomarkers of exposure and effect have been reported from both human studies of workers and experimental studies in mice. To improve risk assessment of 1,3-butadiene, the quantitative characterization of uncertainty in estimations of inter-individual variability in cancer-related effects is needed. For this, we ought to take advantage of the availability of the data on 1,3-butadiene hemoglobin adducts, well established biomarkers of the internal dose of the reactive epoxides, from several large-scale human studies and from a study in a Collaborative Cross mouse population. We found that in humans, toxicokinetic uncertainty factor for 99th percentile of the population ranged

from 3.27 to 7.9, depending on the hemoglobin adduct. For mice, these values ranged from less than 2 to 7.51, depending on the dose and the adduct. Quantitative estimated from this study can be used to reduce uncertainties in the parameter estimates used in the models to derive the inhalation unit risk, as well as to address possible differences in variability in 1,3-butadiene metabolism that may be dose-related.

## Research article

### **TSCA risk evaluation-directed characterization of occupational exposures during formaldehyde manufacturing, use as an intermediate, and compounding of formaldehyde-based polymers**

James H. Sherman, Gary M. Rowen, J. Tyler Tanniehill

Article 105173

[Download PDF](#)

2020 年、米国 EPA はローテンバーグ法の要求に従い、20 の高優先度化学物質について TSCA リスク評価を開始しました。この評価には、消費者暴露に加え、労働者暴露、危険性、リスクの定量的評価も含まれる。EPA による労働者暴露の評価と、許容できないほど高い職場暴露に対処するための是正措置に関する権限は、職場暴露を規制する OSHA の権限と重複している。リスク評価とリスク管理に関するこの二重の連邦規制当局は、産業衛生士、曝露/リスク評価者、およびリスク管理者に新たな課題を突きつけている。EPA によって優先度の高い化学物質として特定されたものの 1 つがホルムアルデヒドです。これらの課題に対応するため、セラニーズでは、OSHA に準拠したホルムアルデヒドの定期的なサンプリングを補足し、米国唯一のホルムアルデヒド製造施設において 1 回限りの包括的なサンプリングを実施しました。このサンプリングは、オフィスワーカーを含む施設のすべての労働者を特徴づけるものでした。EPA による評価は現在進行中であり、許容暴露限界に関する異なる結論に達する可能性があるが、126 回のフルシフトモニタリングの結果、健康保護に関する OSHA ホルムアルデヒド基準 (29 CFR 1910.1048) に準拠していることが示された。暴露モニタリングのための労働者の特定、EPA が指定した複数の労働者集団の特徴づけに用いられた方法、および労働者の暴露を評価・管理するための二重規制権限に関連する潜在的な課題について議論する。

In 2020, the U.S. EPA initiated TSCA risk evaluations for 20 High Priority chemicals, as required by the Lautenberg Act. In addition to consumer exposures, the evaluations include quantitative assessments of worker exposures, hazards and risk. The EPA evaluations of worker exposures, and authority over corrective action to address unacceptably high workplace exposures, overlap OSHA's authority for regulating workplace exposures. This dual federal regulatory authority for risk evaluation and risk management, presents new challenges for industrial hygienists, exposure/risk assessors, and risk managers. One of the chemicals identified as High Priority by the EPA is

formaldehyde. In response to these challenges, Celanese supplemented its regular OSHA compliance sampling for formaldehyde with a one-time comprehensive sampling at our sole U.S. formaldehyde manufacturing facility. The sampling characterized all worker populations at the facility, including office workers. Although the EPA assessment is ongoing and may reach different conclusions related to an acceptable exposure limit, 126 full-shift monitoring results demonstrated compliance with the OSHA Formaldehyde Standard (29 CFR 1910.1048) for health protection. Methodologies used to identify workers for exposure monitoring, to characterize multiple EPA-specified worker populations, as well as potential challenges related to the dual regulatory authority for assessing and managing worker exposures are discussed.

## Research article

### **Residue depletion profiles and withdrawal interval estimations of meloxicam in eggs and ovarian follicles following intravenous (Meloxicam solution for injection) and oral (Meloxidyl®) administration in domestic chickens (*Gallus domesticus*)**

Long Yuan, Zhoumeng Lin, Rachel S. Dutch, Emily D. Richards, ... Lisa A. Tell

Article 105170

[Download PDF](#)

メロキシカムは非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) であり、都市化した環境において鶏の治療に適応外処方されるのが一般的である。本研究の目的は、産卵鶏の卵および卵巣卵胞におけるメロキシカムの減少プロファイルを測定し、単回静脈内投与または反復経口投与後の関連離脱間隔 (WDI) を推定することであった。卵巣卵胞で観察されたメロキシカムのピーク濃度は、卵黄および卵白試料よりも一貫して高かった。1 mg/kg を 12 時間間隔で 20 回反復経口投与したときの終末半減期は、卵巣卵胞、卵黄および卵白試料でそれぞれ 31 時間、113 時間および 12 時間であった。また、卵巣卵胞では 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの終末半減期は 50 時間であった。12 時間間隔で 20 回投与したときの卵巣卵胞及び卵黄の濃度データによるメロキシカムの WDI はそれぞれ 36 日及び 12 日であった。また、24 時間間隔で 8 回投与した際の卵黄濃度データを用いたメロキシカムの WDI は 12 日間であった。これらの結果は、鶏の生殖管および卵製品からのメロキシカムの残留枯渇に関する理解を深め、処理された産卵鶏の卵を摂取するヒトの食品安全を確保するための WDI を提供するものである。

Meloxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) commonly prescribed in an extralabel manner for treating chickens in urbanized settings. The objectives of this study were to determine meloxicam depletion profiles in eggs and ovarian follicles and to estimate associated withdrawal intervals (WDI) in laying hens following a single

intravenous or repeated oral administration. The observed peak concentration of meloxicam in ovarian follicles were consistently higher than in egg yolk and egg white samples. Terminal half-lives were 31-h, 113-h and 12-h in ovarian follicles, egg yolk and egg white samples, respectively, for repeated oral administrations at 1 mg/kg for 20 doses at 12-h intervals. The terminal half-life following a single intravenous administration at 1 mg/kg was 50-h for ovarian follicles. Meloxicam WDI estimations using ovarian follicle and egg yolk concentration data following 20 doses at 12-h intervals were 36 and 12 days, respectively. Meloxicam WDI estimation using egg yolk concentration data following 8 doses at 24-h intervals was 12 days. These results improve our understanding on the residue depletion of meloxicam from chickens' reproductive tracts and egg products and provide WDIs to help ensure food safety for humans consuming eggs from treated laying hens.

## Research article

### **An OECD TG 428 study ring trial with $^{14}\text{C}$ -Caffeine demonstrating repeatability and robustness of the dermal absorption *in vitro* method**

Felix M. Kluxen, Styliani Totti, Wilfred Maas, Frank Toner, ... Christiane Wiemann

Article 105184

[Download PDF](#)

$^{14}\text{C}$ -Caffeine を 4 mg/mL (10  $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ ) の濃度で経皮吸収させ、OECD TG 428 に準拠したフロースルー細胞および分割ヒト皮膚を用いた *in vitro* アッセイにより、GLP 条件下で 6 試験室で経皮吸収性を検討した。標準化されたプロトコール、試験項目、皮膚試料により、潜在的なばらつきの原因は減少した。特に、同じドナーからの皮膚サンプルは、非ランダムで層別化されたデザインで、2 回の繰り返しとラボ間で分配されました。研究室間、繰り返し回数、ドナー間で、様々なアッセイ区画において非常に類似した回収率が達成され、このアッセイが堅牢かつ信頼性の高い方法で実施できることが実証された。ある研究室での吸収は、他の研究室よりも 5 倍高かった。これは皮膚の完全性パラメータと明確な相関はありませんでしたが、COVID-19 パンデミックに関連したサンプル出荷の中断の事故と関連している可能性があります。現行の方法では日常的に評価または考慮されていない他の要因が経皮吸収の変動に影響を及ぼす可能性がある。カフェインのレセプター液回収率、潜在的吸収量（テープストリップ 1 と 2 を除くレセプター液と皮膚での回収率）、マスバランスの平均値は、全体でそれぞれ 6.99%、7.14%、99.13% で、5 試験所のサブセットでは 3.87%、3.96%、99.00% であった。

The dermal absorption potential of  $^{14}\text{C}$ -Caffeine applied as a 4 mg/mL concentration (10  $\mu\text{L}/\text{cm}^2$  finite dose) was investigated in six laboratories under Good Laboratory Practice conditions using an OECD TG 428-compliant *in vitro* assay with flow-through cells and split-thickness human skin. Potential sources of variation were



reduced by a standardized protocol, test item and skin source. Particularly, skin samples from same donors were distributed over two repeats and between labs in a non-random, stratified design. Very similar recovery was achieved in the various assay compartments between laboratories, repeats and donors, demonstrating that the assay can be robustly and reliably performed. The absorption in one laboratory was 5-fold higher than in the others. This did not clearly correlate with skin integrity parameters but might be associated with an accidental COVID-19 pandemic-related interruption in sample shipment. It is possible that other factors may affect dermal absorption variation not routinely assessed or considered in the current method. The mean receptor fluid recovery, potential absorption (recovery in receptor fluid and skin except tape strips 1 and 2) and mass balance of caffeine was 6.99%, 7.14% and 99.13%, respectively, across all and 3.87%, 3.96% and 99.00% in the subset of five laboratories.

## Research article

### **Comparison of toxicological effects and exposure levels between triclosan and its structurally similar chemicals using *in vitro* tests for read-across case study**

Shota Nakagawa, Akane Hayashi, Yuko Nukada, Masayuki Yamane

Article 105181

[Download PDF](#)

構造的・生物学的類似性に基づくリード・アクロスは、全身毒性評価の代替手法として期待されています。定量的な化学物質リスク評価の具体的な方策としては、リードアクロス事例を積み重ね、そこから重要な考察を抽出することが考えられます。そこで、構造的に類似した異なる化学物質の有害事象経路と曝露量に基づく毒性作用を、標的臓器について比較することで、リードアクロス事例を開発した。本研究では、トリクロサンとその構造類似物質であるジクロサンおよび 1-chloro-3-(4-chlorophenoxy)benzene の肝毒性を選択し、トリクロサンと構造類似物質であるジクロサンの肝毒性を比較検討した。in vitro のトキシコゲノミクスの結果、トリクロサンとジクロサンに共通してコレステロール合成の障害が検出された。また、肝細胞のコレステロールレベルの減少は、トリクロサンとジクロサンで処理した細胞で同程度であった。さらに、肝臓に対するトリクロサンとジクロサンの曝露レベルは同程度であった。これらの結果を総合すると、トリクロサンとジクロサンは、同様の毒性作用と肝毒性の重篤さを示すことが示唆される。既存の反復投与毒性データを考慮すると、我々の予測結果は、毒性作用とその重篤度に関して妥当である。このように、本研究は、定量的化学物質リスク評価におけるリード・アクロスを用いた毒性作用と曝露量の比較の有用性を示した。

Read-across based on structural and biological similarities is expected to be a promising alternative method for assessing systemic toxicity. A concrete strategy for quantitative chemical risk assessment would be to stack read-across case studies and extract key

considerations from them. Thus, we developed a read-across case study by comparing the toxicological effects based on adverse outcome pathways and exposure levels of different structurally similar chemicals for a target organ. In this study, we selected the hepatotoxicity of triclosan and its structurally similar chemicals including diclosan and 1-chloro-3-(4-chlorophenoxy)benzene. The results of *in vitro* toxicogenomics showed that disorders of cholesterol synthesis were commonly detected with both triclosan and diclosan. The decrease in hepatocellular cholesterol levels was similar in the cells treated with triclosan and diclosan. Furthermore, the exposure levels of triclosan and diclosan for the liver were similar. Collectively, these results suggest that triclosan and diclosan show similar toxicological effects and severity of hepatotoxicity. Considering the existing repeated dose toxicity data, our prediction results are reasonable regarding the toxicological effect and its severity. Thus, the present study demonstrated the usability of comparing toxicological effects and exposure levels using read-across for quantitative chemical risk assessment.

## Research articleAbstract only

### **Preclinical safety assessment of toxicity and biodistribution of oncolytic virus HSV-1 expressing human PD-1 antibody in mice**

Xin Wang, Chao Wang, Zhe Qu, Chao Tian, ... Xingchao Geng

Article 105166

HSV-1/hPD-1 は、単純ヘルペスウイルス 1 型とヒト PD-1 抗体配列の 2 つの挿入コピーから構成されています。悪性腫瘍の治療を目的として設計された新規のオンコリティックウイルス製品です。本試験の目的は、マウスにおけるその毒性を推定することであった。単回投与毒性試験では、 $4.0 \times 10^7$  pfu/マウスを投与した動物では、死亡や異常な症状は観察されなかった。反復投与毒性試験では、 $1.0 \times 10^7$ ,  $2.0 \times 10^7$ ,  $4.0 \times 10^7$  pfu/マウスを筋肉内投与した HSV-1/hPD-1 は、坐骨神経の不可逆的変性など投与経路に関連すると考えられる一部の病理組織変化を除き、臨床観察、体重、食餌量、血液生化学指標、T リンパ球数、免疫反応および内臓重量の点で忍容性が良好であった。また、HSV-1/hPD-1 が注射部位、生殖腺、肝臓、肺、心臓、腸間膜および鼠径リンパ節、皮膚、後根神経節、血液に拡散し、徐々に消失するかどうかを調べるために、マウスを用いた生体内分布試験が行われた。その結果、最大耐量  $4.0 \times 10^7$  pfu/マウスと無毒性量  $1.0 \times 10^7$  pfu/マウスの 2 つの安全域が設定され、患者さんの投与設計に役立てられることになりました。この研究データは、中国での治験薬 (IND) 申請に成功しました。

HSV-1/hPD-1 is composed of engineered herpes simplex virus type-1 and two inserted copies of the human PD-1 antibody sequence. It is a novel oncolytic virus product designed to cure malignancies. The objective of this study was to estimate its toxicity in



mice. In the single-dose toxicity study, no mortality and abnormal symptoms were observed in animals injected with  $4.0 \times 10^7$  pfu/mouse dose. In the repeat-dose toxicity study, HSV-1/hPD-1 in animals intramuscularly treated with  $1.0 \times 10^7$ ,  $2.0 \times 10^7$ , or  $4.0 \times 10^7$  pfu/mouse doses was well tolerated in terms of clinical observation, body weight, food consumption, hematology and biochemistry indexes, T lymphocyte counting, immune reaction, and organ weight, except for some histopathological changes, such as the irreversible degeneration of the sciatic nerve, which was considered related to the adopted administration route. Synchronously, a biodistribution study in mice was performed to examine whether HSV-1/hPD-1 could spread to the injection site, gonads, liver, lung, heart, mesenteric and inguinal lymph nodes, skin, dorsal root ganglia, and blood, and then be gradually eliminated. Thus, two safety dose levels—the maximum tolerance dose of  $4.0 \times 10^7$  pfu/mouse and the no-observed-adverse-effect-level dose of  $1.0 \times 10^7$  pfu/mouse—were determined to help design patients' dose regimens. Our research data have been successfully accepted for investigational new drug (IND) application in China.

## Research article

### **Results from two-year rodent oral carcinogenicity studies of cizolirtine, a substance-P and calcitonin gene-related peptide release modulator**

Antonio Guzmán, Araceli Tortajada, Ana-Paz Marín, Cristina Vila, Gregorio Encina

Article 105182

Cizolirtine は、疼痛および尿失禁の治療薬として開発された Substance-P および Calcitonin gene-related peptide の放出調節薬である。CD-1 マウスに 40, 90, 200 mg/kg/日, Han Wistar ラットに 40, 90, 200 mg/kg/日, 40, 110, 160 mg/kg/日を 1 日 1 回, 最長 104 週間経口投与し, 発がん性を評価した。マウス, ラットともに投与に関連した腫瘍所見が認められた。マウスでは, シゾリルチンの投与により, 高用量の雄で皮膚線維肉腫および肉腫が増加したが, これは動物モデル特有の攻撃性の亢進に起因すると考えられた。ラットでは, 肝細胞の肥大、空胞化、明細胞巣の発生率の増加に関連して、雌雄で肝腺腫、雄で癌の発生率が増加し、長期間の持続的な酵素誘導による肝代謝の増加およびそれに伴う肥大化との関連が示唆された。シゾリルチンの終生経口投与によりマウス皮膚及びラット肝臓で観察された腫瘍所見は、齧歯類特異的な非遺伝毒性メカニズムに関連していると考えられ、ヒトへの関連性は疑問である。

Cizolirtine is a substance-P and calcitonin gene-related peptide release modulator developed for the treatment of pain and urinary incontinence. To assess its carcinogenic potential, cizolirtine was administered by oral route once daily for up to 104 weeks to CD-1 mice at doses of 40, 90, or 200 mg/kg/day, and to Han Wistar rats at doses of 40, 90

or 200 mg/kg/day to males and 40, 110 or 160 mg/kg/day to females. There were treatment-related neoplastic findings both in mice and rats. In mice, administration of cizolirtine was associated to an increase in skin fibrosarcomas and sarcomas among high-dose males, considered secondary to increased aggression and specific to the animal model. In rats, there was an increased incidence of liver adenomas in males and females, and carcinomas in males, in association with an increased incidence of hepatocyte hypertrophy, vacuolation and clear cell foci, and considered related to sustained long-term enzyme induction resulting in increased liver metabolism and associated hypertrophic changes. The observed neoplastic findings in mouse skin and rat liver after life-time oral administration of cizolirtine are considered related to rodent-specific non-genotoxic mechanisms of questionable relevance to man.

## Research article

### Development of COVID-19 therapies: Nonclinical testing considerations

Paul Baldrick

Article 105189

[Download PDF](#)

ここ数年、米国では緊急時使用許可 (EUA)、EU と英国では条件付販売許可 (CMA) などの経路を利用して、COVID-19 に対するワクチン接種や患者への治療を可能にする治療法が開発されています。しかし、このような認可を得るために非臨床試験が実施されており、規制当局の認可に通常必要とされる試験の数や種類が減少しているかどうかを調べるために、6 種類のワクチン、7 種類の生物学的製剤 (モノクローナル抗体 [mAb])、4 種類の低分子療法についてレビューしました。その結果、答えは「ノー」であることが明らかになった。そこで、SARS-CoV-2 に対する有用性を示す一連の免疫原性/有効性または関連する薬理学/生物活性試験が行われ、3 つの化合物クラスすべてにおいて一般毒性試験、mAbs および低分子化合物の薬物動態試験、ワクチンおよび低分子の生殖毒性試験、さらに低分子の遺伝子毒性試験も行われた。従来の長大な医薬品開発と異なるのは、ワクチンと低分子化合物では、それぞれ既存のプラットフォーム技術や他の開発プログラムで利用可能なデータを活用したことです。また、mAb がスパイクタンパク質を標的として中和されることを認識し、臨床候補化合物として迅速に開発することができました。

Therapies have been developed in the last couple of years to allow vaccination against, or treatment of patients with, COVID-19 using pathways such as Emergency Use Authorization (EUA) in the USA and Conditional Marketing Authorization (CMA) in the EU and UK. However, nonclinical studies were performed to allow such authorization and these were reviewed for 6 vaccines, 7 biological (monoclonal antibodies [mAbs]) and 4 small molecule therapies to examine whether the number and types of studies normally

needed for regulatory agency authorization have been reduced. Results showed that the short answer is generally no. Thus, a battery of immunogenicity/efficacy or related pharmacology/biological activity studies showing utility against SARS-CoV-2 were performed as well as general toxicity studies across all 3 compound classes along with pharmacokinetic studies for mAbs and small molecules and, reproduction toxicity testing for vaccines and small molecules; additionally, genotoxicity testing occurred for small molecules. What was different from conventional, lengthy drug development, was that for vaccines and small molecules, leverage to existing platform technology or data available for other development programs, respectively, occurred. Recognition that mAbs can target the spike protein leading to neutralization allowed rapid development into clinical candidates.

## Research articleAbstract only

### **Evaluation of interactions in chemical mixtures containing cyanides**

Hana Pohl, Moiz Mumtaz

Article 105187

シアン化合物は、屋内外を問わず、大気、水、土壤中に存在する毒性の高い化学物質です。環境暴露は、シアンと他の環境汚染物質との混合物にさらされることが多い。相互作用毒性学とは、ある化学物質が他の化学物質やストレス因子と相互作用したときの毒性を研究する学問である。このような相互作用は、与えられた混合物の共同毒性を修正することができる。いくつかのシアンの二元混合物は、解毒剤を開発するためにヒトと動物で研究され、その作用機序はよく理解されている。我々は、この限られた二元的な証拠の重みを利用して、未試験の混合物の毒性を評価し、それを拡張し、複雑な環境混合物に適用して、共同毒性評価の方法を進歩させた。連邦政府機関や地方公共団体は、具体的なデータがない場合、このような暴露を評価するためのガイダンスを提供している。本論文の目的は、ATSDRの環境混合物評価の枠組み、特にTier IIIにおける証拠の重み付けの使用と適用性を、シアンの混合物を例にとりて説明することである。その結果、データが入手可能な特定のシアン混合物については、高い信頼性で相互作用を評価できることが示された。また、火災時に見られるような未同定成分を含む複雑な混合物については、類似性に基づくグループ化リスク評価を提案した。

Cyanides are highly toxic chemicals found indoors and outdoors, in air, water, and soil. Environmental exposures often are to mixtures of cyanides with other environmental pollutants. Interactive toxicology is the study of the toxicity of a chemical when it occurs with other chemicals or stressors. Such interactions can modify the joint toxicity of a given mixture. Several binary mixtures of cyanides have been studied in humans and animals to develop antidotes, and their mechanism of action is well understood. We used this limited binary weight of evidence to evaluate the toxicity of untested mixtures,

extended it, and applied it to complex environmental mixtures to advance methods for joint toxicity assessment. Federal agencies and local entities provide guidance to evaluate such exposures in the absence of specific data. The objective of this paper is to illustrate use and applicability of ATSDR's framework for evaluation of environmental mixtures, specifically the use of weight of evidence in Tier III, using cyanide mixtures as examples. The results show, for certain cyanide mixtures for which data are available, interactions can be evaluated with a high degree of confidence. For complex mixtures that contain unidentified components, such as found in fires, similarity-based grouping risk assessment is proposed.

## Research article

### **Carcinogenic and neurotoxic risks of acrylamide consumed through bread, kaak, toast, and crackers among the Lebanese Population**

Ghada El-Zakhem Naous, Areej Merhi, Ralph Daher, Mohamad Mroueh, ... Robin I. Taleb

Article 105192

本研究では、レバノンの朝食の主な構成要素であるパン、クラッカー、トースト、カークなどの食品に関連するアクリルアミドレベル、食事摂取量、毒性を評価する。アクリルアミドレベルの定量は UPLC-MS/MS スペクトロメーターで行われ、地域調査の結果との相関から、アクリルアミドの食事摂取に関連する発がん性および神経毒性のリスクが算出された。

調査した食品からのアクリルアミドの平均暴露量は、NFCA(ノルウェー食品管理局)の推定摂取量  $0.08 \mu\text{g/kg-bw/day}$  の 5 倍、WHO(世界保健機関)の設定摂取量  $0.14 \mu\text{g/kg-bw/day}$  の 3 倍であることが明らかになりました。MOEN および MOEC(神経毒性および発がん性リスクに対する暴露マージン)の値は、それぞれ 290 から 556、449 から 861 の範囲にありました。

カーク、クラッカー、トーストは、全人口および各年齢層で懸念される神経毒性や発がん性のリスクはないようです。フランスパンとレバノンパンは、全人口および各年齢層で発がん性リスクが異なるレベルであることがわかりました。また、24%の子供、4%の若年成人、8%の成人が神経毒性および発がん性の両方のリスクを有していることが示された。

The present study deals with the assessment of acrylamide levels, dietary intake and toxicity associated with food products which constitute the main components of a Lebanese breakfast including bread, crackers, toast and kaak. Quantification of acrylamide levels was performed on a UPLC-MS/MS spectrometer and upon correlation with the results of a community survey, the carcinogenic and neurotoxic risks associated with the dietary intake of acrylamide were calculated.

The average exposure to acrylamide from the investigated dietary products was found to be 5 times higher than the intake of 0.08 µg/kg-bw/day, as estimated by the NFCA (Norwegian Food Control Authority) and 3 times higher than the intake of 0.14 µg/kg-bw/day as set by the WHO (World Health Organization). MOE<sub>N</sub> and MOE<sub>C</sub> (Margin of Exposure for neurotoxic and carcinogenic risks) values ranged between 290 and 556, and between 449 and 861 respectively.

Kaak, Crackers, and Toast appear to pose no neurotoxic or carcinogenic risk of concern among the entire population as well as the individual age groups. French bread and Lebanese bread pose different levels of carcinogenic risk among the entire population as well as various age groups. The results also indicate that 24% of children, 4% of young adults and 8% of adults are at both neurotoxic and carcinogenic risks.

## Research article

### **Acute and 28-day repeated dose toxicity evaluations of cold pressed *Pinus halepensis* Mill. seed oil in mice and rats**

Sihem Ait Atmane, Djedjiga Ait Eldjoudi, Zeynep Aksoylu Özbek, Pelin Günç Ergönül, Bachra Khettal  
Article 105191

*Pinus halepensis* Mill. 種子 (マツ科) は、ズグロソウの名で親しまれ、地中海沿岸諸国では広く消費されており、気管支炎、リウマチ、感染、炎症などの疾患の治療に伝統的に使用されている。本研究では、*Pinus halepensis* Mill. 種子の低温圧搾油 (COPHS) の経口安全性を、Wistar マウスおよびラットを用いた急性および 28 日間反復投与試験により評価することを目的とした。急性毒性試験において、COPHS は 5000 mg/kg bw までマウスに経口投与しても死亡や毒性症状は認められなかった。COPHS を 250, 500 および 1000 mg/kg bw/day の用量で 28 日間投与したところ、体重、水分摂取量、摂餌量、臓器重量、血液生化学的パラメータおよび組織学的プロファイルに異常な変化は認められなかった。さらに、亜急性毒性試験期間中、いずれの群においても動物の死亡や毒性症状は認められなかった。本研究結果は、COPHS が比較的無毒であり、大きな安全性マージン (>5000 mg/kg) を有することを示すものである。本研究の結果は、食用として、また、*Pinus halepensis* Mill. 種子の低温圧搾油の生物学的および薬理学的特性に関する将来の in vivo スクリーニングのための基礎参考データを提供するものである。

*Pinus halepensis* Mill. seed (Pinaceae), popularly known as ‘Zgougou’, is widely consumed in the Mediterranean countries and used traditionally in the treatment of some diseases such as bronchitis, rheumatism, infection, and inflammation. The present study aimed to evaluate the oral safety of cold pressed oil of *Pinus halepensis* Mill. seeds (COPHS) by acute and 28-day repeated dose toxicities studies in Wistar mice and

rats, respectively. In the acute toxicity study, oral administration of COPHS to mice did not provoke mortality or any toxic signs at doses up to 5000 mg/kg bw. After administration of COPHS at doses of 250, 500, and 1000 mg/kg bw/day for 28 days, no abnormal changes were observed in body weight, water intake, food consumption, organ weight, blood haematological, serum biochemistry parameters, and histology profile. Furthermore, there was no animal death or any symptom of toxicity in any group during sub-acute toxicity test period. Our findings demonstrate that COPHS is relatively non-toxic and has a large safety margin (>5000 mg/kg). The results of the present research provide basic reference data for food consumption and for future *in vivo* screening of biological and pharmacological properties of cold pressed oil of *Pinus halepensis* Mill. seeds.

## Research article *Open access*

### **Comparison of PAC and MOAH for understanding the carcinogenic and developmental toxicity potential of mineral oils**

Juan-Carlos Carrillo, Lenny Kamelia, Julija Romanuka, Olaf Kral, ... Anna Stenholm

Article 105193

[Download PDF](#)

未精製の鉱油の発がん性および発達毒性は、その 3-7 環式多環芳香族化合物 (PAC) 含有量と関係がある。そのため、精製作業では、毒性学的に懸念の低い芳香族を含む可能性のある鉱物油から、PAC を目標に除去することに重点を置いている。したがって、鉱物油中の芳香族物質には、有害と非有害の 2 種類がある。最初のタイプは、裸 (非置換) または低級アルキル化された 3~7 環の PAC から構成されています。第二のタイプまたは非危険物は、アルキル化の程度が高いか、湾またはフィヨルド領域を持たない 1-7 環の芳香族からなる。これらは毒性学的には異なるが、クロマトグラフィーではどちらも同じ画分に溶出されることがある。この 2 つの芳香族がどのように関連しているかを理解するために、我々は 3-7 環式 PAC に焦点を当てた規制有害性試験の次に、クロマトグラフィーによる全鉱油芳香族炭化水素 (MOAH) 含有量を測定して、鉱油精製プロセス全体を評価しました。MOAH の含有量は分子量と正の相関があり、高粘度の物質では芳香族含有量に偏りが生じます。3-7 環式 PAC に対するハザードは、有効な IP346 または修正エイムズ試験で最もよく管理されています。アルキル化 PAC に関する新しいデータを簡単にレビューすることで、高アルキル化と低アルキル化の概念を説明します。

The carcinogenicity and developmental toxicity of unrefined mineral oil is related to its 3–7 ring polycyclic aromatic compounds (PAC) content. Therefore, refining operations focus on the targeted removal PAC from mineral oil that may contain aromatics of low toxicological concern. There are thus, two types of aromatic substances in mineral oil:



hazardous and non-hazardous. The first type consists of 3–7 ring PAC which may be naked (unsubstituted) or lowly alkylated. The second type or non-hazardous consists of 1–7 ring aromatics with high degree of alkylation or lack of bay or fjord regions. Although these are toxicologically different, they may both elute in the same fraction when using chromatography. To understand how these two aromatic types are related we have assessed the entire mineral oil refinement process by measuring total mineral oil aromatic hydrocarbons (MOAH) content by chromatography next to regulatory hazard tests which focus on 3–7 ring PAC. MOAH content is positively correlated to its molecular weight resulting in aromatic content bias for high viscosity substances. Hazard to 3–7 ring PAC is best controlled by the validated IP346 or modified Ames test. We explain the concept of high vs low alkylation by shortly reviewing new data on alkylated PAC.

## Short communication Abstract only

### The Conundrum of the PFOA human half-life, an international collaboration

Jerry Campbell, Harvey Clewell, Tony Cox, Michael Dourson, ... Nitin Verma

Article 105185

リスクアセスメント推進委員会 (ARA) は、パーフルオロオクタン酸 (PFOA) のヒトにおける半減期を推定する際に生じる難問の解決に関心を持つ科学者の募集を開始しました。その後、3 つの小さな独立したワーキンググループが結成され、適切な情報を検討し、解決策を講じるよう呼びかけられました。これらのグループ間で最初の知見が共有され、その後の議論から結論が導き出されました。

PFOA の半減期は、多くのヒトの観察研究によって推定されている。これらの研究の多くは、モニタリングされていない PFOA 曝露が存在する可能性があり、PFOA 半減期の推定値を膨らませる可能性があることに留意している。また、PFOA 異性体の半減期を推定した研究はほとんどなく、分岐鎖は半減期が短くなる可能性が高い。このため、直線的な PFOA 半減期の推定値が低くなる可能性がある。幸いなことに、いくつかの研究は、これらの潜在的な問題の両方を知らせてくれた。この国際的な共同研究の大多数の意見は、これらの不確実性のいくつかに対処する上で最も良いバランスを取った研究が、ヒトの PFOA 半減期の中心的傾向として 2 年未満であろうということを示しているということである。最良の値は、幾何平均 (GM) の 1.3 年 (Zhang ら、2013、表 3) と思われる。これは、若い女性 ( $n = 20$ ) の  $GM = 1.7$  年、すべての年齢の男性および高齢女性 ( $n = 66$ ) の  $GM = 1.2$  年に基づいている。しかし、Zhang ら (2013) の中央値 1.8 年を合わせた値も、この中心的傾向の範囲に価値を加えている。共同研究チームは、この研究が、モニタリングされていない PFOA 曝露と分岐異性体の影響が最も少ないと判断したが、同様のデザインの研究がさらに増えることは貴重であろう。また、半減期推定値の調整を行う場合に備えて、他の既存研究におけるバックグラウンド被ばく量を明確にすることも重要である。

The Steering Committee of the Alliance for Risk Assessment (ARA) opened a call for

scientists interested in resolving what appeared to be a conundrum in estimating of the half-life of perfluorooctanoate (PFOA) in humans. An Advisory Committee was formed from nominations received and a subsequent invitation led to the development of three small independent working groups to review appropriate information and attempt a resolution. Initial findings were shared among these groups and a conclusion developed from the ensuing discussions.

Many human observational studies have estimated the PFOA half-life. Most of these studies note the likely occurrence of unmonitored PFOA exposures, which could *inflate* values of the estimated PFOA half-life. Also, few of these studies estimated the half-life of PFOA isomers, the branched chains of which likely have shorter half-lives. This could *deflate* values of the estimated linear PFOA half-life. Fortunately, several studies informed both of these potential problems. The majority opinion of this international collaboration is that the studies striking the best balance in addressing some of these uncertainties indicate the likely central tendency of the human PFOA half-life is less than 2 years. The single best value appears to be the geometric mean (GM) of 1.3 years (Zhang et al., 2013, Table 3), based on a GM = 1.7 years in young females (n = 20) and GM = 1.2 years in males of all ages and older females (n = 66). However, a combined median value from Zhang et al. (2013) of 1.8 years also adds value to this range of central tendency. While the Collaboration found this study to be the least encumbered with unmonitored PFOA exposures and branched isomers, more studies of similar design would be valuable. Also valuable would be clarification around background exposures in other existing studies in case adjustments to half-life estimates are attempted.

## Review article *Open access*

### **Review of air concentrations of pesticides for estimating exposure to vapour in European risk assessments**

Edgars Felkers, Felix M. Kluxen, Sarah Adham, Anne-Kim Vinck, Neil Morgan

Article 105172

[Download PDF](#)

現在の欧州の非食事リスク評価では、傍観者や住民に対する植物防護製品の曝露経路の1つとして、蒸気の吸入が扱われている。現在、有効成分は蒸気圧によってグループ化され、対応する値が割り当てられている。リスク評価は、2つの既定大気濃度値のみによって行われている。サンプリングは一貫しておらず、バックグラウンドデータはまばらで、大気中濃度に影響を与える多くの要因は考慮されていない。過去20年間の規制状

況の変化の中で、揮発性のグループ分けの基準、ひいては蒸気暴露推定の基準は、不均質な形で適用されてきた。

ここでは、暴露評価ガイダンスで現在使用されている背景データをレビューし、大気中濃度値の恣意性と暴露評価への一貫性のない適用を実証する。その際、リスク評価の観点から空気濃度をとり上げ、有効成分が蒸気圧によってどのようにグループ化されるかを説明する。また、現在、PPP の吸入ばく露を予測するための基礎となっているデータベース、特にリスク評価を行う 2 段階の濃度について検討し、空気濃度に影響を与える他のいくつかの要因についても議論する。

結論として、我々は、ベーパー暴露の評価に適用される既定の大気中濃度値と仮定を早急に見直すことを推奨する。

In current European non-dietary risk assessment for bystanders and residents, one of the plant protection product exposure pathways to be addressed is vapour inhalation. At present, active ingredients are grouped according to vapour pressure and assigned corresponding values. Risk assessments are driven by only two default air concentration values. Sampling is inconsistent, background data are sparse and many factors having an impact on air concentrations are not considered. Within the changing regulatory landscape over the last 20 years, criteria for volatility grouping and consequently for vapour exposure estimation have been applied heterogeneously.

Here we review the background data currently used in the exposure assessment guidance to demonstrate the arbitrary nature of derived air concentration values and their inconsistent application in exposure assessment. In doing so we discuss air concentration from a risk assessment perspective and how active ingredients are grouped according to vapour pressure. We examine the database which at present forms the basis for predicting inhalation exposure to PPPs, particularly the two concentration levels driving risk assessments, and we discuss several other factors having an impact on air concentration.

In conclusion, we recommend an urgent revision of the default air concentration values and assumptions applied in assessing vapour exposure.

## Review article

### **Dose response effect of chemical surface concentration on percutaneous penetration in human: In vivo + in vitro**

Le H.D. Do, Rebecca M. Law, Howard I. Maibach

Article 105186

製剤の濃度は、皮膚表面積当たりの薬品の質量として定義され、皮膚吸収の重要な変数である。多くの場合、文献上では一つの濃度しか得られていないため、一般的なエビデンスに基づく理論により、濃度を変更することで相対的な浸透がどのように直線的になるか、増加するか、減少するかを予測することが可能である。ここでは、外用化学物質を単位面積あたりの濃度を増減させたときに皮膚にどのように透過するかをグループ化し、研究濃度範囲における透過性を予測したい理由について考察する。

#### 研究目的

我々の研究課題は、表面化学物質濃度の変化が、ヒトの経皮浸透・吸収に影響を及ぼすとすれば、それはどのようなものなのか？具体的には、薬物濃度が相対的に高くなると、吸収の速度や程度もそれに比例して影響を受けるのか？また、もしそうであれば、どのように影響するのか？

#### 研究方法

1965 年 1 月から 2020 年 10 月にかけて、PubMed、Google Scholar、米国食品医薬品局、消費者安全科学委員会、欧州食品安全機関において承認された経皮吸収型製剤を検索した。検索キーワードは、外用＋[吸収・浸透]＋cm＋[人・人間]の組み合わせとした。

#### 検索結果

19 種類の化学物質のうち、5 種類(テストステロン、ヒドロコルチゾン、安息香酸、フルアジフォップブチル、リンデン)は用量の増加とともに吸収率が減少し、1 種類(2-ブトキシエタノール)は濃度の増加とともにフラックスが減少した。13 種(Basic Brown 17、ガソリン中のベンゼン、Benzophenone-3、Benzoyl Peroxide、ホウ酸、カフェイン、Climbazole、Diclofenac、エタノールアミン、Ibuprofen、N-Octylamine、2-phenoxyethanol、2-pyrrolidone)は濃度の上昇に伴ってフラックスが増加することが示されました。

#### 結論

経皮吸収は、物質、媒体、皮膚の特性の間の相互作用に依存する。これらの特性を調査する実験がなければ、in vitro または in vivo のデータなしで、製剤の吸収率またはフラックスを正確に予測することはできない。検証のための高効率予測モデルに到達する前に、より多くの実験データ、特に in vivo のデータが義務付けられている。

The concentration of a formulation, defined as the mass of applied chemical per unit of skin surface area, is a key variable of skin absorption. Often only one concentration is available in the literature, hence a general evidence-based theory could allow prediction of how altering the concentration would produce a linear, increased, or decreased relative permeation. Here, we group topical chemicals into groups of how they permeate the skin when we increase or decrease their concentrations per unit area and discuss why we would like to predict their permeability in ranges of studied concentrations.

#### Purpose

Our research question is: How, if at all, do changes in surface chemical concentration affect percutaneous penetration/absorption in man? Specifically, as the drug concentration is relatively increased, is the rate or extent of absorption proportionally

affected? And if so, how?

#### Methods

We searched PubMed, Google Scholar, the United States Food and Drug Administration, Scientific Committee on Consumer Safety, and the European Food Safety Authority for approved transdermal delivery systems from January 1965 to October 2020. Search terms included combinations of the following words: topical + [absorption/penetration] + cm + [human/man].

#### Results

Of the nineteen chemicals identified, five (testosterone, hydrocortisone, benzoic acid, fluazifop-butyl and lindane) showed decreased percent absorbed with increased dose, one (2-butoxyethanol) showed decreased flux with increased concentration, and thirteen (Basic Brown 17, benzene in gasoline, benzophenone-3, benzoyl peroxide, boric acid, caffeine, climbazole, diclofenac, ethanolamines, ibuprofen, N-octylamine, 2-phenoxyethanol, 2-pyrrolidone) showed increased flux with increasing concentrations.

#### Conclusion

Dermal absorption depends on the interaction between the characteristics of the substance, the vehicle, and the skin. Without experiments investigating these characteristics, we cannot accurately predict the percent absorbed or flux of a formulation without in vitro or in vivo data. More experimental data, especially in vivo, is mandated before a highly efficient prediction model will be reached for validation.

## Review article

### **Model systems and organisms for addressing inter- and intra-species variability in risk assessment**

Ivan Rusyn, Weihsueh A. Chiu, Fred A. Wright

Article 105197

化学物質の潜在的な有害作用における種間および種内の差異への対処は、ヒトの健康リスク評価における長年の課題であり、通常、10 倍の既定「不確実性」または「安全性」係数を用いて、発見的に対処される。化学物質固有のデータが「既定値」に取って代わることが望ましいことは以前から認識されていたが、最近になって、特定の化学物質のトキシコキネティクスとトキシコダイナミクスの両方における集団変動を実験的に定量化できる実験モデル系と生物体が出現している。その進歩は、ヒト細胞ベースの集団 in vitro モデルや集団 in vivo マウスモデルの使用において最も顕著である。このようなモデルは、ハザード同定、暴露-反応評価、毒性のメカニズム解明といった従来のリスク評価の段階において、変動性の定量化に直接応用できるデータを導き出すために有用であることを明確に示す複数のケーススタディが過去 10~15 年の間に発表されている。ここでは、これらの新しい集団ベースの in vitro および in vivo モデルをリスク評価の文脈で活用し、目的に合ったアプロー

チを開発する最近の取り組みについてレビューする。また、母集団ベースの実験的アプローチの適用を拡大するための主要な課題と機会についても説明する。結論として、種間・種内変動に関する長年のデータギャップを解決するために、集団ベースのモデルが今、その可能性を発揮し始めている。

Addressing inter- and intra-species differences in potential hazardous effects of chemicals remains a long-standing challenge in human health risk assessment that is typically addressed heuristically through use of 10-fold default “uncertainty” or “safety” factors. Although it has long been recognized that chemical-specific data would be preferable to replace the “defaults,” only recently have there emerged experimental model systems and organisms with the potential to experimentally quantify the population variability in both toxicokinetics and toxicodynamics for specific chemicals. Progress is most evident in the use of population *in vitro* human cell-based models and population *in vivo* mouse models. Multiple case studies were published in the past 10–15 years that clearly demonstrate the utility of such models to derive data with direct application to quantifying variability at hazard identification, exposure-response assessment, and mechanistic understanding of toxicity steps of traditional risk assessments. Here, we review recent efforts to develop fit-for-purpose approaches utilizing these novel population-based *in vitro* and *in vivo* models in the context of risk assessment. We also describe key challenges and opportunities to broadening application of population-based experimental approaches. We conclude that population-based models are now beginning to realize their potential to address long-standing data gaps in inter- and intra-species variability.

## Erratum

**Corrigendum to “Histopathology re-examination of the NTP toxicity/carcinogenicity studies of *tert*-butyl alcohol to identify renal tumor and toxicity modes of action” [Regul. Toxicol. Pharmacol. 102 (2019) 65–73]**

Gordon C. Hard, Samuel M. Cohen, Jihyun Ma, Fang Yu, ... Marcy I. Banton

Article 105183

[Download PDF](#)