

## Editorial Board

Article 105396

[View PDF](#)

## Risk management of skin sensitisers: A commentary

David A. Basketter

Article 105384

歴史的に、化学物質によるアレルギー性接触皮膚炎 (ACD) は、ハザード同定法の改善、より高度なリスク評価、および特定の感作性物質の禁止を含む規制戦略の実施を促してきた。ハザード同定法に適用されるバリデーション・プロセスは、その正確性を実証し、感作性物質の力価を特徴付けるために使用することで、定量的で透明性のあるリスク評価が容易になる。世界中の皮膚科クリニックでの診断パッチテストは、リスクアセスメント／管理が不十分であったり、懸念される暴露を対象としていなかったりした場所を示すフィードバックを提供し、それによって改善が促進される。人の健康を守るための緊急措置が必要な場合、規制によって特定の皮膚感作性物質が制限／禁止された。これは、ACD の発生源として知られる香料業界において、リスク管理、通常はアレルギー誘発を制限するための規制、ごくまれに特定の成分の使用禁止が必要であったという事例に見ることができる。多くの消費者製品タイプからの総曝露量を評価するなど、より洗練されたツールの経験と開発により、リスクアセスメントが繰り返し適応され、最新の香料使用制限が公布されるに至っている。対象を絞った規制は、必ずしも全体的な臨床像の急速な変化につながらないかもしれないが、すべての感作性物質を一律に未分化のまま規制対象とするよりは望ましいことであり、その結果、健康上の懸念のない多くの用途について不当な規制が行われ、社会経済的に大きな影響を及ぼすことになる。

Historically, allergic contact dermatitis (ACD) to chemicals encouraged hazard identification improvements, more sophisticated risk assessment and implementation of regulatory strategies, including banning of specific sensitising substances. The validation process applied to hazard identification methods demonstrates their accuracy; their use to characterise sensitiser potency facilitates quantitative and transparent risk assessment. Diagnostic patch testing at dermatology clinics worldwide delivers feedback showing where risk assessment/management has been insufficient or did not target the exposure of concern, thereby facilitating improvements. When urgent action to protect human health was required, regulations limited/banned, specific skin sensitisers. This can be seen in practice with the fragrance industry, a known source of ACD, thus requiring risk management, usually restrictions to limit allergy induction,

and very rarely specific bans on ingredients. Experience and development of more sophisticated tools, e.g. to assess aggregate exposure from multitude of consumer product types, has led to repeated adaptation of risk assessment and promulgation of updated fragrance use limits. Although targeted control may not always lead to rapid change in the overall clinical picture, it is preferable to a blanket undifferentiated regulatory control of all sensitisers, resulting in unwarranted restrictions for many uses of no health concern, with consequent substantial socio-economic impacts.

## Regulatory performance of the East African Community joint assessment procedure: The way forward for regulatory systems strengthening

Jane Mashingia, Nancy Ngum, Margareth Ndomondo-Sigonda, Adem Kermad, ... Stuart Walker

Article 105383

[View PDF](#)

### 背景

東アフリカ共同体(EAC)の7つの国の医薬品規制当局は、EAC 医薬品規制調和プログラムを通じて、規制の信頼性、調和、作業の共有を受け入れている。規制システムのパフォーマンスを測定することは、規制システム強化戦略を構築するための重要なベースライン情報を提供する。したがって、本研究の目的は、2018年から2021年の間に承認された申請に対するEAC共同科学的評価の規制パフォーマンスを評価することであった。

### 方法

データメトリクスツールを用いて、2018年から2021年にかけて、製品登録に前向きな地域勧告を受けた生物学的製剤と医薬品について、審査への提出、科学的評価、地域勧告の伝達など、さまざまなマイルストーンのスケジュールを反映した情報を収集した。

### 結果

EACの目標である465日を超える承認期間の中央値や、EACの共同アセスメント勧告後の製造販売承認発行までの期間の中央値が目標の116日を大幅に超えるなど、いくつかの課題と解決策が明らかになった。また、統合情報管理システムの構築や、EAC測定ツールによる薬事スケジュール把握の自動化などが提言された。

### 結論

イニシアチブの進展にもかかわらず、規制システムの強化を達成し、患者が安全で有効かつ質の高い医薬品をタイムリーに入手できるようにするためには、EACの共同規制手続きを改善する作業が必要である。

## Background

Seven national medicines regulatory authorities in the East African Community (EAC)

have embraced regulatory reliance, harmonization and work sharing through the EAC Medicines Regulatory Harmonization programme. Measuring the performance of regulatory systems provides key baseline information to build on regulatory system-strengthening strategies. Therefore, the aim of the study was to evaluate the regulatory performance of the EAC joint scientific assessment of applications approved between 2018 and 2021.

#### Methods

Utilising a data metrics tool, information was collected reflecting timelines for various milestones including submission to screening, scientific assessment and communication of regional recommendations for biologicals and pharmaceuticals that received a positive regional recommendation for product registration from 2018 to 2021.

#### Results

Several challenges as well as possible solutions were identified, including median overall approval times exceeding the EAC 465-day target and median times to issue marketing authorisation following EAC joint assessment recommendation that far exceeded the 116-day target. Recommendations included establishment of an integrated information management system and automation of the capture of regulatory timelines through the EAC metric tool.

#### Conclusions

Despite initiative progress, work is required to improve the EAC joint regulatory procedure to achieve regulatory systems-strengthening and ensure patients' timely access to safe, efficacious and quality medicines.

#### Research article

##### Oral chronic toxicity and carcinogenicity study of alpha-glycosyl isoquercitrin (AGIQ) in Sprague Dawley rats

Robert Maronpot, Yuval Ramot, Abraham Nyska, Christopher Sproul, ... Shim-mo Hayashi

Article 105343

$\alpha$ -グリコシルイソクエルシトリン (AGIQ) は抗酸化作用と腫瘍抑制作用を有するフラボノイドであり、日本では食品添加物として販売されている。本研究の目的は、雌雄の Sprague Dawley ラットを用いて、AGIQ の経口慢性毒性および発がん性を評価することである。慢性毒性試験では、ラットを AGIQ または媒体に 1 年間曝露し、6 ヶ月の中間終了点を設けた。発がん性試験では、ラットを 24 ヶ月間投与した。AGIQ に関連した毒性の臨床的および組織学的徴候は、骨の黄色変色を除き、1 年間観察されなかった。発がん性試験において、AGIQ を 5.0% 投与した雌ラットでは、対照飼料を投与した雌ラットと比較して、脳または脊髄の悪性神経膠腫

の発生率が統計学的に有意に増加した。経験豊富な神経病理学者で構成される科学諮問委員会が神経膠腫を検討し(ルーチン染色およびグリア細胞マーカー)、神経膠腫はまれな、自然発生的な、ラット特有の新生物である悪性ミクログリア腫瘍であると結論づけた。この病変は AGIQ への曝露に起因すると断定することはできず、ヒトのがんリスクを予測する意味合いは限定的である。

alpha-Glycosyl isoquercitrin (AGIQ) is a flavonoid that possesses antioxidant and tumor suppressive capabilities and is marketed as a food additive in Japan. The aim of this study was to assess the potential for oral chronic toxicity and carcinogenicity of AGIQ in male and female Sprague Dawley rats following up to 5.0% dietary exposure. In the chronic toxicity study, rats were exposed to AGIQ or vehicle for one year with a 6-month interim termination point; for the carcinogenicity study, rats were treated for 24 months. No signs of AGIQ-related toxicity clinically or histologically were observed for up to one year except for yellow discoloration of bone. In the carcinogenicity study, a statistically significant increase in the incidence of malignant glioma of the brain or spinal cord was observed in female rats exposed to 5.0% AGIQ compared to those exposed to control feed. A Scientific Advisory Panel of experienced neuropathologists reviewed the gliomas (routine stains and glial cell markers) and concluded that the gliomas were a rare, spontaneous, rat-specific neoplasm: malignant microglial tumor. The lesions could not definitively be attributed to AGIQ exposure and have limited implications with respect to predicting human cancer risk.

## Research article

### Safety evaluation of kaempferol glycosides-rich standardized roasted goji berry leaf extract

Hyun Jeong Lee, Somin Lee, Hyeon Yeol Ryu, Soon-Mi Shim

Article 105382

クコの葉(GL)は、抗酸化作用や抗肥満作用などの薬理作用があることから、薬用食品として利用されてきた。しかしながら、GLに関する毒性学的な情報は、健康機能性素材を開発する上で限られている。本研究の目的は、ケンフェロール-3-O-ソホロシド-7-O-グルコシドを豊富に含む標準化焙煎 GL 抽出物(rGL)の単回投与急性毒性、14 日間反復経口毒性および遺伝毒性を評価することであった。試験した rGL は kaempferol-3-O-sophoroside-7-O-glucoside として安定であり、分析標準偏差の 0.7-2.1%を示した。14 日間の単回投与毒性によると、rGL の致死量は 2000 mg/kg 以上であった。rGL を 1 日 0~1000 mg/kg、14 日間反復投与した結果、毒性徴候や肉眼的病理学的異常は認められなかった。rGL 処理に対する遺伝毒性徴候は、5000  $\mu$ g/プレートまで細菌の復帰突然変異を介して現れなかった。CHO-K1 細胞を用いた場合、代謝活性化にかかわらず、rGL の染色体異常の有意な増加は見られなかった( $p > 0.05$ )。発がん毒性に関しては、in vivo 骨髄小核

試験を用いた場合、rGL 2000 mg/kg で染色体異常は誘発されなかった( $p > 0.05$ )。本研究の結果から、rGL は安全性を確保した上で様々な効果をもたらす機能性素材として利用できる可能性が示唆された。

Goji berry leaf (GL) has been used for medicinal foods for its pharmacological effects, including anti-oxidative and anti-obesity activities. Nevertheless, toxicological information on GL is limited for developing health functional ingredient. The aim of the research was to evaluate the single dose acute, 14-day repeated oral toxicity, and genotoxicity of standardized roasted GL extract (rGL) rich in kaempferol-3-O-sophoroside-7-O-glucoside. Tested rGL was found to be stable as kaempferol-3-O-sophoroside-7-O-glucoside, showing 0.7–2.1% of analytical standard variance. According to the single dose toxicity for 14 days, the lethal dose of rGL was determined to be  $\geq 2000$  mg/kg. Repeated doses of 0–1000 mg/kg of rGL per day for 14 days did not show any toxicity signs or gross pathological abnormalities. No genotoxic signs for the rGL treatment appeared via bacterial reverse mutation up to 5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$ . There was no significant increase in chromosomal aberration of rGL irrespective of metabolic activation by using CHO–K1 cells ( $p > 0.05$ ). Regarding carcinogenic toxicity, chromosomal aberrations were not induced at 2000 mg of rGL/kg by using the in vivo bone marrow micronucleus test ( $p > 0.05$ ). Results from the current study suggest that rGL could be used as a functional ingredient to provide various effects with safety assurance.

## Research article

### Subchronic toxicity study of ferric oxide nanoparticles through intragastric administration: A 94-d, repeated dose study in Sprague Dawley rats

Lang Yan, Jingjing Mao, Wenjing Shi, Lijun Ren, ... Jiangbo Zhu

Article 105381

本研究では、Sprague Dawley (SD) ラットに酸化第二鉄ナノ粒子 ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$  NPs) を 94 日間連続経口投与した場合の毒性、および  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  NPs を 30 日間休薬した後の回復を評価した。ビヒクル対照群、低用量群、中用量群および高用量群には、それぞれビヒクル (0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム [CMC-Na])、125、250 および 500 mg/kg の  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  NPs を 94 日間毎朝投与した。各投与群の SD ラットの体重、摂餌量、血液学的、血液生化学的および尿中指標に、対照群と有意差はなかった ( $P > 0.05$ )。また、各投与群の SD ラットと媒体対照群の SD ラットとの間で、臓器重量、臓器指標、内臓脳の数値に有意差は認められなかった ( $P > 0.05$ )。病理組織学的観察から、本研究で観察された臓器の病理学的病変と  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  NPs の投与量との間に相関関係はないことが示された ( $P > 0.05$ )。  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  NPs の NOAEL (no-observed-adverse-effect level) 用

量は、SD ラットに 500 mg/kg を 94 日間経口投与し、その後 30 日間 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NPs を休薬して回復させた。

In this study, the toxicity of ferric oxide nanoparticles (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NPs) administered through gavage to Sprague Dawley (SD) rats for 94 d, consecutively and the recovery after Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NPs withdrawal for 30 d were evaluated. The vehicle control group, low-, medium-, and high-dose groups were administered with the vehicle (0.5% sodium carboxymethyl cellulose [CMC-Na]), 125, 250, and 500 mg/kg of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NPs, respectively, administered every morning for 94 d. There was no significant difference in the body weight, food intake, hematological, blood biochemical, and urine indices of SD rats in each administration group and the control group ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in organ weight, organ indices, and the coefficient of the visceral brain between the SD rats in the different dosage groups and the SD rats in the vehicle control group ( $P > 0.05$ ). Histopathological observations showed that there was no correlation between the pathological lesions of the organs observed in this study and the dose of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NPs ( $P > 0.05$ ). The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) dose of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NPs was initially determined to be 500 mg/kg administered to SD rats through oral gavage for 94 d, consecutively, followed by recovery after Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> NPs withdrawal for 30 d.

## Research article

### [Application of physiologically-based pharmacokinetic modeled toluene blood concentration in the assessment of short term exposure limits](#)

Colin M. North, Martijn Rooseboom, Neslihan Aygun Kocabas, Nicholas Synhaeve, ...

Lawrence Segal

Article 105380

[View PDF](#)

トルエンは揮発性炭化水素であり、様々な産業で溶剤として使用されている。トルエンに暴露された労働者の急性神経学的影響は、様々な出版物で報告されている。トルエンの短期暴露限界値(STEL)の根拠を示すため、既存の生理学的薬物動態(PBPK)モデル内でカスタマイズした暴露シナリオを用いて、トルエン暴露労働者の試験をモデル化し、個々の試験中の血中濃度をシミュレーションした。最大シミュレーション血中濃度は、試験で同定された有害影響なし濃度(NOAE)において、0.3~1.7(平均=0.74mg/L、中央値=0.73、95パーセンタイル上位=1.07)の範囲であった。最小有害影響濃度(LOAE)が特定された試験では、最大シミュレーション血中濃度は0.7~4.1mg/L(平均値=1.81、中央値=1.63、95パーセンタイル下限値=0.92)であった。100 ppmのSTEL様シミュレーションの最高血中濃度は0.4 mg/Lで、NOAE範囲の下限であり、

LOAEC の 95 パーセンタイル以下であった。したがって、STEL<100 ppm は、トルエンへのピーク職業暴露による労働者の保護には不要であると思われる。

Toluene is a volatile hydrocarbon with solvent applications in several industries. Acute neurological effects in workers exposed to toluene have been reported in various publications. To inform the basis for a toluene Short Term Exposure Limit (STEL), studies of toluene-exposed workers were modeled using customized exposure scenarios within an existing physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model to simulate blood concentrations during individual studies. Maximum simulated blood concentration ranged from 0.3 to 1.7 (mean = 0.74 mg/L, median = 0.73, upper 95th percentile = 1.07) at the studies identified No Observed Adverse Effect Concentration (NOAEC). Maximum simulated blood concentration ranged from 0.7 to 4.1 mg/L (mean = 1.81, median = 1.63, lower 95th percentile = 0.92) at the studies identified Lowest Observed Adverse Effect Concentration (LOAEC). The maximum blood concentration for a 100 ppm STEL-like simulation was 0.4 mg/L, at the lower end of the NOAEC range and below the 95th percentile of the LOAEC. Therefore, it appears that a STEL <100 ppm would be unnecessary to protect workers due to peak occupational exposures to toluene.

## Research article

### [Making in silico predictive models for toxicology FAIR](#)

Mark T.D. Cronin, Samuel J. Belfield, Katharine A. Briggs, Steven J. Enoch, ... Despoina Sousoni

Article 105385

[View PDF](#)

毒性学における *In silico* 予測モデルには、定量的構造活性相関 (QSAR) や生理学的速度論 (PBK) アプローチなどがあり、物理化学的特性や ADME 特性、毒性学的効果、内部曝露を予測する。このようなモデルは、化学物質のリスク評価の一環として、データギャップを埋めるために使用される。毒性学のためのインシリコ予測モデルを確実に利用できるようにし、再現性を確保する必要性が高まっている。本稿では、データ共有のために開発された FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) の原則が、インシリコ予測モデルにどのように適用されたかを述べる。特に、FAIR の原則をどのように適用すれば、このようなモデルによる予測値を規制当局が受け入れやすくなるかに焦点を当てた。FAIR のあらゆる側面をカバーする 18 の原則が開発された。毒性学における *in silico* 予測モデルを FAIR 化することで、その使用と受容が増加することが意図されている。

*In silico* predictive models for toxicology include quantitative structure-activity

relationship (QSAR) and physiologically based kinetic (PBK) approaches to predict physico-chemical and ADME properties, toxicological effects and internal exposure. Such models are used to fill data gaps as part of chemical risk assessment. There is a growing need to ensure *in silico* predictive models for toxicology are available for use and that they are reproducible. This paper describes how the FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) principles, developed for data sharing, have been applied to *in silico* predictive models. In particular, this investigation has focussed on how the FAIR principles could be applied to improved regulatory acceptance of predictions from such models. Eighteen principles have been developed that cover all aspects of FAIR. It is intended that FAIRification of *in silico* predictive models for toxicology will increase their use and acceptance.

## Short communication

### Artificial intelligence and real-world data for drug and food safety – A regulatory science perspective

Shraddha Thakkar, William Slikker, Frank Yiannas, Primal Silva, ... Weida Tong

Article 105388

[View PDF](#)

2013 年、GCRSR (Global Coalition for Regulatory Science Research) は 10 カ国以上のメンバーで設立された ([www.gcsr.net](http://www.gcsr.net))。GCRSR の主な目的のひとつは、年次会議 Global Summit on Regulatory Science (GSRS)を通じて、規制当局に应用される新技術の台頭に関する世界の規制当局間のコミュニケーションを促進することである。第 11 回 GSRS 年次会議 (GSRS21) は、“実世界データ (RWD) と人工知能 (AI) を用いた食品／医薬品安全のための規制科学” に焦点を当てた。この会議では、AI と RWD の両アプローチの現在の進捗について、それらが規制科学にどのような影響を与えるか、また世界中の規制機関がこれらの技術の適応と監視をどのように追求しているかに特に重点を置いて議論された。ブラジル、カナダ、インド、イタリア、日本、ドイツ、スイス、シンガポール、英国、米国からの発表があった。これらの発表では、様々な規制機関が、規制機関の運営を改善したり、これらの革新技術を含む製品を承認するための規制メカニズムを準備したりすることによって、これらの技術をどのように前進させているかが強調された。内容と議論を深めるため、GSRS21 では「規制科学は AI の準備ができているか」という問いに関する 2 つの討論セッションと、世界の規制当局が規制科学に適用している、あるいは適用する予定の分析データツールを紹介するワークショップを開催した。会議では、医薬品と食品の安全性に関するレギュラトリーサイエンス政策を支援する AI と RWD の能力、レギュラトリーサイエンスにソリューションを提供する AI とデータサイエンスの準備など、いくつかの重要なトピックが強調され、議論された。議論では、規制当局の用途に適合する新技術を評価する絶え間ない努力の必要性が強調された。毎年開催される GSRS 会議は、規制当局間の議論と協力、規制アプローチの近代化、取り組みの調和を促進するユニークなプラットフォームを提供する。

In 2013, the Global Coalition for Regulatory Science Research (GCRSR) was established with members from over ten countries ([www.gcrsr.net](http://www.gcrsr.net)). One of the main objectives of GCRSR is to facilitate communication among global regulators on the rise of new technologies with regulatory applications through the annual conference Global Summit on Regulatory Science (GSRS). The 11th annual GSRS conference (GSRS21) focused on “Regulatory Sciences for Food/Drug Safety with Real-World Data (RWD) and Artificial Intelligence (AI).” The conference discussed current advancements in both AI and RWD approaches with a specific emphasis on how they impact regulatory sciences and how regulatory agencies across the globe are pursuing the adaptation and oversight of these technologies. There were presentations from Brazil, Canada, India, Italy, Japan, Germany, Switzerland, Singapore, the United Kingdom, and the United States. These presentations highlighted how various agencies are moving forward with these technologies by either improving the agencies’ operation and/or preparing regulatory mechanisms to approve the products containing these innovations. To increase the content and discussion, the GSRS21 hosted two debate sessions on the question of “Is Regulatory Science Ready for AI?” and a workshop to showcase the analytical data tools that global regulatory agencies have been using and/or plan to apply to regulatory science. Several key topics were highlighted and discussed during the conference, such as the capabilities of AI and RWD to assist regulatory science policies for drug and food safety, the readiness of AI and data science to provide solutions for regulatory science. Discussions highlighted the need for a constant effort to evaluate emerging technologies for fit-for-purpose regulatory applications. The annual GSRS conferences offer a unique platform to facilitate discussion and collaboration across regulatory agencies, modernizing regulatory approaches, and harmonizing efforts.

## Review article

### SCCS Scientific Opinion on Acid Yellow 3 (submission II) – SCCS/1631/21

SCCS members, Corrado L. Galli (rapporteur), Ulrike Bernauer, Laurent Bodin, ...  
Natalie von Goetz

Article 105364

引用される意見 SCCS(消費者安全科学委員会)、酸性黄色 3 - C054(CAS 番号 8004-92-0、EC 番号 305-897-5)に関する意見、提出資料Ⅱ、2021 年 5 月 7 日暫定版、2021 年 7 月 23 日最終版、SCCS/1631/21。

Opinion to be cited as: SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on Acid Yellow 3 – C054 (CAS Number 8004-92-0, EC No 305-897-5), submission II, preliminary version of 7 May 2021, final version of 23 July 2021, SCCS/1631/21.

#### Correspondence

[Comment on “Reduced specificity for the local lymph node assay for lipophilic chemicals: Implications for the validation of new approach methods for skin sensitization” \(\)](#)

David W. Roberts, David A. Basketter

Article 105370

#### Correspondence

[Reply to Comment on “Reduced specificity for the local lymph node assay for lipophilic chemicals: Implications for the validation of new approach methods for skin sensitization” by Roberts and Basketter](#)

Andreas Natsch, Nicole Kleinstreuer, David Asturiol

Article 105371