

PMDA NAMsパネルディスカッション

化粧品産業におけるNAMsの活用について -Next Generation Risk Assessment フレームワーク-

日本化粧品工業会
畑尾正人

1. 背景
2. なぜNGRAのアプローチが必要なのか？
3. International Cooperation on Cosmetics Regulationでの活動
4. International Collaboration for Cosmetics Safetyの活動
5. 日本化粧品工業会での活動
6. Next Steps

1. 背景

2. なぜNGRAのアプローチが必要なのか？

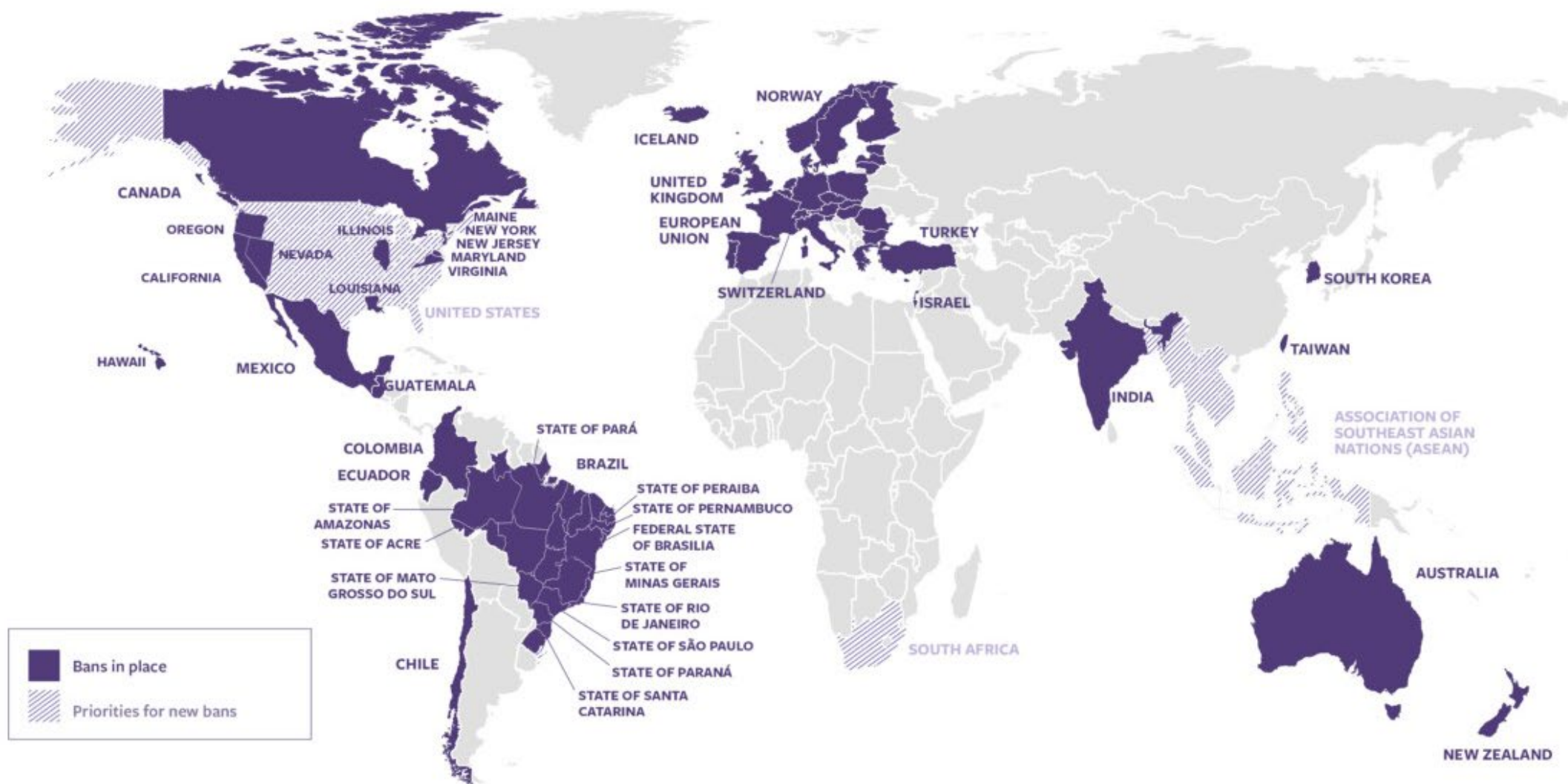
3. International Cooperation on Cosmetics Regulationでの活動

4. International Collaboration for Cosmetics Safetyの活動

5. 日本化粧品工業会での活動

6. Next Steps

化粧品に対する国際的な動物実験禁止の広がり



医薬部外品新規有効成分を配合するには反復投与毒性や生殖発生毒性などの全身毒性のデータが必要となっている。

令和5年度医薬部外品承認申請実務担当者説明会 新規性を有する医薬部外品を承認申請する際の留意事項について(令和5年度版)		25
添付する資料の種類		
平成26年11月21日薬食発1121第7号(別表1)		
規則第40条第1項第2号で定める資料	左欄資料の範囲	
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯に関する資料 2 外国における使用状況に関する資料 3 特性及び他の医薬部外品との比較検討等に関する資料	
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定に関する資料 2 物理的・化学的性質等に関する資料 3 規格及び試験方法に関する資料	
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験に関する資料 2 苛酷試験に関する資料 3 加速試験に関する資料	
ニ 安全性に関する資料	1 単回投与毒性に関する資料 2 反復投与毒性に関する資料 3 遺伝毒性に関する資料 4 がん原性に関する資料 5 生殖発生毒性に関する資料 6 局所刺激性に関する資料 7 皮膚感作性に関する資料 8 光安全性に関する資料 9 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料 10 ヒトパッチテストに関する資料 11 ヒトにおける長期投与(安全性)試験に関する資料	
ホ 効能又は効果に関する資料	1 効能又は効果を裏付ける基礎試験に関する資料 2 ヒトにおける使用成績に関する資料	

医薬部外品のガイダンスには局所毒性は受け入れられた試験法があるが、反復投与毒性や生殖発生毒性などの全身毒性のガイダンスは受け入れられていない



厚生労働省 国立医薬品食品衛生研究所
日本動物実験代替法評価センター
Japanese Center for the Validation of Alternative Methods

お問い合わせ

ENGLISH

Google 提供



TOP

JaCVAMとは

JaCVAMの活動

進行中の試験一覧と資料

試験法の公募
パブリックコメント募集

国際協調

JaCVAM関連委員会

JaCVAMが行政に受入れを提案した試験法

JaCVAMが行政に受入れを提案した試験法

No.	試験法	年月	各種関連通知
1	腐食性試験法Vitrolife-Skin™	2008年8月	
2	皮膚感作性試験代替法（LLNA-DA法）	2008年11月	
3	ニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法（ICE法:Isolated Chicken Eye Test）	2009年12月	ガイダンス
4	牛摘出角膜を用いた眼刺激性試験代替法（BCOP法:Bovine Corneal Opacity and Permeability Test）	2009年12月	ガイダンス
5	ヒト皮膚モデル（3次元皮膚モデルEPISKIN）を用いた皮膚刺激性試験代替法	2010年3月	ガイダンス
6	皮膚感作性試験代替法（LLNA-BrdU法）	2010年5月	
7	単回投与毒性試験代替法	2011年6月	
8	皮膚刺激性試験代替法EpiDermおよびSkinEthics	2013年1月	ガイダンス
9	皮膚感作性試験代替法（LLNA-DA法）	2013年1月	ガイダンス
10	皮膚感作性試験代替法（LLNA-BrdU-ELISA法）	2013年1月	ガイダンス
11	皮膚感作性試験代替法（rLLNA法）	2013年1月	ガイダンス
12	眼刺激性試験代替法フルオレイン漏出試験法	2013年1月	

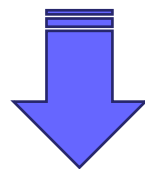
<https://www.jacvam.go.jp/test-methods.html>

倫理的・社会的な動物実験反対の動き

国際的な動物実験
禁止の流れ



- ・日本で動物実験が規制されていなくても、日本国内において多くの化粧品会社は化粧品（含む原料）に係る動物実験を事実上廃止している
- ・医薬部外品（薬用化粧品）についても化粧品と同様である



医薬部外品・化粧品の新規な原料の開発はできない状況にある

1. 背景

2. なぜNGRAのアプローチが必要なのか？

3. International Cooperation on Cosmetics Regulationでの活動

4. International Collaboration for Cosmetics Safetyの活動

5. 日本化粧品工業会での活動

6. Next Steps

Next Generation Risk Assessment (NGRA)はパラダイムシフト

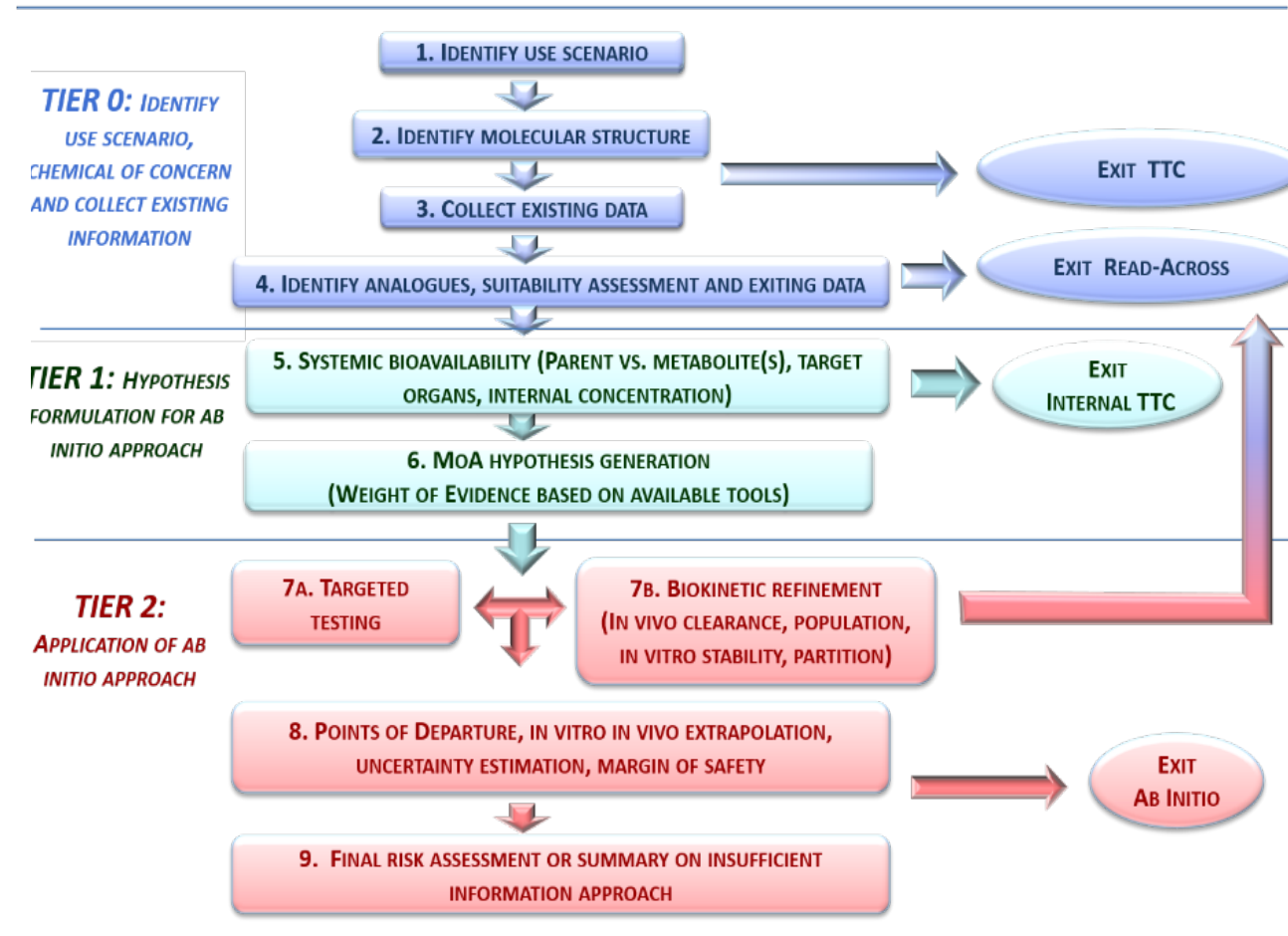
* NGRAは化粧品あるいは化粧品原料の安全性を評価するための動物実験を用いない試験法(New Approach Methodologies: NAMs)を用いた曝露主導で仮説駆動の安全性評価フレームワーク

* これまで動物による安全性試験を行い、その結果をヒトに外挿してきた安全性試験のdecision makingと決別するパラダイムシフト

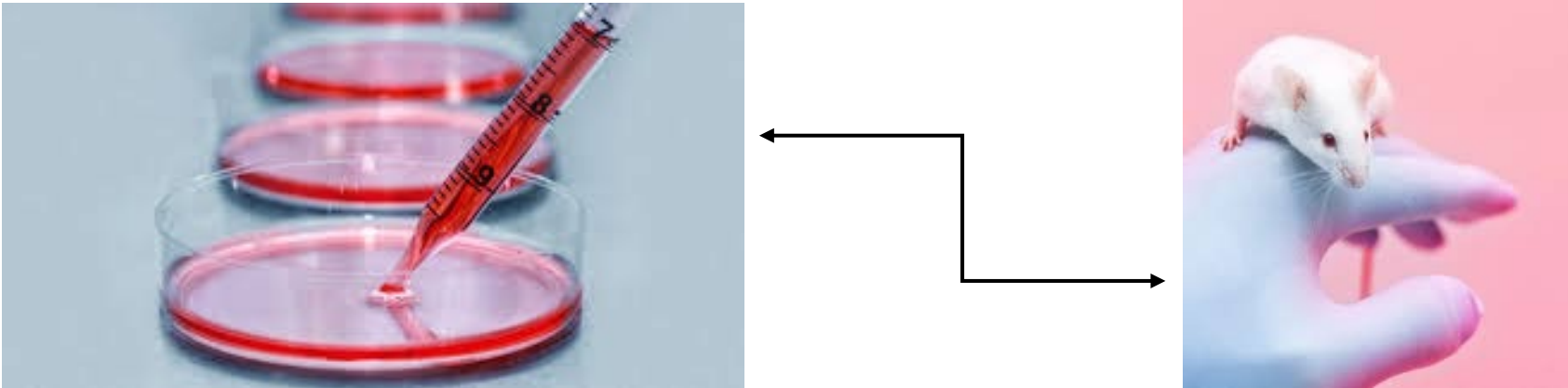
Next Generation Risk Assessment (NGRA)



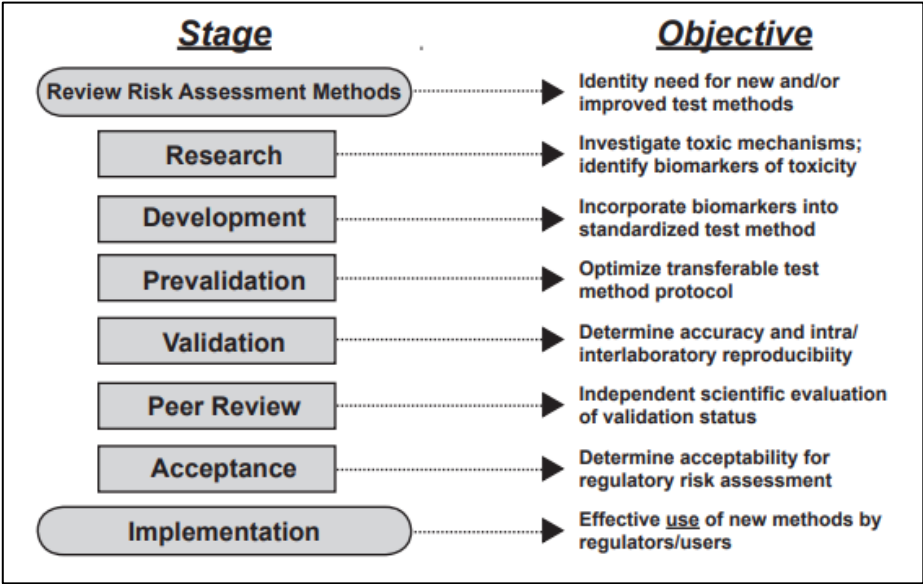
- 非動物手法の戦略的活用に基づく
- 使用シナリオと曝露を考慮・目的は動物モデルの予測ではなく、人間の健康と環境の保護である
- これを承認するには、NGRA原則を用いた仮説的な事例研究の形で、消費者保護への応用を実証する必要がある



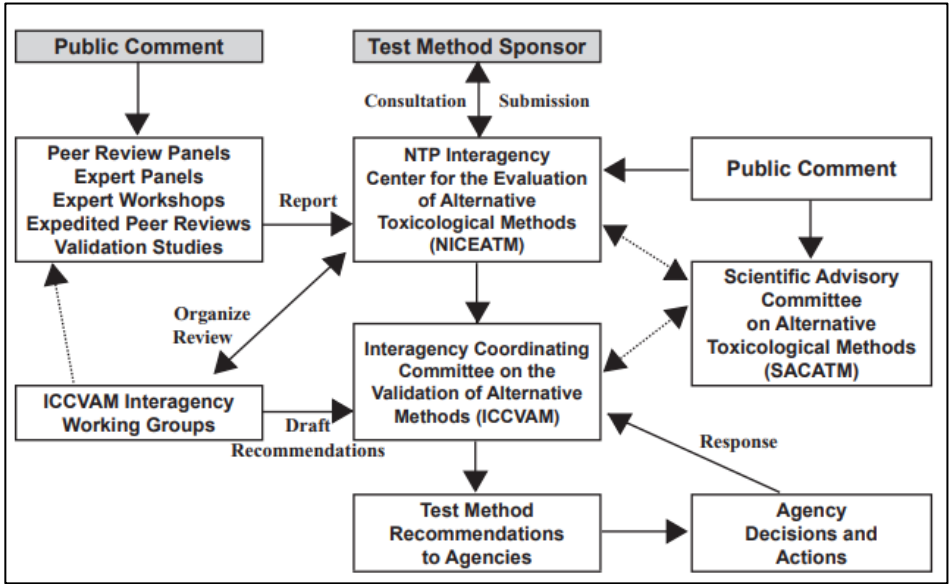
チャレンジ: ValidationとReplacementに向けた1対1のアプローチ



これまでの試験法のバリデーションプロセス



これまでの試験法の評価プロセス(米国)



動物による試験法のReplacement: 本当のゴールは何か?

例: 90日間反復投与試験

- 39 組織
- 仮に完全な生物学的なカバーをするためには組織あたり1-5個のNAMsが必要とする
- もし年間3試験法がOECDにより認められるとしたら



この1試験法を完全にリプレース
するのには2040年から2080年のど
こかになってしまう...



OECD/OCDE

408

Adopted:
25 June 2018

OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents

INTRODUCTION

1. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals are periodically reviewed in the light of scientific progress, changing regulatory needs, and animal welfare considerations. The original guideline 408 was adopted in 1981. In 1998 a revised version was adopted, to obtain additional information from the animals used in the study, based on the outcome of an OECD Consultation Meeting of Experts on Sub-chronic and Chronic Toxicity Testing held in Rome in 1995 (1).

2. This Test Guideline (TG) was updated in 2018 to add endocrine-sensitive endpoints intended to improve detection of potential endocrine activity of test chemicals and mirrors updates to TG 407 (Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents).

INITIAL CONSIDERATIONS

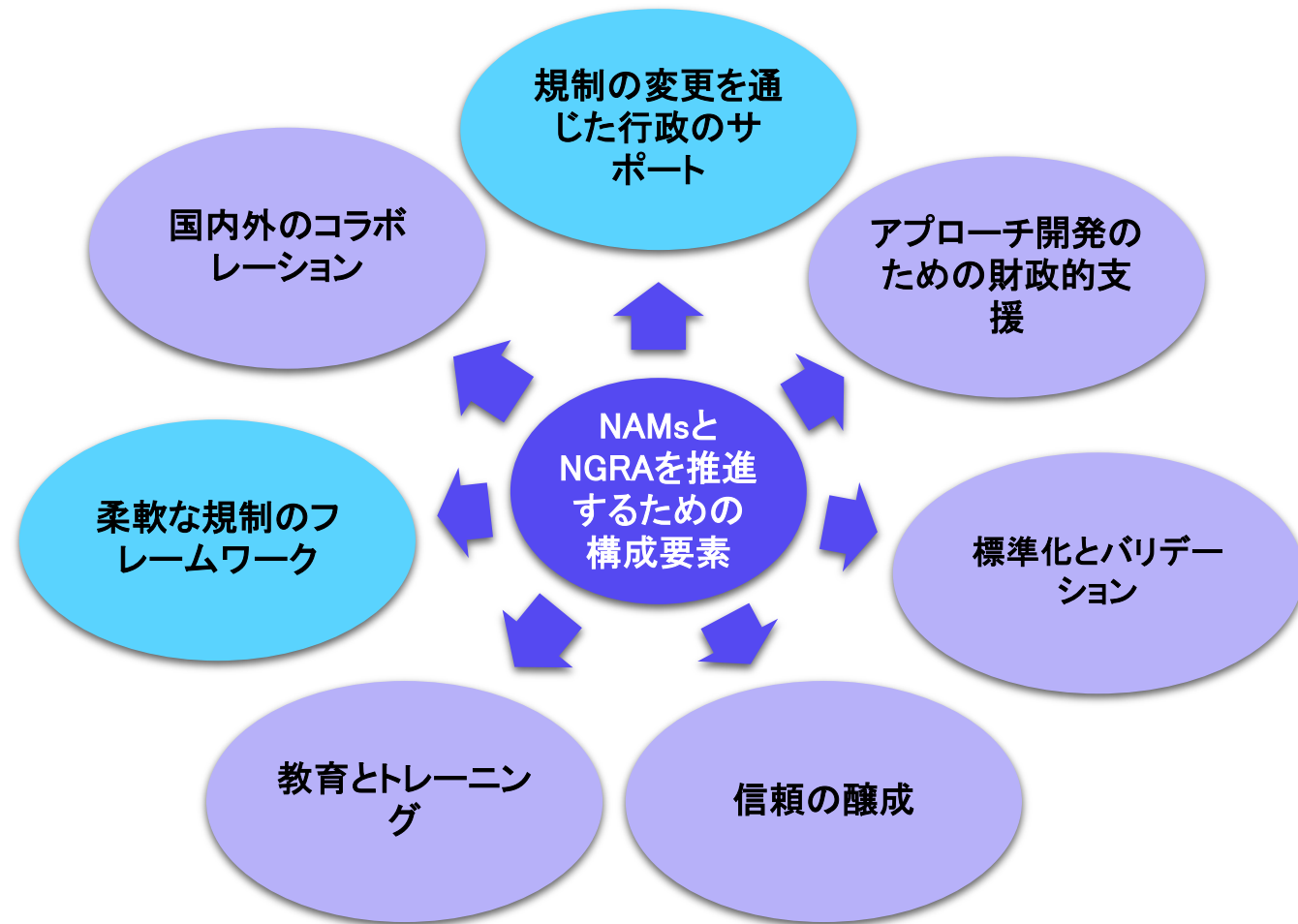
3. In the assessment and evaluation of the toxic characteristics of a chemical, the determination of sub-chronic oral toxicity using repeated doses may be carried out after initial information on toxicity has been obtained from acute or repeated dose 28-day toxicity tests. The 90-day study provides information on the possible health hazards likely to arise from repeated exposure over a prolonged period of time covering post-weaning maturation and growth into adulthood of the test animals. The study will provide information on the major toxic effects, indicate target organs and the possibility of accumulation of test chemical, and can provide an estimate of a no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of exposure which can be used in selecting dose levels for chronic studies and for establishing safety criteria for human exposure. Alternatively, this study yields dose related response data that may be used to estimate point of departure for hazard assessment using appropriate modelling methods (e.g., benchmark dose analysis).

© OECD 2018

You are free to use this material subject to the terms and conditions available at <http://www.oecd.org/termsandconditions/>.

In accordance with the Decision of the Council on a Delegation of Authority to amend Annex I of the Decision of the Council on the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals [C(2018)49], this Guideline was amended by the OECD's Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology by written procedure on 25 June 2018.

安全性評価を変えるための重要な要素



ICCS | INTERNATIONAL
COLLABORATION ON
COSMETICS SAFETY

1. 背景

2. なぜNGRAのアプローチが必要なのか？

3. International Cooperation on Cosmetics Regulationでの活動

4. International Collaboration for Cosmetics Safetyの活動

5. 日本化粧品工業会での活動

6. Next Steps

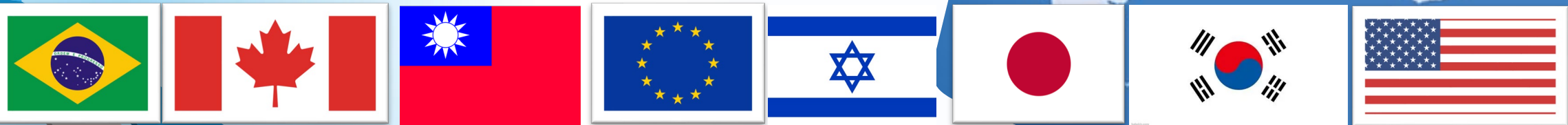
International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR) とは?

- International Cooperation on Cosmetics Regulation

国際化粧品規制協力機構 (ICCR) は、ブラジル、カナダ、台湾、欧州連合、イスラエル、日本、大韓民国、米国の化粧品規制当局による自発的な国際グループであり、年次会合を開催して化粧品の安全性及び規制について協議するとともに、関連する化粧品業界団体との建設的な対話を行っている。

- Integrated Strategy for Safety Assessment of Cosmetic Ingredients II Joint Working Group

ICCRの中の化粧品およびその原料の安全性評価について新たなフレームワークとしてNGRAについて議論する行政と化粧品業界の共同ワーキンググループ





Principles underpinning the use of new methodologies in the risk assessment of cosmetic ingredients



Matthew Dent^{a,*}, Renata Teixeira Amaral^b, Pedro Amores Da Silva^b, Jay Ansell^c, Fanny Boislevé^d, Masato Hatao^e, Akihiko Hirose^f, Yutaka Kasai^g, Petra Kern^h, Reinhard Kreilingⁱ, Stanley Milstein^j, Beta Montemayor^k, Julcemara Oliveira^l, Andrea Richarz^m, Rob Taalmanⁿ, Eric Vaillancourt^o, Rajeshwar Verma^l, Nashira Vieira O'Reilly Cabral Posada^l, Craig Weiss^p, Hajime Kojima^l

^a Unilever Safety and Environmental Assurance Centre, Colworth Science Park, Sharnbrook, Bedfordshire MK44 1LQ, UK

^b ABIHPEC – Association of the Cosmetic, Toiletry and Fragrance Industry (ABIHPEC), Av. Paulista, 1313 Cerqueira César, São Paulo, SP 01311-000, Brazil

^c US Personal Care Products Council (PCPC), 1620 L St. NW, Suite 1200, Washington, D.C. 20036, USA

^d Johnson & Johnson Santé Beauté France, Domaine de Maigremont, CS 10615, F-27106 VAL DE REUIL Cedex, France

^e Japan Cosmetic Industry Association (JCIA), Metro City Kamiyacho 6F, 5-1-5, Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-0001 Japan

^f National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, 158-8501 Tokyo, Japan

^g Kao Corporate, External Relations & Government Affairs 2-1-3, Bunka, Sumida-Ku, Tokyo 131-8501 Japan

^h Procter and Gamble Services Company NV, Tomelaan 100, B-1853 Strombeek-Bever, Belgium

ⁱ Clariant Produkte (DE) GmbH, Global Toxicology and Ecotoxicology, Am Unisys-Park 1, 65843 Sulzbach, Germany

^j US Food and Drug Administration (US FDA), Office of Cosmetics and Colors (OCAC), Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN), 5001 Campus Drive, College Park, MD 20740, USA

^k Cosmetics Alliance Canada, 420 Britannia Road East Suite 102, Mississauga, ON L4Z 3L5, Canada

^l Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), Gerência de Produtos de Higiene, Perfumes, Cosméticos e Saneantes, SIA Trecho 5, lote 200, Área Especial 57 – CEP 71205-050, Brazil

^m European Commission, Joint Research Centre (JRC), Directorate for Health, Consumers and Reference Materials, Chemical Safety and Alternative Methods Unit, Via E. Fermi 2749, 21027 Ispra, VA, Italy

ⁿ Cosmetics Europe, Avenue Herrmann-Debroux 40, 1160 Auderghem, Belgium

^o Health Canada (HC), Consumer Product Safety Directorate, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, 269 Laurier Ave. W., Ottawa, ON K1A 0K9, Canada

^p Independent Cosmetic Manufacturing and Distributors (ICMAD), 21925 Field Parkway, Suite 2015, Deer Park, IL 60010, USA

ARTICLE INFO

Keywords:

Next Generation Risk Assessment
New approach methodologies
Cosmetics risk assessment

ABSTRACT

Consumer safety is a prerequisite for any cosmetic product. Worldwide, there is an ever-increasing desire to bring safe products to market without animal testing, which requires a new approach to consumer safety. 'Next Generation Risk Assessment' (NGRA), defined as an exposure-led, hypothesis-driven risk assessment approach that integrates *in silico*, *in chemico* and *in vitro* approaches, provides such an opportunity. The customized nature of each NGRA means that the development of a prescriptive list of tests to assure safety is not possible, or appropriate. The International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR) therefore tasked a group of scientists from regulatory authorities and the Cosmetic Industry to agree on and outline the principles for incorporating these new approaches into risk assessments for cosmetic ingredients. This ICCR group determined the overall goals of NGRA (to be human-relevant, exposure-led, hypothesis-driven and designed to prevent harm); how an NGRA should be conducted (using a tiered and iterative approach, following an appropriate literature search and evaluation of the available data, and using robust and relevant methods and strategies); and how the assessment should be documented (transparent and explicit about the logic of the approach and sources of uncertainty). Those working on the risk assessment of cosmetics have a unique opportunity to lead progress in the application of novel approaches, and cosmetic risk assessors are encouraged to consider these key principles when conducting or evaluating such assessments.

* Corresponding author.
E-mail address: matthew.dent@unilever.com (M. Dent).

<https://doi.org/10.1016/j.comtox.2018.06.001>

Received 18 April 2018; Received in revised form 14 June 2018; Accepted 18 June 2018

Available online 20 June 2018

2468-1113/ © 2018 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

■ 背景

- 化粧品の安全性には従来の動物実験に依存しない新アプローチが求められている。
- 2007年のNAS報告書は、動物実験からin vitro法への移行を提唱した。
- ICCRは化粧品の安全性評価における新しいアプローチの原則を策定するために専門家グループを結成した。

■ 主なポイント

- ・非動物試験データはもはや「代替法」と見なされるべきではない。
- ・非動物試験データに基づくリスク評価には、アプローチの根本的な転換が必要。
- ・この分野の科学は急速に進化しているため、化粧品成分に関する正式なガイダンスはまだ存在しない。
- ・化粧品成分の次世代リスク評価を支える9つの原則を概説する。

■ NGRA実施に関する9つの原則

1. 全体的なゴールはヒトの安全性のリスク評価である
2. リスク評価は曝露重視型である
3. リスク評価は仮説主導型である
4. リスク評価は危害の防止を目的とする
5. 階層的かつ反復的アプローチを用いる
6. 既存情報の適切な評価を行う
7. 頑健かつ関連性のある方法および戦略を用いる
8. アプローチの理論を透明かつ明確に文書化する
9. 不確実性の発生源を明らかにし文書化する

■ 結論

- 化粧品のリスク評価者には、新しいアプローチの適用における進歩を主導するまたとない機会であり、このような評価を実施または評価する際に、これらの重要な原則を考慮することが奨励される。

REPORT FOR INTERNATIONAL COOPERATION ON COSMETICS REGULATION Regulators & Industry Joint Working Group (JWG): Integrated Strategies for Safety Assessment of Cosmetic Ingredients: Part 2	
Authors: Renata Amaral (1), Jay Ansell (2), Fanny Boisleve (3), Richard Cubberley (4), Matt Dent (4)#, Masato Hatao (5), Akihiko Hirose (6), Yutaka Kasai (7), Hajime Kojima (6)#, Petra Kern (8), Reinhard Kreiling (9), Beta Montemayor (10) Julcemara Gresselle de Oliveira (11), Andrea Richarz (12), Rob Taalman (13), Eric Vaillancourt (14), Rajeshwar Verma (15), Nashira Vieira O'Reilly Cabral Posada (11), Craig Weiss (16)	
1)	Brazilian Association of the Cosmetic, Toiletry and Fragrance Industry (ABIPHEC), Av. Paulista, 1313 Cerqueira César, São Paulo, SP 01311-000, Brazil
2)	US Personal Care Products Council (PCPC), 1620 L St. NW, Suite 1200, Washington, D.C. 20036, USA
3)	Johnson & Johnson Santé Beauté France, Domaine de Maigremont, CS 10615, F-27106 VAL DE REUIL Cedex, France
4)	Unilever Safety and Environmental Assurance Centre, Colworth Science Park, Sharnbrook, Bedfordshire MK44 1LQ, UK
5)	Japan Cosmetic Industry Association (JCIA), Metro City Kamiyacho 6F, 5-1-5, Toranomon, Minato-ku, Tokyo, 105-0001 Japan
6)	National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, 210-9501, Kanagawa, Japan
7)	Kao corporation, External Relations & Government Affairs 2-1-3, Bunka, Sumida-Ku, Tokyo, 131-8501 Japan
8)	Procter and Gamble Services Company NV, Temselaan 100, B-1853 Strombeek-Bever, Belgium
9)	Clariant Produkte (DE) GmbH, Global Toxicology and Ecotoxicology, Am Unisys-Park 1, 65843 Sulzbach, Germany
10)	Cosmetics Alliance Canada, 420 Britannia Road East Suite 102, Mississauga, ON L4Z 3L5, Canada
11)	Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), Gerência de Produtos de Higiene, Perfumes, Cosméticos e Saneantes, Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) Trecho 5, Area Especial 57, CEP 71205-050, Brasília-DF, Brazil
12)	European Commission, Joint Research Centre (JRC), Directorate for Health, Consumers and Reference Materials, Chemical Safety and Alternative Methods Unit, Via E. Fermi 2749, 21027 Ispra (VA), Italy
13)	Cosmetics Europe, Avenue Herrmann-Debroux 40, 1160 Auderghem, Belgium
14)	Health Canada (HC), Consumer Products Safety Directorate, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, 269 Laurier Ave. W., Ottawa, ON, K1A 0K9, Canada
15)	US Food and Drug Administration (US FDA), Office of Cosmetics and Colors, Center for Food Safety and Applied Nutrition, 5001 Campus Drive, College Park, MD 20740, USA
16)	Independent Cosmetic Manufacturing and Distributors (ICMAD), 21925 Field Parkway, Suite 2015, Deer Park, IL 60010, USA
# Co-chairs	

■ NGRAのワークフロー（安全性評価の枠組み）

- ・Tier 0: 使用シナリオの特定と既存情報の収集
- ・Tier 1: 仮説の形成（MoAの特定）
- ・Tier 2: 仮説の検証とリスク評価の完了

■ 解説されているNAMs

- ・Read Across
- ・Exposure-based waving
- ・*In silico* tools
- ・Metabolism and metabolite identification
- ・PBK modeling
- ・*In chemico* modeling
- ・‘Omics
- ・Reporter gene assays
- ・*In vitro* pharmacological profiling
- ・3D culture systems
- ・Organ-on-chip
- ・Zebrafish Modelling
- ・Pathway Modelling
- ・Human studies

■ 結論

- ・NAMsは化粧品成分の安全性評価において有望な手法であり、NGRAのワークフローと原則に基づいて統合的に活用すべき。



Contents lists available at ScienceDirect

Regulatory Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yrtph

Paving the way for application of next generation risk assessment to safety decision-making for cosmetic ingredients

M.P. Dent^{a,*}, E. Vaillancourt^b, R.S. Thomas^c, P.L. Carmichael^a, G. Ouedraogo^d, H. Kojima^e, J. Barroso^f, J. Ansell^g, T.S. Barton-Maclaren^b, S.H. Bennekou^h, K. Boekelheideⁱ, J. Ezendam^j, J. Field^b, S. Fitzpatrick^k, M. Hatao^l, R. Kreiling^m, M. Lorencini^{n,1}, C. Mahony^o, B. Montemayor^p, R. Mazaro-Costa^q, J. Oliveira^r, V. Rogiers^s, D. Smegal^k, R. Taalman^t, Y. Tokura^u, R. Verma^k, C. Willett^v, C. Yang^w

^a Unilever Safety and Environmental Assurance Centre, Sharnbrook, Bedfordshire, MK44 1LQ, UK

^b Health Canada, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, 269 Laurier Ave. W., Ottawa, ON K1A 0K9, Canada

^c Center for Computational Toxicology and Exposure, U.S. Environmental Protection Agency, Research, Triangle Park, NC, 27711, USA

^d Oréal, Research and Development, Paris, France

^e National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, 158-8501, Tokyo, Japan

^f European Commission, Joint Research Centre (JRC), Ispra, VA, Italy

^g US Personal Care Products Council (PCPC), 1620 L St. NW, Suite 1200, Washington, D.C. 20036, USA

^h National Food Institute, Technical University of Denmark (DTU), Copenhagen, Denmark

ⁱ Department of Pathology and Laboratory Medicine, Brown University, Providence, RI, USA

^j National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands

^k US Food and Drug Administration (US FDA), Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN), 5001 Campus Drive, College Park, MD, 20740, USA

^l Japan Cosmetic Industry Association (JCIA), Metro City Kamiyoga 6F, 5-1-5, Toranomon, Minato-ku, Tokyo, 105-0001 Japan

^m Clariant Produkte (Deutschland) GmbH, Am Uniyapark 1, 65843, Salzbach, Germany

ⁿ Grupo Boticário, Research & Development, São José dos Pinhais, Brazil

^o Procter & Gamble Technical Centres Ltd, Reading, RG2 0RX, UK

^p Cosmetics Alliance Canada, 420 Britannia Road East Suite 102, Mississauga, ON L4Z 3L5, Canada

^q Department of Pharmacology, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, 74.690-900, Brazil

^r Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), Gerência de Produtos de Higiene, Perfumes, Cosméticos e Saneantes, Setor de Indústria e Abastecimento (SIA), Trecho 5, Área Especial 57, CEP 71205-050, Brasília, DF, Brazil

^s Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium

^t Cosmetics Europe, Avenue Hermann-Debroux 40, 1160 Auderghem, Belgium

^u Allergic Disease Research Center, Chutoen General Medical Center, Kakegawa, Japan

^v Humane Society International, Washington, DC, USA

^w Taiwan Cosmetic Industry Association (TWICIA), 8F No. 136, Bo'ai Rd., Zhongzheng Dist., Taipei City, 100, Taiwan, ROC

ARTICLE INFO

Handling Editor: Dr. Lesa Aylward

Keywords

Non-animal approaches
in vitro

ABSTRACT

Next generation risk assessment (NGRA) is an exposure-led, hypothesis-driven approach that has the potential to support animal-free safety decision-making. However, significant effort is needed to develop and test the *in vitro* and *in silico* (computational) approaches that underpin NGRA to enable confident application in a regulatory context. A workshop was held in Montreal in 2019 to discuss where effort needs to be focussed and to agree on

* Corresponding author.

E-mail addresses: matthew.dent@unilever.com (M.P. Dent), eric.vaillancourt@canada.ca (E. Vaillancourt), thomas.russell@epa.gov (R.S. Thomas), paul.carmichael@unilever.com (P.L. Carmichael), gouedraogo@rd.loreale.com (G. Ouedraogo), h-kojima@nhls.go.jp (H. Kojima), joao.barroso@ec.europa.eu (J. Barroso), ansell@personalcarecouncil.org (J. Ansell), tara.barton-maclaren@canada.ca (T.S. Barton-Maclaren), shobe@food.dtu.dk (S.H. Bennekou), kim.boekelheide@brown.edu (K. Boekelheide), janine.ezendam@rivm.nl (J. Ezendam), john.field@canada.ca (J. Field), suzanne.fitzpatrick@fda.hhs.gov (S. Fitzpatrick), hatao@jcia.org (M. Hatao), reinhard.kreiling@clariant.com (R. Kreiling), marciolo@grupoboticario.com.br (M. Lorencini), mahony.c@pg.com (C. Mahony), bmontemayor@cosmeticsalliance.ca (B. Montemayor), mazaro@ufg.br (R. Mazaro-Costa), julcemara.oliveira@anvisa.gov.br (J. Oliveira), vera.rogiers@vub.be (V. Rogiers), deborah.smegal@fda.hhs.gov (D. Smegal), rtaalman@cosmeticeurope.eu (R. Taalman), tokura@med.uoeh-u.ac.jp (Y. Tokura), rajeshwar.verma@fda.hhs.gov (R. Verma), kwillett@humaneociety.org (C. Willett), k77982@kao.com.tw (C. Yang).

¹ deceased.

<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.105026>

Received 26 February 2021; Received in revised form 22 July 2021; Accepted 6 August 2021

Available online 10 August 2021

0273-2300/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

■ 背景

- 動物実験を用いない安全性評価が求められている
- NGRA: 曝露主導・仮説駆動型の新しい評価アプローチ

■ NGRAの基本原則(抜粋)

- 人の安全性を目的とする
- 曝露量に基づく評価
- 科学的仮説に基づく設計
- 不確実性の記録と透明性の確保

■ 全身毒性のケーススタディ

Coumarin (0.5%)

- PBKモデル+in vitro試験 → BER > 100 → 安全と判断

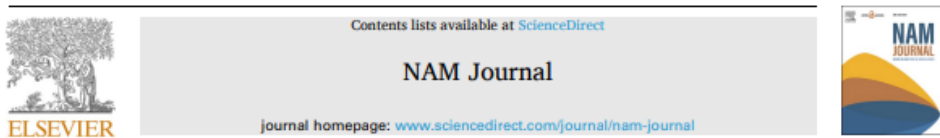
Phenoxyethanol (1%)

- 親化合物と代謝物を評価 → データ不足により結論保留
- NGRAはまだ初期段階にあり、安全性の決定が十分に保護的であり、過度に保守的ではないかどうかを判断するには、さらなるケーススタディが必要

■ 課題と展望

- 代謝物の評価精度向上
- 生物学的カバレッジの拡充
- 有害反応と適応反応の識別
- ケーススタディの蓄積が重要

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8547713/>



Full Length Article

Highlighting best practices to advance next-generation risk assessment of cosmetic ingredients

Eric Vaillancourt^{a,*}, Alaa Afdal Mohamed^b, Jay Ansell^c, Takao Ashikaga^d, Ahmed Ayad^e, Hadeel Ayman^b, Marize Valadares Campos^f, Han-Sheng Chien^g, Arianna Giusti^h, Masato Hataoⁱ, Frances Hill^j, Abeer Khattab^k, Reinhard Kreiling^k, Ah Young Lee^l, Miao Li^m, Pinpin Linⁿ, Yen-Chun Lin^g, Victor Mencarelli^o, Stanley Milstein^{m,1}, Beta P. Montemayor^p, Carolina Motter Catarino^q, Rawda Negm^b, Gladys Ouédraogo^r, Eun Jae Park^s, Mustafa Varçin^b, Tzu-Yi Yang^s, Yu Janet Zang^m, Matthew Philip Dent^o

^a Health Canada, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, 269 Laurier Ave. W., Ottawa, Ontario K1A 0K9, Canada

^b Egyptian Drug Authority (EDA), Egypt

^c US Personal Care Products Council (PCPC), 555 13th Street NW, WA, DC 20004, USA

^d National Institute of Health Sciences (NIHS), Japan

^e Chamber of Pharmaceutical Industries, Cosmetics and Medical Devices, Federation of Egyptian Industry (CPCMD), Egypt

^f Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), Gerência-Geral de Cosméticos e Saneantes, Setor de Indústria e Abastecimento (SIA), Trecho 5, Área Especial 57, CEP 71205-050, Brasília, DF, Brazil

^g Taiwan Food and Drug Administration (TFDA), Chinese Taipei

^h Cosmetics Europe, The Personal Care Association, Avenue Hermann Delcroix 40, 1160 Brussels, Belgium

ⁱ Japan Cosmetic Industry Association (JCIA), Metro City Kamiyacho 6F, 5-1-5, Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-0001, Japan

^j Office for Product Safety and Standards (OPSS), UK

^k Charité - Universitätsmedizin (Germany) GmbH, Am Urbanpark 1, 65843, Südbach, Germany

^l Korean Cosmetics Association (KCA), Republic of Korea

^m US Food and Drug Administration (US FDA), 5001 Campus Drive, College Park, MD 20740, USA

ⁿ National Health Research Institutes, Taiwan

^o Independent Beauty Association (IBA), United States, 14901 Quorum Drive, Suite #630, Addison, TX 75254, USA

^p Cosmetics Alliance Canada, 420 Britannia Road East, Suite 102, Mississauga, ON L4Z 3L5, Canada

^q Association of the Cosmetic, Toiletary and Fragrance Industry (ABHPEC), Av. Paulista, 1313 Cerqueira César, São Paulo, SP 01311-000, Brazil

^r L'Oréal, Research and Development, Paris, France

^s Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), Republic of Korea

^t Unilever Safety, Environmental and Regulatory Science, Sharnbrook, Bedfordshire, MK44 1LQ, UK

ARTICLE INFO

Keywords:

Next-generation risk assessment

New approach methodologies

Cosmetics risk assessment

Non-animal approaches

Cosmetic ingredient safety

ABSTRACT

Public expectations and regulatory demands have driven a paradigm shift in cosmetic ingredient safety assessment. Next-generation risk assessment (NGRA) and new approach methodologies (NAMs) provide an opportunity to implement alternative procedures which are more ethical and biologically-relevant, have the potential to become more cost-effective and time-efficient, and are at least as protective of human health as traditional, animal-based approaches. However, the sheer number and diversity of the rapidly-evolving NAMs currently available can be confusing and overwhelming to safety assessors. To successfully transition from principles to routine application, NAMs must gain acceptance within safety assessment communities. Harmonizing NAMs and establishing standardized risk assessment workflows are paramount to gaining regulatory acceptance. Consequently, the International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR) has tasked a team of scientists from regulatory authorities and the cosmetic industry to define best practices which align with the ICCR principles of NGRA for cosmetic ingredients, to help advance the acceptance and use of NAMs in cosmetic safety assessment and, where applicable, regulatory decision-making.

* Corresponding author.

E-mail addresses: Eric.Vaillancourt@hc-sc.gc.ca (E. Vaillancourt), Matthew.Dent@unilever.com (M.P. Dent).

¹ Retired.

<https://doi.org/10.1016/j.namjnl.2025.100020>

Received 18 March 2025; Received in revised form 12 April 2025; Accepted 12 April 2025

Available online 13 April 2025

3050-6204/© 2025 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

■ ヒトの安全性評価の目標化学物質の安全性には、従来の動物実験に依存するのではなく、よりヒトに関連したデータを統合する必要がある。重要な要素には、仮説の関連性、使用状況に関連する曝露の特定、ヒトに関連した試験系の選定。

■ 曝露主導の評価

・リスク評価において、曝露の推定や測定が重要。外部曝露と内部曝露の両方を考慮し、消費者の使用習慣に基づいたデータを使用する。

・PBKモデルを用いて、内部曝露を推定し、実際の曝露と比較する。

■ 仮説駆動型の評価

・NGRAの仮説は特定の生物学的経路や細胞ターゲットに関連する場合と、より一般的な場合があるが、化学物質の使用レベルやシナリオに関連付けられる必要がある。

・具体的な仮説に基づく評価が行われ、必要に応じて追加のデータが収集される。

■ 危害を防ぐための設計

・NGRAは消費者に対する危害を防ぐことを目的とし、非動物手法を用いて生物学的活動を評価するが、生物学的活動が人間に関連した曝露レベルで発生しない場合、危害がないと判断される。

・複数の生物学的経路を考慮し、異なるNAMデータを統合して安全性評価を行う。

■ 今後の展望

・NGRAのケーススタディは透明性のある評価が求められ、具体的な健康影響に関するガイダンスの必要性が高まっており、化粧品成分のリスク評価におけるNAMの使用を促進するためのさらなる指針が必要。

・今後は、特定の健康影響に関する具体的なガイダンスを開発し、データ提出者と規制当局との対話を促進することが重要。

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S3050620425000156>

1. 背景
2. なぜNGRAのアプローチが必要なのか？
3. International Cooperation on Cosmetics Regulationでの活動
4. International Collaboration for Cosmetics Safetyの活動
5. 日本化粧品工業会での活動
6. Next Steps



INTERNATIONAL
COLLABORATION ON
COSMETICS SAFETY

Working Towards Animal-Free Science, Together

以下のミッションを掲げる非営利団体：

科学、教育・研修、規制当局との連携を通じて、化粧品およびその成分のヒト安全性・環境安全性
評価における動物実験に依存しない科学の世界的な普及を加速する

グローバルなマルチステークホルダー組織で、米国に本部を置く。

化粧品およびその成分の動物実験に頼らない安全性評価の推進に尽力する

ヒト健康と環境の安全性の両方をカバーする

ICCS MEMBERS

NGOs



Cosmetic & Chemical Trade and Research Associations



Cosmetic Product and Ingredient Manufacturers

AMOREPACIFIC



LVMH



HALEON



Beiersdorf



innospec



Inolex

SHISEIDO

COTY
SINCE 1904



CRODA



TAKASAGO



ESTÉE LAUDER COMPANIES

L'ORÉAL

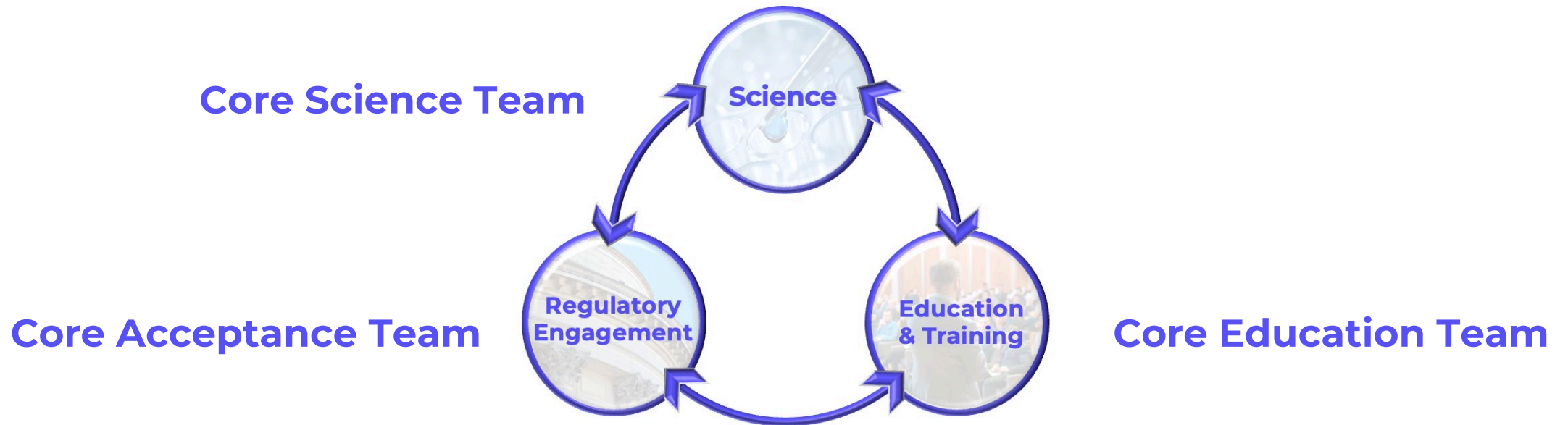


International Collaboration on Cosmetics Safety (ICCS)の3つの柱

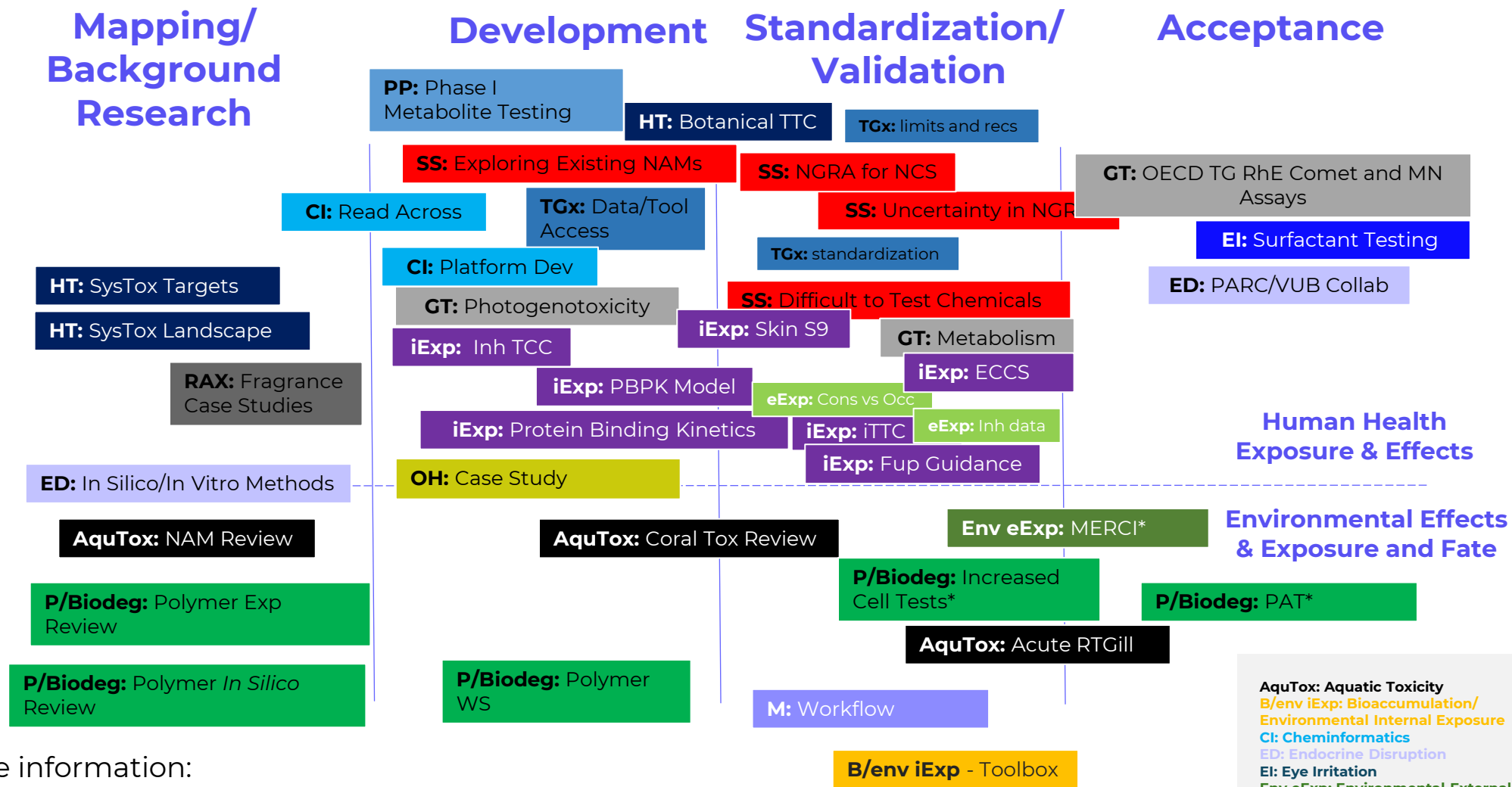


以下のミッションを掲げる非営利団体：

科学、教育・研修、規制当局との連携を通じて、化粧品およびその成分のヒト安全性・環境安全性評価における動物実験に依存しない科学の世界的な普及を加速する



ICCS ONGOING SCIENCE PROJECTS



For more information:

<https://www.iccs-cosmetics.org/science>

<https://www.iccs-cosmetics.org/science/human-health>

AquTox: Aquatic Toxicity
 B/env iExp: Bioaccumulation/
 Environmental Internal Exposure
 CI: Cheminformatics
 ED: Endocrine Disruption
 EI: Eye Irritation
 Env eExp: Environmental External
 Exposure
 GT: Genotoxicity
 OE: Overview Effects
 OH: One Health

HT: Higher Tier Eval
 iExp: Internal Exposure
 M: Mobility
 P/Biodeg:
 Persistence/Biodegradation
 RAX: Read across
 PP: Pharmacology Profiling
 SS: Skin Sensitization
 TGx: Toxicogenomics

* : Collaborations

既存の教育とトレーニングの支援

リスクアセッサー研修プログラムへの参加

NAMsおよびNGRAの概念へのアクセス拡大のため、ICCSはHome and Personal Care Ingredients (Central and Eastern Europe) および IKW(ドイツ化粧品・トイレタリー・香水・洗剤工業会)が主催するセミナーを支援している。ケーススタディを用いて、これらの手法がリスク評価にどのように活用できるかを提示している。

EDUCATION  FOR
SAFETY ASSESSORS

[Home](#) [DGK Certificate](#) [Trainings](#) [Seminars](#) [News/Service](#) 

Seminar for safety assessors in conjunction with HPCI CEE

25 September 2024 – Warsaw, Poland

More information and registration will be available soon

[General Terms and Conditions for participation in events of DGK eVent](#)



発展途上国毒性学会議 (CTDC)

発展途上国における産業、NGO、規制当局間の対話を促進するため、ICCSはCTDCにおいてセッションを支援し、NAMsおよびNGRAの概念に関して発展途上国が直面する特有の機会と課題を探究した。



国際レベルでの取り組み: 表明された優先順位への対応



プロジェクト:

全身毒性に関する次世代リスク評価(NGRA)手法の評価推進のためのガイダンス

- **ICAPO** (International Council on Animal Protection in OECD Programs)、**カナダ、米国**が主導するOECD有害性アプローチ作業部会(WPHA)プロジェクト
- 全身毒性に関する**新たな手法**(例: 生物活性-曝露比(BER))の評価方法を解明することを目的とする



目的:

- OECD諸国および多様な分野における全身毒性評価へのNGRAアプローチ適用に関する成果と**経験**を共有し議論する
- 規制用途に向けた新たなアプローチを**検証するための評価フレームワーク**を開発し、候補アプローチに適用する
- 試験的適用から得られた**知見を検証**し、その後具体的なOECDガイダンスを開発する、もしくはさらなる評価の必要性を提言する

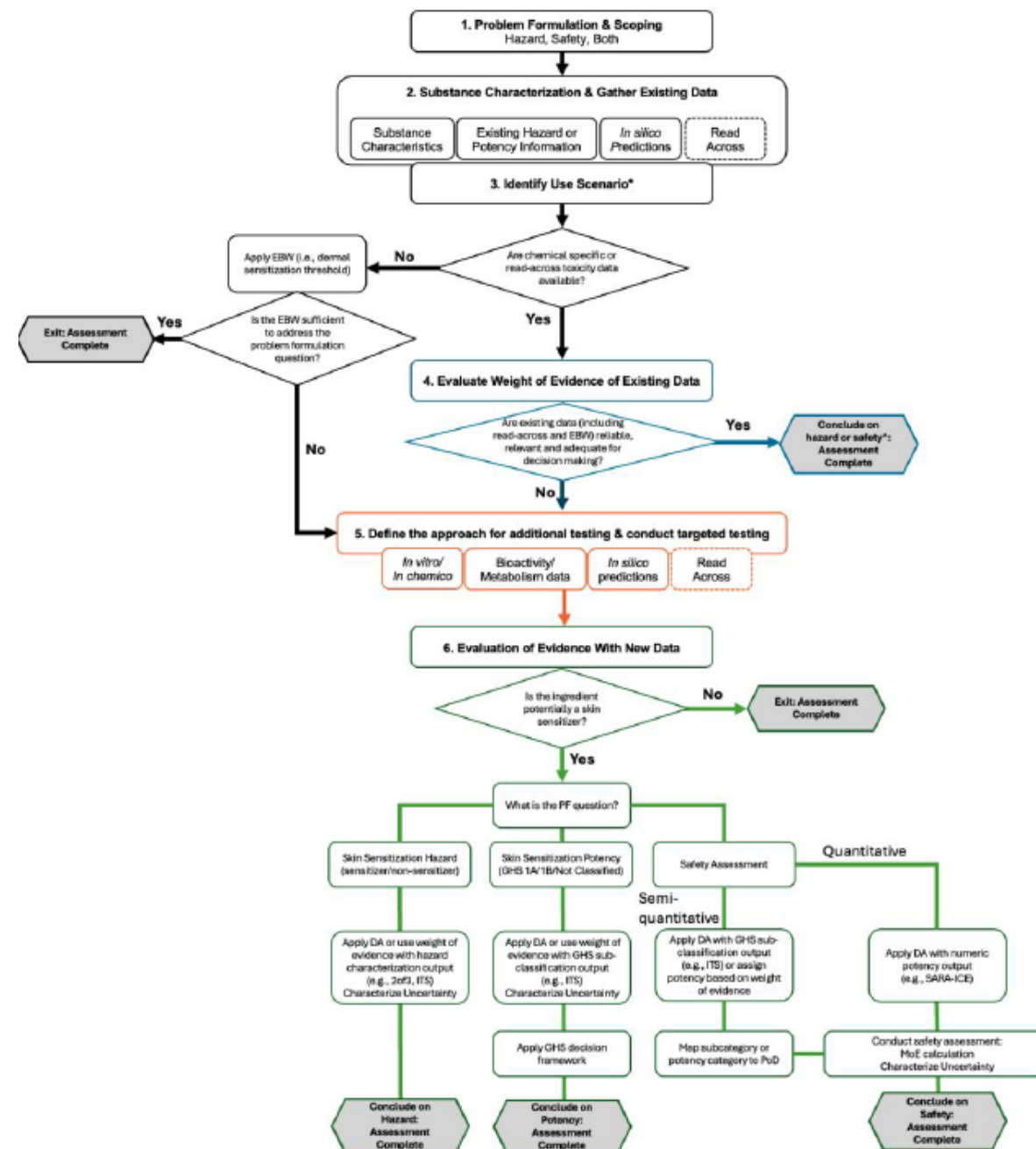


Best Practice Guidance Document

*Skin Sensitization Assessment:
Using New Approach Methods for Substances
in Cosmetics and Personal Care Products*



July 21, 2025



1. 背景

2. なぜNGRAのアプローチが必要なのか？

3. International Cooperation on Cosmetics Regulationでの活動

4. International Collaboration for Cosmetics Safetyの活動

5. 日本化粧品工業会での活動

6. Next Steps

医薬部外品ガイダンス検討会への参画

日本化粧品工業会は厚生労働省、国立医薬品食品衛生研究所、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、医師、大学研究者等とともに、「医薬部外品・化粧品の安全性評価におけるガイダンス検討会」に積極的に参加し、動物実験代替法のガイダンス化に向けて検討を行っています。以下にこれまで発出されたガイダンスを掲載します。

日本動物実験代替法評価センター（JaCVAM） →

評価項目	試験名	発出時期	文書名
光毒性	3T3-NRU-PT法	2012年4月26日	皮膚感作性試験代替法および光毒性試験代替法を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンスについて
光安全性	ROS Assay法	2022年10月27日	医薬部外品・化粧品の光安全性試験評価体系に関するガイダンスについて
皮膚感作性	LLNA法	2012年4月26日	皮膚感作性試験代替法および光毒性試験代替法を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンスについて
	LLNA-DA法	2013年5月30日	皮膚感作性試験代替法（LLNA:DA、LLNA:BrdU-ELISA）を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンスについて
	LLNA-BrdU-ELISA法	2013年5月30日	
	In vitro 組合せ評価法	2018年1月11日	医薬部外品・化粧品の安全性評価のための複数の皮膚感作性試験代替法を組合せた評価体系に関するガイダンスについて
	ディファインドアプローチ	2025年3月28日	ディファインドアプローチによる皮膚感作性評価法を医薬部外品・化粧品の安全性評価に活用するためのガイダンス
眼刺激性	BCOP法	2014年2月4日	眼刺激性試験代替法としての牛摘出角膜の混濁および透過性試験法（BCOP）を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンスについて
	ICE法	2015年11月16日	眼刺激性試験代替法としてのニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法（ICE）を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンスについて
	STE法	2018年12月18日	医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性試験代替法としてのウサギ角膜由来核化細胞を用いた短時間曝露法（STE法）に関するガイダンスについて
	RhCE法	2019年6月24日	医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性代替法としての再構築ヒト角膜標上皮モデル法(RhCE法)に関するガイダンスについて
経皮吸収	In vitro 経皮吸収試験法	2016年11月15日	In vitro 皮膚透過試験（In vitro 経皮吸収試験）を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンスについて
急性毒性	In vitro 単回投与毒性試験法	2021年4月22日	医薬部外品・化粧品の安全性評価における単回投与毒性評価のための複数の安全性データを組み合わせた評価体系に関するガイダンスについて
皮膚刺激性	In vitro 皮膚刺激性評価体系	2021年4月22日	医薬部外品・化粧品の安全性評価における皮膚刺激性評価体系に関するガイダンスについて

<https://www.jcia.org/user/approach/safety/alternatives-to-animal>

動物実験代替法にかかわる近年の学会発表、講演、シンポジウム等

第49回日本化粧品学会 パネルディスカッション 開催日時 2024年6月29日 タイトル 化粧品の安全性保証の新たな考え方：Next Generation Risk Assessment (NGRA)の行政利用に向けたチャレンジ	日本動物実験代替法学会 第36回大会 開催日時 2023年11月28日 タイトル NGRA／NAMS開発の現状及び今後の展望
日本動物実験代替法学会 第35回大会 開催日時 2022年11月18～20日 タイトル 次世代リスク評価（New Generation Risk Assessment）への期待と課題	第16 回皮膚基礎研究クラスターフォーラム 開催日時 2022年10月13日 タイトル 化粧品会社から見た動物実験代替法の国内外の最新動向
第47回日本化粧品学会 パネルディスカッション 開催日時 2022年6月10日 タイトル 「最近の国際情勢を見据えた化粧品の安全性保証を考える」	第46回日本化粧品学会 開催日時 2021年6月25日 タイトル 動物実験代替法を用いた、医薬部外品・化粧品の安全性評価ガイドランスの作成状況について
第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 開催日時 2019年12月1日 タイトル 医薬部外品申請における皮膚刺激性評価ガイドランス作成に向けた取り組み 第2報	日本動物実験代替法学会 第32回大会 企画委員会シンポジウム 開催日時 2019年11月22日 タイトル 化粧品の安全性をどう考えるか—動物実験代替法とのかかわりから
International Cooperation on Cosmetics Regulation Joint Working Group Workshop (2019) 開催日時 2019年7月11日 タイトル The Gap between Regulatory Framework and Safety Assessment-Skin irritation assessment for quasi drug and cosmetic ingredient-	

粧工学会がかかわった動物実験代替法に関する近年の論文

Kojima, H, et.al., (2022)	A step-by-step approach for assessing acute oral toxicity without animal testing for additives of quasi-drugs and cosmetic ingredients. Curr Res Toxicol. 4, 100100
Dent, M. et.al., (2021)	Paving the way for application of next generation risk assessment to safety decision-making for cosmetic ingredients. Regul Toxicol Pharmacol. 125, 105026
Onoue, S., et. AL., (2021)	Current Issues in Photosafety Evaluation. YAKUGAKU ZASSHI 141, 111-124
Kojima, H., et al., (2021)	Case study on the step-by-step approach for assessing human skin irritation. Applied in Vitro Toxicology, 7, 144-154.
Dent, M, et al., (2018)	Principles underpinning the use of new methodologies in the risk assessment of cosmetics ingredients. Comp. Tox. 7, 20-26.
Takenouchi, O, et al., (2015)	Test battery with the human cell line activation test, direct peptide reactivity assay and DEREK based on a 139 chemical data set for predicting skin sensitizing potential and potency of chemicals. J Appl Toxicol. 35, 1318-1332.
Hirota, M, et al., (2015)	Evaluation of combinations of in vitro sensitization test descriptors for the artificial neural network-based risk assessment model of skin sensitization. J Appl Toxicol. 35, 1333-1347.

<https://www.jcia.org/user/approach/safety/alternatives-to-animal>

2024年第49回日本香粧品学会 パネルディスカッション

化粧品の安全性保証の新たな考え方: Next Generation Risk Assessment (NGRA)の行政利用に向けたチャレンジ

コーディネーター: 畑尾正人 (日本化粧品工業会)

プレゼンテーション: A systemic toxicity safety assessment on the UV filter Benzophenone-4
Matt Dent, Ph.D. (Unilever Safety and Environmental Assurance Center)

パネリスト

笛木 修 (独立法人医薬品医療機器審査機構)、山田隆志 (国立医薬品食品衛生研究所)、小野 敦 (岡山大学薬学部)、伊藤晃成 (千葉大学薬学部)、廣田衛彦 (日本化粧品工業会)、豊田明美 (日本化粧品工業会)



第52回日本毒性学会 シンポジウム29 New trends in cosmetic safety evaluation

The 52nd Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicology
「New trends in cosmetic safety evaluation」

Case studies of safety evaluation of systemic toxicity using NGRA approach

Japan Cosmetic Industry Association, NGRA working group
Brand Value R&D Institute, Shiseido Co., Ltd
Shuichi SEKINE

S29-1 NGRAアプローチを用いた全身毒性の安全性評価の事例研究

○関根 秀一

株式会社資生堂 ブランド価値開発研究所

[Purpose]

In the cosmetic safety evaluation, the development of internal TTC (iTTC) which attempts to convert the external NOAELs to an estimated internal exposure is ongoing. We have previously reported that 0.4-0.6 ng/mL in plasma is the threshold for developmental toxicity based on data set for toxicity and toxicokinetic for 152 pharmaceutical compounds (50th JSOT). Coincidentally, this developmental iTTC value is close to the omitted threshold value (0.5 ng/mL) for carcinogenicity and reproductive toxicity testing in the FDA's OTC sunscreen monograph. In this study, we present a case study that examines the possible use of iTTC as a tool to refine a TTC-based assessment for dermal exposures to consumer products.

[Method]

Clinical application Clotrimazole (Clo) is set at 1% cream 2 mg/cm² to face surface area once for 4 days. PBK model was constructed by PK-Sim[®] using parameters in ADMET Predictor[®]. An *in vitro* hepatic metabolic stability test was performed to correct the parameter of hepatic clearance.

[Results and Discussion]

In the use scenario, the systemic exposure dose was exceeded conventional TTC. Although the predicted blood concentration of Clo with *in silico* parameters showed poor predictability, the accuracy was improved when the corrected value for hepatic clearance was extrapolated into PBK model. By using this PBK model, the predicted plasma concentration of Clo (0.13 ng/mL) in the use scenario was less than the developmental iTTC value.

It is strongly expected that risk assessment for the developmental toxicity is possible by combining iTTC value with the predicted internal exposure by PBK modeling.

ICCS

INTERNATIONAL
COLLABORATION ON
COSMETICS SAFETY

Collaborative Efforts to
Advance NAMs and NGRA for
Cosmetics and their
Ingredients

JSOT Symposium New trends in cosmetic safety
evaluation – July 3, 2025

Dr. Matt Hatao, Principal Scientist / Managing Director, Japan Cosmetic Industry Association,
Core Acceptance Team, International Collaboration on Cosmetics Safety

S29-2 化粧品およびその成分に対するNAMsとNGRAの推進に向けた共同の取り組み

○畑尾 正人^{1,2}

¹ 日本化粧品工業会, ² インターナショナルコラボレーションオンコスメティックスセーフティ, コアアクセプタンスチーム

近年、科学技術の進歩及び動物愛護に関する懸念から、化粧品の安全性評価についてはNew Approach Methods (NAMs)と呼ばれる動物実験によらない試験法を用いた新たなリスク評価の考え方Next Generation Risk Assessment (NGRA)の検討が世界的に進んでいる。

NGRAは、化学物質への曝露が有害な影響をもたらさないことを確かなものにするために、1つまたは複数のNAMを組み込んだ曝露重視型かつ仮説主導型のリスク評価アプローチとして定義され、NGRAの9つの原則は、International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR) により発表されている。NGRAの概念は規制当局による承認が期待されているが、多くはまだ規制用途として認められていない。

International Collaboration on Cosmetics Safety (ICCS)は、化粧品およびその成分の動物を使用しない評価法の採用を推進し、人々の健康と環境の安全性を確保することを目的とした、世界的な非営利のマルチステークホルダー組織である。ICCSには、化粧品および成分の製造業者、化粧品および化学製品の貿易および研究団体、非政府組織 (NGO) など、さまざまな業種にわたる会員が参加しており、NAMsおよびNGRAのフレームワークの採用と実施の拡大に向けて協力している。本講演では、ICCSを通じて化粧品の安全性評価のための規制上の使用にNGRAを組み込むためのアプローチを紹介し、最新情報を提供する。



CMegumi SAKUMA^{1,2}, Kota HATANO², Yoshitake TAKESHITA^{3,5}, Shuichi SEKINE^{4,5}, Yasuko YAMAMOTO^{4,5}, Akiko SAKAI, Shimppei TERASAKA^{1,6}, Akane HAYASHIDA¹, Morihiko HIROTA^{1,6}, Yukiko TATSUHERO¹, Masato HATAO¹, Akira TCHOUDA¹

¹Research Laboratories, Otsuka Corporation ²General Research & Development Institute, Hoku Gaku, Ltd. ³Safety Science Research Laboratories, Kao Corporation ⁴Brand Value KRI Institute, Shiseido Co., Ltd. ⁵Safety Evaluation Center, FUJIFILM Corporation ⁶Specialty Chemicals Dept., AURION CO., Inc. ⁷Science Dept., Japan Chemical Industry Association ⁸Product Research Center, POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC. ⁹Japan Chemical Industry Association

Introduction

Safety assessment in the cooperative industry

- The 2013 EU Cosmetics Regulation banned all animal testing for ingredients, influencing cosmetics regulations.
- Since trends in cosmetics no longer allow for animal testing, even as a last resort—Replacement is the only option.
- Validated non-animal methods exist for local toxicity (e.g., OECD Tis, quasi-drug guidance).
- For systemic toxicity (e.g., repeated-dose, reproductive), alternative methods remain limited due to biological complexity and cannot be replaced by a single approach.

Next Generation Risk Assessment (NGRA)

- NORA, an exposure-led and hypothesis-driven framework, was proposed at International Cooperation on Cosmetic Regulation (ICCR) in 2017 and 2018.
- NORA integrates multiple **New Approach Methodologies (NAMs)** to assess potential **adverse effects** of substances.
- Rather than replicating animal study results, NORA focuses on human-relevant data, with assessment designed to prevent harm.
- As proof of concept, several NORA case studies have been reported.

Japan Cosmetic Industry Association (JCIA), NCPRA Web

(Main Activities)
• Collect and analyze information on NIRA, NAMA, and relevant case studies
• Promote understanding of NIRA through outreach and education in collaboration with academic societies, and explore regulatory applicability

- Grasp the overall NORA framework and identify challenges by comparative analysis of published case studies.

What Are N/GPA and N/AMs?

(Copyright © 1994 by NCSA)

17009-01	1. <i>Chlamydia trachomatis</i> 2. <i>Chlamydia pneumoniae</i> 3. <i>Chlamydia psittaci</i> 4. <i>Chlamydia felis</i> 5. <i>Chlamydia abortus</i>
17009-02	1. <i>Chlamydia trachomatis</i> 2. <i>Chlamydia pneumoniae</i> 3. <i>Chlamydia psittaci</i> 4. <i>Chlamydia felis</i> 5. <i>Chlamydia abortus</i>
17009-03	1. <i>Chlamydia trachomatis</i> 2. <i>Chlamydia pneumoniae</i> 3. <i>Chlamydia psittaci</i> 4. <i>Chlamydia felis</i> 5. <i>Chlamydia abortus</i>

The ICCR report proposes nine NORA principles of sustainable usage indicated by the NORA:

- NORA is a flexible approach applied in a fit-for-purpose manner
- NORA is selected according to the purpose of each frequency of use and technical maturity differ across a broad habitat, workforce was provided, allowing the available

the conceptual framework, NORA has been explored real-world assessments. These case studies provide

Comparative Overview of Case Studies

[illegible]

- Common features across data structure and alignment with HSA data principles
 - Each identity begins with a concrete exposure scenario. (Hypothesis-2)
 - Human maximum plasma concentration C_{max} value is extracted through PKC modeling (not obtained from the exposure scenario). (Hypothesis-2)
 - Multiple points of clearance (PK) are derived from the magnitude of action (MHA) hypothesis (not obtained from the exposure scenario).
 - In all sub-analyses, the minimum PKC derived from HSA is compared with human C_{max} to calculate a safety margin.
 - Both HSA hypothesis formulation and PKC modeling involve multiple data, varying model complexity and confidence (through targeted, limited and baseline).

- Types and numbers of NHMs used, and the sequence of each step
- Approaches to identifying the point of departure (POD)
 - Read-across: plasma concentration extrapolated to the target based on animal plasma concentrations as the NOEL of the analogous substance
 - Ab initio: concentration derived from the hypothetical MOA by integrating NHM data, indicating the likelihood of biological or adverse effects
- The minimally acceptable safety margin as considered by the authors, and the terminology used to refer to it:
 - Margin of Safety (Margin of Safety)
 - Margin of Internal Exposure (Margin of Internal Exposure)
 - Multispecies Safety Ratio

Safety Assessment of cosmetic ingredients

- Safety assessment

- In traditional approaches, safety is assessed by confirming that the human systemic exposure dose (SED) is sufficiently lower than the POD . Typically an animal-derived $NOAEL$, yielding a margin of safety (MOS) ≥ 100 . However, for substances without a POD , MOS cannot be calculated, and the cosmetics industry no longer conducts animal testing to obtain new $PODs$.
- In $MOSA$, a hypothesized mode of action (MOA) guides the identification of concentrations showing biological activity across various $MARs$. The conservative and realistic values are selected as the $PODs$. Human maximum plasma concentration (C_{max}), estimated via MAR modeling based on exposure estimates, is then compared to the $PODs$ to evaluate safety.

► Discussion on the relatively acceptable safety margin:

- There is currently no consensus on the minimally acceptable safety margin (MOS, MOE, or BMR) for HMRs, and views differ among case study authors on what level can be considered sufficiently protective for human health.
- Health Canada defines BMR as $\text{PAC}/\text{external dose}$, using PAC from VOCs and HCHs and high-throughput toxicokinetic (HTTK) data. When using PAC from HCHs and HCHs , they propose BMR < 500 (low-end), 100–5000 (case-by-case), and > 1000 (high-end).
- Underline defines BMR as $\text{PAC}/\text{internal concentration}$, using PAC from in vitro pharmacokinetic profiling (IPK), cellular stress panel (CSP), and HTTK based on C_{max} uncertainty from PK model parameters. They propose BMR < 1000 (low-end), 100–1000 (case-by-case), and > 1000 (high-end).

► **Guidance needed for the application of HIRRA**
In the OECD HIRRA case studies project, regulatory reviewers identified the need for the following guidance issues:

- Guidance on how to evaluate ToxCast data
- Guidance on application of modeling and the interpretation of the results of PBK modeling
- Guidance on Margin of Internal Exposure (MIE)

- Examples of developing Models based on Inactivity data

- ### Key Findings and Future Considerations
- Non-animal systemic safety assessment of cosmetic ingredients is a global challenge.
 - NGR integrates multiple NAMs and is being explored through various proof-of-concept case studies.
 - NGR estimates safety margins by comparing human C_{max} with RoDs derived from MoA hypotheses in a tiered workflow. Key issues under discussion include workflow validity, NAM suitability, the minimally acceptable safety margin.
 - It is essential for experts from academia, industry, and regulatory bodies to share the need for non-animal safety assessment and to participate in ongoing

Next Generation Risk Assessment (NGRA) を用いた化粧品成分の全身毒性評価 (1) -NGRA概説と既報ケーススタディの比較検証-

○佐久間 めぐみ^{1,9}, 波多野 浩太^{2,9}, 竹下 俊英^{3,9}, 関根 秀一^{4,9}, 山本 裕介^{5,9}, 佐野 敦子^{6,9}, 寺坂 慎平^{3,9}, 林 あかね^{3,9}, 廣田 衛彦^{4,9}, 辰広 幸哉⁷, 畑尾 正人⁷, 豊田 明美^{8,9}

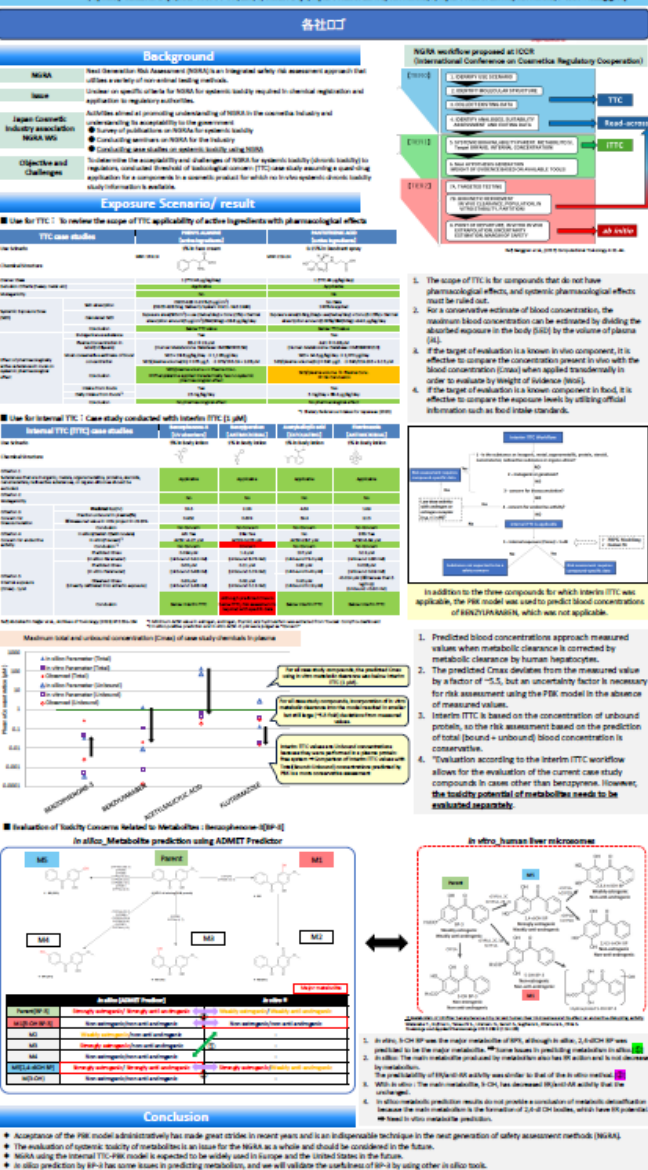
¹株式会社コーセー 研究所,²ホーユー株式会社 総合研究所,³花王株式会社 安全性科学研究所,
⁴株式会社資生堂 ブランド価値開発研究所,⁵富士フイルム株式会社 安全性評価センター,⁶味の素株式会社 化成品部,
⁷日本化粧品工業会 科学部,⁸ポーラ化成工業株式会社 フロンティア研究所,⁹日本化粧品工業会 NGRA WG

Next Generation Risk Assessment (NGRA) は、動物を用いずにヒトの安全性を守ることを目的とした、様々な評価法を用いる統合的な安全性リスク評価手法である。近年その基本原則はICCR（化粧品規制協力国際会議）で定義され、ケーススタディを通じた検討が数多く報告されている。日本化粧品工業会NGRA WGでは、業界におけるNGRAの理解促進と、医薬部外品申請におけるNGRAを用いた全身毒性評価の行政受入性把握を目的とした取り組みの一つとして、既報ケーススタディの比較検証と化粧品成分に対する全身毒性評価のケーススタディ作成を実施している。

NGRAは、9つの原則に基づく階層的かつ反復的なワークフローに則り、評価対象に応じてNew Approach Methodologies (NAMs)を組み合わせるリスク評価を行うフレームワークである。評価対象物質や評価対象となる毒性により使用するNAMsやその評価フローは異なるため、複数のケーススタディを比較検証することで、NGRAやNAMsの長所や限界を明確にし、NGRAの全体像を捉えることが重要である。

NGRA WGでは、複数のケーススタディを比較検証し、共通して使用されるNAMsや評価ステップ、各アセスメントを整理した。また、個々のケーススタディで使用されている具体的な評価ツールや特徴的なNAMsをまとめ、曝露量重視、仮説駆動型の原則がケーススタディではどのように反映されているかを事例とともに紹介する。さらに、行政側によるいくつかのケーススタディのレビューについても紹介する。

本発表では、NGRAの原則やワークフローを概説し、ケーススタディの比較検証結果を報告することで、NGRAの理解促進と今後の社会実装に向けた課題・展望について議論する機会としたい。



P-474 Next Generation Risk Assessment (NGRA) を用いた化粧品成分の全身毒性評価 (3) –TTC/iTTCを用いたCase study–

○豊田 明美^{1,9}, 関根 秀一^{2,9}, 竹下 俊英^{3,9}, 山本 裕介^{4,9}, 佐久間 めぐみ^{5,9}, 波多野 浩太^{6,9}, 佐野 敦子^{7,9}, 寺坂 慎平^{3,9}, 林 あかね^{3,9}, 廣田 衛彦^{2,9}, 辰広 幸哉⁸, 畑尾 正人⁸

¹ ポーラ化成工業株式会社 フロンティア研究所, ² 株式会社資生堂 ブランド価値開発研究所, ³ 花王株式会社 安全性科学研究所, ⁴ 富士フイルム株式会社 安全性評価センター, ⁵ 株式会社コーセー 研究所, ⁶ ホーユー株式会社 総合研究所, ⁷ 味の素株式会社 化成品部, ⁸ 日本化粧品工業会 科学部, ⁹ 日本化粧品工業会 NGRA WG

Next Generation Risk Assessment (NGRA) は、動物を用いずにヒトの安全性を守ることを目的とした、様々な評価法を用いる統合的な安全性リスク評価手法であり、近年その基本原則はICCR（化粧品規制協力国際会議）で定義され、世界的にケーススタディを通じた検討が行われている。日本化粧品工業会NGRA WGでは、業界におけるNGRAの理解促進と、医薬部外品申請でのNGRAを用いた全身毒性評価の行政受入性把握を目的とした取り組みの一つとして、既報のケーススタディの比較検証と化粧品成分の全身毒性評価のケーススタディ作成を実施している。本発表では、海外での行政受け入れが進んでいる初期の評価手法として検討されている毒性学的懸念の閾値Threshold of Toxicological Concern: TTCを用いた全身毒性評価のケーススタディについて報告する。

TTCのケーススタディでは、生体内成分や食品由来成分、合成化合物等の様々な背景のある化合物を対象として実施した。また、外部曝露量が従来のTTC を超えるケースにおいては、対象化合物の体内動態推定に使用される生理学的動力学（PBK）モデルによる血液中濃度の推定値に基づいたinternal TTC を用いた評価の検討を行った。PBKモデルの構築に必要な*in vitro* PKデータがない化合物についてはPBKモデリングに必要な肝固有クリアランスを得るために*in vitro*代謝安定性試験を実施した。さらに、PBKモデルを用いた内部曝露量の算出と予測性検証を行い、internal TTC (1μM)を用いたリスク評価を実施した。本発表では、ケーススタディの評価内容及び、今後の社会実装に向けた課題・展望について議論する機会としたい。

2025年8月28日開催 動物実験代替法学会企画委員会主催講習会
プログラム及び申し込み方法のご案内「いま押さえておきたい動物
実験代替法の展開ー皮膚感作性と全身毒性（NGRA）ー」

2025年度 日本動物実験代替法学会企画委員会主催講習会

いま押さえておきたい動物実験代替法の展開 ー皮膚感作性と全身毒性（NGRA）ー

日時： 2025年8月28日（木） 9：00～16：00
（入場開始 8：40）

開催：WEB開催（Zoom）

（Zoomアカウントは1週間前目途で参加者の方に配信します）

開催趣旨：今回、様々な分野で利用されている代替法を皆様により深く理解いただくことを目的に各業界の専門の先生をお招きし、講習会を開催致します。

講演だけでなく、先生方と直接ディスカッションができるオープンセッションの場も設けており、代替法の考え方や使い方など、専門の先生方に直接質問ができる貴重な機会でもあります。皆様からの多くの参加をお待ちしております。

参加費用：会員2,000円/非会員4000円（税込み）

※動物実験代替法学会賛助会員の会社にご所属の方は会員価格でお申し込みください。

以下のPayventのサイトから参加申し込みをお願いします

（お支払いはクレジットカード決済のみとなります。）

申し込み期間：2025年7月22日（火）～ 8月22日（金）

参加登録

（お支払い方法等でご不明の方は、下記メールアドレスまでお問合せ下さい）

定員： 200名（定員になり次第締め切ります）



日本動物実験代替法学会 企画委員会
池田 英史
Email: jsaekikaku001@gmail.com

スケジュール(予定)

座長： 山下 邦彦（日本動物実験代替法学会企画委員会 担当理事）

8:40 入場開始

9:00 開催挨拶 本セミナーの狙い

池田 英史（日本動物実験代替法学会 企画委員会 委員長）

9:05 国内外の動物実験代替法開発に関する最新動向

足利 太可雄 先生
（国立医薬品食品衛生研究所）

9:55 EpiSensAを活用した皮膚感作性評価：技術的解説と実践的応用

鈴木 将 先生
（花王株式会社）

10:35 ウシ胎児血清を用いない新規*in vitro* 皮膚感作性試験法α-Sens®のご紹介

前田 洋祐 先生
（一般財団法人化学物質評価研究機構）

11:05 休憩（10分）

11:15 午前の講師の先生方との質疑応答オープンセッション（ブレイクアウトルーム）

足利先生、鈴木先生、前田先生

11:45 休憩（1時間45分）

13:30 全身毒性評価におけるNGRA（Next Generation Risk Assessment）の概念と要素

竹下 俊英 先生
（花王株式会社/日本化粧品工業会 NGRA WG）

14:10 NGRAIによる化粧品成分の全身毒性評価の事例紹介

波多野 浩太 先生
（ホーユー株式会社/日本化粧品工業会 NGRA WG）

14:40 皮膚感作性評価におけるNGRAの導入ー代替法の活用とその展望ー

西條 拓 先生
（ポーラ化成工業株式会社）

15:20 休憩（10分）

15:30 午後の講師の先生方との質疑応答オープンセッション（ブレイクアウトルーム）

竹下先生、波多野先生、西條先生

16:00 終了

<https://jsaae.or.jp/20250723-2/>

第15回 レギュラトリーサイエンス学会学術大会

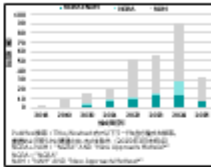
Next Generation Risk Assessment (NGRA)の社会実装

司会 野村 浩一¹、佐久間 雄大²、斎藤 健平³、中島 新平⁴、黒田 明希⁵、黒田 康隆⁶、原田 幸哉⁷、堀尾 正人⁷
¹株式会社興産堂 フラント機能性開発研究所
²株式会社コーセー 研究所
³花王株式会社 安全科学研究所
⁴日本化粧品株式会社 リサーチ&イノベーションセンター
⁵ポリバ化成工業株式会社 スロニティ リサーチセンター
⁶日本化粧品工業会 NGRA推進TF
⁷日本化粧品工業会 研究所

P-48

背景

化学物質の安全性評価において、特に2013年に施行された化粧品等の安全性評価に関するEU法規の改正により、動物実験に依存しない評価方法への関心が高まっている。日本においても、OECDのテストガイドラインに基づく代替法の行政利用が進んでいるが、全般的毒性に関する代替法の開発は遅れており、化粧品だけでなく医薬品や食品などの分野でも新規代替法の開発が求められている。このような状況の中、ICCR (International Cooperation on Cosmetics Regulation)が提唱するNext Generation Risk Assessment (NGRA)とNew Approach Methodologies (NAMs)が注目されている(右図)。NGRAはin silico, in chemica, in vitroのアプローチを統合した、評価主体で仮想動物型のリスク評価アプローチとして位置づけられ、動物実験の代替ではなく補強に与える影響を総合的に判断する概念である。NAMsは動物性試験を回避するための化学物質の有害性およびリスク評価に関する情報を提供可能なあらゆる技術、方法論、またはその組み合わせである。これらはリスク評価の新しい概念であり、政府では国及行政からの要請を背景とした検討が進められている。また、2025年4月には米FDA (Food and Drug Administration) が、米国FDA安全性法における動物実験を削減するためのロードマップを公表しており、その中でNAMsの活用が期待されている。欧米での検討が進めつつ、本発表では、日本におけるNGRAの行政利用を社会実装するためのプロセスを提議する。



NGRAフレームワーク (SCCS NoG 12th)¹⁾

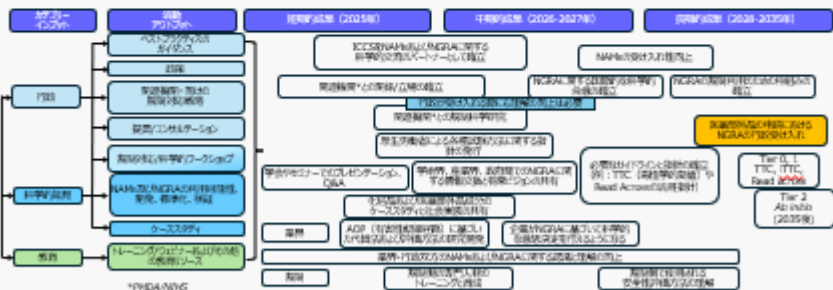


NGRA推進タスクフォース (TF) の主な活動

- ✓ NGRAの行政利用に向けた取り組みを進める新たな枠組みが必要と考え、2024年4月にNGRA推進TFの活動を開始した。
- ✓ NGRA及びNAMsに関する論文情報をPubMed検索し、体系的な変化を確認した。Read acrossやPBKモデル (Physiologically Based Kinetic model) などの要素技術の調査を行った。
- ✓ NAMsのケーススタディ事例報告の企画 (ex. 代替法学会、毒性学会報告など)。
- ✓ 全般的毒性評価におけるNGRAの社会実装に向けて必要となる項目を列挙し、ロードマップを作成した。

粧工会が考える医薬部外品の申請におけるNGRAの行政受け入れに向けたロードマップ案

- ✓ 医薬部外品申請におけるNGRAの行政受け入れをゴールとして、行政、科学的知見、業界の協力を軸に中期～長期的成果 (目標) の達成を設けた。
- ✓ 医薬部外品申請に加えて、受け入れるための理解や専門性向上が重要であり、両者の役割を議論し課題を抽出して、



日本におけるNGRA行政受け入れに向けた課題等

- ✓ ケーススタディの中で特に重要視されているRead acrossやPBKモデルを用いたリスク評価の重要性が明らかになった。Read acrossにおいては、類似物質を用いた代替法や予知毒性、結果の妥当性が課題として挙げられ、PBKモデルシミュレーションに関しては必ずしも予知毒性の妥当性、不確実性の評価が必要である。(NAMsの活用)

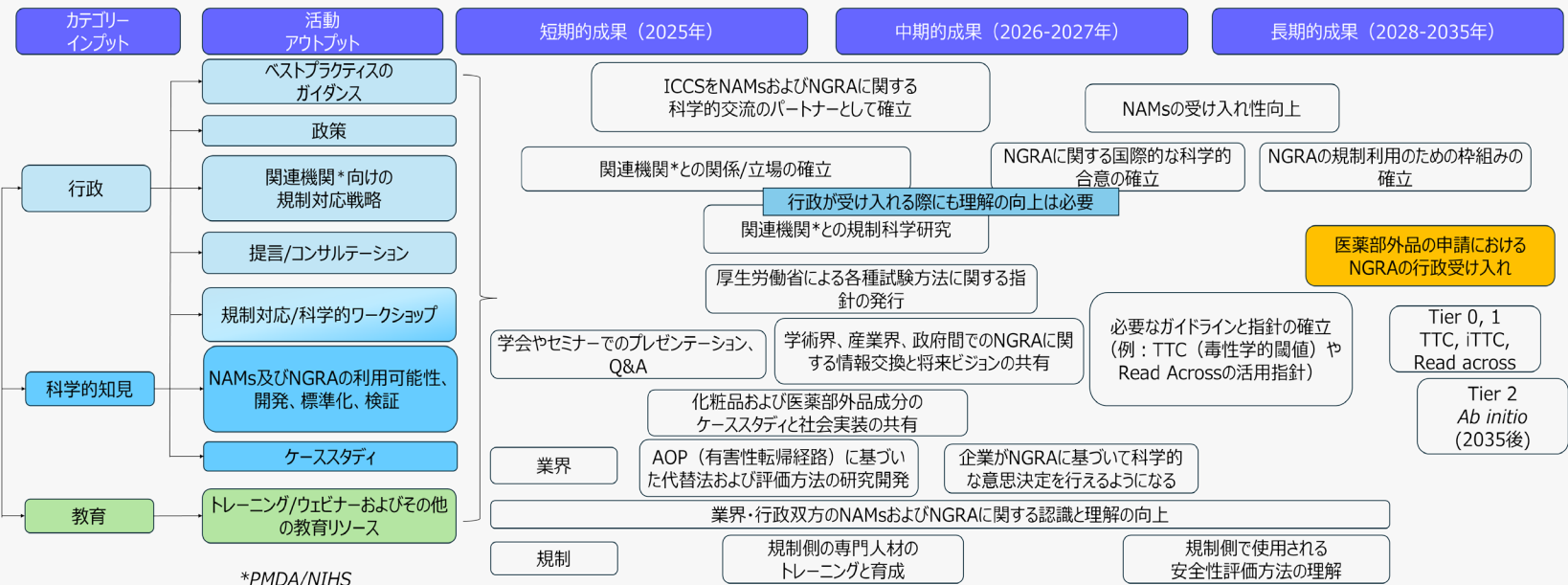
- ✓ 医薬部外品における薬事科に利用可能な代替法は、OECD GLC/CACに認められた方法など、事実上多くの評価を受けたいバーケースで不足しており、また日本でも評価法、ガイドラインとして定まることが必要であるが、NGRAの概念と関係する要素技術を総合的に活用するフレームワークであるため慎重な評価でありすべてを肯定することは困難。

- ✓ 継続評価を継続するため、ガイドライン等の基準がないため、NGRAによる安全性保証を評価する仕組み、人材、情報基盤等は不可欠である。

まとめ・展望

- ✓ 現状の状況を踏まえ、NGRA及びNAMsを用いたケーススタディ活用を通じたNGRAの理解を深め、NGRAの社会実装を進めるための土壌づくりが重要である。その上で、NGRAの受入れ・審査・承認が可能な状態にするために必要な事項を調査する必要がある。
- ✓ 要素技術の活用に加えて、NGRAは動物実験の代替を目的とするのではなく、ヒト曝露に与える影響を総合的に判断するアプローチであり、そのためには、専門家の育成や教育、海外情報収集など積極的に進めることが求められる。
- ✓ 日本ではNGRA及びNAMsの行政利用を推進するためには、最終的にロードマップの作成と公表が必要。和工会がまとめるロードマップについて、官庁との協力を取り入れながら、共通認識を形成して作成し、日本国内でのNGRAの行政受け入れを推進すると期待している。

粧工会が考える医薬部外品の申請におけるNGRAの行政受け入れに向けたロードマップ



*PMDA/NIHS

¹⁾ Data not available. ²⁾ SCCS Notice of guidance on the use of cosmetic ingredients and their safety evaluation - 12th revision [2023]

本動物実験代替法学会 第38回大会 シンポジウム17 11月3日13:20—15:10 パシフィコ横浜 ノース4階

シンポジウム17

「動物を用いない全身毒性評価の未来：Next Generation Risk Assessment (NGRA) の挑戦
と社会実装への道筋」

オーガナイザー：額賀 巧（日本化粧品工業会 NGRA 推進 TF/株式会社資生堂）

座長： 額賀 巧（日本化粧品工業会 NGRA 推進 TF/株式会社資生堂）

畑尾 正人（日本化粧品工業会）

演者/パネリスト

： 諫田 泰成（国立医薬品食品衛生研究所）

山本 裕介（日本化粧品工業会 NGRA WG/富士フイルム株式会社）

佐久間 めぐみ（日本化粧品工業会 NGRA WG/推進 TF/株式会社コーセー）

豊田 明美（日本化粧品工業会 NGRA WG/ポーラ化成工業株式会社）

山崎 浩史（昭和薬科大学）

小川 卓巳（医薬品医療機器総合機構（PMDA））

1. 背景

2. なぜNGRAのアプローチが必要なのか？

3. International Cooperation on Cosmetics Regulationでの活動

4. International Collaboration for Cosmetics Safetyの活動

5. 日本化粧品工業会での活動

6. Next Steps

5. Next Steps

★NGRAに使えるNAMs開発の継続とブラッシュアップ

- ・粧工会内のリサーチ及びCase Study研究
- ・ICCR、ICCSのフォロー
- ・AMED研究足利班への協力

★NGRAのCapability Building、普及・教育

- ・化粧品業界、CRO、行政等に向けた説明会・セミナー開催、共催協力

★NGRAの行政利用に向けたコンセンサスと仕組み作り

- ・学会ワークショップ等を通じた社会的コンセンサス作り
- ・行政(厚労省・PMDA)との対話継続
- ・医薬部外品申請に係る仕組み作り