

PMDA主催シンポジウム「国民が必要とする医薬品/医薬部外品への速やかな
アクセスに向けて—NAMsの明日について考える—

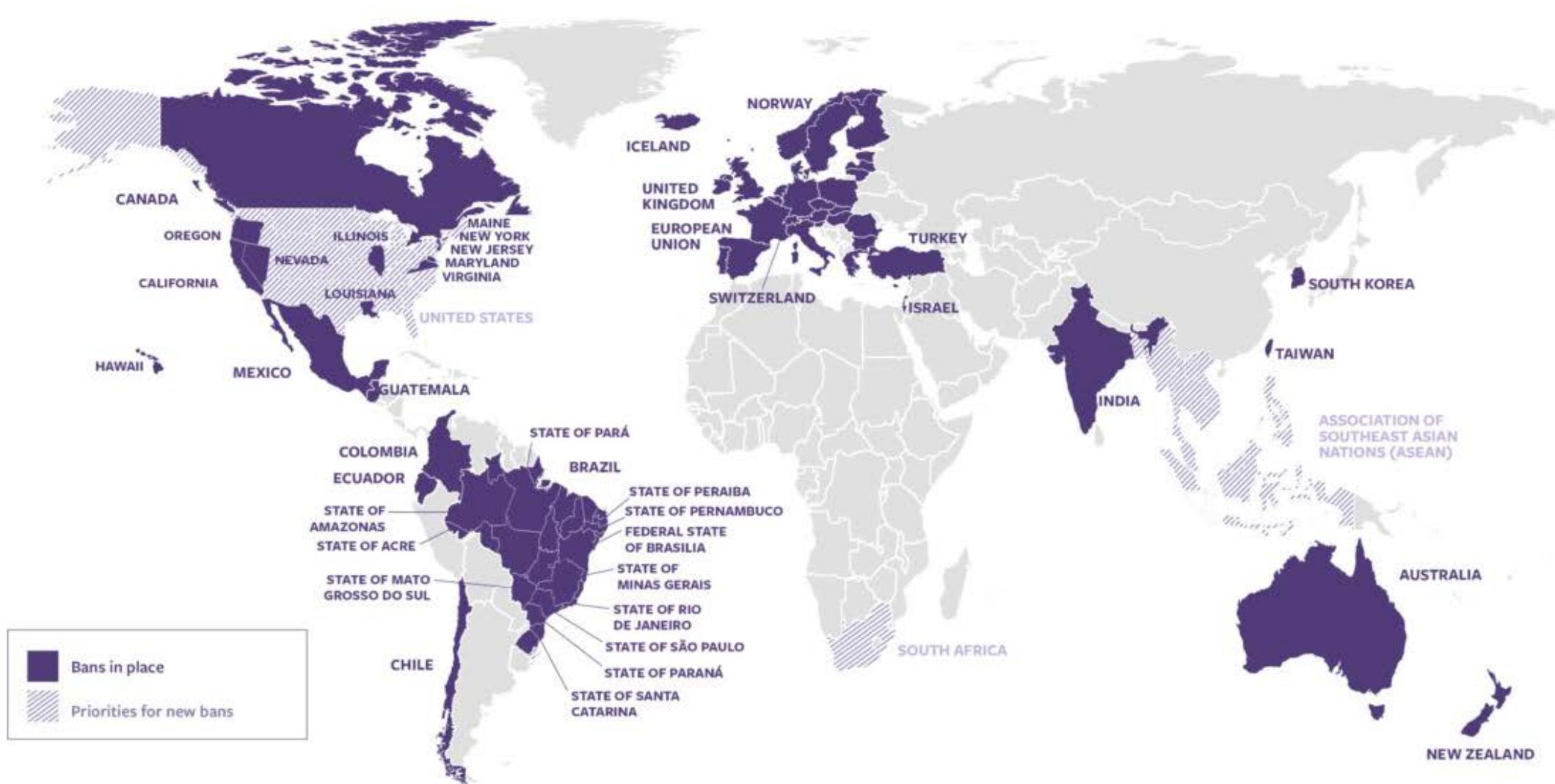
化粧品産業におけるNAMsの活用について -Next Generation Risk Assessment フレームワーク-

日本化粧品工業会
畠尾正人

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。

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さ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



	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™ pdf	2008年8月	
2	皮膚感作性試験代替法（LLNA-DA法） pdf	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） pdf	2009年12月	ガイダンス pdf
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） pdf	2009年12月	ガイダンス pdf
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 pdf	2010年3月	ガイダンス pdf
6	皮膚感作性試験代替法（LLNA-BrdU法） pdf	2010年5月	
7	単回投与毒性試験代替法 pdf	2011年6月	
8	皮膚刺激性試験代替法EpiDermおよびSkinEthics pdf	2013年1月	ガイダンス pdf
9	皮膚感作性試験代替法（LLNA-DA法） pdf	2013年1月	ガイダンス pdf
10	皮膚感作性試験代替法（LLNA-BrdU-ELISA法） pdf	2013年1月	ガイダンス pdf
11	皮膚感作性試験代替法（rLLNA法） pdf	2013年1月	ガイダンス pdf
12	眼刺激性試験代替法フルオレセイシン混入試験法 pdf	2013年1月	

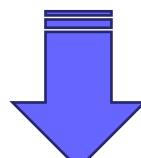
倫理的・社会的な動物実験反対の動き



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

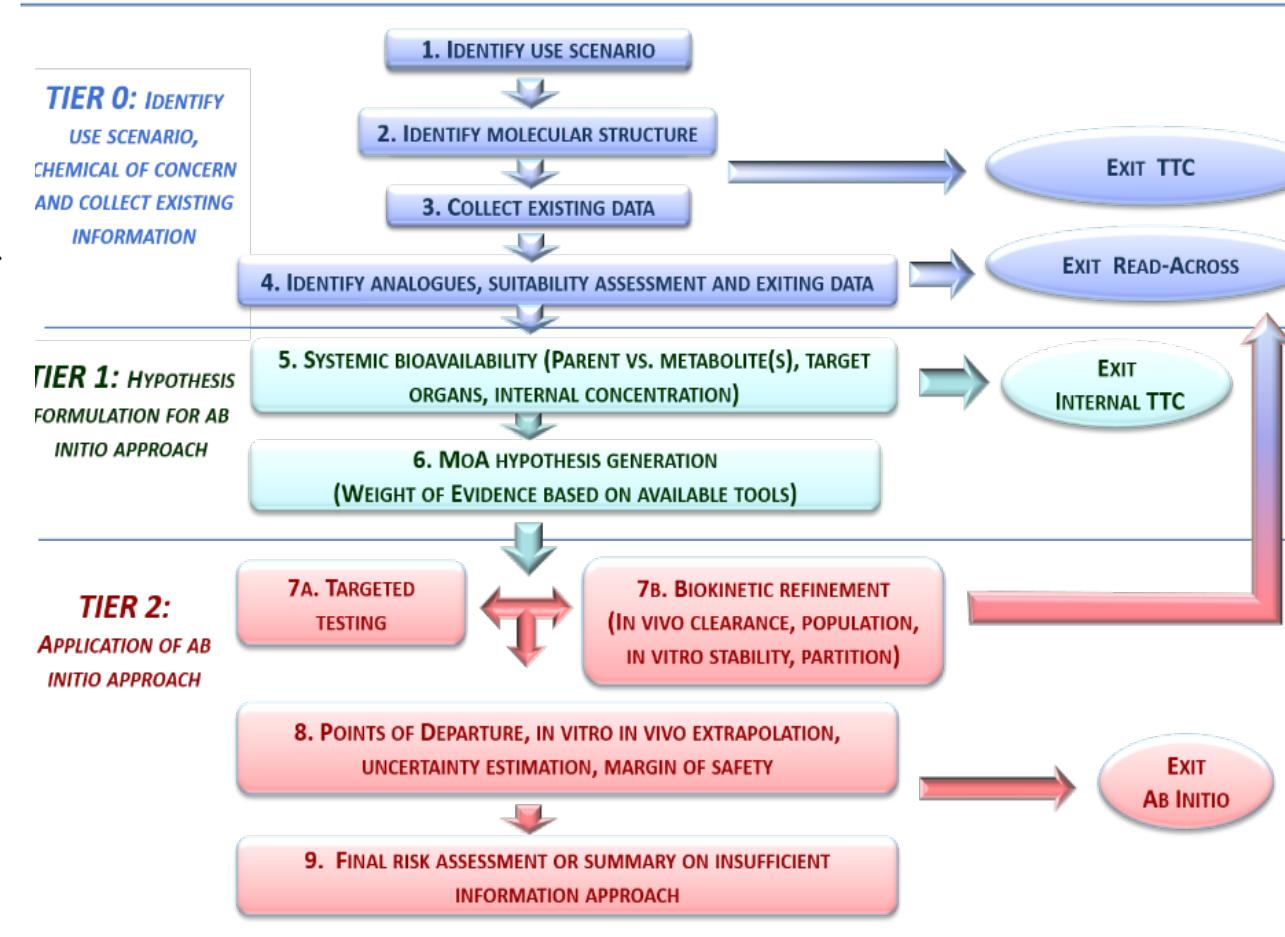
* NGRAは化粧品あるいは化粧品原料の安全性を評価するための動物実験を用いない試験法(New Approach Methodologies: NAMs)を用いた曝露主導で仮説駆動の安全性評価フレームワーク

* 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



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ふ…



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

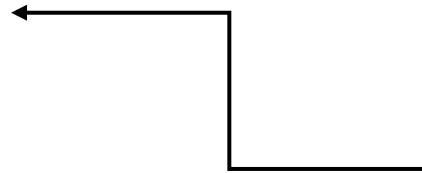
3. In the assessment and evaluation of the toxic characteristics of a chemical, the determination of sub-chronic oral toxicity using repeated doses may be carried out after initial information on toxicity has been obtained from acute or repeated dose 28-day toxicity tests. The 90-day study provides information 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

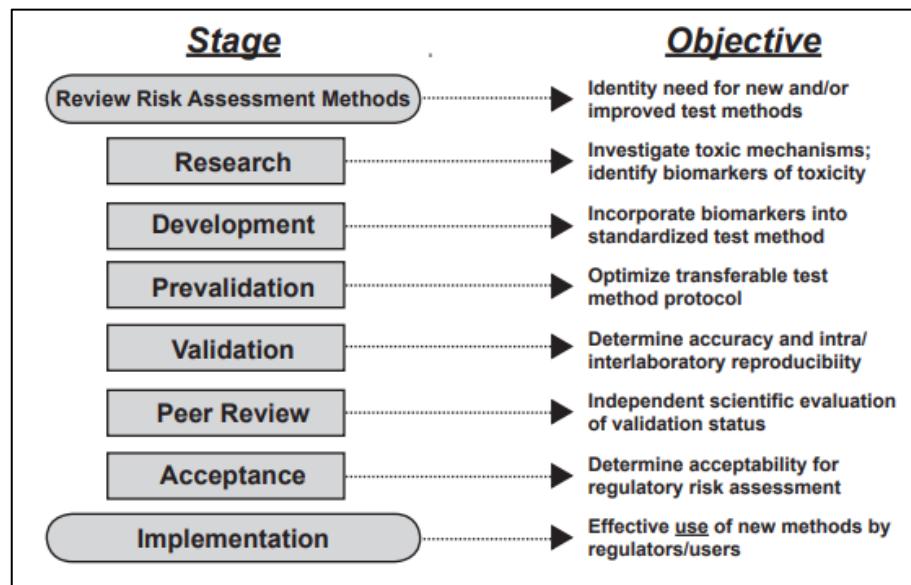
You are free to use this material subject to the terms and conditions available at <http://www.oecd.org/termsandconditions/>.

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.

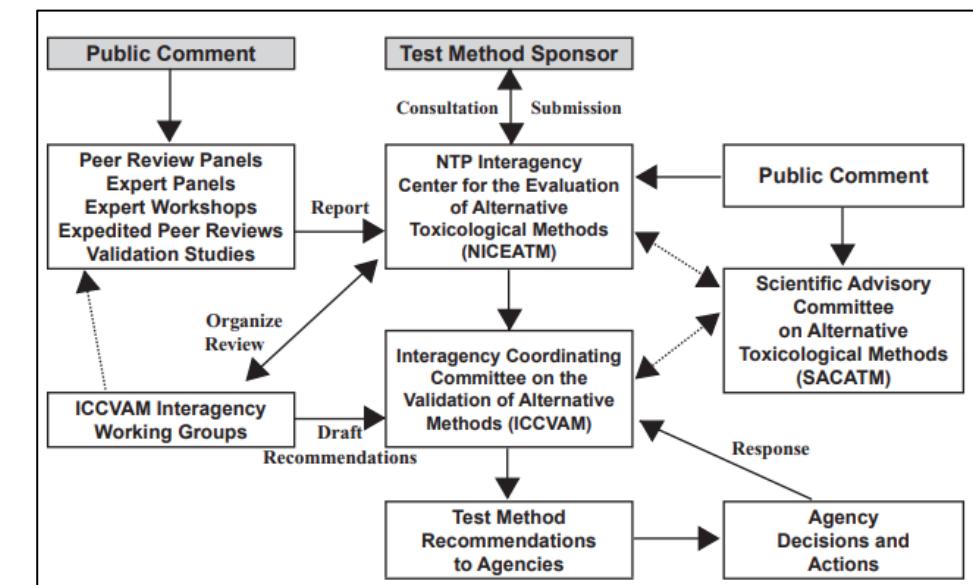
チャレンジ: ValidationとReplacementに向けた 1対1のアプローチ



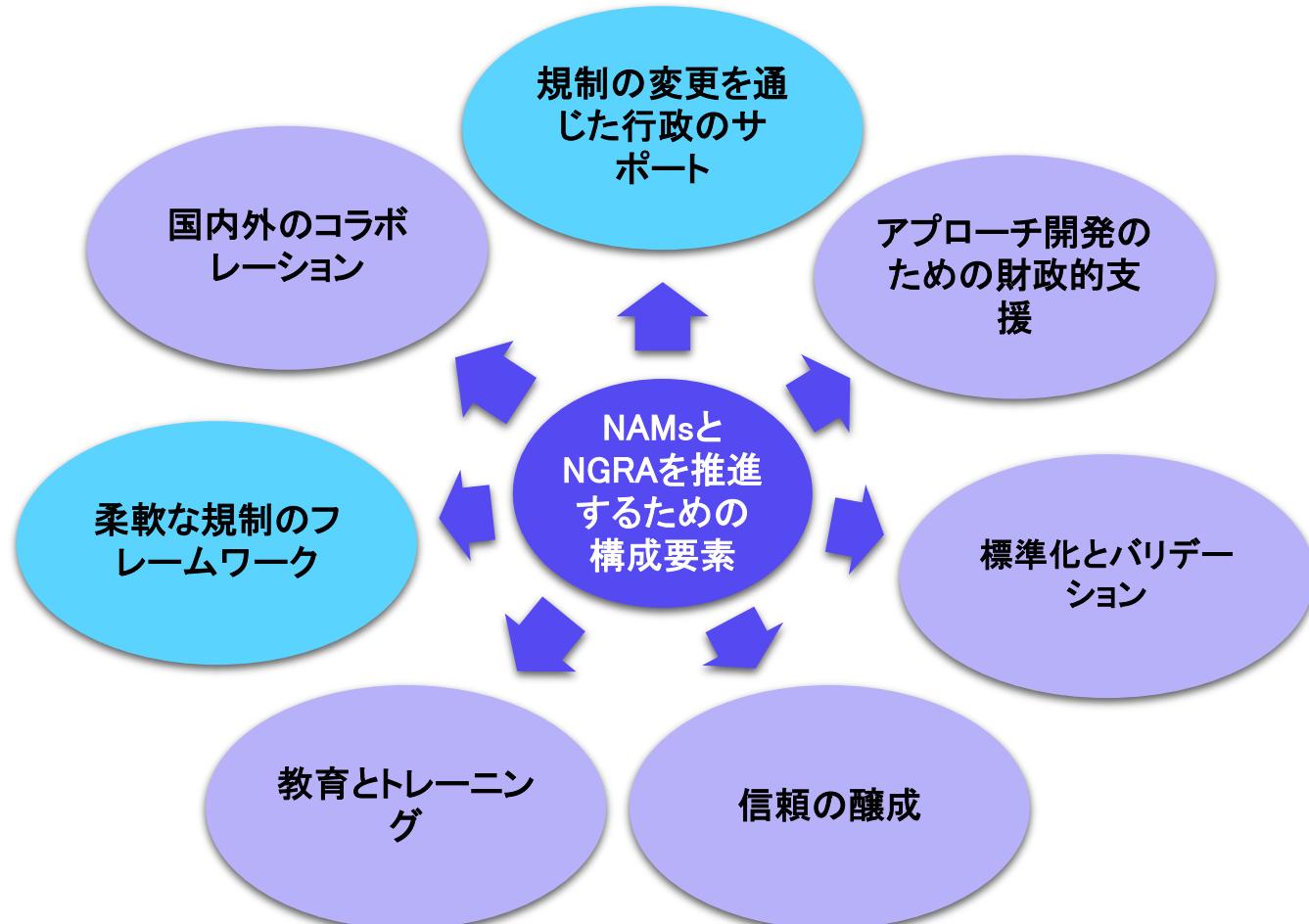
これまでの試験法のバリデーションプロセス



これまでの試験法の評価プロセス(米国)



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している。

- 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, Julecmaria Oliveira^l, Andrea Richarz^m, Rob Taalmanⁿ, Eric Vaillancourt^o, Rajeshwar Verma^p, Nashira Vieira O'Reilly Cabral Posada^q, Craig Weiss^r, Hajime Kojima^t

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

^b ABIPHEC – Association of the Cosmetic, Toiletry and Fragrance Industry (ABIPHEC), 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 VAI DE REUIL Cedex, France

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

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

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

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

ⁱ Clariant Produkte (DE) GmbH, Global Toxicology and Ecotoxicology, Am Unirts-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 Sanitários, 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 Cosmetic Europe, Avenue Hermann-Debroux 40, 1160 Anderlecht, 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

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 Cosmetic 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ドラインはまだ存在しない。
- 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

- 全体的なゴールはヒトの安全性のリスク評価である
- リスク評価は曝露重視型である
- リスク評価は仮説主導型である
- リスク評価は危害の防止を目的とする
- 階層的かつ反復的アプローチを用いる
- 既存情報の適切な評価を行う
- 頑健かつ関連性のある方法および戦略を用いる
- アプローチの理論を透明かつ明確に文書化する
- 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 Boislevé (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, Área 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。



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^h, S.H. Bennekou^h, K. Boekelheideⁱ, J. Ezendam^j, J. Field^b, S. Fitzpatrick^k, M. Hatao^l, R. Kreiling^m, M. Lorencini^{n,l}, 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 L'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, DC, 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 Kamiyacho 6F, 5-1-5, Toranomon, Minato-ku, Tokyo, 105-0001 Japan

^m Clariant Produkte (Deutschland) GmbH, Am Unisparck 1, 65843, Sulzbach, Germany

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

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

^p Cosmetic Alliance Canada, 420 Brimla Road East Suite 102, Mississauga, ON L4Z 3L5, Canada

^q Departamento de Farmacología, Universidad 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-Débroux 40, 1160 Auderghem, Belgium

^u Allergic Disease Research Center, Chugai General Medical Center, Kogekawa, Japan

^v Humane Society International, Washington, DC, USA

^w Taiwan Cosmetic Industry Association (TWCA), 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), goudraogo@rd.loreal.com (G. Ouedraogo), h-kojima@nhs.gov.jp (H. Kojima), joao.barroso@ec.europa.eu (J. Barroso), ansellj@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), jaanine.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), marcilio@grupoboticario.com.br (M. Lorencini), mahony.c@pg.com (C. Mahony), bmontemayor@cosmeticalliance.ca (B. Montemayor), mazaro@ufg.br (R. Mazaro-Costa), julcemara.oliveira@anvisa.gov.br (J. Oliveira), vera.rogiers@ub.be (V. Rogiers), deborah.smegal@fda.hhs.gov (D. Smegal), rtaalman@cosmetics-europe.eu (R. Taalman), tokura@med.uoeh-u.ac.jp (Y. Tokura), rajeshwar.verma@fda.hhs.gov (R. Verma), kwillett@humane-society.org (C. Willett), k77982@kao.com.tw (C. Yang).

[†] deceased.

■ 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



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,g}, 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,l}, Beta P. Montemayor^p, Carolina Motter Catarino^q, Rawda Negm^b, Gladys Ouédraogo^r, Eun Jae Park^s, Mustafa Varçın^t, Tzu-Yi Yang^g, Yu Janet Zang^m, Matthew Philip Dent^g

^a Health Canada, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, 269 Laurier Ave. W., Ottawa, Ontario K1A 0L9, 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 72105-050, Brasília, DF, Brazil^g Taiwan Food and Drug Administration (TFDA), Chinese Taipei^h Cosmetic Europe, The Personal Care Association, Avenue Hermann Debroux 40, 1160 Brussels, Belgiumⁱ 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 Clariant Produkte (Deutschland) GmbH, Am Unisparck 1, 65843, Sulzbach, Germany^l Korean Cosmetics Association (KCA), Republic of Korea^m US Food and Drug Administration (US FDA), 5001 Campus Drive, College Park, MD 20740, USAⁿ 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, Toiletry and Fragrance Industry (ABIHPEC), Av. Paulista, 1313 Cerqueira César, São Paulo, SP 01311-000, Brasil^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

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).[†] Retired.

■ 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。

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



PETA SCIENCE CONSORTIUM
INTERNATIONAL e.V.

Physicians
Committee
for Responsible Medicine

Cosmetic & Chemical Trade and Research Associations



Cosmetic Product and Ingredient Manufacturers

AMOREPACIFIC



Beiersdorf



COTY
SINCE 1904

CRODA



ESTÉE LAUDER COMPANIES



LVMH

HALEON



Inolex



SHISEIDO



TAKASAGO



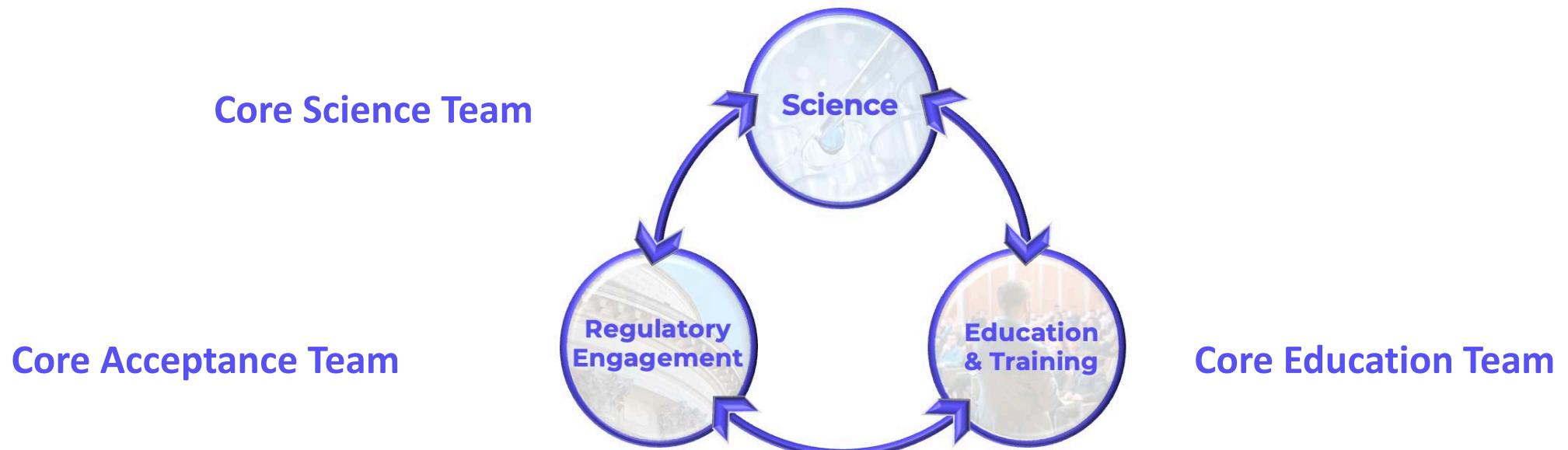
kenvue

L'ORÉAL



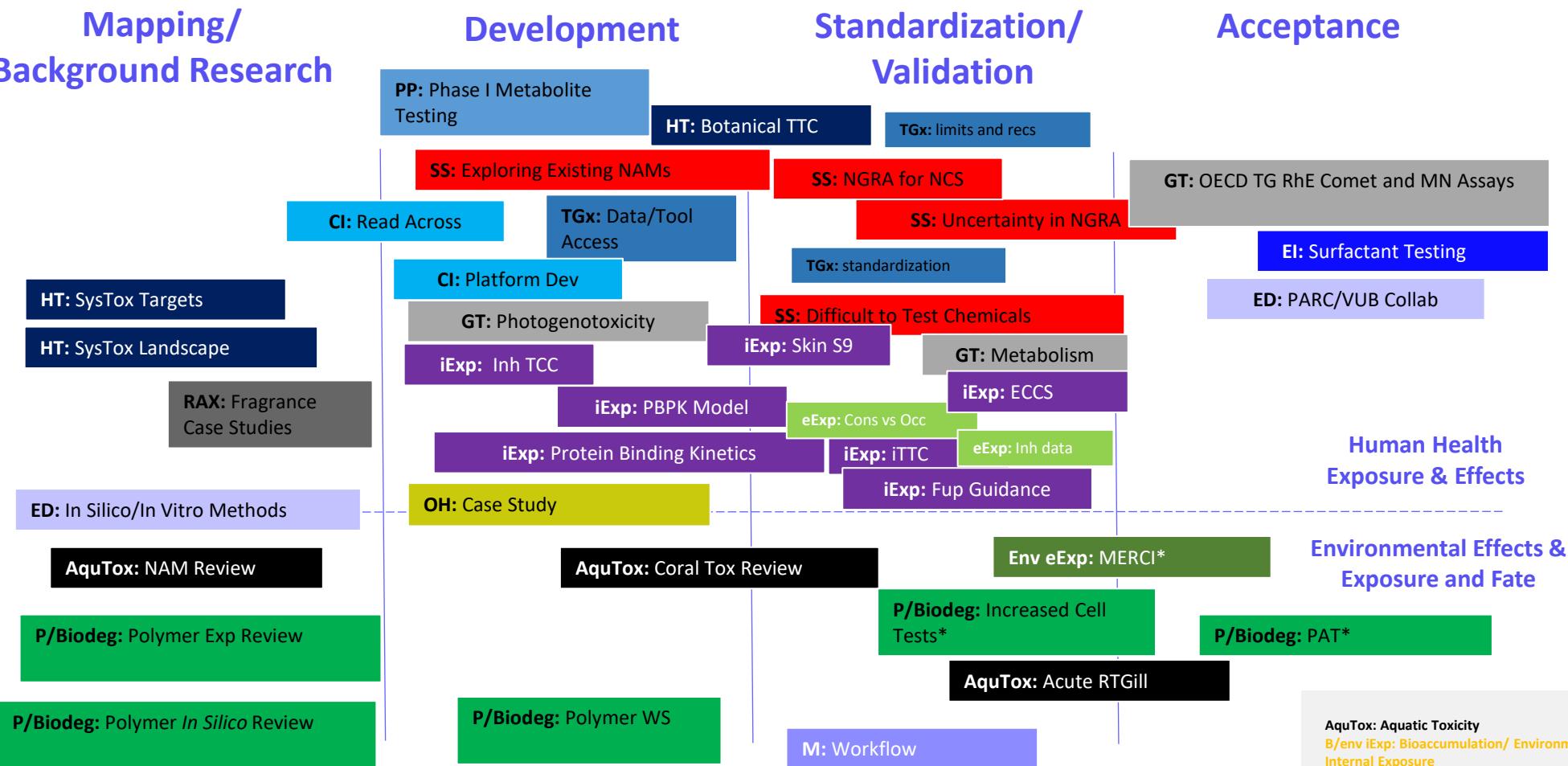
International Collaboration on Cosmetics Safety (ICCS) の3つの柱

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のミッションを進める3つの柱

ICCS ONGOING SCIENCE PROJECTS



For more information:

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

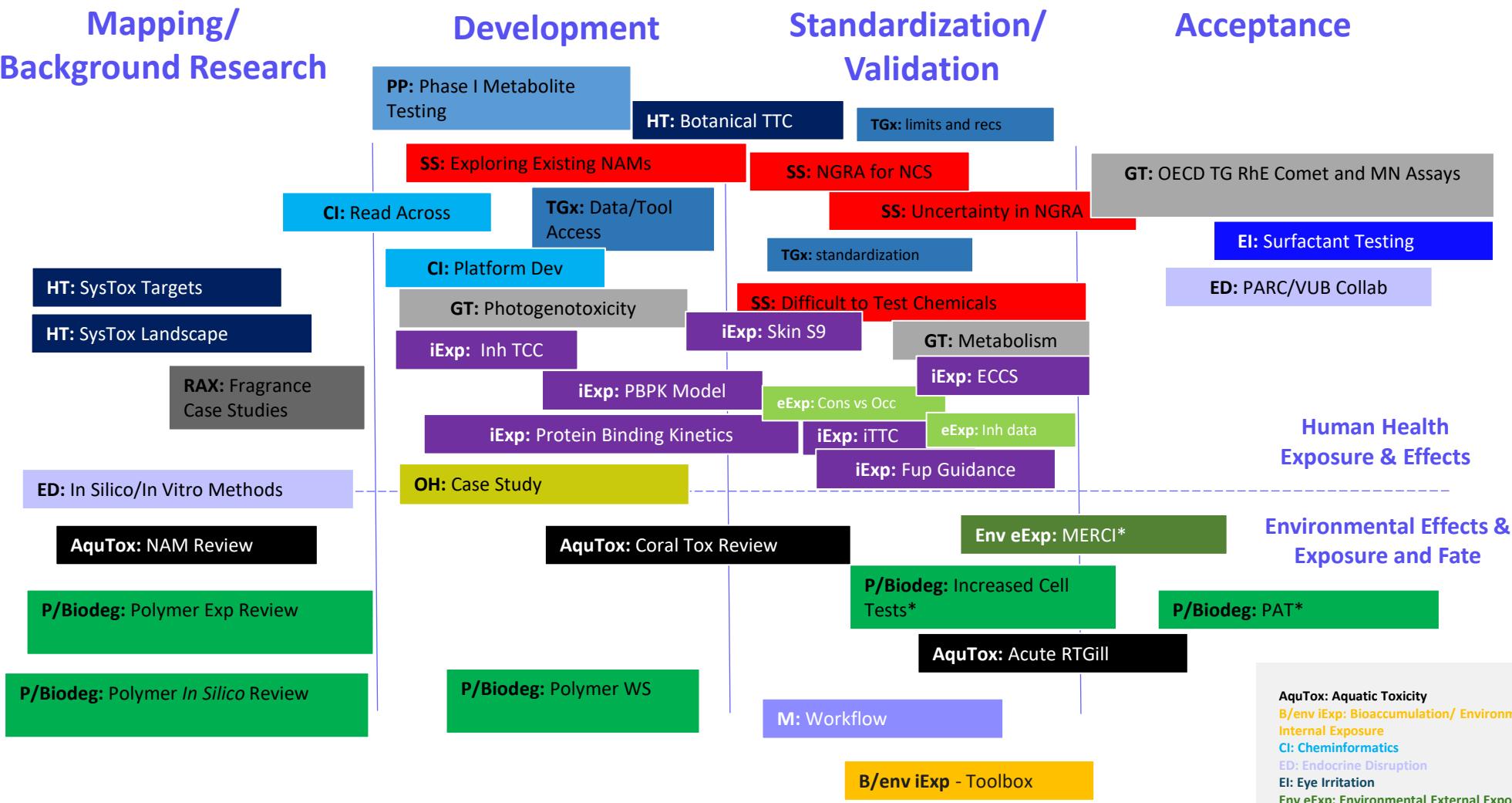
<https://www.iccs-cosmetics.org/science/human-health>

AquTox: Aquatic Toxicity
B/env iExp: Bioaccumulation/ Environmental Internal Exposure
M: Mobility
Cl: 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
P/Biodeg: Persistence/Biodegradation
PP: Pharmacology Profiling
RAX: Read across
SS: Skin Sensitization
TGx: Toxicogenomics

* : Collaborations

ICCS ONGOING SCIENCE PROJECTS



AquTox: Aquatic Toxicity
 B/env iExp: Bioaccumulation/ Environmental Internal Exposure
 M: Mobility
 P/Biodeg: Persistence/Biodegradation
 PP: Pharmacology Profiling
 RAX: Read across
 SS: Skin Sensitization
 TGx: Toxicogenomics

HT: Higher Tier Eval
 iExp: Internal Exposure
 CI: Cheminformatics
 ED: Endocrine Disruption
 EI: Eye Irritation
 Env eExp: Environmental External Exposure
 GT: Genotoxicity
 OE: Overview Effects
 OH: One Health

* : 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 DE

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 eEvent



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求した。



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:

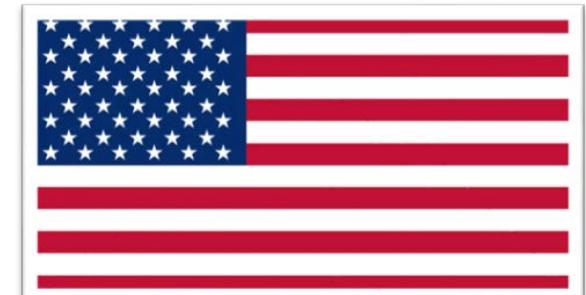
全身毒性に関する次世代リスク評価(NGRA)手法の評価推進のためのガイダンス

- [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

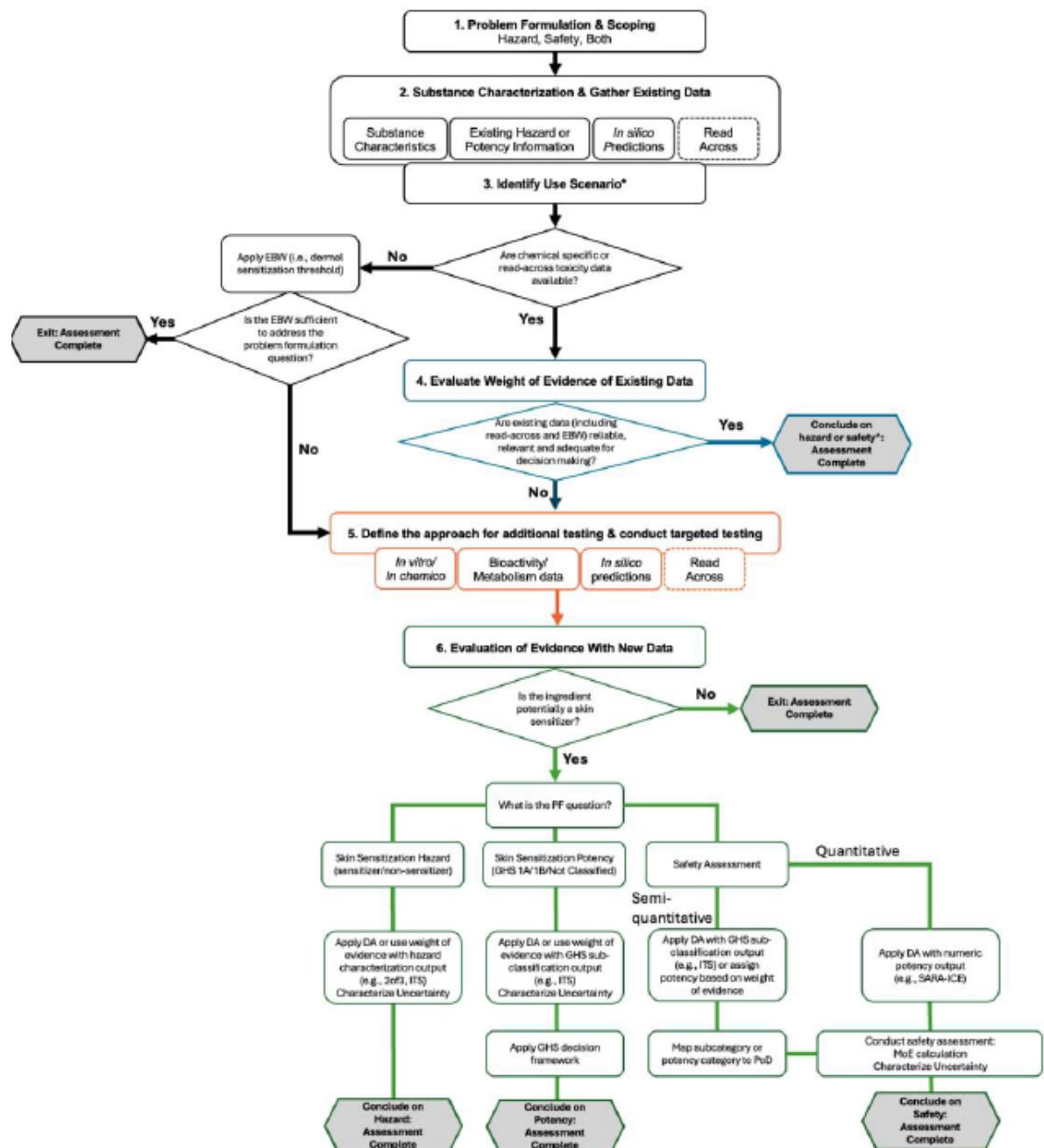
*Skin Sensitization Assessment:
Using New Approach Methods for Substances
in Cosmetics and Personal Care Products*



July 21, 2025

ICCS

<https://www.iccs-cosmetics.org/education/best-practice-guidance/bpg-skin-sensitization-assessment-using-new-approach-methods>



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	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
	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株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様上皮モデル法(RhCE法)に関するガイダンスについて
経皮吸收	In vitro経皮吸收試験法	2016年11月15日	In vitro皮膚透過試験（In vitro経皮吸收試験）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

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回日本香粧品学会 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47回日本香粧品学会 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イン作成に向けた取り組み 第2報

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-

社工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. <i>Curr Res Toxicol.</i> 4, 100100
Dent, M. et.al., (2021)	Paving the way for application of next generation risk assessment to safety decision-making for cosmetic ingredients. <i>Regul Toxicol Pharmacol.</i> 125, 105026
Onoue, S., et. Al., (2021)	Current Issues in Photosafety Evaluation. <i>YAKUGAKU ZASSHI</i> 141, 111-124
Kojima, H., et al., (2021)	Case study on the step-by-step approach for assessing human skin irritation. <i>Applied in Vitro Toxicology</i> , 7, 144-154.
Dent, M. et al., (2018)	Principles underpinning the use of new methodologies in the risk assessment of cosmetics ingredients. <i>Comp. Tox.</i> 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. <i>J Appl Toxicol.</i> 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. <i>J Appl Toxicol.</i> 35, 1333-1347.

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: 畠尾正人(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)



https://www.jcss.jp/event/49_conf.html

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.



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

○畠尾 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。

春秋ロゴ

Introduction

Safety assessment in the cosmetics industry

- The 2013 EU Cosmetic Regulation banned all animal testing for ingredients, influencing global safety assessment trends.
- Safety trends in cosmetics no longer allow for animal testing, even as a test item.
- Regulatory agencies have developed various approaches to address this challenge.
- Validated non-animal methods exist for local toxicity (e.g., OECD Test Guideline 437, skin-dyeing guidance).
- However, these methods are not suitable for systemic toxicity, and additional methods remain limited due to biological complexity and cannot be replaced by a single approach.

Next Generation Risk Assessment (NGRA)

- NGRA is an expectation and hypothesis-driven process, being prepared at international conferences (ICCR, HTTC, etc.) and published in scientific journals (e.g., JCR, NAMs).
- NGRA integrates multiple New Approach Methodologies (NAMs) to assess potential adverse effects.
- Rather than replacing animal study results, NGRA focuses on human-relevant data, with the goal of complementing animal studies.
- The first two published NGRA case studies have been reported.

What Are NGRA and NAMs?

Principles for the NGRA of cosmetic ingredients (2020)

- The 4 main operating principles:

 - The assessment is transparent.
 - The assessment is repeatable.
 - The assessment is reproducible.
 - The assessment is designed to prevent harm.

- The 3 principles that define how a NGRA should be conducted:

 - Developing an appropriate model of exposure and mechanism of action (MoA) based on available information.
 - Documenting the evidence used to support the MoA.
 - Assessing the risk based on the MoA and available documentation.

- Elements of uncertainty should be characterized and documented.

Principles applied in NGRA and the corresponding term (2020)

Principle	Term
Principle 1: The assessment is transparent	Transparency
Principle 2: The assessment is repeatable	Reproducibility
Principle 3: The assessment is reproducible	Reproducibility
Principle 4: The assessment is designed to prevent harm	Prevention

Principles of the NGRA workflow (2020)

Case studies

Case studies are divided into three main categories:

- Case Study 1: Human health hazard identification and risk assessment.
- Case Study 2: Human health hazard identification and risk assessment.
- Case Study 3: Human health hazard identification and risk assessment.

Case Study 1: Human health hazard identification and risk assessment

Case Study 2: Human health hazard identification and risk assessment

Case Study 3: Human health hazard identification and risk assessment

Case Studies

Case studies are divided into three main categories:

- Case Study 1: Human health hazard identification and risk assessment.
- Case Study 2: Human health hazard identification and risk assessment.
- Case Study 3: Human health hazard identification and risk assessment.

Comparative Overview of Case Studies

Case Study	Principle	Objectives	Outcomes	Outcomes	Outcomes
Case Study 1: Human health hazard identification and risk assessment	Principle 1: Transparency	Identify relevant data and methods used to support the MoA.	Identify relevant data and methods used to support the MoA.	Identify relevant data and methods used to support the MoA.	Identify relevant data and methods used to support the MoA.
Case Study 2: Human health hazard identification and risk assessment	Principle 2: Reproducibility	Identify relevant data and methods used to support the MoA.	Identify relevant data and methods used to support the MoA.	Identify relevant data and methods used to support the MoA.	Identify relevant data and methods used to support the MoA.
Case Study 3: Human health hazard identification and risk assessment	Principle 3: Reproducibility	Identify relevant data and methods used to support the MoA.	Identify relevant data and methods used to support the MoA.	Identify relevant data and methods used to support the MoA.	Identify relevant data and methods used to support the MoA.

Safety Assessment of cosmetics Ingredients

Traditional safety assessment

Traditional safety assessment is based on animal testing. It involves determining the minimum effective concentration (C_{min}) and the maximum no-effect concentration (C_{max}). The safety margin is calculated as $M = C_{max}/C_{min}$. If $M \geq 1000$, it is considered safe.

Non-animal systemic safety assessment of cosmetic ingredients is a global challenge.

NGRA integrates multiple NAMs and is being developed through a proof-of-concept case studies. Key Findings and Future Considerations

Key Findings and Future Considerations

Non-animal systemic safety assessment of cosmetic ingredients is a global challenge.

NGRA integrates multiple NAMs and is being developed through a proof-of-concept case studies.

It is essential for experts from academic, industry, and regulatory bodies to share the need for non-animal safety assessment and to participate in ongoing NGRA discussions.

P-472

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 富士フィルム株式会社 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)を組み合わせて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。

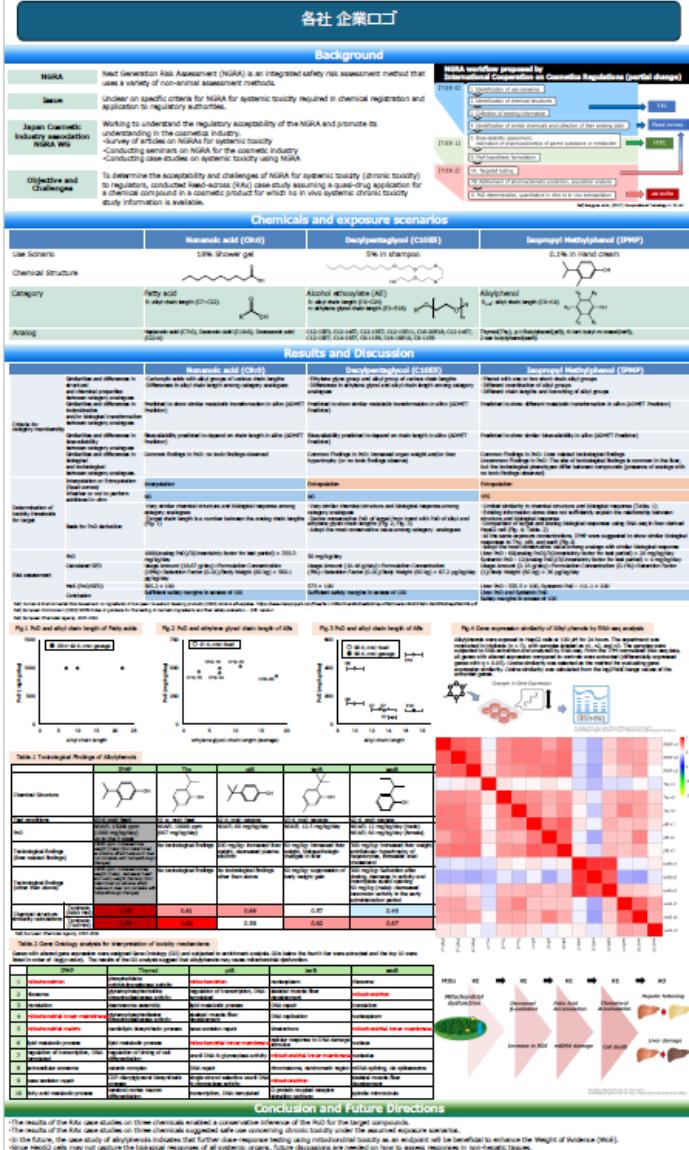
NGRA WGでは、複数のケーススタディを比較検証し、共通して使用されるNAMsや評価ステップ、各アセスメントを整理した。また、個々のケーススタディで使用されている具体的な評価ツールや特徴的なNAMsをまとめ、曝露量重視、仮説駆動型の原則がケーススタディではどのように反映されているかを実例とともに紹介する。さらに、行政側によるいくつかのケーススタディのレビューについても紹介する。

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。

Systemic toxicity assessment of cosmetic ingredients using Next Generation Risk Assessment (NGRA):
Part 2 –Read-Across case studies–

O-Toshiaki Takemoto^{1,2}, Yukiya Yamamoto^{2,3}, Shuichi Sekine^{3,4}, Megumi Sakurai^{4,5}, Kota Hidano^{5,6}, Atsuko Sato^{6,7}, Shingo Teranishi^{1,8}, Akane Hayashi^{1,9}, Mitsuaki Hirao^{7,10}, Yukiya Tatsukawa⁷, Masao Hidai⁷, Akemi Toyoda¹⁰

¹Safety Science Research Laboratory, Kao Corporation, ²Safety Evaluation Center, FUJIFILM Corporation, ³Japan Cosmetic Safety Evaluation Center, ⁴Regulatory Affairs Department, Kao Corporation, ⁵Quality Control Department, KAO COSMETIC INDUSTRIES, INC., ⁶Safety Dept., Japan Cosmetic Industry Association, ⁷Product Research Center, POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC., ⁸Japan Cosmetic Industry Association, NGRA working group



P-473

Next Generation Risk Assessment (NGRA) を用いた化粧品成分の全身毒性評価 (2) –Read-Acrossを用いたCase study–

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

¹花王株式会社 安全性科学研究所, ²富士フィルム株式会社 安全性評価センター, ³株式会社資生堂 ブランド価値開発研究所,

⁴株式会社コーワー 研究所, ⁵ホーユー株式会社 総合研究所, 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、様々な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、医薬部外品申請におけるNGRAを用いた全身毒性評価の行政受入性の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、海外での行政受入れが進んでいるNGRAの初期の評価手法の1つであるRead-Across (RAx)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。

RAxのケーススタディは、複数の化合物で毒性試験の情報を有している脂肪酸類、アルコールエトキシレート類、アルキルフェノール類のカテゴリーを対象に実施した。それぞれのカテゴリーから1つの代表化合物を評価化合物として選択し、その評価化合物のin vivo毒性試験情報が無いと仮定したケーススタディを行った。評価化合物の毒理学的閾値は、構造的及び化学的特性、薬物動態学的特性、生物学的及び毒物学的な類似点を基に、構造類似化合物からの内挿又は外挿によって推定した。既存知見のみではRAxが不十分と判断されたアルキルフェノール類の事例では、生物学的応答を確認するためにin vitro試験を実施することで補完した。具体的には、肝由来培養細胞株(Hep G2)にアルキルフェノール類を個別に曝露し、RNA-seq解析によって細胞の遺伝子応答を検出し、その応答の類似性と毒性に関連するメカニズムを考察した。

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。

Systemic toxicity assessment of cosmetic ingredients using Next Generation Risk Assessment (NGRA) :

Part3 – TTC / iTTC case study –

Okiemi Toyota^{1,9}, Shuichi Sekine^{2,9}, Toshiaki Takemoto^{3,9}, Yasuki Yamamoto^{4,9}, Megumi Sakuma^{5,9}, Kota Hatanaka^{6,9}, Atsuko Sano^{7,9}, Shunpei Terada^{8,9}, Akoae Hayashi⁹, Mitsuiko Hirota⁹, Yukiya Tatsumi⁹, Masao Hata⁹

¹ R&D Research Center, POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC., ² Head Value R&D Institute, Headice Co., Ltd., ³ Safety Science Research Laboratories, Eisai Corporation, ⁴ Safety Evaluation Center, PLCO-PLI Corporation, ⁵ Research Laboratories, LION Corporation, ⁶ General Research & Development Institute, Meiji Co., Ltd., ⁷ Specialty Cosmetic Dept., AISTAKUMOTO Co., Inc., ⁸ Nissui Dept., Japan Cosmetic Industry Association, ⁹ Japan Cosmetic Industry Association, NGRA Working group

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, 番尾 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,

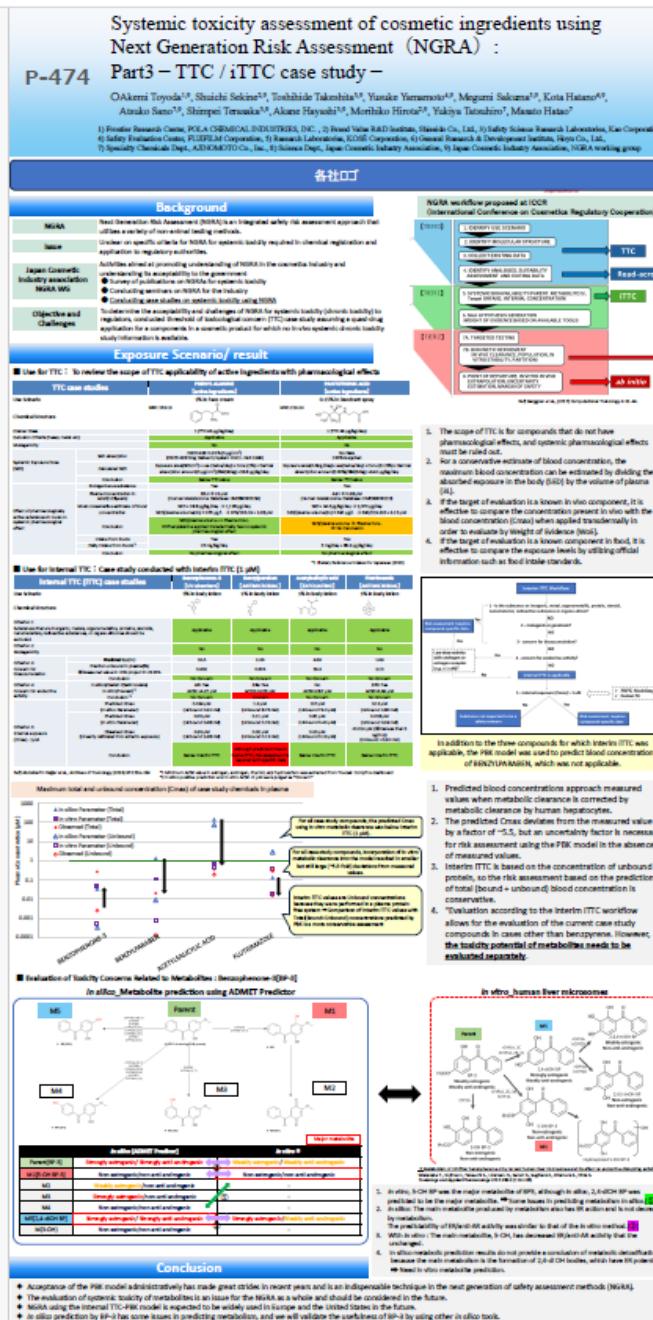
⁴ 富士フィルム株式会社 安全性評価センター, ⁵ 株式会社コーワー 研究所, ⁶ ホーユー株式会社 総合研究所,

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週間前日ま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Paygent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: jsaaekikaku001@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
(一般財団法人化粧物質評価研究機構)

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 NGRA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－代替法の活用とその展望－

西條 拓 先生
(ボ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/>

日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）



番尾 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/富士フィルム株式会社）



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



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