附件9

**人体皮肤斑贴试验技术指导原则**

**（征求意见稿）**

中国食品药品检定研究院

2023年4月

目录

一、概述 1

二、基本原则 1

（一）检验管理 1

（二）人体安全检验基本原则 2

三、基本内容 2

（一） 受试者选择 2

（二） 受试物要求 2

1、受试物应用形式 2

2、受试物批号 3

（三）对照的设置 4

四、结果分析与评价 4

（一） 试验结果的影响因素 4

（二） 试验结果的判定 5

（三） 化妆品终产品的结果评价 5

1、皮肤封闭型斑贴试验评价原则 5

2、皮肤重复性开放型涂抹试验评价原则 6

一、概述

部分人群在使用化妆品后，皮肤可能会产生多种不良反应。人体皮肤斑贴试验可用于检测受试物引起人体皮肤不良反应的潜在可能性。根据《化妆品注册备案资料管理规定》《化妆品注册和备案检验工作规范》（以下简称《检验工作规范》）等法规要求，部分化妆品（如祛斑美白类和防晒类化妆品）在上市前需进行人体皮肤斑贴试验。本指导原则中的人体皮肤斑贴试验包括皮肤封闭型斑贴试验和皮肤重复性开放型涂抹试验。一般情况下采用皮肤封闭型斑贴试验，当出现刺激性结果难以判断时，可增加皮肤重复性开放型涂抹试验。

本指导原则旨在为化妆品产品在申请注册开展人体皮肤斑贴试验时提供技术指导，适用于化妆品的人体安全性评价，检测化妆品产品对人体皮肤潜在的不良反应。本指导原则是在遵循《化妆品安全技术规范》（以下简称《安全技术规范》）《检验工作规范》的基础上，结合审评工作实践，对人体皮肤斑贴试验设计的关键内容进行阐述，重点阐述人体皮肤斑贴试验开展的基本原则，受试者、受试物、对照的选择原则，以及对于所获得结果的分析及评价要求。

本指导原则是在现行法规和标准以及当前科学认知水平下制定的，随着法规和标准的更新完善，以及科学技术的发展，将适时进行调整。

二、基本原则

**（一）检验管理**

人体皮肤斑贴试验应符合《检验工作规范》及相关法规要求，包括检验机构资质、检验机构选择、检验方法、检验程序、结果分析、报告体例等。

**（二）人体安全检验基本原则**

 化妆品人体皮肤斑贴试验应当遵守伦理学原则，要求受试者签署知情同意书并采取必要的医学防护措施，最大程度地保护受试者的利益。试验之前应先完成必要的产品安全性评价并出具书面证明，安全性评价不合格的产品不再进行人体检验。

三、基本内容

应按照《安全技术规范》中收录的《人体皮肤斑贴试验》方法开展化妆品产品的人体安全性评价，并重点关注以下内容。

1. **受试者选择**

受试者的入选和排除标准应符合《安全技术规范》的要求。受试者年龄应选择18-60岁之间的志愿者，近一周未使用抗组胺药或近一个月内未使用免疫抑制剂，近两个月内受试部位未应用任何抗炎药物。应排除患有炎症性皮肤病临床未愈者、胰岛素依赖性糖尿病患者、正在接受治疗的哮喘或其他慢性呼吸系统疾病患者、在近6个月内接受抗癌化疗者、免疫缺陷或自身免疫性疾病患者、哺乳期或妊娠妇女、双侧乳房切除及双侧腋下淋巴结切除者及在皮肤待试部位由于瘢痕、色素、萎缩、鲜红斑痣或其他瑕疵而影响试验结果的判定者。此外，参加其他的临床试验研究者、体质高度敏感者及非志愿参加者或不能按试验要求完成规定内容者也应排除。

1. **受试物要求**

1、受试物应用形式

应根据产品配方、剂型及使用特点等，结合产品使用方法选择合适的受试物应用形式，并在检验报告中根据受试物的实际应用形式对受试物进行清晰描述。例如，贴片式面膜类产品，可以根据实际应用形式在报告中清晰描述受试物的施用面积、取样量、颜色和物态等信息。例如，对于无色透明液体内含白色无纺布的面膜，可以描述为“不超过50mm2的圆形受试物（约0.020g~0.025g液体浸湿的白色无纺布）”等，具体可根据试验中实际取样形式进行描述。

受试物可选择化妆品终产品原物或稀释物等，选择稀释物应注明赋形剂和浓度。如在进行皮肤封闭斑贴试验时，贴片式面膜类产品可选择同斑试器小室面积和深度大小的受试物；粉饼类产品一般情况下选择原物作为受试物，使用电子天平称取原物0.020~0.025g，散粉类产品可选择适量的白凡士林或类似属性的物质作为稀释剂，稀释浓度可选择50%；一些淋洗类产品可根据产品的具体使用方法确定受试物浓度。此外，当产品包含两个或两个以上部分，应结合具体使用方法判断受试物的应用形式。其中，使用方法为混合后使用的，还应明确受试物的混合比例（无法分别取样的产品除外），使用方法为分开使用的，受试物应根据各部分单独使用的方法进行选择。

2、受试物批号

在开展人体皮肤斑贴试验时，应按照《检验工作规范》要求，选择与微生物理化检验报告、毒理学试验报告同一批号的产品进行试验。

## **（三）对照的设置**

进行人体皮肤斑贴试验过程中，应同时设置对照组。当受试物选择化妆品产品原物时，对照孔或部位不使用任何物质，为空白对照，皮肤封闭型斑贴试验若需使用滤纸还应设置空白滤纸对照；选择稀释后的化妆品时，对照孔或部位使用该化妆品的稀释剂。

四、结果分析与评价

人体皮肤斑贴试验是化妆品安全评价的一个重要组成，其最终目的在于检测受试物引起人体皮肤不良反应的潜在可能性，试验结果的分析与评价是试验的必要组成部分，应对试验结果进行科学和全面的分析与评价。受试者个体皮肤反应结果判定以所有观察时点的最高皮肤反应程度计，产品结果以至少30例受试者中出现不同反应程度相应例数的总和为依据。

# **试验结果的影响因素**

多种因素可影响人体皮肤斑贴试验结果的准确性和可重复性，如斑贴时间、季节、受试物的刺激强度、剂型、测试部位及皮肤状况等。例如，进行皮肤封闭型斑贴试验时应保持斑贴受试物贴敷在皮肤上24小时，试验部位要标记，胶带粘贴一定要贴合，以免出现假阴性结果。应选用规范的斑试材料，减少由于对斑试器过敏造成的假阳性。对于试验测试部位应按照《安全技术规范》要求，皮肤封闭型斑贴试验为背部或前臂屈侧，重复性开放型涂抹试验为前臂屈侧。开展试验时，应综合考虑可能的影响因素，保证试验结果的科学性、真实性、可靠性。

# **试验结果的判定**

皮肤封闭型斑贴试验按照《安全技术规范》中载明的标准观察有无红斑、浸润、水肿、丘疹、疱疹、融合性疱疹等皮肤反应，根据观察结果进行评分划分皮肤反应分级，并记录结果。

重复性开放型涂抹试验按照《安全技术规范》中载明的标准观察有无红斑、皮肤干燥、皱褶、水肿、丘疹、风团、脱屑、裂隙、水疱、大疱、糜烂、色素沉着或色素减退、痤疮样改变等皮肤反应，根据观察结果进行评分划分皮肤反应分级，并记录结果。

# **化妆品终产品的结果评价**

在所有受试者中，各级皮肤反应只要达到一定数量则可判定受试物对人体有皮肤不良反应。

# 1、皮肤封闭型斑贴试验评价原则

30例受试者中，出现1级皮肤不良反应的人数不得多于5例（不含5例，下同），或2级皮肤不良反应的人数不得多于2例（除臭产品斑贴试验1级皮肤不良反应的人数不得多于10例，2级皮肤不良反应的人数不得多于5例），或不得出现1例3级或3级以上皮肤不良反应。若超出上述原则要求，提示该受试物可能会对人体皮肤产生不良反应。

封闭型斑贴试验出现刺激性结果或结果难以判断时，可增加皮肤重复性开放型涂抹试验，进一步对皮肤封闭型斑贴试验结果进行验证。例如，当出现1级皮肤不良反应人数3例，同时出现2级皮肤不良反应的人数2例时，可以增加皮肤重复性开放型涂抹试验。

儿童化妆品的评价按照《儿童化妆品技术指导原则》进行。

# 2、皮肤重复性开放型涂抹试验评价原则

30例受试者中1级皮肤不良反应不得多于5例（含5例，下同），2级皮肤不良反应不得多于2例，或不得出现3级或3级以上皮肤不良反应1例以上。若超出上述原则要求，提示该受试物可能会对人体皮肤产生不良反应。

儿童化妆品的评价按照《儿童化妆品技术指导原则》进行。