附件1

**祛斑美白类特殊化妆品**

**技术指导原则**

**（征求意见稿）**

中国食品药品检定研究院

目 录

1. 祛斑美白作用基本原则 1

2. 祛斑美白类化妆品的界定 2

3. 祛斑美白类化妆品各项技术要求 2

3.1 产品基本信息 2

3.1.1 基本属性和产品分类编码 2

3.1.2 新原料使用情况（如有） 3

3.1.3 产品配方专为中国市场设计的进口产品 3

3.2 产品名称 3

3.2.1 产品名称基本要求 3

3.2.2 产品中文名称各部分要求 4

3.2.3 命名依据 4

3.3 产品配方及原料使用 5

3.3.1 产品配方整体要求 5

3.3.2 祛斑美白剂相关要求 5

3.3.2.1 祛斑美白剂的使用 5

3.3.2.2 作用机理科学依据（如需） 6

3.3.2.3 原料功效评价报告（如需） 8

3.3.3 原料安全信息 8

3.3.4 贴、膜类产品 9

3.4 产品执行的标准 9

3.4.1 生产工艺简述 9

3.4.2 感官指标 9

3.4.3 理化微生物指标及质量控制措施 9

3.4.3.1项目设置 9

3.4.3.2 控制指标 10

3.4.3.3 质量控制措施 10

3.4.4 使用方法 10

3.4.5 安全警示用语 10

3.4.6 贮存条件 10

3.4.7 使用期限 10

3.5 包装标签 10

3.5.1 标签样稿 10

3.5.2 全成分标识 11

3.5.3 特别宣称和其他文案内容 11

3.5.4 祛斑美白相关宣称 11

3.5.5 进口产品原包装与中文标签一致性 11

3.6 产品检验报告 11

3.6.1 产品检验总体要求 12

3.6.2 理化微生物检验项目 12

3.6.3 理化微生物检验结果 13

3.6.4 毒理学和人体安全性检验项目 13

3.6.5 毒理学和人体安全性检验结果 14

3.6.6 祛斑美白功效评价检验项目 14

3.6.7 祛斑美白功效评价检验结果 15

3.6.7.1 紫外线诱导人体皮肤黑化模型祛斑美白功效测试法 15

3.6.7.2人体开放使用祛斑美白功效测试法 15

3.6.8 祛斑美白功效等效评价 16

3.7 安全评估资料 17

本指导原则旨在为注册申请人进行祛斑美白类特殊化妆品的注册申报提供具体的技术指导，同时为技术审评部门基于注册申报资料开展审评和技术核查工作提供技术参考。

本指导原则是关于祛斑美白类特殊化妆品的一般技术要求，不适用于仅具物理遮盖作用的祛斑美白类产品。如申报产品同时属于其他特殊化妆品类别、使用特殊原料或特殊技术、用于特殊人群或适用于其他技术指导原则的，还应同时参考相应的指导原则要求。注册申请人应按照《化妆品注册备案管理办法》《化妆品注册备案资料管理规定》及相关法规和技术标准要求，同时根据申报产品的具体特性和实际情况，全面、准确、细致、规范地准备资料。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的指导性技术文件，不包括注册申报审批所涉及的行政事项，应在遵循相关法规和技术标准的前提下使用。

本指导原则是在现行法规、标准以及当前认知水平下制定，随着法规和标准的不断完善以及科学技术的不断发展，相关内容将可能适时调整。

1. **祛斑美白作用基本原则**

人体皮肤颜色主要由皮肤中黑色素的种类、数量和分布决定。根据《化妆品分类规则和分类目录》中关于“祛斑美白”的释义说明和宣称指引，除物理遮盖形式外，祛斑美白作用主要是指有助于减轻或减缓皮肤色素沉着。

祛斑美白类化妆品的祛斑美白作用应相对温和、轻微，应符合化妆品的定义，可以通过抑制酪氨酸酶活性等原理，有限度地调节皮肤中黑色素的产生、运输和代谢，从而达到一定的祛斑美白作用。不得以医疗为目的，不得对人体生理功能产生剧烈的或者不可逆的影响。

通过剥脱角质等方式，可能会促进含黑素小体的角质形成细胞向角质层方向移动，从而有助于加快黑色素从皮肤的排出进程。因此，在祛斑美白类化妆品中适当使用“角质剥落剂”，可辅助加强其祛斑美白作用，但该方式不作为一项祛斑美白作用机理，相关原料不应按照祛斑美白剂填报。

通过防晒作用，减轻外界紫外线损伤以及相应的皮肤应答，最终可能同时体现出一定的预防/减轻皮肤黑化或者晒斑的作用，但应属于防晒的次级结果，不作为直接的祛斑美白功效。

1. **祛斑美白类化妆品的界定**

根据《化妆品分类规则和分类目录》以及上述祛斑美白作用基本原则，祛斑美白类化妆品主要是指有助于减轻或减缓皮肤色素沉着、达到皮肤美白增白效果的化妆品，改善因色素沉积导致痘印的产品也应作为祛斑美白类产品申报。

仅通过物理遮盖形式达到皮肤美白增白效果的，可申报“祛斑美白类（仅具物理遮盖作用）”，但不适用于本指导原则。

仅通过提高水合度、清洁、去角质等方式，提高皮肤亮度或者加快角质脱落更新的，与祛斑美白类化妆品的主要作用机理存在区别，不属于祛斑美白类化妆品。

配方中仅使用防晒剂、未使用祛斑美白剂的产品，可申报“防晒类”，不可同时申报“祛斑美白类”，此类产品可宣称帮助减轻由日晒引起的皮肤黑化、色素沉着，不可直接宣称祛斑美白作用。

1. **祛斑美白类化妆品各项技术要****求**

**3.1 产品基本信息**

**3.1.1 基本属性和产品分类编码**

申报产品应符合祛斑美白类特殊化妆品的基本属性，即有助于减轻或减缓皮肤色素沉着，达到皮肤美白增白效果。产品分类编码的填报应符合《化妆品分类规则和分类目录》要求，并与产品的实际属性一致，其中功效宣称应包含“祛斑美白”一项。

**3.1.2 新原料使用情况（如有）**

使用监测期内化妆品新原料的，应在注册申请表中准确填报所使用的具体新原料的注册号或者备案号。化妆品新原料的使用应经新原料注册人、备案人的确认，且应符合注册备案新原料的使用目的、适用或使用范围、安全使用量以及其他限制和要求。

**3.1.3 产品配方专为中国市场设计的进口产品**

产品配方专为中国市场设计的进口产品（境内委托境外生产的除外），应当提交针对中国消费者的肤质类型、消费需求等进行配方设计的说明资料，以及在中国境内选用中国消费者开展消费者测试研究或者人体功效试验资料。

其中，说明资料应内容详实，能够体现出专为中国市场设计的必要性以及所开展的相关研发工作，与所申报的祛斑美白化妆品的实际情况相符。例如，分析中国消费者Fitzpatrick皮肤分型、皮肤黑化或者色素斑点形成的特点、基于我国审美需求的市场调查或者需求分析等，并阐述相应的产品开发理念、配方设计及其他研发过程。

**3.2 产品名称**

**3.2.1 产品名称基本要求**

产品中文名称应符合《化妆品标签管理办法》（以下简称《标签管理办法》）及相关法规要求。中文名称不得使用字母、汉语拼音、数字、符号等进行命名，注册商标、表示防晒指数、色号、系列号或者其他必须使用字母、汉语拼音、数字、符号等的除外。

产品中文名称中商标名使用字母、汉语拼音、数字、符号等的，应提供相应的商标注册证，并在产品销售包装同一可视面对其含义予以解释说明。

**3.2.2 产品中文名称各部分要求**

根据《标签管理办法》，结合祛斑美白类化妆品的产品特点和常见问题，对产品中文名称各部分的基本要求作特别说明如下。

1）商标名。以暗示含有某类原料的用语作为商标名，产品配方中含有该类原料的，应当在销售包装可视面对其使用目的进行说明；产品配方不含有该类原料的，应当在销售包装可视面明确标注产品不含该类原料，相关用语仅作商标名使用。

2）通用名。在通用名中，使用具体原料名称或表明原料类别词汇的，应与产品配方成分相符，且该原料在产品中产生的功效作用应与产品功效宣称相符；使用动物、植物及矿物等名称描述产品的香型、颜色或形状的，配方中可不含此类原料，命名时可以在通用名中采用动物、植物及矿物等名称加香型、颜色或形状的形式，也可在属性名后加以注明。

3）属性名。应当表明产品真实的物理性状或形态，且与产品执行的标准中感官指标等相关内容相符。

4）其他。不同产品的商标名、通用名、属性名相同时，其他需要标注的内容应当在属性名后加以注明，包括颜色或色号、气味、适用肤质或特定人群等内容。

商标名、通用名或者属性名单独使用时符合相关要求，组合使用时可能使消费者对产品功效产生歧义的，应当在销售包装可视面予以解释说明。

**3.2.3 命名依据**

在产品命名依据中，应当对产品中文名称的商标名、通用名、属性名等进行规范划分，约定俗成、习惯使用的化妆品名称可以省略通用名或属性名。在此基础上，分别说明其具体含义，不得曲解；进口产品有外文名称的，应对外文名称以及与中文名称的对应关系进行合理解释。

**3.3 产品配方及原料使用**

**3.3.1 产品配方整体要求**

配方表应内容完整，填报形式符合要求，原料名称规范，备注信息完整。原料的选择以及在配方中的具体使用应符合《化妆品安全技术规范》（以下简称《安全技术规范》）等相关法规和技术标准要求。原料使用目的的填报应具体、规范，应根据原料在产品中实际发挥的主要作用填写，与原料理化性质、产品属性、配方工艺等相符。

**3.3.2 祛斑美白剂相关要求**

**3.3.2.1 祛斑美白剂的使用**

在祛斑美白类化妆品的产品配方中，应填报有明确的祛斑美白剂。如果不是单一成分的，应当在配方表使用目的栏中明确其具体的祛斑美白功效成分。

祛斑美白剂的使用应科学合理，除已批准可作为祛斑美白剂使用的化妆品新原料外，应提供一定的使用依据，说明其作为祛斑美白剂使用的合理性。化妆品注册申请人可以根据实际研发情况，从以下两类依据中选择至少一类提供：

第一类为法规资料。在与我国主要人群皮肤类型相近的国家或地区，已通过法规公布或者由监管部门批准作为祛斑美白功效原料使用的，可提供相关法规资料作为功效成分的使用依据。应当提交详细的法规名称、发布国家（地区）和发布人、发布时间及相关法规全文，应当提供法规资料载明的原料具体情况，如使用浓度、使用范围、其他限制条件等。其中，对于植物提取物等非单一成分原料，应有明确的发挥祛斑美白作用的具体功效成分。

第二类为原料的作用机理科学依据和功效评价报告，具体要求见3.3.2.2和3.3.2.3。

祛斑美白剂在配方中的用量应科学合理，应兼顾其安全性和有效性。相关原料在配方用量下应能够发挥出一定的祛斑美白作用，从而使产品在使用条件下能够达到预期的祛斑美白效果。

**3.3.2.2 作用机理科学依据（如需）**

所提供的科学依据应能够较为清晰地阐述原料是通过何种方式发挥作用，应是以该原料为实验对象的实验研究，可以是公开发表于经同行评议的学术期刊的文献资料，也可以是自行开展或者委托第三方开展的符合良好实验室规范的研究数据。研究过程应当遵循单一变量、平行重复等基本原则，并在提供的技术资料中有所体现。化妆品注册申请人应当保留相关实验研究的全套原始数据、随时备查，或者与开展研究的原料生产商、原料供应商、研究机构等约定由其保留相关实验研究的全套原始数据、随时配合提供。

选择的测定指标或者观察对象应与祛斑美白作用具有明确的对应性，不应是在人体中广泛存在的作用或者仅基于原料本身属性进行简单阐述。根据皮肤中黑色素的产生、运输、代谢以及相关调控机制，结合相关研究进展，可供参考的祛斑美白常见作用机理以及研究模型主要包括：

机理1：有助于降低黑色素合成过程中所需酪氨酸酶等关键酶或蛋白水平。可考虑使用体外培养黑色素细胞或者含有黑色素细胞的体外重组人工皮肤模型等，测定受试物对酪氨酸酶等关键酶或蛋白水平以及黑色素合成量的影响。

机理2：有助于降低或抑制黑色素合成过程中所需酪氨酸酶等关键酶或蛋白的活性，或者有助于抑制多巴等关键物质的氧化，从而有助于抑制黑色素的合成过程。可考虑通过体外生化实验等方法，以酪氨酸或多巴为反应底物，测定受试物对酪氨酸酶催化活性或者黑色素合成效率的影响。

机理3：有助于抑制黑素小体的成熟或转运。可考虑使用黑色素细胞和角质形成细胞共培养模型，或者使用含黑色素细胞的体外重组人工皮肤模型，测定或者观察受试物对黑素小体及其行为的影响。

除上述作用机理和研究模型外，注册申请人根据实际研发情况拟选择其他方法或者指标的，除提供该原料作用机理的实验研究相关数据外，还应同时提供详细的研究背景资料、方法学资料、说明材料等，以确保能够充分说明该原料的具体祛斑美白机理，同时还应根据实际作用机理充分评估原料用于化妆品的安全性。

在提供研究资料时，应充分考虑皮肤黑色素细胞的生理特点，选择建立适当模型。例如，使用细胞模型的，可以选择原代培养黑色素细胞，也可以使用具有黑色素合成功能的细胞系如B16细胞、Melan-a细胞等。如需使用动物模型的，一般应选择具有黑色素合成功能且与人体皮肤黑色素合成和调控过程相同或相近的品系。实验中应设置有合理的对照组。实验过程中存在紫外诱导步骤的，应避免在紫外辐射过程中存在受试物影响，或者提供受试物不具有紫外吸收特性的试验证明材料。一般应为定量研究，并对实验结果进行统计学分析或者进行量化指标计算。确实无法进行定量研究的，应进行合理说明。

实验中的受试物应与申报产品所用具体原料具有一定的对应关系，应避免其他原料或变量的干扰。例如，对于植物提取物等非单一成分原料，一般应明确其中发挥祛斑美白作用的具体功效成分；确实无法明确具体功效成分的，原料的提取工艺和生产步骤应当具体、明确，且与科学依据资料中的受试物一致。

**3.3.2.3 原料功效评价报告（如需）**

原料功效评价报告应按照《安全技术规范》所载的祛斑美白功效测试方法开展，采用其他方法的，应提供所用方法与《安全技术规范》收录方法开展过验证且结果一致的证明资料。功效评价报告应当由取得化妆品领域的检验检测机构资质认定（CMA）或中国合格评定国家认可委员会（CNAS）认可，或者符合国际通行的良好临床操作规范（GCP）或良好实验室操作规范（GLP）等资质认定或认可的检验机构出具。

具体应使用含有该祛斑美白剂的模拟化妆品配方的基础制剂开展试验，祛斑美白原料在试验制剂中的浓度应不高于产品配方用量，且其中没有其他可能具有祛斑美白作用的原料或者角质剥脱作用成分（如水杨酸、α-羟基酸等）的干扰。使用人体开放使用祛斑美白功效测试法的，还应没有防晒剂的干扰。

对于植物提取物等非单一成分原料，配方所用原料的具体功效成分含量应不低于功效评价试验中所用原料中的功效成分含量，或者配方原料和试验原料具有完全一致的提取工艺，包括但不限于生产工艺类型、使用溶剂、主要步骤和重要参数等。

申报产品的注册检验人体功效评价报告如符合上述要求，可以直接采用并进行说明，无需重复提交。

**3.3.3 原料安全信息**

注册人可以自行填报原料安全信息，也可以填写原料报送码，从化妆品原料安全信息登记平台关联相关信息。在原料安全信息中，应体现出所用具体原料的基本信息、风险信息、质量控制等关键信息。根据《安全技术规范》及相关法规，对原料的技术标准或质量规格等有明确要求的，应符合相关要求。

植物提取物用作祛斑美白剂的，原料安全信息中应包含指标性成分定量要求等特征性控制指标。其中，有明确祛斑美白具体功效成分的，应设置功效成分相关的控制指标；没有明确功效成分的，原料的提取工艺和生产步骤应当具体、明确。

**3.3.4 贴、膜类产品**

祛斑美白类化妆品使用贴、膜类载体材料的，应在配方备注栏内注明主要载体材料的材质组成，同时还应提供其来源、制备工艺、质量控制指标等资料。

**3.4 产品执行的标准**

**3.4.1 生产工艺简述**

生产工艺简述应能够反映产品实际生产的主要过程，配方全部原料应在生产步骤中明确列出，关键工艺参数范围应在合理区间内。生产工艺应与原料基本属性、制得产品剂型等相符，无明显错误或矛盾。

生产工艺应结合产品特点和实际生产过程，突出特征步骤。例如，对于膏霜乳液等剂型的祛斑美白类化妆品，应注意明确乳化步骤；需关注祛斑剂或美白剂的加入步骤，并考虑温度等因素的影响。

**3.4.2 感官指标**

应对产品内容物的颜色、性状、气味等指标进行客观准确描述。

**3.4.3 理化微生物指标及质量控制措施**

**3.4.3.1项目设置**

根据产品生产和质量控制等实际情况，设置相应的理化微生物项目，应不少于《化妆品注册和备案检验工作规范》（以下简称《检验规范》）中要求检验的项目。祛斑美白类化妆品一般应至少包括微生物、有害物质（重金属等）、pH等相关指标。

**3.4.3.2 控制指标**

设置的理化微生物项目应有明确的、具体的控制指标：属于微生物、有害物质等有限值项目的，应至少符合相关强制性国家标准以及《安全技术规范》要求。应根据产品配方、生产工艺、使用方法等，合理设置指标，例如，pH指标应在《安全技术规范》允许范围内，与产品配方和质量控制实际情况相符，且不宜过于宽泛。

**3.4.3.3 质量控制措施**

质量控制措施应根据实际填写，能够体现对于具体指标的控制情况，且应科学合理。如采用《安全技术规范》以外的检验方法开展质量控制的，应说明该方法是否与《安全技术规范》所载方法开展过验证。如采取原料控制等方式开展质量控制的，相关内容应与原料的质量安全信息相符。

**3.4.4 使用方法**

使用方法应与产品实际属性相符，且符合《标签管理办法》《安全技术规范》及相关法规要求。

**3.4.5 安全警示用语**

应根据《标签管理办法》《安全技术规范》及相关法规要求，对安全警示用语相关内容进行标注。

**3.4.6 贮存条件**

设定科学合理的贮存条件。

**3.4.7 使用期限**

设定科学合理的使用期限。

**3.5 包装标签**

**3.5.1 标签样稿**

标签样稿应包括未来拟上市销售包装中文标签（包括包装容器、包装盒、说明书等）的全部文字信息内容，且符合《标签管理办法》的有关要求。

根据《标签管理办法》对标签内容有特别规定的，如对产品名称进行解释说明、对创新用语进行解释说明，以及根据《安全技术规范》对标印内容有特别要求的，应在标签样稿对应项目栏中正确填报，且与相关资料内容相符。

**3.5.2 全成分标识**

按照《标签管理办法》进行标签全成分标识的填报。

**3.5.3 特别宣称和其他文案内容**

企业自主选择标注的其他特别宣称和其他文案内容应符合《标签管理办法》及相关法规要求，且与填报的产品分类编码相符。

**3.5.4 祛斑美白相关宣称**

产品的祛斑美白相关功效宣称应科学合理、避免夸大。对原料功效或作用机理等进行宣称的，应与相关原料的功效依据相符。

不得使用医疗术语或者暗示产品具有医疗作用，如祛除黄褐斑、祛除雀斑、祛除色素痣、抗炎等；不得使用夸大或绝对化宣称，如马上美白、消灭黑色素、阻断黑色素运输、直达肌肤底层、智能靶向抑黑等。仅具有防晒、清洁、去角质等功效但未申报为祛斑美白类的产品，不得进行祛斑美白功效的直接宣称。

**3.5.5 进口产品原包装与中文标签一致性**

对于进口产品加贴中文标签的，中文标签有关产品安全、功效宣称的内容应当与原标签相关内容对应一致。如不一致，应使用专为中国市场设计的包装标签。

**3.6 产品检验报告**

**3.6.1 产品检验总体要求**

产品检验应符合《检验规范》《安全技术规范》等法规要求，包括检验机构资质、检验机构选择、检验方法、检验程序、结果分析等。检验项目选择和检验过程应科学合理，且与产品属性和使用方法相符；检验方法及过程应完整、清晰、规范；检验报告格式和内容应准确、规范。

检验报告中的产品中文名称、企业名称等基本信息均应与现申报信息一致；若不一致，应提供由检验机构出具的补充检验报告或更正函。

现填报配方内容与送检时填报配方不一致的，应说明理由。如涉及原料名称相关信息变化的，还应一并提供相关客观材料，如原料购货凭证、送检样品的投料生产记录等。

因终产品包装原因无法取样或可能影响检验结果的（例如喷雾、气垫产品等），注册人可配合提供包装前最后一道工序的半成品用于理化项目检验，并在检验报告中对取样方式予以说明。

**3.6.2 理化微生物检验项目**

理化微生物检验项目及其方法选择应符合《检验规范》《安全技术规范》等法规要求。一般情况下，祛斑美白类化妆品的理化微生物检验项目主要如表1所示。

表1 理化微生物检验项目

|  |  |
| --- | --- |
| **检验项目****（**○：必做项目**）** | **备注** |
| **微生物** | **菌落总数** | ○ |  |
| **霉菌和酵母菌总数** | ○ |
| **耐热大肠菌群** | ○ |
| **金黄色葡萄球菌** | ○ |
| **铜绿假单胞菌** | ○ |
| **理化** | **汞** | ○ |  |
| **铅** | ○ |  |
| **砷** | ○ |  |
| **镉** | ○ |  |
| **pH值** | ○ |  |
| 甲醇 |  | 乙醇、异丙醇含量之和≥10%（w/w）的产品。 |
| 二噁烷 |  | 含有乙氧基结构原料的产品。 |
| 石棉 |  | 含有滑石粉原料的产品。 |
| 甲醛 |  | 含有甲醛及甲醛缓释体类原料的产品。 |
| α-羟基酸 |  | 宣称含α-羟基酸或虽不宣称含α-羟基酸、但其总量≥3％（w/w）的产品，需要检测α-羟基酸项目。 |

**3.6.3 理化微生物检验结果**

理化微生物检验结果应符合《安全技术规范》等法规标准要求。不同包装类型、各部分配方不同、且只有一个产品名称的产品，应根据《检验规范》判断微生物项目、理化项目是否分别检验。若无法分别取样，可由企业提供包装前的半成品进行检验，取样方式应当在检验报告中予以说明。

**3.6.4 毒理学和人体安全性检验项目**

毒理学检验项目及其方法应符合《检验规范》《安全技术规范》等法规要求。通常可根据产品的使用方法确定毒理学检验项目。祛斑美白类化妆品的毒理学和人体安全性检验项目主要如表2所示。

两剂或两剂以上混合使用的产品，应按说明书中的使用方法进行试验。不同包装类型、各部分配方不同、且只有一个产品名称的产品，当存在各部分单独使用的可能性时，应当分别检验。

表2 毒理学和人体安全性检验项目

|  |  |
| --- | --- |
| **试验项目****（**○：必做项目**）** | **备注** |
| **毒理学** | **多次皮肤刺激性试验** | ○ | 淋洗类护肤产品只需要进行急性皮肤刺激性试验，不需要进行多次皮肤刺激性试验。 |
| **皮肤变态反应试验** | ○ |  |
| **皮肤光毒性试验** | ○ |  |
| 急性眼刺激性试验 |  | 易触及眼睛的产品需进行急性眼刺激性试验，根据具体使用方法判断是否加测。 |
| **人体****安全性** | **人体皮肤斑贴试验** | ○ | 出现刺激性结果或结果难以判断时，应当增加皮肤重复性开放型涂抹试验。 |
| 人体试用试验安全性评价 |  | 驻留类产品理化检验结果pH≤3.5或企业标准中设定pH≤3.5的产品，应进行人体试用试验安全性评价。淋洗类产品均应当进行人体试用试验安全性评价。 |

**3.6.5 毒理学和人体安全性检验结果**

产品毒理学和人体安全性检验不得出现明显阳性结果，其中：

皮肤刺激性试验应为无刺激性或轻刺激性；

皮肤变态反应试验应为弱致敏及以下；

皮肤光毒性试验试验应为无光毒性；

急性眼刺激性试验（如有）应为无刺激性、微刺激性或轻刺激性；

人体皮肤斑贴试验中，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，2级皮肤不良反应的人数不得多于2例，不得出现3级或3级以上皮肤不良反应；

人体试用试验中（如有），30例受试者中，出现1级皮肤不良反应的人数不得多于3例，2级皮肤不良反应的人数不得多于2例，不得出现3级或3级以上皮肤不良反应。

毒理学试验中设置阳性对照组的，应确保阳性对照组有效，即试验日期在《安全技术规范》规定的期限范围内（以阳性对照组试验结束日期和受试组试验完成日期计），且呈现阳性结果。

**3.6.6 祛斑美白功效评价检验项目**

祛斑美白功效评价检验项目及其方法应符合《检验规范》《安全技术规范》等法规要求，可选用“紫外线诱导人体皮肤黑化模型祛斑美白功效测试法”或者“人体开放使用祛斑美白功效测试法”。

**3.6.7 祛斑美白功效评价检验结果**

**3.6.7.1 紫外线诱导人体皮肤黑化模型祛斑美白功效测试法**

如采用紫外线诱导人体皮肤黑化模型祛斑美白功效测试法，试验结果应包括：

**1）各访视时点（一般为使用前以及使用1周、2周、3周、4周）的ITA°值**（用皮肤色度仪分别测量各测试区域的L\*、 a\*、 b\* 值，每个区域测试三次，记录并计算ITA°值）。ITA°值越大，肤色越浅，反之肤色越深。

**2）各访视时点（一般为使用前以及使用1周、2周、3周、4周）的MI值**（用皮肤黑素检测仪分别测量各测试区域的MI值，每个测试区测试三次，并记录）。MI值越小，表示皮肤黑素含量越低，反之皮肤黑素含量越高。

**3）各访视时点（一般为使用前以及使用1周、2周、3周、4周）的视觉肤色等级**（借助由浅至深肤色的色卡对各测试区肤色进行分别评估，并及时记录评分）。

试验产品涂抹前后任一时间点肤色视觉评分差值或ITA°差值与阴性对照相比有显著改善（P<0.05），或经回归系数分析整体判断试验产品与阴性对照相比皮肤黑化显著改善时（P<0.05），则认定试验产品具有祛斑美白功效性，否则认为试验产品无祛斑美白功效。

**3.6.7.2人体开放使用祛斑美白功效测试法**

如采用人体开放使用祛斑美白功效测试法，试验结果应包括：

**1）各访视时点（一般为使用前以及使用2周、4周、8周）的ITA°值**（用皮肤色度仪分别测量各测试区域的L\*、 a\*、 b\* 值，每个区域测试三次，记录并计算ITA°值）。ITA°值越大，肤色越浅，反之肤色越深。

**2）各访视时点（一般为使用前以及使用2周、4周、8周）的MI值**（用皮肤黑素检测仪分别测量各测试区域的MI值，每个测试区测试三次，并记录）。MI值越小，表示皮肤黑素含量越低，反之皮肤黑素含量越高。

**3）各访视时点（一般为使用前以及使用2周、4周、8周）的图像摄取和分析结果，包括色斑光密度均值、色斑面积占比。**其中，受试部位图像色斑光密度均值越小，肤色越浅。

**4）各访视时点（一般为使用前以及使用2周、4周、8周）的视觉肤色等级**（借助由浅至深肤色的色卡对各测试区肤色进行分别评估，并及时记录评分）。

试验组（侧）使用产品前后任一访视时点视觉评估、仪器测试或图像分析相关参数中任一参数的变化结果相差显著（P<0.05），或使用样品后测试值结果显著优于对照组（侧）结果时（P<0.05），则认定试验产品有祛斑美白功效，否则认为试验产品无祛斑美白功效。

**3.6.8 祛斑美白功效等效评价**

根据《化妆品功效宣称评价规范》：同一化妆品注册人、备案人多色号系列彩妆产品（宣称具有祛痘、滋养、修护功效的产品除外），在符合等效评价的条件和要求时，可以共用功效宣称评价试验数据作为功效宣称评价的依据。

采用等效评价原则进行祛斑美白功效评价的，应符合等效评价的条件和要求，主要包括：

1）应为同一化妆品注册人产品。

2）应为多色号系列彩妆产品，配方中除着色剂（含色调调整部分）的种类或含量不同外，基础配方成分种类、含量相同。

3）系列名称相同。

4）抽检产品数量应当不低于系列产品总数量的20%，总数不足5个的以5个计。应当优先选择着色剂含量最低的产品开展功效宣称评价试验并出具试验报告。

在等效评价报告中，应当包含以下信息：

1）开展功效宣称评价试验的产品信息。包括但不限于产品名称、分类编码、批准文号等。

2）配方差异性分析。列明系列产品配方中的着色剂种类和含量变化情况，包括但不限于变化成分的标准中文名称、含量等。

3）证明材料。与等效评价相关的证明材料。

**3.7 安全评估资料**

产品安全评估应当符合《化妆品安全评估技术导则》以及相关技术要求，安全评估报告内容应当完整、规范，应基于申报配方的所有原料和已知风险物质，同时结合产品的使用方式、使用部位、暴露水平等相关信息进行评估，获得正确的评估结论。

在2024年5月1日前，注册申请人可以按照《化妆品安全评估技术导则》相关要求，提交简化版产品安全评估报告。在对配方中的祛斑美白原料进行评估时，可采用其他国家或地区法规公布或者监管部门批准的祛斑美白功效原料安全限量要求，或者根据《化妆品安全评估技术导则》规定的风险评估程序对相关原料进行完整评估，不可采用简化版安全评估报告的其他各类证据类型。

使用已批准化妆品新原料作为祛斑美白剂的，应符合新原料管理的相关要求。例如，根据《国家食品药品监督管理局关于批准4-(1-苯乙基)-1,3-苯二酚作为化妆品原料使用的公告》（原国家食药监局2012年第71号公告），4-(1-苯乙基)-1,3-苯二酚，即苯乙基间苯二酚，可作为祛斑美白剂使用，使用限量为0.5%，且各项指标和其他技术参数应符合该公告附件《4-(1-苯乙基)-1,3-苯二酚技术要求》中的标准。