附件4

**《体外哺乳动物细胞基因突变试验技术指导原则（征求意见稿）》起草说明**

为规范开展化妆品和新原料的安全评估工作，根据《化妆品监督管理条例》《化妆品注册备案管理办法》《化妆品注册备案资料管理规定》《化妆品新原料注册备案资料管理规定》及相关法律法规、强制性国家标准和技术规范的要求，中国食品药品检定研究院（以下简称中检院）起草了《体外哺乳动物细胞基因突变试验技术指导原则（征求意见稿）》（以下简称《技术指导原则（征求意见稿）》）。现将起草的有关情况说明如下：

1. **起草的必要性**

2021年5月1日，《化妆品监督管理条例》和相关配套法规已正式施行。《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》规定防脱发和氧化型染发特殊化妆品需要进行致突变性遗传毒性试验，其中基因突变终点的检测可以选用细菌回复突变试验（Ames试验）或体外哺乳动物细胞基因突变试验；《化妆品注册备案资料管理规定》中，当需要对新原料是否具有致突变性进行评价时，可使用该项试验进行检测或安全评估。该试验与经典的细菌回复突变试验（Ames试验）均为检测遗传毒性中的基因突变终点的方法，均可作为评价化妆品及新原料的致突变性试验组合的一部分，若Ames试验出现疑似假阳性结果，可采用本试验方法对可疑结果进行确证。当Ames试验对某类受试物（如纳米（新）原料）的潜在致突变性不敏感时，体外哺乳动物细胞基因突变试验可作为很好的补充。此外，化妆品安全评估报告中，关于化妆品原料的致突变性遗传毒性终点的安全评估也通常采用该项试验的数据作为依据。因此，中检院制定《技术指导原则》（征求意见稿），以规范应用体外哺乳动物细胞基因突变试验评价化妆品和新原料的致突变性。

1. **制定原则**

**（一）依法依规原则。**《技术指导原则（征求意见稿）》遵循依法依规原则，贯彻落实《化妆品监督管理条例》及配套法规文件中关于化妆品和新原料的法规要求，研究体外哺乳动物细胞基因突变试验的具体要求，切实为化妆品和新原料的安全评估提供技术指导，也为技术审评以及监管提供依据。

**（二）公开透明原则。**《技术指导原则（征求意见稿）》起草过程中，坚持“公开透明、广泛参与”原则，充分参考国内外相关法规和技术标准，积极征求监管部门、专家、行业协会意见，同时根据意见反馈情况科学合理地进行修改完善。

1. **主要内容**

《技术指导原则（征求意见稿）》主要内容包括制定背景和法规依据、适用范围和基本原则；受试物的配制和剂量设计原则、对照物的设置原则、细胞和外源代谢活化系统的选择原则；结果分析和评价等。

1. **需要说明的问题**
2. **该方法用于化妆品及新原料安全评价需注意的问题**

《技术指导原则（征求意见稿）》中提供了两种可判定试验结果为阳性的情况，其中，可重复的阳性剂量-反应的意义更大。此外，在评价该试验结果时，除了观察到“统计学上的显著变化”以外，还应结合“该变化是否具有生物学意义”，对结果进行综合判断。当受试物在加或不加代谢活化系统时，该试验的结果均为阴性时，方可视为受试物不具有致突变性；若其中任何一种条件下出现阳性结果，均可视为受试物具有潜在致突变性风险。致突变试验组合（至少应包括一项基因突变试验和一项染色体畸变试验）的结果应为阴性，若其中一项试验结果为阳性，应补充相应检测终点的其他试验，如哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验。

1. **该方法用于对纳米原料的致突变性评价时需注意的问题：**

该试验作为检测遗传毒性的基因突变终点的方法之一，与经典的细菌回复突变试验（Ames试验）可互相替换，共同作为评价化妆品及新原料遗传毒性致突变试验组合的一部分。经典的Ames试验对于（化妆品中的）纳米原料的致突变作用不敏感，因此欧盟消费者安全科学委员会（Scientific committee on consumer safety，SCCS）等国际权威机构推荐体外哺乳动物细胞基因突变试验作为评价纳米原料体外致突变性的有效方法之一。当使用该试验方法对纳米原料进行体外基因突变性评价时，必须有试验数据证明受试物纳米原料能够被所选择细胞系（最好是其细胞核）所摄取。