附件2

**《免疫毒性试验技术指导原则（征求**

**意见稿）》起草说明**

为规范开展化妆品原料的安全评价工作，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）组织起草了《免疫毒性试验技术指导原则（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：

**一、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。《化妆品新原料注册备案资料管理规定》中规定“国内外首次使用的具有较高生物活性的寡肽、多肽、蛋白质类新原料，应当提供上述第1～12项毒理学试验资料，还应当同时提交皮肤吸收/透皮试验和免疫毒性试验资料”。另外，由于部分原料与已知免疫毒性化合物的结构相似性、发挥功能的作用机制等因素，可能存在引发机体产生免疫毒性反应的风险。因此，有必要对免疫毒性试验的相关技术问题开展系统性研究，制定相应的技术指导原则，以规范和指导化妆品原料免疫毒性的研究和评价。

**二、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，研究免疫毒性试验的具体要求，切实为化妆品和新原料的安全评价提供技术指导，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。

**三、主要内容**

本指导原则对免疫毒性评价应考虑的因素、分析策略、试验设计及方法选择等方面进行了详述；从免疫抑制、免疫刺激、超敏反应、自身免疫反应、炎症反应等方面对化妆品原料免疫毒性评价的关注点进行了阐述。《技术指导原则（征求意见稿）》主要内容包括：概述；基本原则；基本内容；免疫毒性评价要点；结果分析及评价；参考文献；术语与释义；附录。在附录中，还提供了免疫毒性试验的具体试验方法。

**四、需要说明的问题**

**（一）关于初始筛选试验的设置**

免疫毒性试验研究通常采用基于风险、证据权重的策略，分层开展；免疫毒性研究方法包括初始筛选试验以及附加免疫毒性试验。为有效确定在初始筛选试验后是否需要进一步开展附加毒性试验，《技术指导原则（征求意见稿）》中参照欧洲药品评价局（EMEA）《重复剂量毒性》的“附录B 免疫毒性指南”，在初始筛选试验中增加血液淋巴细胞亚群分布、免疫球蛋白（IgA、IgE、IgM）含量、补体（如C3a、C5a）及其他免疫活性物质等指标的检测。

**（二）关于具体试验方法的选择**

在《技术指导原则（征求意见稿）》中，提供了各种不同类型免疫毒性反应的基本试验方法。免疫毒性试验的设计应符合毒理学试验随机、对照、重复的基本原则，根据化妆品的暴露途径、免疫应答的特点，结合动物的生理特性并选择合适的动物进行；进行附加免疫毒性试验时每个功能试验应至少选择一种方法进行。

对免疫毒性的试验数据进行分析时，必须对所有的数据进行评价，以便有充分的数据对免疫毒性风险进行合理、全面的评价。