**祛斑美白化妆品功效原料研究**

**技术指导原则**

**（征求意见稿）**

中国食品药品检定研究院

目 录

一、 前言 1

二、 适用范围 1

三、 一般原则 2

四、 使用具有祛斑美白作用的已注册化妆品新原料 2

五、 参考法规资料或技术标准 3

六、 开展自主研究 3

（一）作用机理研究 4

1.作用机理研究的基本原则 4

2.作用机理研究的技术原则 5

（二）基于配方用量的研究和评价 5

1.配方用量研究和评价的原则 5

2.极低用量下产生效果的情况 6

（三）非单一成分的祛斑美白原料 7

七、 稳定性、风险物质和质量控制研究 7

八、 不良反应监测和长期数据积累 7

九、 同一原料在不同产品中的使用 8

1. **前言**

根据《化妆品监督管理条例》（以下简称《条例》），我国按照风险程度对化妆品、化妆品原料实行分类管理。其中，用于祛斑美白的化妆品属于特殊化妆品，祛斑美白功效原料的风险程度相对较高。在前期研发阶段，化妆品注册人需要围绕祛斑美白功效原料开展一系列研究和评价工作，以确保其安全性和有效性。因此，有必要对祛斑美白功效原料研究相关技术问题进行系统性梳理，给予相应指导。

为对祛斑美白功效原料的研究和评价进行规范和指导，参照《条例》及配套法规，制定本指导原则。本指导原则仅基于当前认知，对祛斑美白化妆品中祛斑美白功效原料的研究和评价提出科学性建议，旨在为企业申报前的研究工作提供技术指导，其适用性应遵循具体问题具体分析的原则。化妆品注册人可以基于科学考虑选用其他更为有效的方法或技术，但必须符合化妆品研发的客观规律以及本指导原则的基本要求，且具有充分合理的科学依据。随着技术的发展、认知的深入和经验的积累，本指导原则也将逐步进行修订和完善。

1. **适用范围**

本指导原则的祛斑美白功效原料（以下简称“祛斑美白原料”）是指在祛斑美白类特殊化妆品的产品配方中填报为“祛斑剂”或“美白剂”、发挥祛斑美白作用的原料；对于在配方中以复配形式填报的原料，是指其中具体发挥祛斑美白作用的功效成分。本指导原则不适用于通过物理遮盖方式发挥作用的原料，不适用于具有祛斑美白功能的化妆品新原料的注册申报。

化妆品注册人应在遵循相关法规和技术标准的前提下使用本指导原则。如同时符合其他技术指导原则适用范围的，还应同时参考相应指导原则的技术建议或技术要求。

1. **一般原则**

祛斑美白原料在化妆品中的使用应符合化妆品的定义和范畴，所发挥的祛斑美白作用应相对缓和，有限度地帮助减轻或减缓皮肤色素沉着，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。应具有明确的祛斑美白作用，区别于防晒剂、清洁剂、角质剥落剂、保湿剂、着色剂、遮盖剂等其他使用目的的原料。

按照《条例》有关规定，化妆品注册人对祛斑美白化妆品的质量安全和功效宣称负责。化妆品注册人应当对祛斑美白原料和祛斑美白化妆品开展必要的毒理学试验研究、人体安全性检验、安全评估，以确保祛斑美白原料在化妆品中使用的安全性。同时，化妆品注册人还应当收集文献资料或开展必要研究，以确保祛斑美白原料在化妆品中使用的科学合理性，主要包括三种情形：使用具有祛斑美白作用的已注册化妆品新原料、参考国内外相关法规资料或技术标准、对所使用的祛斑美白原料开展自主研究，详见第四、五、六。

化妆品注册人应当保留相关资料、随时备查，或者与原料生产商、原料供应商、研究机构或其他机构约定由其保留相关资料，并随时配合提供。使用非公开发表的、第三方提供的研究数据或研究报告的，应取得第三方授权，或者具有明确的委托关系。相关资料的真实性、准确性、完整性和可追溯性由化妆品注册人负责。

1. **使用具有祛斑美白作用的已注册化妆品新原料**

使用已注册化妆品新原料作为祛斑美白原料的，应符合注册新原料的使用目的、适用或使用范围、安全使用量以及其他限制和要求。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。

使用监测期内化妆品新原料的，还应经过新原料注册人授权确认，并按照相关法规要求，及时向化妆品新原料注册人反馈化妆品新原料的使用和安全情况。

1. **参考法规资料或技术标准**

在祛斑美白原料研究中，可参考国内外监管部门发布或批准的相关法规资料或技术标准，作为原料使用的技术依据。

参考这些法规资料或技术标准时，应考虑主要人群皮肤类型差异性等因素，判断技术参考价值。化妆品注册人应对资料来源及其权威性、可靠性、可追溯性进行判断，避免采用来源不详、制定程序不详或者技术要求过低的法规资料或技术标准。应详细了解法规资料或技术标准中所收录原料的具体情况和使用要求，并结合自身所用原料及其在配方中的实际使用情况，判断相关法规资料或技术标准是否可以参考，包括但不限于原料组成、质量规格、使用浓度、使用范围、其他限制条件等。对于植物提取物等非单一成分原料，法规资料或技术标准中应有明确的发挥祛斑美白作用的具体功效成分，或者采取其他技术指标对原料质量进行有效控制。

1. **开展自主研究**

对祛斑美白原料开展自主研究的，应围绕其作用机理开展研究，并基于配方用量进行研究和评价，以说明祛斑美白原料使用的安全性和有效性。在研究过程中，应对祛斑美白原料的作用程度及其安全性进行分析，避免使用对人体作用过于强烈或产生不可逆影响的祛斑美白原料。

研究过程中，应确保受试物与配方实际所用原料一致，或者具有一定的对应性，例如可对具体功效成分的实际作用量进行折算。如直接采用配方实际所用原料开展研究或试验，应在相关研究资料或试验报告中予以明确；如采用其他研究数据的，应根据研究资料或试验报告中所载受试物信息，对照配方中实际所用原料，分析判断相关数据能否采用。

应选择适当的研究模型和试验方法，必要时对相关背景资料、方法学资料进行收集分析；应对研究或试验的重要信息进行详细记录，确保相关数据的真实可靠。

**（一）作用机理研究**

**1.作用机理研究的基本原则**

祛斑美白原料的作用机理与其安全性、有效性密切相关。化妆品注册人应对祛斑美白原料的作用机理进行必要研究，了解原料发挥祛斑美白作用的机制，并结合作用机理充分评估原料用于化妆品的安全性。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。

通过作用机理研究，还应当避免与其他使用目的混淆。例如，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；使用“角质剥落剂”，可能有助于促进含有黑色素的角质层从皮肤表面脱落，但该方式与主要的祛斑美白作用机理存在差别，为避免混淆，相关原料不应作为祛斑美白剂使用；通过提高水合度、清洁等方式，可能会提高皮肤亮度，但与祛斑美白作用存在区别。

祛斑美白原料必须配合使用的，应对其作用机理以及必须配合使用的原因进行科学合理的解释，有充足的科学依据和研究资料支持，同时根据原料之间的配合、协同、促进作用，对可能存在的安全风险进行分析。

**2.作用机理研究的技术原则**

在开展作用机理研究时，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，且应符合动物福利要求及3R（替代、减少、优化）原则。

研究过程应当符合实验室规范、确保数据可靠，应当遵循单一变量、平行重复等基本原则，并设置科学合理的对照组。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。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。

可以自行开展或者委托第三方开展研究，也可以借用公开发表并经同行评议的学术期刊的文献资料。研究资料应当载明实验模型、受试物、对照组、所用试剂、仪器设备、主要实验步骤、数据处理方法等关键技术信息，确保研究结果的可重复性。

**（二）基于配方用量的研究和评价**

**1.配方用量研究和评价的原则**

祛斑美白原料在配方中的用量应科学合理，兼顾其安全性和有效性。化妆品注册人应当开展相关研究和评价，为祛斑美白原料在产品配方中的用量提供科学依据。

采用人体功效评价试验方法的，除提供详细试验数据外，还应当对受试者选择、受试物、试验部位、试验仪器、环境条件、试验流程、数据分析方法等关键要素进行详细说明，并开展必要分析，以说明所用方法的科学合理性。必要时，应对所用方法开展验证。可参考《化妆品安全技术规范》中所载的祛斑美白功效测试方法。

采用非人体试验的体外实验或者其他研究方法的，应对祛斑美白原料在人体中的作用进行合理推导。应使用科学合理且被广泛认可的科学依据和推导方法，对祛斑美白原料的量效关系、透皮吸收等有关情况进行充分研究和计算评估，确保试验数据能够科学合理地外推至人体，充分证明祛斑美白原料在配方用量下的安全有效性。

在开展研究时，为避免其他物质对试验结果的干扰，应将需要评价的功效原料制成尽量简单的试剂开展研究，例如使用必要溶剂或分散剂对原料进行溶解或分散，或者使用基本的、必要的辅助原料制成化妆品基础配方。应说明试验中所用各组制剂的具体组成，并分析其他物质对测试结果可能存在的影响。相关研究和评价工作一般应在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机构完成。

**2.极低用量下产生效果的情况**

化妆品注册人应关注祛斑美白原料功效与风险之间的关系。对于在极低用量下即能够对人体产生祛斑美白效果的原料，应对其作用机制、产生效果的原因以及相应风险进行充分分析论证，应具有科学合理的解释。应充分考虑功效原料对人体可能产生的影响，并对安全使用量进行合理评估。同时，还应对相关产品设置相应的质量控制措施，例如，对祛斑美白原料投料、终产品中功效成分实际含量等进行必要控制，以确保产品的质量安全。

**（三）非单一成分的祛斑美白原料**

对于植物提取物等非单一成分的祛斑美白原料，除上述技术原则外，还应充分考虑其原料组成的复杂性，重点开展植物品种基源鉴定、产地分布、使用部位、提取工艺、活性成分筛选和定性定量分析、原料质量控制等方面的研究。

鼓励化妆品注册人对植物提取物等非单一成分祛斑美白原料中的具体功效成分开展研究。有明确的具体功效成分的，应在原料安全信息中设置相应的技术指标。在对原料开展的相关研究或试验中，应充分考虑受试物中功效成分与实际所用原料中功效成分的含量比较。

对于确实无法明确具体功效成分的，应确保配方实际所用原料与相关试验或资料中的受试物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。并且应对祛斑美白原料设置其他技术指标（如酪氨酸酶抑制率）和相应的试验方法，以便对原料质量进行有效控制。

1. **稳定性、风险物质和质量控制研究**

祛斑美白原料具有一定的功效作用，其化学结构可能不稳定，或者在原料生产过程中伴有杂质或副产物，有产生风险物质的可能。化妆品注册人应对所用的祛斑美白原料开展稳定性及风险物质相关研究。

根据研究结果，认为可能存在风险物质的，应在产品安全评估中予以考虑，并采取相应的质量控制措施。例如，在原料采购、验收和使用过程中对风险物质指标进行控制，对原料和产品贮存环境进行控制，对产品pH值进行控制，对原料或产品中的风险物质进行监测等。

1. **不良反应监测和长期数据积累**

皮肤色素的产生和调节是极其复杂的生理过程，因此，在祛斑美白原料的安全性评价中，不良反应监测和长期数据积累极其重要。化妆品注册人应当按照相关法规和技术文件要求，对祛斑美白化妆品的不良反应进行监测和评价，对相关数据进行持续收集。

祛斑美白原料相关的不良反应监测、人群流行病学研究等相关数据应及时纳入安全评估。化妆品注册人应结合产品上市后的安全监测，对祛斑美白原料在产品中实际使用的安全性进行不断的再评价。

1. **同一原料在不同产品中的使用**

同一原料在不同使用条件下可能具有不同作用。化妆品注册人将可能具有祛斑美白作用的原料用于其他类别产品或者用作其他使用目的时，应在符合相关法规要求的前提下，结合配方设计和相关科学依据、研究资料，对原料使用的科学合理性进行综合、全面的考虑。