**保健用品安全性评价指导及试验方法第4部分**

**毒理学安全性评价检验**

**编制说明**

贵州省疾病预防控制中心

2019年4月

目 录

[一、项目背景及必要性](#_Toc369076587) 1

[二、工作简况 2](#_Toc369076588)

[三、制定标准的原则和依据](#_Toc369076591) 3

[四、标准编制主要内容说明及技术依据](#_Toc369076597) 3

[五、与现行相关法律、法规、及相关标准，特别是请执行标准的协调性](#_Toc369076597) 5

六、专利及涉及知识产权情况………………………………………………………………………….6

[七、重大意见分歧及处理结果](#_Toc369076597) 6

[八、预期的社会经济效益及贯彻实施标准的要求、措施等建议](#_Toc369076597) 6

九、其他应予说明的事项..................................................... ...6

**一、项目背景及必要性**：

保健用品是指直接或间接作用于人体皮肤表面，不以预防和治疗疾病为目的，具有日常保健、促进康复功能的贴剂、膏剂、擦剂、喷剂等一类产品（但法律、法规对药品、保健食品、医疗器械、特殊用途化妆品、消毒产品、体育器械等另有规定的除外）。此类保健用品产业在我省自1993年开始生产、经营和销售，为规范其发展，贵州省相继出台了系列管理条款：《贵州省保健用品卫生监督暂行规定》(黔卫防字[93]第96号)、《贵州省保健用品管理办法》(省政府第108号令)、《贵州省保健用品管理条例》（2010年1月8日省人大通过）。近8年来,,我省获得保健用品卫生计生[行政许可](http://www.gywb.cn/content/2016-06/01/content_4963937.htm)的生产企业共近百家,产值达到十多亿元,带动就业人口超过3万余人，产品远销全国各地,为不同层次的健康需求提供了良好服务，有效助力贵州省的扶贫攻坚工作。贵州省是少数民族聚集地，有着丰富的中草药资源，尤其少数民族有自己的中草药应用习惯，所以民间多有苗药、瑶药等处方，广泛运用在跌打损伤、活血化瘀以及舒经活络等方面，许多企业采用这些民间古方，制成保健用品经营、销售。

因保健用品外用于人体皮肤，产品中草药组方的安全性需要进行毒理学安全性评价。多年来，贵州省保健用品的毒理安全性评价均是按照《化妆品安全技术规范》中相应检验指标进行，但化妆品一般为可溶性物质，而保健用品产品型式包括：液体（含酊剂）、膏剂、粉剂、油剂、贴剂、其它（药包、凝胶、香囊、湿巾）等，多为不可溶解性物质，其配方组成和生产工艺与化妆品有较大差异；保健用品虽为外用，但接触皮肤的的部位和方式不同，有贴、泡、敷、凃等，有的可能会使用在面部、眼部周围。因为保健用品与化妆品的差异，所以应该对不同类型保健用品从样品处理、毒理学检验指标进行规定。但贵州省尚未出台相应管理条款或地方标准。目前的现状是：保健用品仅进行急性经口毒性试验、多次皮肤刺激试验这两个项目的检验就评价其安全性。这存在的问题是：1、由于没有对不同类型产品的样品前处理规定，导致检验机构进行样品前处理时方法不一致，检验结果完全可能不同；2、有些产品用在脸部穴位皮肤，可能接触眼睛及口唇粘膜，但毒理学检验项目未增加眼刺激试验和粘膜刺激试验项目；3、对一些长期使用的保健用品，未增加亚慢性毒理学检验项目等，以上问题使保健用品可能存在一定的安全隐患。管理部门在对保健用品进行审批时由于缺乏完整系统的安全性评估资料，使审评工作受到掣肘。据近10年来不完全统计，省内外相关企业申报保健用品不少于2000个品种，但实际获批准生产的只有近300个品种，这有其它可能的因素，但对其安全性的不确定，也是其中一个重要的考量。所以，建立保健用品毒理学评价指标检验的地方标准，确保保健用品使用的安全性，能够极大的保障和促进保健用品产业的发展。据此，2018年3月我们向贵州省质量技术监督局申请立项《保健用品安全性评价指导及试验方法第4部分 毒理学安全性评价检验》。

**二、工作简况**

1、任务来源与项目编号：本标准为贵州省质监局黔质技监标函（2018）128号文下达的地方标准制修订项目任务，项目编号为2018-139。

**2**、简要起草过程：

贵州省疾病预防控制中心实验中心毒理实验室承担并负责本标准的起草编制工作。

2018年3月 向贵州省质量技术监督局申请立项。

2018年7月 贵州省质量技术监督局批准立项。立项编号：2018-139；同期成立编制工作小组，刘佳为组长，成员：刘泳廷、王雨、苑洁、刘玲、高敏、叶建方、郑冲、周桂芳。

2018年8月至2019年4月期间：对2014年1月至2018年5月进行的保健用品533份安全性毒理学检测进行整理分析；查阅了国内外同类保健用品的相关资料；标准工作小组讨论、分工；编制成员分别撰写不同检测项目初稿；组长制定本标准结构框架并进行标准内容核定；编制工作小组进行讨论，对细节进行修改，形成征求意见稿。

2019年5月27日向贵州省市场监督管理局提交征求意见稿。

3、本标准主要起草人、分工及其所承担的工作

刘佳，贵州省疾病预防控制实验中心毒理实验室主任，主任技师。负责本标准结构框架制定、标准内容核定工作，负责标准草案、征求意见稿、送审稿、报批稿的制订、标准解读和编制说明，为本项目负责人。

刘泳廷，贵州省疾病预防控制中心实验中心毒理实验室成员，副主任医师。近10年来主持完成保健用品、化妆品、消毒产品等健康相关产品的急性经口毒性试验项目千余次，负责本标准中急性毒性试验部分的编写，参加本标准中毒理试验项目的讨论及修改标准草案工作。

王雨，贵州省疾病预防控制中心实验中心毒理实验室成员，副主任技师。近10年来主持完成保健用品、化妆品、消毒产品的皮肤刺激试验项目千余份，负责本标准中多次皮肤刺激试验部分的编写。参加本标准中毒理试验项目的讨论及修改标准草案工作。

苑洁，贵州省疾病预防控制中心实验中心毒理实验室成员，主管技师。近3年来主持完成保健用品、化妆品、消毒产品的急性眼刺激试验项目20余次，负责本标准中急性眼刺激试验部分的编写。参加本标准中毒理试验项目的讨论及修改标准草案工作。

高敏，贵州省疾病预防控制中心实验中心毒理实验室副主任，副主任医师。多年来主持完成消毒产品的皮肤变态反应试验项目30余次，负责本标准中皮肤变态反应试验部分的编写。参加本标准中毒理试验项目的讨论及修改标准草案工作。

叶建方，贵州省疾病预防控制中心实验中心毒理实验室成员，主管医师，近五年来主持完成消毒产品的皮肤黏膜刺激试验项目10余次，在毒理实验室主要从事病理诊断工作，负责本标准中皮肤黏膜刺激试验部分的编写。参加本标准中毒理试验项目的讨论及修改标准草案工作。

郑冲，贵州省疾病预防控制中心实验中心毒理实验室成员，副主任医师，多次主持、参与食品、化学品、消毒产品等产品的哺乳动物红细胞微核试验，负责本标准中哺乳动物红细胞微核试验，参加本标准中毒理试验项目的讨论及修改标准草案工作。

刘玲，贵州省疾病预防控制中心实验中心毒理实验室成员，主管医师，负责相关资料整理汇总分析，参加本标准中毒理试验项目的讨论及修改标准草案工作。

周桂芳，贵州省疾病预防控制中心预科所，高级经济师，负责相关资料整理汇总分析，参加各阶段指标的讨论及修改标准草案、征求意见稿、送审稿等工作。

**三、制定标准的原则和依据**

1、据前期调查，国内仅有陕西省建立《保健用品安全性毒理学评价程序和检验方法程序》DB61-267.1-1998，对保健用品的毒理学安全性评价规定了毒理检验项目，其余地区均未见制定保健用品的相关标准。但陕西省的保健用品因可以宣传保健用品的功能作用，故其制定标准的目的意义和本标准有一定差异。

2、本标准的制定，主要是针对贵州地方特色产品保健用品进行安全性毒理学评价。贵州保健用品的特点是外用产品，所以，在制定地方标准时主要考虑参考国家标准、规范中有关外用类产品的毒理学评价原则和项目，这类卫生规范有《化妆品安全技术规范》和《消毒技术规范》。由于保健用品型式多种，不似化妆品、消毒产品均为液体，所以样品的前处理要根据样品特征来进行处理。食品的型式多样，样品处理也是根据样品特征来进行，故本标准的样品前处理参考食品安全国家标准进行编制。

3、本标准的毒理学检验项目参考如下标准：食品安全国家标准《受试物试验前处理方法》GB15193.21-2014、《消毒技术规范》2002年版、《化妆品安全技术规范》2015版。

**四、标准编制主要内容说明及技术依据**

4.1 “3、术语和定义”中“保健用品”依据《贵州省保健用品管理条例》（2010年）中对保健用品的定义。

4.2 “6、毒理学试验项目的选择原则”，编制组对500余份进行毒理学安全性评价检测的保健用品资料进行了汇总分析。

4.2.1资料来源：贵州省疾病预防控制中心2014年-2018年5月期间进行毒理学安全性评价检测的保健用品，检测项目为急性经口毒性试验、多次皮肤刺激试验，见下表。

表1：2014年-2018年贵州省疾控中心进行检验的贵州保健用品分类（共计533份）

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 年份 | 液体（酊剂） | 膏剂 | 粉剂 | 油剂 | 贴剂 | 其它 | 合计 |
| 2014 | 39 | 15 | 14 | 6 | 43 | 2 | 129 |
| 2015 | 59 | 11 | 19 | 10 | 36 | 3 | 138 |
| 2016 | 22 | 14 | 27 | 8 | 31 | 5 | 107 |
| 2017 | 15 | 13 | 16 | 4 | 43 | 2 | 93 |
| 2018 | 16 | 12 | 6 | 4 | 26 | 2 | 66 |
| 合计 | 151 | 65 | 82 | 32 | 179 | 14 | 533 |
| 占比（%） | 28 | 12 | 15 | 6 | 34 | 3 | 100 |

表2：2014年-2018年贵州省疾控中心进行检验的贵州保健用品用于各部位的统计

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 总样品数 | 用于头面部穴位  （可能接触眼睛） | 用于身体各关节穴位 | 用于口腔周围、  身体泡浴  （可能接触粘膜） | 使用时间长（3月以上） |
| 533 | 54份 | 441份 | 28份 | 13份 |
| 比例 | 10.13% | 82.74% | 5.25% | 2.44% |

4.2.2 资料分析：

4.2.2.1保健用品的型式及使用方法：近5年来在本检验机构进行保健用品检测的产品有500余份，这些产品的型式多样，使用方式为外用，见表1。保健用品作为贵州地方特色产品，最初型式主要为外用贴剂或喷剂，一般主要用于跌打损伤、活血化瘀、舒经活络。经过多年发展，现以多种的型式和作用方式存在。喷剂有喷在口唇周围、粉剂有用于身体泡浴（所占比例为5.25%）；贴剂以前仅贴在关节患处，现有贴在头面部穴位上（所占比例为10.13%）；还有产品在说明书上提示使用时间3月以上（所占比例为2.44%）。

4.2.2.2结论：目前保健用品毒理学安全性评价检测项目，管理部门规定只进行急性经口毒性试验和多次皮肤刺激试验。当初做此规定时仅考虑保健用品为短期外用的贴剂和搽剂，不应出现明显的急性毒性和皮肤刺激性。但随着保健用品的发展，有些产品使用可能接触眼睛及粘膜，有的使用周期较长，为保证安全，毒理学安全性评价检测项目应根据用途和使用部位增加眼刺激试验、黏膜刺激试验项目；根据使用时间增加长期毒性安全性评价试验项目：哺乳动物红细胞微核试验、变态反应试验。

4.3“8.1.1”规定了经口灌胃给样品试验的样品处理，主要参考食品安全国家标准《受试物试验前处理方法》GB15193.21-2014编写。因为保健用品型式复杂，尤以固体型式偏多，需要进行样品前处理。

4.4 “8.2.1,8.3.1受试物处理” 规定了进行皮肤试验样品的前处理方法。保健用品型式多样，对于液体、油剂、膏剂等可以直接用样品原型进行试验，而其它的就应根据外用的具体用法，以和实际用法一致进行样品前处理。以粉剂和贴剂为例：

4.4.1粉剂使用方法有的是用药包几倍的热水浸泡一定时间；有的是加一定比例的姜汁浸泡；有的是加一定比例的水，熬出药液使用。对此类保健用品，在做皮肤刺激试验时，如果只是将实验动物皮肤润湿，然后直接将样品粉末涂在皮肤上，这样的试验结果往往实验动物的皮肤刺激反应均为无刺激性；还有即使按照保健用品的使用方法进行前处理浸泡、蒸煮、提取，如果溶剂量过大，皮肤刺激反应也不敏感。

4.4.2外用的贴剂为增加粘合度一般都加入胶性辅料，在做急性经口毒性试验中如果直接使用贴剂上的膏状物质，实验动物可能会由于胶状物质不易消化导致死亡，而不是保健用品本身的毒性所致，故本实验室在遇此类样品时，会要求生产企业除送产品外，还需加送未加辅料前的产品进行急性经口毒性试验。

4.4.3不同检验机构，在上述样品处理过程中的方式差异很大，这可能导致试验结果截然不同。所以，该标准对皮肤试验项目的样品前处理进行了规定。

4.5、“8.1急性经口毒性试验；8.2多次皮肤刺激性试验； 8.3急性眼刺激性试验；8.4皮肤变态反应试验的编写主要参考《化妆品安全技术规范》2015版第六章1、4、5、6。

4.6“8.5体内哺乳动物细胞微核试验、8.6阴道黏膜刺激性试验”试验项目的编写主要参考《消毒技术规范》2.3.8.4，2.3.5。

**五、与现行相关法律、法规、规章及相关标准，特别是强制性标准的协调性**

5.1本标准制定了六个毒理学试验项目的试验方法

5.1.1急性经口毒性试验：主要检测受试保健用品对实验动物的急性毒性强度、性质和可能的靶器官，测定LD50，根据LD50进行急性毒性剂量分级。

5.1.2皮肤刺激试验：了解受试保健用品对哺乳动物皮肤局部是否有刺激作用及程度。

5.1.3急性眼刺激试验:了解受试保健用品对哺乳动物的眼睛是否有急性刺激作用或腐蚀作用及其程度。

5.1.4 皮肤变态反应试验：了解重复接触受试保健用品对哺乳动物能否引起变态反应及程度。

5.1.5体内哺乳动物细胞微核试验：检测哺乳动物骨髓染色体畸变以评价受试物致突变的可能性。

5.1.6阴道黏膜刺激性试验：了解受试保健用品对哺乳动物黏膜的刺激作用和强度。

5.2 保健用品的产品使用性质与化妆品和消毒产品是相似的，本标准制定的六个项目的试验方法、评价原则和现行有效的 《化妆品安全技术规范》、《消毒技术规范》）是协调一致的。

5.3由于保健用品的剂型较多，有固、液、油、粉等剂型，所以在受试物处理上按不同剂型做了相关规定，与《受试物试验前处理方法》GB15193.21-2014相一致。

5.4六个项目使用的实验动物来源、试验动物饲养环境设施要求与《实验动物 环境和设施》GB14925-2010相一致。

**六、专利及涉及知识产权情况**

本标准不涉及专利和知识产权。

**七、重大意见分歧的处理结果和依据**

起草组成员和征求意见反馈中无重大意见分歧。

**八、预期的社会经济效益及贯彻实施标准的要求、措施等建议**

由于对保健用品的样品前处理方式、检测项目的选择没有统一的标准，管理部门在对保健用品进行审批时会对其安全性有一定担忧，不好把握审评时的尺度，也导致获批准的保健用品数量比例低，不利于保健用品产业的健康发展。建立毒理学安全性评价地方标准，使有资质的检验机构在进行检验时能有据可依，这对保健用品产业的发展会起到一个良性的推动作用。

**九、其他应予说明的事项**

暂无。