

化粧品人體皮膚斑貼測試技術規範指引

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 108 年 11 月

目 錄

	<u>頁次</u>
1. 前言.....	1
2. 目的.....	1
3. 倫理要求.....	1
4. 測試產品於測試前需提供之必要資訊.....	2
5. 方法概述.....	2
5.1 測試方法基本要求.....	2
5.2 不同類型產品的特殊需求.....	2
5.3 方法概述.....	3
5.4 受試者篩選.....	5
5.5 測試材料.....	6
5.6 產品用量與產品施用.....	6
5.7 評估方法.....	7
5.8 統計分析.....	8
5.9 數據解讀.....	8
6. 測試報告.....	8
附件.....	10
一 倫理要求.....	10
二 化粧品成分或成品之一般毒性要求.....	11
三 單次施用之開放型表皮測試.....	12
四 多次施用之開放型表皮測試.....	13
五 在閉塞或半閉塞條件下之單次封閉型貼片表皮測試...	14
六 在閉塞或半閉塞條件下之多次封閉型貼片表皮測試...	15
七 皮膚反應分級範例.....	16

1. 前言

化粧品使用於人體的皮膚，因此必須對皮膚不產生任何傷害。化粧品之安全性測試包括毒性試驗、皮膚刺激性試驗、眼睛刺激性試驗和致突變毒性等試驗。有關皮膚刺激反應的評估，目前各國大多採用兔子皮膚刺激性試驗。此種測試方法對於評估化學成分或引發強烈刺激反應的產品十分有用，但對於絕大多數的化粧品而言，此種測試通常只會引發零級或輕微的刺激反應。因此，以人體測試評估化粧品與皮膚之相容性，可供廠商做為安全性評估的另一項選擇。本指引係參考 COLIPA Guidelines (1997): Product Test Guidelines for the Assessment of Human Skin Compatibility 及中國國家食品藥物監督總局:Hygienic Standard for Cosmetics (2007) 之檢測方法，經專家學者討論後訂定，以作為國內實驗室執行「化粧品人體皮膚斑貼測試」參考。

2. 目的

檢測受試化粧品引起人體皮膚不良反應的潛在可能性。

3. 倫理要求

所有人體測試應符合國際赫爾辛基宣言的基本原則及其後之相關修訂。測試應由訓練合格且有經驗之人員執行操作。

測試主持人應採取相關措施以避免受試者遭受到傷害。若測試潛藏任何特殊之風險，其測試計畫書應送交倫理審查委員會 (Ethics Review Committees) 審查。此委員會將針對影響受試者安全和健康之內容進行審查，但測試的相關責任仍屬於測試主持人。其他相關倫理要求請參考附件一。

4. 測試產品於測試前需提供之必要資訊

測試產品之安全性評估報告應於人體測試進行前完成。安全性評估報告應考量測試產品的成分、毒理性以及安定性。唯有確認測試產品在預期的狀況下對於受試者不會造成任何顯著的風險，方可進行測試。產品安全評估人員需判斷是否應獲取更多資訊(如更精確的原料規格或建議暴露條件之具體細節)以完成安全性評估報告。有關化粧品成分之一般毒性要求請參考附件二。

5. 方法概述

5.1 測試方法基本要求

- 所有測試產品應由訓練合格且有經驗之人員進行安全性評估，以避免引發皮膚過敏之風險。
- 符合倫理要求。
- 明確定義測試目的。
- 測試設計不可引發過度的風險。
- 明確定義數據管理及數據解讀。
- 明確界定贊助商以及測試主持人之權責。
- 於測試前完成不良反應管理系統之建置。

5.2 不同類型產品的特殊需求

(a). 立即沖洗類產品(Rinse-off Products)

一般來說，立即沖洗類產品對於皮膚的影響是很短暫的，但有些化學物質在短暫的接觸下會仍會與皮膚角質層產生強烈的結合。雖然單次施用測試或短時間的試用結果足以當成風險評估的報告，然而由於在多次或頻繁的使用下，可使得皮膚沒有足夠的時間復原，因此可以得一個累積效應的結果。在這樣的狀況下，重複使用是獲取充足評估結果的唯一方法。

如果已知該產品在長期重複接觸的狀態下會影響皮膚功

能(例如溶劑或介面活性劑可破壞皮膚的屏障功能)，使用斑貼對比測試(單次或多次封閉型斑貼測試)可以有效的建立該配方對皮膚相容性的相關資訊。

(b). 非立即沖洗類產品(Leave-on Products)

一般來說，非立即沖洗類產品的成分皆應具有極高的皮膚相容性。這類護膚產品在24小時的斑貼測試下通常顯示無不良反應。雖然斑貼測試結果顯示此類產品具有極高的相容性，然而真正使用於臉部時，往往會發生灼熱、緊繃或其他無法於斑貼測試中評估到的感覺。由於某些活性成分(如保濕劑或脫脂劑)需要一段時間使皮膚狀況或產品效果達到一個穩定的狀態，因此在產品預期的使用狀態下重複或多次的施用，以評估其他可能的效應是必要的。

(c). 頭髮用化粧品類產品(Hair Treatment Products)

燙髮劑、染髮劑或其他類似品並非直接使用於皮膚上，但仍可能接觸到皮膚。由於它們具有潛在的刺激性，因此在使用上必須十分小心。基於它們的化學特性以及接觸皮膚的可能性，此類產品在皮膚相容性的測試上需要有特別的考量。

5.3 方法概述

(a). 單次施用之開放型表皮測試 (Single Application Open Epicutaneous Test)

- 用於評估第一次使用於人體皮膚的新配方或者含有高潛在刺激性的配方，如脫毛膏、燙髮劑或染髮劑等。
- 通常使用未稀釋之測試產品於手臂上進行測試。反應時間最多60分鐘，如發現任何不良反應，可隨時終止測試。
- 以目視評估法於測試期間和測試後觀察皮膚是否出現紅斑或鱗屑等不良反應。有關詳細測試方法請參考附件

三。

(b). 多次施用之開放型表皮測試 (Repeated Application Open Epicutaneous Test)

- 根據單次施用開放型測試結果決定是否進行此測試。
- 產品施用頻率視產品類型而訂。
- 將測試產品施用於手肘彎曲處(肘窩)或前臂，參考品施用於同一受試者的另外一隻手肘或前臂。測試之反應時間、施用頻率、施用量與濃度、溶液溫度等測試條件皆須有相同的標準。
- 評估方法可使用目視(例如：皮膚不良反應分級)或客觀的儀器數據判讀(例如：經皮水分散失值和紅斑強度)。有關詳細測試方法請參考附件四。

(c). 在閉塞或半閉塞條件下之單次封閉型貼片表皮測試 (Single Application Closed Patch Epicutaneous Test Under Occlusion or Semi- Occlusion)

- 用於評估使用已知原料調配而成的新配方或經過開放型表皮測試證實其安全性的新配方。此法可用於在同一個受試者身上進行多種產品的評估比較，此種測試一般來說可能包含一種或多種的參考品。
- 將稀釋或未稀釋的測試產品施用於手臂或背部，在閉塞或半閉塞條件下反應至多48小時，並於斑貼器移除後(例如：1h、24h和48h)觀察皮膚反應。
- 以目視評估法於測試後觀察皮膚是否出現紅斑或鱗屑等不良反應。亦可使用儀器判讀進行評估，例如偵測經皮水分散失值和紅斑強度。有關詳細測試方法請參考附件五。

(d). 在閉塞或半閉塞條件下之多次封閉型貼片表皮測試

(Repeated Application Closed Patch Epicutaneous Test Under Occlusion or Semi- Occlusion)

- 可用於皮膚相容性相關配方的優化，特別是含表面活性劑的產品。此外，亦可用於評估經常或重複性使用的產品，其配方只引發零級或輕微刺激反應，如香皂、洗髮精和沐浴乳等。
- 將稀釋後的測試產品施用於前臂，在閉塞或半閉塞條件下測試5天。每天的反應時間可參考Frosch和Kligman所提出的方法(第一天22小時，往後四天每天6小時)或參考附件六。
- 如發現任何嚴重的皮膚反應，可隨時終止測試。
- 以目視評估法觀察皮膚是否出現紅斑或鱗屑等不良反應。亦可使用儀器判讀進行評估，例如偵測經皮水分散失值和紅斑強度。觀察時間點為每天去除斑貼器後與再次施用產品前的這段期間。有關詳細測試方法請參考附件六。

5.4 受試者篩選

(a). 人數：依據測試目的以及倫理需求招募適當人數的受試者。

(b). 招募與受試者同意書

依照納入條件以及排除條件篩選受試者。此外，應以口頭和書面方式告知受試者測試之性質、時程、相關規定或限制及可能發生的風險等資訊，並取得簽署之受試者同意書後，方可執行測試。

(c). 納入條件

- 受試者已瞭解測試內容並且願意簽署受試者同意書。
- 受試者具合適的年齡、性別、種族和健康狀況。

- 受試者同意遵守測試相關規定。

(d). 排除條件

- 懷孕或哺乳婦女。
- 受測部位皮膚有斑點、刺青、傷疤、曬傷等狀況，可能會干擾皮膚反應分級判斷。
- 服用可能影響皮膚反應的藥物。
- 受測部位皮膚已出現刺激反應。
- 受試者患有皮膚疾病可能會干擾測試結果。
- 受試者同時參與其他測試。
- 受試者之前曾參與其他測試，且兩次測試之間隔時間過短。

(e). 受試者退出測試條件

- 受試者未能遵守測試相關規定。
- 受試者於測試期間生病、發生意外或發生其他狀況以致影響測試結果。
- 受試者無意願繼續參加測試。

5.5 測試材料

(a). 參考品

任何測試皆應使用參考品以檢視實驗室內或各實驗室間的測試誤差。

(b). 濃度

受測物濃度可依產品類型進行調整，以不造成嚴重皮膚反應為主要原則。

5.6 產品用量與產品施用

(a). 產品用量：

- 產品用量應足以填滿斑貼器，但施用於皮膚時不可從中溢出。

- 固體測試樣品可先用純水使其潤濕，以確保其可與皮膚有良好的接觸。

(b). 產品施用：

- 在產品第一次施用之前必須先由測試實驗室評估受試者的皮膚狀態。
- 視測試型態決定產品暴露條件並於測試計畫書中載明。
- 產品測試點應於每位受試者身上隨機選取。
- 可能引發皮膚反應變異較大的部位應避免進行測試，如手腕或肩膀。

(c). 產品移除

- 應由實驗室技術人員進行產品移除。
- 以沖洗或輕微擦拭的方式移除測試產品，應避免搓揉或用力摩擦以防交叉污染。

5.7 評估方法

在第一次產品施用前(基線評估)和產品施用後，針對測試區域之皮膚狀態進行評估。產品施用後的評估必須在試斑器移除多久時間後(例如：30 分鐘)進行觀察必須明確的定義。

如測試產品引發不可接受之反應，應立即停止該名受試者繼續測試。

(a). 目視評估

- 在相同的光線下以目視評估法觀察受試者皮膚狀態。評估前應先訂定皮膚不良反應級數。有關皮膚反應分級範例請參考附件七。
- 基線評估和受測部位的評估應由同一位有經驗的評估者執行。

(b). 儀器測量

- 可選用適當儀器進行較客觀的數據判讀(如經皮水分散

失值、光譜量測等)。

- 測量環境應保持穩定的溫度與濕度。
- 儀器應定期進行校正與維護。

5.8 統計分析

統計分析方法必須經過確效並且於測試計畫書中說明。

5.9 數據解讀

不同的測試型態會有不同的數據解讀方式。一般最常使用的方法是將測試產品所得之數據與陽性/陰性對照組比較，或者與擁有優良安全紀錄的市售類似產品進行比較。

6. 測試報告

測試報告應包含以下內容(不限於)：

(a). 摘要

- 測試類型及目的
- 測試人數及篩選條件
- 測試產品及測試方法
- 評估產品引發皮膚不良反應之步驟

(b). 結果

- 一開始招募的受試者人數以及完成測試的受試者人數。受試者撤出測試的理由必須於報告中提及。
- 測試數據(包括測試產品以及參考成分)
- 受試者主觀的評語
- 統計方法

(c). 結論

(d). 附錄

- 測試計畫書
- 測試主持人相關資訊
- 測試資訊表單和已簽署之受試者同意書

附件一：倫理要求

1. 應告知所有受試者經納入與排除條件篩選後之參與者的年齡、性別和種族。
2. 應告知受試者測試之目的、性質及可預見之風險等資訊，並取得簽署之受試者同意書後，方可執行測試。
3. 產品成分的安全性資料應於測試進行前評估。
4. 測試步驟應遵守我國規範，如需要，應經由交倫理審查委員會審查。
5. 倫理審查委員會組成人員應包括醫學、非醫學、合適專家以及業外人士。審查重點應針對一般倫理原則進行考量，並且對於受試者保護的安全性以及完整性進行驗證，同時將測試材料相關資訊納入考量。
6. 應採取相關照護或措施以避免受試者於測試期間造成傷害。
7. 對於可能引發的不良反應，應建有相關流程以提供適當之醫療照護。
8. 測試期間造成受試者不便或影響其時間，贊助者可提供適當之補助或報酬，但不應高於可影響其參與意願之金額。

附件二：化粧品成分或成品之一般毒性要求

1. 有關化粧品成分的一般毒性要求，如被要求，生產商應向衛生主管機關提供下列資訊：

- 急性毒性(口服或吸入)
- 皮膚吸收
- 皮膚刺激
- 粘膜刺激
- 皮膚敏感性
- 亞慢性毒性(口服或吸入)
- 致突變性
- 光毒性(含有紫外線吸收劑時)
- 人體測試資料（如能提供）

當產品預期有較大的口服量或從皮膚吸收測試中顯示該成分將大量經由皮膚穿透，在同時考量該物質毒理學特徵和化學結構的狀況下，必須提供以下資訊：

- 毒理動力學
- 致畸遺傳性、生殖毒性、致癌毒性和其他遺傳毒性

2. 每項化粧品產品皆具有獨立且獨特的組合成分

每項化粧品產品都應具有相關安全評估資訊的檔案。一般來說，此資訊可從該成分的毒性學術資料獲得。毒性資訊應包含毒理學相關評估。

附件三：單次施用之開放型表皮測試
(Single Application Open Epicutaneous Test)

材料或裝置：	玻璃棒、紗布或纖維素紙
測試部位：	前臂內側
施用頻率：	固體或乳霜類--1次 液體產品--每30秒1次
反應時間：	15-30分鐘(最多60分鐘，如發現任何不良反應，可隨時終止測試)
移除測試產品方法：	沖洗或輕微擦拭
評估時間：	<ul style="list-style-type: none">• 紀錄第一次發生皮膚反應的時間。• 最後一次施用後隨即觀察，並於測試後24h和48h分別再觀察一次。
評估參數：	<ul style="list-style-type: none">• 紅斑、水腫、鱗屑• 來自受試者本身的不良感覺
分級：	零級、輕微、中度、強烈
統計方法：	<ul style="list-style-type: none">• 特定評估時間內引發皮膚不良反應之人數• 第一次產生皮膚反應之發生率

附件四：多次施用之開放型表皮測試
(Repeated Application Open Epicutaneous Test)

材料或裝置：	玻璃棒、紗布或纖維素紙
測試部位：	手肘彎曲處皮膚或前臂
施用頻率：	2次/天
施用量：	0.1ml/次
反應時間：	7天
移除測試產品方法：	沖洗或輕微擦拭
評估時間：	每天觀察一次(於第二次施用之前)
評估參數：	<ul style="list-style-type: none">• 紅斑、水腫、鱗屑• 來自受試者本身的不良感覺
分級：	零級、輕微、中度、強烈
統計方法：	<ul style="list-style-type: none">• 特定評估時間內引發皮膚不良反應之人數• 第一次產生皮膚反應之發生率• 皮膚反應類型

**附件五：在閉塞或半閉塞條件下之單次封閉型貼片表皮測試
(Single Application Closed Patch Epicutaneous Test Under Occlusion or Semi- Occlusion)**

材料或裝置：	閉塞--斑貼器、Hill Top或Leukotest (BDF) 半閉塞--Webril棉花和Blenderm膠帶
測試部位：	上臂、前臂或背部
施用頻率：	1次
施用量：	0.07-0.1ml
反應時間：	24小時(最多48小時)
移除測試產品方法：	沖洗或輕微擦拭
評估時間：	去除斑試器後30min觀察第一次，其後於斑貼測試後24h和48h (72h)分別再觀察一次。
評估參數：	<ul style="list-style-type: none"> • 紅斑、水腫、鱗屑 • 來自受試者本身的不良感覺
分級：	零級、輕微、中度、強烈、非常強烈
統計方法：	<ul style="list-style-type: none"> • 特定評估時間內引發皮膚不良反應之人數 • 皮膚不良反應分數之平均值(3次判讀) • 每項評估參數曲線下之面積

**附件六：在閉塞或半閉塞條件下之多次封閉型貼片表皮測試
(Repeated Application Closed Patch Epicutaneous Test
Under Occlusion or Semi- Occlusion)**

材料或裝置：	閉塞--斑貼器、Hill Top或Leukotest (BDF) 半閉塞--Webril棉花和Blenderm膠帶
測試部位：	上臂或前臂
施用頻率：	1次/天
施用量：	0.1ml/次
反應時間：	第1天--24小時 第2-5天--6小時/天
移除測試產品方法：	沖洗或輕微擦拭
評估時間：	每天觀察一次(於去除斑試器後與再次施用產品之前)以及第八天。
評估參數：	<ul style="list-style-type: none"> • 紅斑、水腫、鱗屑、龜裂 • 來自受試者本身的不良感覺
分級：	<ul style="list-style-type: none"> • 龜裂分為零級、輕微、中度、強烈 • 其他則分為零級、輕微、中度、強烈、非常強烈
統計方法：	皮膚不良反應分數之平均值。

附件七：皮膚反應分級範例

人體斑貼測試皮膚不良反應分級標準	
皮膚不良反應	分級
紅斑	
無紅斑	0
疑似紅斑	0.5
輕微發紅(有斑點和擴散)	1
中度均勻的發紅	2
重度均勻的發紅	3
火熱發紅	4
乾燥	
無鱗屑	0
乾燥無鱗屑，皮膚出現緊繃現象	0.5
出現輕度鱗屑	1
出現中度鱗屑	2
出現大片狀嚴重鱗屑	3
水腫	
無水腫	(-)
出現水腫	(+)