



中华人民共和国国家标准

GB/T XXXXX—XXXX

口腔清洁护理产品 安全性评价指南

Guideline for safety assessment of oral hygiene products

(工作组讨论稿)

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会 发布

前 言

本标准由xxxxxxx提出并归口。

本标准由xxxxxxx解释。

本标准负责起草单位：xxxxxxx。

本标准主要起草人：xxxxxxx。

本标准参与起草单位：xxxxxxx。

本标准为首次发布。

口腔清洁护理产品安全性评价指南

1 范围

本标准规定了口腔清洁护理产品成品和原料安全性评价的术语、一般性原则、程序及要求。
本标准适用于口腔清洁护理产品成品和原料、以及由原料或生产过程中带入的杂质的安全性评价。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

In-vivo

Ex-vivo

In-vitro

In-silico

局部毒性实验

系统毒性实验

2.1 口腔清洁护理产品

牙膏、牙粉、漱口水。

2.2 危害 hazard

原料或杂质在暴露情况下对人体产生不良影响的属性。

2.3 风险 risk

消费暴露条件下，原料或杂质对使用者产生有害作用的概率及特征。

2.4 风险评估 risk assessment

系统性科学地分析因接触危害因素或条件而引起的对健康有害作用的过程。包括危害识别、剂量-反应关系评估、暴露评估和风险特征描述四个步骤。

2.5 定量结构—活性关系 quantitative structure-activity relationship, QSAR

用数学和统计学手段定量研究化学物的分子结构与其生物活性之间的关系。

2.6 剂量 dose

直接与机体的吸收屏障（消化道、粘膜、皮肤等）接触，可供吸收的量（应用剂量），以 mg/kg bw 表示。

2.7 阈剂量 threshold dose

受试物开始产生毒效应的剂量，低于阈剂量时效应不发生，达到阈剂量时效应将发生。

2.8 未观察到有害作用的最高剂量 no observed adverse effect level, NOAEL

在规定的暴露条件下，通过实验和观察，化学物不引起机体可检测到的有害作用的最高剂量或浓度。

2.9 观察到有害作用的最低剂量 lowest observed adverse effect level, LOAEL

在规定的暴露条件下，通过实验和观察，化学物引起机体损害的最低剂量或浓度。

2.10 毒理学关注阈值 threshold of toxicological concern, TTC

化学品暴露阈值，在该暴露水平下，预计不存在危害人类健康的风险。

2.11 基准剂量 benchmark dose, BMD

一种物质引起某种特定的、较低健康风险发生率（一般在1%-10%之间）的剂量；该剂量与某种生物效应的明确度量或改变有关。

2.12 预期无致敏剂量 no expected sensitizing induction level, NESIL

不产生致敏效应的最高剂量或浓度。WoE

2.13 有阈值化学物 threshold compounds

在一定的暴露剂量以下，对动物或人不发生有害作用的化学物，包括非致癌物和非遗传毒性的致癌物。

2.14 无阈值化学物 non-threshold compounds

多为遗传毒性的致癌物，是已知或假设其作用是无阈的，即大于零的所有剂量都可以诱导出致癌反应的化合物。

2.15 全身暴露量 systemic exposure dosage, SED

通过各种暴露途径进入血液的化学物的预计量。单位以 mg/kg bw/day 表示。

2.16 消费者暴露水平 consumer exposure level, CEL

消费品中的致敏化学物通过消费途径产生的暴露水平。单位以 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{day}$ 表示。

2.17 可接受暴露水平 acceptable exposure level, AEL

预计不产生致敏作用的化学物暴露水平。

2.18 安全边界 margin of safety, MoS

从合适的试验得到的实验性NOAEL与预期的全身暴露量之间的比值。

2.19 可接受风险度 acceptable risk

能够为社会公认并能为公众接受的终生致癌风险概率，通常为 10^{-6} 或 10^{-5} ，可因时间、地点、条件和公众的接受能力而不同。

2.20 T_{25}

对自发突变进行校正后，某种动物某部位有25%的实验动物发生肿瘤的剂量。可由慢性毒性/致癌性试验得出。

3 风险评估所需资料

3.1 原料的理化性质资料

3.1.1 原料的名称，包括通用名、别名、商品名、INCI名、CAS号或EINCES号等。

3.1.2 原料的物理性状，如固体(粉末、颗粒、团块)、膏状、凝胶、液体、挥发性气体及其颜色、气味、味道、熔点、沸点、燃点等。

3.1.3 化学结构式、分子式及分子量，复配原料需要分别提供各成份的信息。

3.1.4 原料的纯度信息，如果原料中含有杂质或残留物，应提供其浓度，或原料的质量控制要求。

3.1.5 溶解性，包括原料的水溶性或脂溶性，以及溶剂种类等。

3.1.6 脂水分配系数，为化合物在脂相和水相间达到平衡时的浓度比值，通常是以化合物在有机相中的浓度为分子，在水相中的浓度为分母，以10为底的对数形式(Log Pow)表示。

3.1.7 原料的稳定性资料。

3.1.8 其他理化性质，如比重、闪点、pk值等。

3.1.9 原料应用情况，包括该原料拟用或已用于口腔清洁护理产品中的使用目的或功效、最高浓度，在其它消费品、工业品中的应用情况等。

3.1.10 复配原料，应提供所有成份的配比资料，包括主要成份、防腐剂、抗氧化剂、螯合剂、缓冲剂、溶剂，及其他添加剂以及可能带入的污染物等。

3.1.11 矿物来源原料相关资料，包括起始材料，加工过程，组成成份的物理和化学性质，卫生学指标，防腐剂等添加剂。

3.1.12 植物来源原料相关资料，包括植物的普通名，学名（属名和种名），原料使用的植物的部位（如叶、花、果等），原料制剂的种类（提取液、汁、油等），加工和纯化过程等，如果是提取液，还应说明包含的溶剂和有效成份的含量。

3.1.13 动物来源原料相关资料，包括来源动物的名称、产地、原料器官或部位、加工工艺、原料形态、卫生学指标等。

3.1.14 生物工程来源原料相关资料，应提供制备过程，所用微生物的种类、毒力，及可能产生的毒素，添加的防腐剂、稳定剂等。

3.2 毒理学资料

3.2.1 急性毒性试验资料，主要指急性经口或经皮毒性试验资料。

3.2.2 刺激性/腐蚀性试验资料，包括急性皮肤刺激性/腐蚀性试验、多次皮肤刺激性/腐蚀性试验、急性眼刺激性/腐蚀性试验等。

3.2.3 皮肤致敏性试验资料，包括豚鼠最大值试验（GPMT）资料，或Buehler局部封闭涂皮试验资料，或局部淋巴结试验（local lymph node assay, LLNA）试验资料。

3.2.4 致突变试验资料，至少应包括一项基因突变试验和一项染色体畸变试验资料。

3.2.5 重复染毒试验资料，包括28天或90天或24个月经口或经皮重复染毒试验资料等。可根据原料的用途及可能的暴露途径提供相应毒性资料。

3.2.6 发育及生殖毒性资料，包括致畸试验、两代生殖毒性试验等。

3.2.7 致癌性试验资料，如慢性毒性/致癌性结合试验等。

3.2.8 透皮吸收试验资料（可以豁免分子量超过 1000 道尔顿的聚合物）。

3.2.9 毒物代谢动力学试验资料。

3.2.10 其它毒理学试验资料，作为毒理学试验资料的补充，可提供其它有助于表明原料毒性的资料如定量构效关系（QSAR）、分类/借读（groping/read-across）资料等。

3.3 人体安全性资料

3.3.1 人体安全性试验资料，如人体试用试验资料等。

3.3.2 人群流行病学资料，包括人群流行病学调查、人群监测以及临床不良事件报告、事故报告等相关资料。

4. 毒理学研究的方法

4.1 应采用OECD规定的方法，如果采用的方法和OECD规定的方法不同，必须阐明科学上的原因。

4.2 如果存在OECD验证过的动物实验替代方法（Alternatives to Animal Testing），应优先考虑采用OECD验证过的动物实验替代方法。

4.3 毒理学研究可以采用国内外政府承认的药品、医疗器械、食品、化妆品、化学品行业的方法。

5 原料的安全性评价

安全性评价由危害识别(hazard identification)、剂量-反应关系评估(dose-response assessment)、暴露评估(exposure assessment)和风险特征描述(risk characterization)四部分组成。

5.1 风险评估程序

5.1.1 危害识别(hazard identification)

根据原料的理化性质、毒理学试验数据、人体安全性资料等，判定该原料对人体健康产生危害的潜力。

5.1.1.1 健康危害效应分类

健康危害效应主要包括：

- a) 急性毒性：包括经口、经皮吸收后产生的急性毒性效应。
- b) 刺激性：包括皮肤刺激性和眼刺激性效应。
- c) 致敏性：主要为皮肤致敏性。
- d) 致突变性：包括基因突变和染色体畸变效应等。
- e) 慢性毒性：包括长期暴露后对组织和靶器官所产生的功能或器质性改变。
- f) 发育和生殖毒性：包括引起胎儿发育畸形的改变等。
- g) 致癌性：包括所发生肿瘤的类型、部位、发生率等。

5.1.1.2 危害识别的判定

a) 危害识别主要根据原料的毒理学试验结果来判定。按照通用的毒理学判定原则对原料的急性毒性、皮肤刺激性/腐蚀性、急性眼刺激性/腐蚀性、皮肤致敏性、致突变性、慢性毒性、致畸性、致癌性等毒性特征进行判定，确定该原料的主要毒性特征及程度。

b) 根据原料的人群流行病学调查、人群监测以及临床不良事件报告等相关资料，判定该原料可能对人体产生的危害效应；

c) 在对原料的危害识别进行判定时，还应考虑到原料的纯度和稳定性、其可能与终产品中其它组分发生的反应，透皮吸收的能力，以及原料中的杂质，和生产过程中不可避免带入的成份的毒性等。

d) 对于复配原料，应对其所有组分的危害效应或整体危害效应进行识别。

5.1.2 剂量-反应关系评估(dose-response assessment)

剂量-反应关系评估用于确定原料的毒性反应与暴露剂量之间的关系。有阈值化合物和无阈值化合物的剂量-反应关系评估采取以下不同的方式。

5.1.2.1 有阈值原料的剂量-反应关系评估

a) 确定原料的NOAEL值。根据重复染毒试验结果，确定该原料的未观察到有害作用的最高剂量（NOAEL）。如重复染毒性试验未确定该原料的NOAEL，也可以通过确定其观察到有害作用的最低剂量（LOAEL）或基准剂量（BMD）进行剂量-反应关系评估。

b) 对于皮肤致敏性原料，根据豚鼠最大值试验（GPMT）或Buehler局部封闭涂皮试验或局部淋巴结试验（local lymph node assay, LLNA）等测试结果，确定该原料的证据权重预期无致敏剂量（weight of evidence no expected sensitization induction level, WoE NESIL）。

5.1.2.2 无阈值原料的剂量-反应关系评估

对于无阈值原料的致癌性，可通过剂量描述参数 T_{25} 的确定来进行剂量-反应关系评估。

5.1.3 暴露评估(exposure assessment)

通过对原料暴露于人体的部位、强度、频率以及持续时间等的评估，确定其暴露水平。

5.1.3.1 暴露评估应考虑的因素

a) 原料拟用于口腔清洁护理产品中的使用目的或功效。

b) 暴露部位或途径，对于口腔清洁护理产品来说，指口腔粘膜和嘴唇。

c) 原料在成品中的浓度。

d) 口腔清洁护理产品用完冲洗以后，原料在口腔内的保留情况，牙膏以5%计，漱口水以10%计。

e) 暴露持续时间（包括驻留或用后冲洗等），口腔清洁护理产品一般均为用后冲洗的产品。

f) 日暴露量，应考虑单次暴露量和每日的使用频率。如果产品的使用说明中已经给出了确切的单次用量和日使用频率，其日用量应为单次用量乘以日使用频率。如果产品的使用说明没有给出用量和使用频率，牙膏的日用量以2.75g/day计（相应的以公斤体重计的日用量为43.29 mg/kgbw/day），漱口水的日用量以21.62g/day计（相应的以公斤体重计的日用量为325.40 mg/kgbw/day）。评价防腐剂、色素等个人护理品中的通用原料时，个人护理品总的日暴露量按17.4 g/day或269 mg/kg bw/day计。

g) 暴露对象的特殊性，如婴幼儿、儿童、孕妇、哺乳期妇女等。

h) 其它因素，如误用或意外情况下的暴露等。

5.1.3.2 全身暴露量（SED）的计算

a) 根据原料的使用面积，按以下公式计算：（问题：可能只是局部吸收途径，未考虑吞咽）

$$SED = \frac{DA_a (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times 10^{-3} \text{ mg}/\mu\text{g} \times SSA (\text{cm}^2) \times F (\text{day}^{-1})}{BW (\text{kg})}$$

式中：

SED——全身暴露量，单位 mg/kg bw/day；

DAa——经皮吸收量，每平方米所吸收的原料的量，测试条件应该和产品的实际使用条件一致，以 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 表示；在无完整动物透皮吸收数据时，吸收比率以 100% 计。当原料分子量 > 500 道尔顿，脂水分配系数 $\text{Log Pow} < -1$ 或 > 4 时，吸收比率取 10%。

SSA——暴露于口腔清洁护理产品的皮肤表面积，包括口腔和嘴唇，以 216.8 cm^2 计；

F ——产品的日使用频次，牙膏和牙粉以 2 计，漱口水以 3 计，单位 day^{-1} ；

BW——默认的人体体重，按 60 kg。

b) 根据原料的使用量，按以下公式计算：

$$SED = A (\text{mg}/\text{kgbw}/\text{day}) \times C (\%) / 100 \times Rf 1 (\%) / 100 \times Rf 2 (\%) / 100$$

式中：

SED——全身暴露量，单位 mg/kg bw/day；

A ——口腔清洁护理产品的每天使用量，应按照产品标签中明示的使用量计，产品标签没有相关信息的，对牙膏以 43.29 mg/kg bw/day（成人）计，对漱口水以 325.40 mg/kg bw/day（成人）计。

C ——原料在成品中的浓度，以百分比(%)表示；

Rf1——成品使用后原料在口腔内的保留系数，以 5%计；

Rf2——经口的生物有效率，指残留在口腔中的原料经口摄入后，被消化系统吸收的比例。如果受试物有试验数据时，应以实际试验数据计。没有试验数据时，一般化合物以 50%计，对于难溶的粒子，应以 10%计。该值以百分比(%)表示。（问题，受否需要更加保守，也就是不考虑生物有效率，只要是滞留的，均计为 100%进入循环系统??）

5.1.3.3 消费暴露水平（CEL）的计算：（问题：需注意，这只是局部效应，不是系统效应）

$$CEL = \frac{A(\mu\text{g}/\text{day}) \times Rf}{SSA(\text{cm}^2)}$$

式中：

CEL——消费暴露水平，单位 $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{day}$ ；

A ——致敏物质接触量，单位 $\mu\text{g}/\text{day}$ 。可由成品中致敏物含量、成品的每天使用量、及皮肤吸收等参数推算；

Rf ——驻留系数，对牙膏来说以 5%计，对漱口水来说以 10%计；

SSA——暴露于口腔清洁护理产品的皮肤表面积，包括口腔和嘴唇，以 216.8 cm^2 计。

5.1.4 风险特征描述(risk characterization)

对有阈值化合物和无阈值化合物应采用不同的方法。

5.1.4.1 有阈值原料的风险特征描述

a) 计算MoS

对于有阈值的化合物，可以通过计算其安全边界（margin of safety, MoS）进行评估。计算公式如下：

$$MOS = \frac{NOAEL}{SED}$$

式中：

MoS ——安全边界；

NOAEL——未观察到有害作用的最高剂量；

SED ——全身暴露量，单位 mg/kg.day。

如不能获得 NOAEL 值，也可以用 LOAEL 或 BMD 值代替，但用 LOAEL 值计算 MoS 时，应增加相应的不确定系数（一般为 3）。

风险性的判定原则为，在通常情况下，当原料的MoS大于100时，可以判定是安全的。该安全阈值（MoS）100同样适用于儿童。

b) 计算AEL/CEL比值（问题讨论：这只是局部效应）

对于皮肤致敏性原料，根据WoE NESIL和SAF计算AEL：

$$AEL = \frac{WoE \cdot NESIL}{SAF}$$

式中：

AEL ——可接受暴露水平，单位 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ；

WoE NESIL——证据权重预期无致敏剂量，单位 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ；

SAF ——致敏评估因子，通常为10-1000，牙膏、牙粉和漱口水取100。

风险性的判定原则为：当 $AEL \geq CEL$ 时，判定该原料致敏风险可接受。

5.1.4.2 无阈值原料的风险特征描述

对于无阈值的原料，可通过计算其终生致癌风险度（lifetime cancer risk, LCR）进行风险程度的评估，计算步骤及公式如下：

a) 首先按照以下公式将动物试验获得的 T_{25} 转换成人 T_{25} (HT_{25})：

$$HT_{25} = \frac{T_{25}}{(\text{BW (人)}/\text{BW (动物)})^{0.25}}$$

式中：

T_{25} ——诱发 25% 实验动物出现肿瘤的剂量；

HT_{25} ——由 T_{25} 转换的人 T_{25} ；

BW ——体重。

b) 根据计算得出的 HT_{25} 以及暴露量按以下公式计算终生致癌风险：

$$LCR = \frac{SED}{4 \times HT_{25}}$$

式中：

LCR——终生致癌风险；

SED——终生每日暴露平均剂量，单位 mg/kg bw/day。

c) 风险性的判定原则：

如果该原料的终生致癌风险度低于可接受风险度，则认为其引起肿瘤发生的风险性较低，可以安全使用。

5.2 对不同受试物选择毒性试验的原则

5.2.1 GB22115《牙膏用原料规范》规定的限用成分、许用防腐剂和许用色素。

当按照GB22115的规定使用限用成分、许用防腐剂和许用色素时，在进行安全性评价时可不要求该成分的毒理学数据。

当不按照GB22115的规定使用限用成分、防腐剂和色素时，或GB22115中未列的限用成分、防腐剂和色素时，需要提供如下毒理学资料，并由相关法律、法规、指南等指定的机构评价其安全性。在GB22115根据指定机构的评价结果更新有关内容后，才可使用。

5.2.1.1 一般毒理学要求：

- a) 急性经口或经皮毒性试验资料；
- b) 刺激性/腐蚀性试验资料，包括急性皮肤刺激性/腐蚀性试验、多次皮肤刺激性/腐蚀性试验、急性眼刺激性/腐蚀性试验等；
- c) 皮肤致敏性试验资料，包括豚鼠最大值试验（GPMT）资料，或Buehler局部封闭涂皮试验资料，或局部淋巴结试验（local lymph node assay, LLNA）试验资料；
- d) 皮肤吸收 / 经皮吸收（可豁免分子量超过1000道尔顿的聚合物）；
- e) 重复染毒试验资料，包括28天或90天或24个月经口或经皮重复染毒试验资料等；
- f) 致突变性 / 遗传毒性，至少应包括一项基因突变试验和一项染色体畸变试验资料；
- g) 致癌性试验资料，如慢性毒性/致癌性综合试验等；
- h) 发育及生殖毒性资料，包括致畸试验、两代生殖毒性试验等；
- i) 毒代动力学；
- j) 人体数据。

k) 其它毒理学资料,如基于计算机建模的定量构效关系(QSAR)、分类/借读(gruping/read-across)资料等。

5.2.1.2 上述第a至f条为基本要求,原料的供应商至少应为客户提供这些信息。对于可能大量经口摄入,或经皮吸收数据表明成份可大量渗透进入皮肤或粘膜的情况下,第g, h. i. 条也属于必要试验,且还需提供具体的额外遗传毒性、致突变性数据。

5.2.1.3 人体数据具有重要的参考价值,应该尽量收集。

5.2.1.4 根据受试物的特性以及与已评价成份化学结构及特性的相似性情况,可能减免试验,这种情况下,评估人员应该在评价报告中阐明其科学理由。

5.2.2 GB22115中未规定的其它类型的成分,要求如下毒理学资料。

5.2.2.1 一般毒理学要求:

a) 急性经口或经皮毒性试验资料;

b) 刺激性/腐蚀性试验资料,包括急性皮肤刺激性/腐蚀性试验、多次皮肤刺激性/腐蚀性试验、急性眼刺激性/腐蚀性试验等;

c) 皮肤致敏性试验资料,包括豚鼠最大值试验(GPMT)资料,或Buehler局部封闭涂皮试验资料,或局部淋巴结试验(local lymph node assay, LLNA)试验资料;

d) 致突变性,至少应包括一项基因突变试验和一项染色体畸变试验资料;

5.2.2.2 上述信息为基本要求,原料的供应商至少应为客户提供上述信息。

5.2.2.3 根据受试物的特性以及与已评价成份化学结构及特性的相似性情况,可能减免或增加试验,在这种情况下,评估人员应该在评价报告中阐明其科学理由。

5.3 可用于口腔清洁护理产品成品、原料安全性评价参考的毒理学数据

5.3.1 世界卫生组织(WHO),联合国粮农组织(FAO)已经公布的每人每日容许摄入量(ADI)及其他安全性评价结果。

5.3.2 国内外政府发布的,或国内外政府的安全性评价机构、毒理学数据库发布的毒理学数据,或安全性评价结论。

5.3.3 美国化妆品原料评价工作组(CIR),和欧盟消费者安全科学委员会(SCCS)发布的安全性评价结论。

5.3.4 国际日用香料香精协会(IFRA)、香料生产者协会(FEMA)、国际香料工业组织(IOFI)发布的毒理学数据,或安全性评价结论。

5.4 风险评估的TTC方法

5.4.1 TTC方法的适用原则

5.4.1.1 TTC方法适用于故意添加的原料，以及成品中由原料或生产过程中带入的杂质的安全性评价。

5.4.1.2 TTC方法适合于毒理学资料不完整的物质的风险评估。

5.4.1.3 TTC方法可用于数据库中业已包含的化学结构类型化合物的评估，不适用于黄曲霉素类、氧偶氮基化合物、亚硝基化合物、多氯联苯类、肼（联氨）类化合物、重金属、二恶英及类似物、激素、放射性物质、高分子化合物、蛋白质、不可溶的粒子、纳米材料等化合物的评估。

5.4.1.4 TTC方法不能用于局部毒性如皮肤刺激性、皮肤致敏性的评估。TTC在皮肤局部毒理效应评价上的应用，须在TTC数据库积累了足够的局部毒理数据，总结出普遍适用的TTC值以后才能进行。

5.4.2 TTC值的确定

有阈值化合物的TTC值按每人 $1.5\mu\text{g}/\text{day}$ 计；无阈值化合物的TTC值按每人 $0.15\mu\text{g}/\text{day}$ 计。

5.4.3 风险判定

根据化合物在人体的暴露量及化合物的特性，对于非遗传毒性物质如其暴露量大于每人 $1.5\mu\text{g}/\text{day}$ ，则其风险性应予以关注；对于遗传毒性物质如其暴露量大于每人 $0.15\mu\text{g}/\text{day}$ ，则其风险性应予以关注。

6 口腔清洁护理产品成品的安全性评价

6.1 成品是成份的组合，成品的安全性评价，应基于其成份的毒理学评价。

6.2 在评价成品的安全性时，应综合考虑下述信息：

6.2.1 应根据成份的毒理学信息，结合成品的使用方式、剂量、残留等暴露水平，对成品中的全部成份进行安全性评价；

6.2.2 产品的人体临床研究数据；消费者试用试验数据；

6.2.3 已上市类似配方产品的不良反应统计数据、流行病学调查数据；

6.2.4 当以上信息不足以支持成品口腔耐受性时，应实施体外或人类志愿者的附加实验。对口腔软组织安全性的测试，可以考虑人口腔粘膜剥落模型试验（Human Oral Desquamation Study），或是从临床上观测对口腔软组织的影响（Clinical Oral Soft Tissue Study）。对口腔硬组织安全性的测试，可以考虑牙膏摩擦值的测试（Relative dental abrasivity, RDA/Profilometry）。

（另外一种措辞：6.2.4 安全性评估人员应该在综合考虑上述信息的基础上，对具体配方具体分析，判断是否需要考察成品的口腔耐受性，实施体外或人类志愿者的附加实验。。。）

6.3 在进行临床研究或消费者试用试验等人体研究之前，应事先对受试成品进行深入的安全性评价，以保证在可预见的使用条件下不会引起明显的不良反应。

6.4 成品理化稳定性的评估

6.4.1 应考察成品的化学稳定性，确认成份之间是否存在化学、生物学相互作用，是否存在危害。

6.4.2 应考察成品的物理稳定性，保证在运输、储存过程中不会发生改变。

6.4.3 应考察以确保拟用容器的物理稳定性，以及与产品的相容性。

6.5 成品微生物学质量的评估

6.5.1 应在研发阶段用微生物挑战试验的形式，评估产品的防腐效能。

6.5.2 应在日常生产中进行微生物分析，确保成品的微生物学质量稳定合格。

6.6 对上市后产品安全性的监测

应追踪上市后产品的安全性，记录和归档产品在使用中出现的不良人体反应（包括正常使用和不当使用时的发生的不良反应，消费者投诉以及后续随访），并在下次的安全性评价中考虑这些信息。

7 口腔清洁护理产品安全性评价结果的报告

在完成原料或成品的安全性评价后，应以报告的形式阐述科学论证过程。

安全性评价报告还应包括评价人员的资质情况。

必要时，安全性评价报告可提出适宜的风险控制措施和建议，以供风险管理的决策者参考。

安全性评价报告中包括的信息，应符合附录A的要求。

附录 A

(规范性附录)

口腔清洁护理产品安全性评价报告应该包含的内容

A部分:

1. 产品的配方

应该包括成份及其含量，对于每一种成份，应该提供其化学名、INCI名、CAS. No、使用目的。对于香精成份，应提供其商品名、商品编号，以及供应商的名称。

2. 原料和成品的理化指标

2.1 原料和成品的理化指标。

2.2 成品在可预见的储存条件下的稳定性。

3. 微生物学质量

3.1 原料和成品的微生物学指标。

3.2 微生物挑战试验的结果。

4. 杂质以及包装材料信息

4.1 原料的纯度。

4.2 如果含有的杂质是GB 22115禁用的成份，须说明为什么它们在技术上是不可避免的。

4.3 说明包装材料的性质，尤其纯度和稳定性。

5. 正常、以及可合理预见的使用条件

在描述正常、以及可合理预见的使用条件时，应该主要针对产品标签上明示的警示语、注意事项等。

6. 成品和原料的暴露情况

6.1 成品的暴露面积。

6.2 成品的用量。

6.3 成品的使用频率。

6.4 正常、以及可合理预见的暴露途径。

6.5 目标人群，也应考虑潜在的可能暴露人群。

6.6 计算暴露量的时候还应该考虑其毒理学效应，如以单位皮肤面积的吸收计，还是以单位体重计。

除了主要的暴露途径以外，是否还有次要的暴露途径。

6.7 需要特别注意原料粒子直径对暴露的影响。

7. 成份的毒理学性质

7.1 应包括成品中成份所有的毒理学终点，尤其是局部毒性（如皮肤和眼刺激试验），皮肤的变态反应。

7.2 应该考察成份的系统毒性，并根据其未观察到有害作用的最高剂量NOAEL计算安全阈值MoS。如果不能计算的话，必须在评估报告中阐明科学原因。

7.3 应特别考虑下述因素对成份毒理学性质的影响：

7.3.1 粒子的直径；

7.3.2 成份的纯度及其组分；

7.3.3 成份之间的相互反应；

7.3.4 如果使用借读（read-across）资料，应有适当的科学依据支持，以及适当的调整。

7.3.5 必须明确所有数据的来源。

8. 不良反应和严重的不良反应

应报告不良反应和严重的不良反应的所有统计数据，以及其他相关类似产品的不良反应统计信息。

9. 产品的其他信息

其他有关信息，如人体试用数据、其他领域进行的经过验证的、有资料支持的风险性评估结论等。

B 部分 成品的安全性评价过程

1. 成品安全性评价的结论性综述。

2. 应列出标签上需要明示的警示语、注意事项及使用说明，包括法律、法规、强制性标准中，针对特别成份需要标注的内容。

3. 科学依据

3.1 针对B部分1, 2所给出的安全性评价结论和警示语、使用说明等内容，以A部分收集的数据为基础，给出详细的论证和推导过程，包括对具体MoS的讨论。

3.2 如果配方成份之间可能发生化学反应，应评估这种反应。

3.3 应评估成品稳定性对安全性的影响。

3.4 如在评价过程中对不同的毒理学数据有取舍，应阐明原因。

4. 安全评价人员的资质和签名

4.1 安全性评价人员的姓名和联系方式。

4.2 安全性评价人员的资质。

4.3 安全性评价人员的签名及日期。