

Best Practice Guidance Document 最佳实践指南

Skin Sensitization Assessment:
Using New Approach Methodologies for Substances
in Cosmetics and Personal Care Products

皮肤致敏性评估：
在化妆品和个人护理产品中应用新途径方法开展物
质评估(中文译版)

2025年 7 月



前言

国际化妆品安全合作组织（International Collaboration on Cosmetics Safety, ICCS）成立于 2023 年，基于全球性倡议，总部位于纽约，致力于推动在化妆品及其成分的人体健康与环境安全评估中采用非动物试验方法。

ICCS 汇聚了来自化妆品制造商和原料供应商、行业与科研协会以及动物保护组织的科学家和专家，通过科学研究、能力建设和监管交流，推动全球范围内对非动物科学的认知、信任与认可。在近四十年非动物方法开发、评估和应用成果的基础上，ICCS 旨在通过推动其广泛采用和应用，加速向非动物安全科学的转型。

ICCS 发布《最佳实践指南》（ Best Practice Guidance, BPG ）文件，并通过 ICCS 官方网站免费向公众提供，访问网址如下：<https://www.iccs-cosmetics.org/education/best-practice-guidance/bpg-skin-sensitization-assessment-using-new-approach-methods>

如对《最佳实践指南》有任何疑问，请通过 info@iccs-cosmetics.org 与 ICCS 联系。

关于《最佳实践指南》

本文件由 ToxStrategies LLC 代表国际化妆品安全合作组织（International Collaboration on Cosmetics Safety, ICCS）编制，并在以下 ICCS 工作组的广泛审阅与专业意见基础上形成：

- ICCS 皮肤致敏性工作组
- ICCS 最佳实践指南工作组

版本

v1.2 (2026 年 4 月)¹

版本 1.1 中更新的内容

本版本的主要更新包括：

- 更新 ICCS 皮肤致敏性《最佳实践指南》（Best Practice Guidance, BPG）工作流程（图 3），以提高清晰度；
- 更新图 8；
- 对全文进行了少量编辑性修订。

版本 1.2 中更新的内容

- 技术更新：为确保 PDF 正确导出，已删除第 14 页和第 19 页中对图 3 的链接。

引用方式

请按该格式引用：“International Collaboration on Cosmetics Safety. (2026). Best Practice Guidance Document: Skin Sensitization Assessment Using New Approach Methodologies for Substances in Cosmetics and Personal Care Products. v1.2. <https://www.iccs-cosmetics.org/education/best-practice-guidance/bpg-skin-sensitization-assessment-using-new-approach-methods>”.

¹ 本中文译版完成时间: 2026 年 9 月

致谢 Acknowledgements

国际化妆品安全合作组织（ICCS）谨对中国香料香精化妆品工业协会（CAFFCI）在《ICCS 最佳实践指南（中文译版）》翻译、技术审阅、行业交流及推广应用过程中所作出的重要贡献和给予的宝贵支持表示诚挚感谢。

The International Collaboration on Cosmetics Safety (ICCS) would like to express its sincere appreciation to the **China Association of Fragrance Flavour and Cosmetic Industries (CAFFCI)** for its valuable contributions and support in the translation, technical review, industry engagement, dissemination, and promotion of the Chinese translated version of the ICCS Best Practice Guidance (BPG) Documents.

CAFFCI 组织行业专家对译稿进行了专业评议，并积极推动国际先进安全评估理念与最佳实践在中国的传播与交流。双方通过紧密合作，共同促进科学、准确且符合中国专业语境的中文译版内容形成，为推动非动物安全评估方法、加强国际技术交流及促进中国化妆品安全科学发展作出了积极贡献。

CAFFCI coordinated expert review of the translated document and actively facilitated the communication and adoption of international best practices and scientific approaches within the Chinese cosmetics community. Through close collaboration, ICCS and CAFFCI have worked together to develop a scientifically accurate and professionally relevant Chinese translation, supporting the advancement of animal-free safety assessment approaches, technical exchange, and cosmetic safety science in China.

ICCS 向为本文件科学与技术翻译工作作出贡献的人员致以诚挚感谢。杨军博士（中国）、李津博士（英国）、余昊阳（中国）及朱婷婷博士（中国）承担了本文件的翻译工作，邢泰然博士（中国）作为技术审阅专家，对译文提供了宝贵的专业意见和技术支持。

ICCS extends its sincere appreciation to those who contributed to the scientific and technical translation of the BPG for Skin Sensitization Assessment. **John Yang Ph.D., China, Jin Li Ph.D., United Kingdom, Haoyang Yu, China, Tingting Zhu Ph.D., China,** are acknowledged for their translation work and expert reviewer, **Ted Xing Ph.D., China,** for his critical input.

© 2026 International Collaboration on Cosmetics Safety (ICCS). All rights reserved.

中国香料香精化妆品工业协会（CAFFCI）是国际化妆品安全合作组织（ICCS）《ICCS 最佳实践指南（中文译版）》唯一授权中文翻译及发行的合作组织单位。The China Association of Fragrance Flavour and Cosmetic Industries (CAFFCI) is the sole authorized Chinese translation and distribution partner organization for the Chinese translated version of the International Collaboration on Cosmetics Safety (ICCS) Best Practice Guidance Documents.

执行摘要

本《最佳实践指南》（Best Practice Guidance, BPG）旨在介绍如何在化妆品和个人护理产品中，采用新途径方法（New Approach Methodologies, NAMs）对物质开展皮肤致敏性评估。本文件通过为安全评估人员提供一套结构化的工作流程，促进 NAMs 的应用与认可，其核心目标是在不开展新的动物试验的前提下，为危害评估和安全评估提供科学依据。

本指南阐述了基于 NAMs 进行皮肤致敏性评估的关键原则和主要步骤，重点包括问题界定、暴露评估、针对性测试以及在决策情境中应用新数据。文件强调了记录和透明性的重要性，并就报告决策过程、输入变量和假设条件提供了指导。同时，提出了用于危害评估和/或安全评估的整体工作流程，涵盖问题界定、物质表征、数据收集与数据评估环节。

各工作流程步骤的目标如下所示。有关每一步骤的更多详细信息，请安全评估员参阅本摘要后正文中对应章节的具体说明。

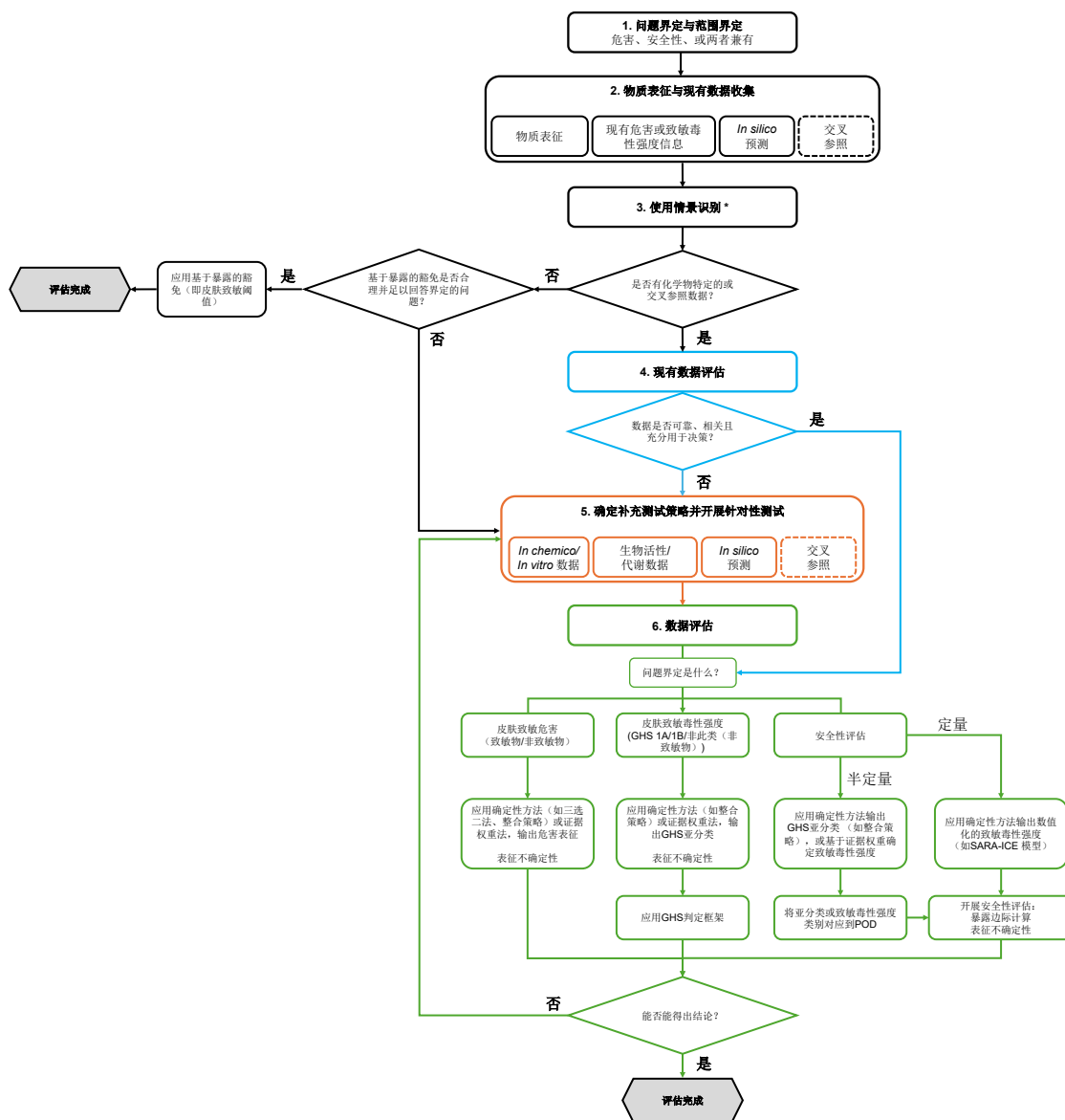
- | | |
|------------------------------|---|
| 步骤 1：问题界定与范围界定 | 明确评估范围，并提出需验证的评估假设。 |
| 步骤 2：物质表征与现有数据收集 | 收集用于支持皮肤致敏性评估的相关数据，包括物质的理化性质、已有的危害和毒性强度数据、 <i>in silico</i> 预测数据（如代谢物），以及潜在的类似物质信息。 |
| 步骤 3：使用情景识别 | 界定物质的暴露情景，并估算消费者对该物质的定量暴露水平。在适当情况下，根据该信息评估是否可采用基于暴露的豁免方法来评估皮肤致敏潜力。 |
| 步骤 4：现有数据评估 | 从可靠性、相关性和充分性等方面对现有数据进行评估，建议使用数据表格对目标物质的已有信息进行系统整理。 |
| 步骤 5：确定补充测试策略并开展针对性测试 | 识别现有数据中的缺口，并结合评估范围和假设，确定并开展用于填补数据缺口的测试方法，以支持皮肤致敏性评估。 |

步骤 6：数据评估	基于既定的问题界定（即危害评估、毒性强度评估或安全评估），识别并应用最合适的评估方法。
不确定性表征	识别安全评估中潜在的不确定性来源，并评估这些不确定性对结论可信度的综合影响。

本指南主要面向具备传统动物试验经验、但对 NAMs 经验相对有限的安全评估人员。假定读者已具备皮肤致敏性评估和化妆品安全评估的基础知识，并遵循下一代风险评估（Next Generation Risk Assessment, NGRA）的基本原则。本指南通过文献回顾和专家参与的迭代过程制定，基于当前最佳实践，并将随着科学进展适时更新。

本文件提供了皮肤致敏性的背景信息，包括其生物学机制、传统动物试验方法、人类临床研究以及 NAMs 的相关内容。其系统介绍了皮肤致敏性的有害结局路径（Adverse Outcome Pathway, AOP），并描述了经济合作与发展组织（Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD）认可的多种 *in chemico*、*in vitro* 方法及 *in silico* 模型，包括整合测试与评估方法（Integrated Approaches to Testing and Assessment, IATAs）和确定性方法（Defined Approaches, DAs）。

通过遵循本《最佳实践指南》中所提出的方法，安全评估人员可以有信心地对化妆品和个人护理产品中所用物质开展皮肤致敏性评估，并在需要时识别参考资源并获取进一步的细节信息。



基于 NGRA 的皮肤致敏性评估流程概述

在需要时，安全评估人员可在该流程的各个阶段之间进行迭代。

注释：* 若评估仅聚焦于危害评估，则应跳过该步骤；^ 有关危害评估和安全评估的更多信息见第 2.9 节；EBW = 基于暴露的豁免（Exposure-Based Waiving）；PF = 问题界定（Problem Formulation）；DA = 确定性方法（Defined Approach）；2of3 = 三选二策略（2 out of 3 Strategy）；SARA-ICE = 基于综合化学物安全环境平台的皮肤致敏风险评估模型（Skin Allergy Risk Assessment – Integrated Chemical Environment Model）；MoE = 暴露边际（Margin of Exposure）；ITS = 整合测试策略（Integrated Testing Strategy）；GHS = 全球统一化学品分类和标签制度（Globally Harmonized System）；PoD = 起始点（Point of Departure）。

内容

前言	i
关于《最佳实践指南》	ii
致谢 Acknowledgements	iii
执行摘要	iv
缩略语表	x
1 引言	1
1.1 目的与范围	1
1.2 目标读者	2
1.3 下一代风险评估（NGRA）原则概述.....	3
1.4 文件制定方法	3
1.5 与其他皮肤致敏性相关指南文件的比较	5
1.6 文件概述	5
2 皮肤致敏性评估	6
2.1 背景	6
2.1.1 皮肤致敏性的生物学机制及有害结局路径.....	7
2.1.2 动物测试.....	8
2.1.3 人体临床研究.....	9
2.1.4 用于皮肤致敏性评估的 NAMs.....	9
2.2 报告	11
2.3 工作流程概述	12
2.4 步骤 1：问题界定与范围界定：明确决策情境.....	14
2.5 步骤 2：物质表征与现有数据收集	15
2.5.1 物质特性.....	15
2.5.2 现有数据收集.....	17
2.6 步骤 3. 使用情景识别	21
2.6.1 应用基于暴露的豁免（即皮肤致敏阈值）	25
2.7 步骤 4：现有数据评估	28

2.8 步骤 5：确定补充测试策略并开展针对性测试	32
2.8.1 确定补充测试策略	32
2.8.2 开展针对性测试	35
2.8.3 代谢数据	35
2.8.4 In chemico 和 in vitro 数据	36
2.9 步骤 6：数据评估	37
2.9.1 皮肤致敏性危害评估（致敏物 / 非致敏物）	37
2.9.2 皮肤致敏性毒性强度评估（GHS 1A / GHS 1B / 非此类）	40
2.9.3 采用起始点（PoD）开展安全性评估	42
2.10 整个皮肤致敏性 NGRA 的不确定性表征	49
3 结论	51
4 参考文献	52
附录 A In chemico 和 in vitro 皮肤致敏性评估方法及其适用域信息	63
附录 B 历史上采用的安全评估因子（Safety Assessment Factors, SAFs）	67

插图目录

图 1. 皮肤致敏性诱导阶段（左）与激发阶段（右）的示意图（引自 OECD，2014）	6
图 2. 皮肤致敏性 AOP 及其相关 KEs 的流程示意图（改编自 OECD，2014）	8
图 3. 基于 NGRA 的皮肤致敏性评估流程概述	13
图 4. 问题界定与范围界定的关键考量因素	14
图 5. 物质表征及现有信息识别流程概述（虚线表示在该评估阶段是否开展交叉参照可根据具体情况逐案决定）	15
图 6. 使用情景识别及基于暴露的豁免评估流程示意图	27
图 7. 基于 OECD（2019）的证据整合工作流程	29
图 8. 与皮肤致敏性 AOP 对应的 in chemico、in vitro 及 in silico 方法与模型，用于辅助确定补充测试策略（改编自 Kleinstreuer，2021；Strickland 等，2019）	32

图 9. 用于危害分类的三选二（2o3）确定性方法（DA）的数据解释程序 （DIP）（改编自 OECD，2025）	38
--	----

表格目录

表格 1. 《最佳实践指南》文件制定过程中审阅的关键文件.....	4
表格 2. <i>In Chemico</i> 和 <i>In Vitro</i> 皮肤致敏性评估方法.....	10
表格 3. 用于识别和描述目标物质的数据汇总.....	15
表格 4. 用于支持消费者暴露水平（CEL）推导所需收集的数据	21
表格 5. 基于已发表文献的示例性 DST 汇总	26
表格 6. 目标物质现有数据整理的数据表示例*.....	30
表格 7. 基于 <i>in chemico</i> 、 <i>in vitro</i> 和 <i>in silico</i> 工具（及现有 <i>in vivo</i> 数据）的 皮肤致敏性 DA.....	34
表格 8. 各试验方法中体现皮肤致敏的判定结果概述.....	39
表格 9. ITS 中各试验结果对应的评分（依据 OECD GL 497，2025）	41
表格 10. 与皮肤致敏性毒性强度相关的建议剂量范围（Na 等，2022）	43
表格 11. 基于传统 NESIL 的风险评估与基于 SARA ICE 推导的 PoD _{NAM} 在可 接受 MoE 方面的并列比较.....	48

缩略语表

ACD: Allergic Contact Dermatitis: 过敏性接触性皮炎

ADRA: Amino Acid Derivative Reactivity Assay: 氨基酸衍生物反应性试验

AEL: Acceptable Exposure Level: 可接受暴露水平

AOP: Adverse Outcome Pathway: 有害结局路径

BPG: Best Practice Guidance: 最佳实践指南

CASRN: Chemical Abstracts Service Registry Numbers: 化学文摘社登记号

CEL: Consumer Exposure Level: 消费者暴露水平

CIR: Cosmetics Ingredient Review: 美国化妆品原料评估小组

DA: Defined Approach: 确定性方法

DIP: Data Interpretation Procedure: 数据解释程序

DST: Dermal Sensitization Threshold: 皮肤致敏阈值

EBW: Exposure-Based Waiving: 基于暴露的豁免

ECETOC: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals: 欧洲生态毒理与毒理学中心

EINECS: European Inventory of Existing Chemical Substances: 欧洲现有商业化学品目录

EPA: United States Environmental Protection Agency: 美国环境保护署

FDA: United States Food and Drug Administration: 美国食品药品监督管理局

GHS: Globally Harmonized System: 全球统一化学品分类和标签制度

GL: Guideline: 指南

GPMT: Guinea Pig Maximization Test: 豚鼠最大化试验

HRIPT: Human Repeat Insult Patch Test: 人体重复激发斑贴试验

HMT: Human Maximization Test: 人体最大化试验

HPPT: Human Predictive Patch Test: 人体预测性斑贴试验

ICCS: International Collaboration on Cosmetics Safety: 国际化妆品安全合作组织

IATA: Integrated Approaches to Testing and Assessment: 整合测试与评估方法

INCI: International Nomenclature of Cosmetic Ingredients: 国际化妆品原料命名

ICCR: International Cooperation on Cosmetics Regulation: 国际化妆品监管合作组织

ITS: Integrated Testing Strategy: 整合测试策略

KE: Key Event: 关键事件

KERS: Key Event Relationships: 关键事件关系

LLNA: Local Lymph Node Assay: 局部淋巴结试验

MIE: Molecular Initiating Event: 分子起始事件

MoE: Margin of Exposure: 暴露边际

MoS: Margin of Safety: 安全边际值

NAMs: New Approach Methodologies: 新途径方法

NESIL: No Expected Sensitization Induction Level: 预期无诱导致敏剂量

NGRA: Next Generation Risk Assessment: 下一代风险评估

NICEATM: National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods: 美国国家毒理学计划跨机构替代方法评估中心

OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development: 经济合作与发展组织

PF: Problem Formulation: 问题界定

PoD: Point of Departure: 起始点

RIFM: Research Institute for Fragrance Materials: 国际日用香料研究所 (RIFM)

SAF: Sensitization Assessment Factors: 致敏性评估因子

SARA-ICE: Skin Allergy Risk Assessment – Integrated Chemical Environment: 基于综合化学物安全环境平台的皮肤致敏风险评估模型

SCCS: Scientific Committee on Consumer Safety: 消费者安全科学委员会 (EU SCCS)

TG: Test Guideline: 测试指南

UN: United Nations: 联合国

WHO: World Health Organization: 世界卫生组织

WNT: OECD Working Group of the National Coordinators for the Test Guidelines Programme: OECD 测试指南计划国家协调员工作组

WoE: Weight of Evidence: 证据权重法

WPHA: OECD Working Party on Hazard Assessment: OECD 危害评估工作组

1 引言

1.1 目的与范围

本《最佳实践指南》（Best Practice Guidance, BPG）旨在阐述如何采用新途径方法（New Approach Methodologies, NAMs）开展皮肤致敏性评估，以支持危害评估和安全评估。国际化妆品安全合作组织（International Collaboration on Cosmetics Safety, ICCS）将 NAMs 定义为：在不开展新的动物试验的前提下，用于支持涵盖人体健康和环境（包括环境归趋）的毒物效应与暴露安全评估，而采用的任何非动物的方法、策略或其组合。本文件阐述了基于 NAMs 进行皮肤致敏性评估的关键原则和主要步骤。

本文件的目标在于通过提供一套安全评估人员可遵循的工作流程，提升 NAMs 在皮肤致敏性评估中的应用与认可度。围绕该工作流程，本指南提供了相应的技术指导，以协助识别关键数据缺口，并在无需开展额外动物试验的情况下，综合考虑现有数据（包括 *in vivo* 数据或其他数据）与 NAMs，用于支持科学决策。

本指南涵盖皮肤致敏性危害评估和/或安全评估过程中需重点考虑的关键方面²，主要包括问题界定、暴露评估、针对性测试、补充数据生成，以及在既定决策情境下（如定量安全评估或定性危害评估）对新数据的应用。同时，本文件对 NAMs 的结果解读与决策应用也提供了指导。

本指南旨在适用于对化妆品和个人护理产品中的物质进行皮肤致敏性诱导阶段的评估。本指南原则上以单一物质为评估对象，不涵盖配方层面的整体评估。然而，配方中的各个组成成分可分别开展皮肤致敏性评估，并将各证据线综合用于支持对配方整体致敏潜力的初步判断。本文件不提供有关聚合暴露或累积暴露安全评估的指导。

本文件阐述了如何在皮肤致敏性危害和/或安全评估中，将 NAMs 与其他信息来源如物质的理化性质、现有人体安全性数据以及既有 *in vivo* 数据相结合应用。该整体评估框架在本文中统称为皮肤致敏性的下一代风险评估（Next Generation Risk Assessment, NGRA）。在 NGRA 的不同阶段，也可采用基于传统数据或 NAM 数

² 基于 NAM 的皮肤致敏性评估工具，旨在评估皮肤致敏“诱导阶段”的风险（即某一物质引发免疫反应的风险），而非“激发阶段”（即在皮肤上观察到的临床反应）。这一设计具有明确的科学目的性，因为如果某一物质不能诱导免疫反应的发生，则随后的激发反应也不会发生。更多详细说明请参见第 2 节。

据的交叉参照（Read-across）评估，并将其作为潜在的支持性证据。本文对交叉参照评估的概念进行了介绍，但未就具体阶段以及如何开展交叉参照评估提供规范性操作指南。ICCS 正在制定针对交叉参照的《最佳实践指南》³。

各类单项 NAMs 的技术细节（例如具体试验方法的开展或模型运行）不属于本文件的讨论范围。当存在已获国际采纳的技术规范时，将在本指南中予以引用。此外，本文介绍了相关方法，包括：识别待评估物质现有数据的方法（即文献检索策略）、开展聚合或概率暴露评估的方法、类似物识别方法以及交叉参照评估方法。尽管上述方法的具体技术细节超出本文件范围，但在本指南中已适当引用并提供可深入指导的相关资源。

本文件中所提供的决策支持框架基于发布时的最佳实践，可获得的当前最新科学认知（截至 2025 年 7 月，并于 2026 年 2 月更新）。鉴于该领域科学进展迅速，本指南将根据需要适时更新。

最后，安全评估人员可将本文件用于支持法规目的的安全评估，但各监管机构的具体要求和考量不在本文件的范围之内。

1.2 目标读者

本指南面向全球使用，主要适用于具有传统动物试验皮肤致敏性评估经验（例如小鼠局部淋巴结试验〔murine Local Lymph Node Assay, LLNA〕、豚鼠最大化试验〔Guinea Pig Maximization Test, GPMT〕），但在评估和应用 NAMs 开展皮肤致敏性潜力评价方面经验相对有限的安全评估人员。本指南假定安全评估人员已具备皮肤致敏性评估及化妆品安全评估的基础知识。有关皮肤致敏性生物学机制的基础信息见第 2.1 节。关于化妆品安全评估（包括皮肤致敏性评估）的背景资料，建议读者参阅消费者安全科学委员会（Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS）发布的《安全评估指南》（Notes of Guidance, 2023 年版）⁴。

³ 截至 2026 年 2 月

⁴ 读者需要注意的是，SCCS《安全评估指南》（Notes of Guidance）对 NAMs 提供了论述，本文件引用该指南主要是作为理解开展安全评估时所采用的传统方法的参考资料。

1.3 下一代风险评估（NGRA）原则概述

本文件涵盖危害评估和安全评估两方面内容，并采用基于 NGRA 原则建立的安全评估方法。2017 年，在国际化妆品监管合作组织（International Cooperation on Cosmetics Regulation, ICCR）的主持下，由其召集的工作组提出并发布了九项 NGRA 原则（Dent 等，2018；ICCR，2017）。下述原则旨在不产生额外动物试验数据的情况下指导整合性安全评估的开展，其适用于皮肤致敏性这一特定终点的评估，同时亦适用于系统性安全评估。

1. 评估的总体目标是保障人体安全；
2. 评估以暴露为导向；
3. 评估以假设为驱动；
4. 评估旨在预防损害的发生；
5. 评估应基于对所有现有信息的恰当审查与评价；
6. 评估采用分层、迭代的方式开展；
7. 评估应采用稳健且相关的方法和策略；
8. 不确定性来源应予以表征并记录；
9. 评估方法的逻辑应清晰透明并予以明确阐述。

本文件后续章节及所提出的整体工作流程（见执行摘要或第 2.3 节）均以上述九项原则为基础。关于各项原则的详细说明，包括其与风险评估目标的关联、开展方式以及记录要求，详见 Dent 等人的发表（2018）。此外，对于皮肤致敏性评估中应用 NGRA 的其他背景资料也可以参考 Gilmour 等人的发表（2020；2023）。

1.4 文件制定方法

本《最佳实践指南》通过迭代式的制定过程形成，即包括对现有皮肤致敏性安全性及化妆品安全评估相关指南和最佳实践的系统性文献回顾，也包括来自在皮肤致敏性危害评估和安全评估领域同时具备传统动物模型和 NAMs 经验的专家所提供的专业意见。

文献回顾形成了一个关于皮肤致敏性评估的参考资料清单，涵盖有害结局路径（Adverse Outcome Pathways, AOPs）、确定性方法（Defined Approaches, DAs）、整合测试与评估方法（Integrated Approaches to Testing and Assessment, IATAs）、

评估框架、指南文件以及纳入NAMs的最佳实践。同时，也对通用评估方法学进行了系统梳理，包括系统综述方法的应用，以及多种风险与暴露评估方法（如定量暴露边际/安全边际方法等）。在文件制定过程中，系统审阅并参考了来自经济合作与发展组织（Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD）、欧洲生态毒理学与毒理学中心（European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, ECETOC）、美国环境保护署（U.S. Environmental Protection Agency, EPA）、国际日用香料研究所（Research Institute for Fragrance Materials, Inc., RIFM）、美国国家毒理学计划跨机构替代方法评估中心（NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Methods, NICEATM）以及 SCCS 的相关文件和参考资料。在文件编制过程中，还开展了补充性的文献回顾，以填补初始资料清单中识别出的信息空缺。本《最佳实践指南》制定过程中所重点参考的核心文献列于表 1。

表格 1. 《最佳实践指南》文件制定过程中审阅的关键文件

机构/作者	文件名称	年份
OECD	The adverse outcome pathway for skin sensitisation initiated by covalent binding to proteins.	2014
OECD	Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) Reporting for Defined Approaches for Skin Sensitisation	2016
Pare and Kitsou	Chapter 9 Methods for Literature Reviews.	2017
ICCR	Integrated strategies for safety assessments of cosmetic ingredients - Part I	2017
OECD	Guiding principles and key elements for establishing a weight of evidence for chemical assessment	2019
Api et al.	Updating exposure assessment for skin sensitization quantitative risk assessment for fragrance materials.	2020
Gilmour <i>et al.</i>	Development of a next generation risk assessment framework for the evaluation of skin sensitisation of cosmetic ingredients.	2020
OECD	Users' Handbook Supplement to the Guidance Document for Developing and Assessing AOPs	2022
Gilmour <i>et al.</i>	Applying a next generation risk assessment framework for skin sensitization to inconsistent new approach methodology information.	2023
SCCS	The SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation 12th Revision	2023
UN	Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) (10th Rev. Ed.).	2023
OECD	497: Defined Approaches for Skin Sensitization	2025
OECD	Test No. 442C: <i>In Chemico</i> Skin Sensitisation - Assays addressing the Adverse Outcome Pathway Key Event on Covalent Binding to Proteins	2024
OECD	Test No. 442D: <i>In Vitro</i> Skin Sensitisation - Assays Addressing the Adverse Outcome Pathway Key Event on Keratinocyte Activation	2024

机构/作者	文件名称	年份
OECD	Test No. 442E: <i>In Vitro</i> Skin Sensitisation - Assays Addressing the Key Event on Activation of Dendritic Cells on the Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation	2024

缩写: ICCR: International Cooperation on Cosmetics Regulation; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development; SCCS: Scientific Committee on Consumer Safety; UN: United Nations; WoE: weight of evidence.

本《最佳实践指南》将随着适用范围的扩大持续以迭代方式更新（例如纳入新开发的 NAMs 等）。NGRA、NAMs、聚合暴露与累积暴露，以及风险评估相关的课题均处于快速发展之中，未来更新中将对这些内容持续进行回顾并修订。

1.5 与其他皮肤致敏性相关指南文件的比较

如第 1.4 节所述，目前已存在涵盖皮肤致敏性主题的 IATAs（OECD，2016a）、DAs（OECD，2025）以及相关的主要科研文献（见框 1 中的定义）。本《最佳实践指南》有别于上述既有文件之处在于，其对这些资源中的信息进行了系统整合与梳理，形成了一个整体连贯的方法学与关键考量说明，从而为安全评估人员提供了一份关于开展皮肤致敏性 NGRA 的综合性最佳实践总结。

1.6 文件概述

本文件详细阐述了如何开展皮肤致敏性的危害评估和/或安全评估（以下统称为皮肤致敏性下一代风险评估，NGRA）。文件首先介绍了安全评估人员在实施皮肤致敏性 NGRA 时应具备的基础背景知识，随后重点讨论了评估过程中报告与透明性的重要性，并提出了一套系统化的工作流程。文件其余部分则按照该工作流程所列步骤（见第 2.3 节），对皮肤致敏性 NGRA 的开展进行了逐步说明。

框 1. 决策方法中相关术语定义

整合测试与评估方法（Integrated Approach to Testing and Assessment, IATA）：一种基于多种信息源的用于危害识别、危害表征和/或化学品安全评估的方法。IATA 对所有相关的现有证据进行整合与权重评估，并在需要时指导有针对性的新数据生成，以支持有关潜在危害和/或风险的监管决策（OECD，2016a；OECD，2020）。

数据解释程序（Data Interpretation Procedure, DIP）：一种基于规则的方法或数学模型，利用预先定义的一组信息来源，推导预测性结论或响应结果（OECD，2025）。

确定性方法（Defined Approach, DA）：一种采用固定的数据解释程序（DIP）的方法，将其应用于一组预先界定的数据或信息来源，在不依赖专家判断的情况下生成预测结果（OECD，2025）。

证据权重法（Weight of Evidence, WoE）：一种通过综合评估所有可获得数据（包括 *in vivo*、*in chemico*/*in vitro* 以及 *in silico* 数据），以判定化学物质毒性特征的方法。

2 皮肤致敏性评估

2.1 背景

皮肤致敏性是一种在反复经皮暴露于某种物质后，由免疫系统介导的IV型超敏反应，可引发过敏性接触性皮炎（Allergic Contact Dermatitis, ACD）。ACD 的典型临床表现包括瘙痒、红斑以及皮肤脱屑。皮肤致敏过程包括两个阶段：诱导阶段（induction）和激发阶段（elicitation）。在诱导阶段，过敏原（即半抗原，haptens）穿透皮肤，与皮肤蛋白结合形成稳定的半抗原-蛋白复合物，并由此启动免疫反应级联过程，最终导致产生针对特定蛋白的记忆性 T 细胞。在随后再次暴露于相同过敏原时，可能进入激发阶段，此时可观察到免疫反应的发生（例如炎性细胞因子的释放）。炎性细胞迁移至皮肤局部，诱发局部炎症反应（如皮疹、水疱）（OECD, 2014; 图 1）。

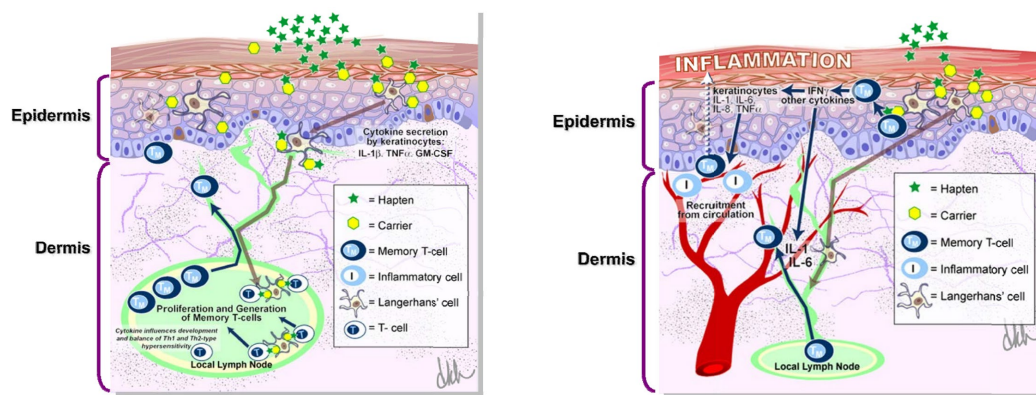


图 1. 皮肤致敏性诱导阶段（左）与激发阶段（右）的示意图（引自 OECD, 2014）

能够诱导皮肤致敏反应的过敏原，其本身未必具有致敏性，但可通过转化生成半抗原（hapten）而表现出致敏性。这类过敏原被称为前半抗原（pre-haptens）或原半抗原（pro-haptens）。前半抗原是指通过非生物转化过程而被活化的物质，即在皮肤之外发生激活（例如在空气中发生氧化反应）；而原半抗原则是在皮肤内经生物转化而被活化的物质（Casati 等，2016）。

皮肤致敏性的 NGRA 聚焦于致敏反应的诱导阶段，旨在确保消费者暴露于具有致敏潜力物质的水平显著低于可诱导皮肤致敏反应的剂量。为实现这一目标，需要同时掌握该物质的暴露量以及可造成致敏诱导的单位面积剂量的估算值。在综合考

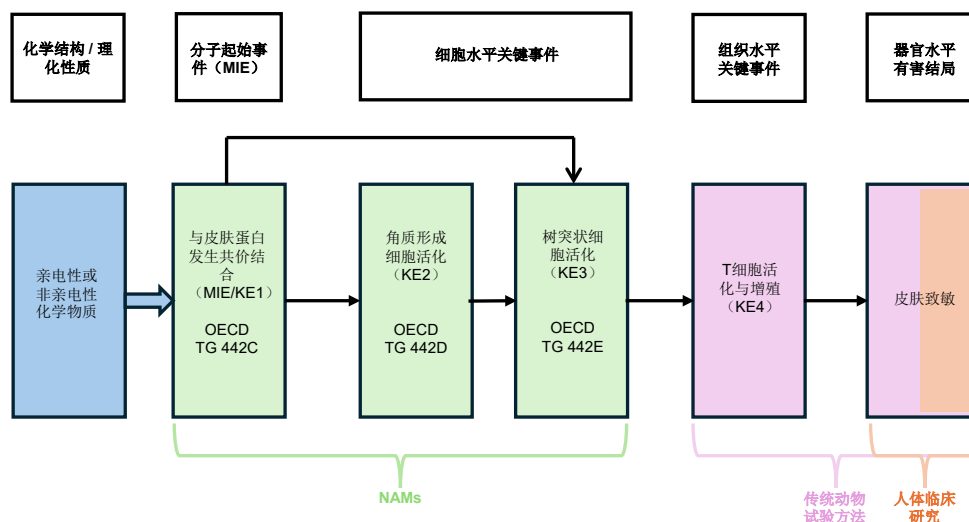
考虑相关不确定性的前提下，如果实际暴露水平低于皮肤致敏诱导阈值，则可认为皮肤致敏诱导的风险较低。

2.1.1 皮肤致敏性的生物学机制及有害结局路径

过去皮肤致敏潜力的评估主要依赖于动物试验（见第 2.1.2 节）或人体研究（见第 2.1.3 节）。这些试验旨在测量整体水平上的皮肤致敏反应，或评估 T 细胞的激活情况。然而，随着皮肤致敏性相关科学研究的不断发展，人们逐步明确了以共价结合为起始事件的皮肤致敏诱导阶段生物学通路，并据此建立了皮肤致敏性的 AOP。针对 AOP 中所包含的各个关键事件（Key Events, KEs），已开发出相应的 NAMs（见第 2.1.4 节）。这些 NAMs 能够特异性地测量试验物质诱导 AOP 中各 KEs 活性的能力。图 2 汇总展示了皮肤致敏性的 AOP，并标示了传统动物试验、人体研究以及 NAMs 分别覆盖 AOP 中哪些 KEs。通过聚焦于上游 KEs，NAMs 的发展使安全评估能够基于分子或细胞层面的信号，针对关键激活事件级联发生的潜在风险评估干预点开展评估，从而提高皮肤致敏性 NGRA 中防护水平推论的可信度。

框 2. 有害结局路径（Adverse Outcome Pathway, AOP）概念概述

有害结局路径（Adverse Outcome Pathways, AOPs）是一种用于组织科学数据和知识的框架，用以将分子水平的扰动与有害结局（Adverse Outcome, AO）联系起来—在本例中即皮肤致敏性（SAAOP, 2025；OECD, 2022）。AOP 由一系列关键事件（Key Events, KEs）构成，通常表现为从初始扰动开始的一系列生物学和细胞学事件序列。该初始扰动被称为分子起始事件（Molecular Initiating Event, MIE），亦称为 KE1。关键事件关系（Key Event Relationships, KERs）用于界定各个 KE 之间的关联，并表征上游与下游关键事件之间的因果关系及其预测关系。AOP 框架本身为关键事件关系（KERs）的评估提供了一种系统化结构（SAAOP, 2025；OECD, 2022a）。



缩略语：MIE：分子起始事件；KE：关键事件

图 2. 皮肤致敏性 AOP 及其相关 KEs 的流程示意图（改编自 OECD，2014）

注：该图片基于 OECD 原始图改编而成。该改编版本中所表达的观点及所采用的论证不代表 OECD 或其成员国的官方观点和立场。

2.1.2 动物测试

传统上，用于评估皮肤致敏潜力的 *in vivo* 方法主要包括 Buehler 试验、GPMT 以及 LLNA。这些试验旨在整体水平（Buehler 试验和 GPMT）或器官水平（LLNA）上，提供有关皮肤致敏诱导阶段的数据。Buehler 试验和 GPMT 可提供关于物质皮肤致敏潜力的定性信息。更多信息可参见 OECD TG 406（OECD，2022b）。

LLNA 同样用于评估皮肤致敏的诱导阶段，但其机制是通过测量活化 T 细胞淋巴细胞的增殖情况来实现的。有关该方法的更多信息可参见 OECD TG 442A、442B 或 429（OECD，2010a；2010b；2024d）。

尽管 GPMT 和 Buehler 试验所得数据主要提供皮肤致敏潜力的定性评估（即危害性数据），但已经发展出可将这些研究结果用于安全性评估的方法。具体而言，ECETOC（2003）以及其他研究（例如 Api 等，2017）已将上述试验得到的定性危害分类结果映射为近似的“预期无诱导致敏剂量”（No Expected Sensitization Induction Level, NESIL）⁵，从而用于定量风险评估中（参见 Api 等，2020）。

⁵ NESIL 类似于用于系统性终点的 PoD。国际日用香料研究所（RIFM）在 NESIL 推导过程中所采用的具体步骤，已在 Lee 等（2022）中进行了阐述。

与 Buehler 试验和 GPMT 相比, LLNA 可提供可用于剂量-反应关系分析的定量数据。具体而言, 可通过刺激指数 (Stimulation Index, SI) 推导 EC3 值, EC3 定义为: 相对于溶剂对照, 引起淋巴结细胞增殖增加至三倍所需的物质质量 (ECETOC, 2003)。EC3 的单位既可表示为试验物质所需的百分浓度, 也可表示为单位皮肤面积剂量 (即 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。若直接以单位面积剂量表示, 该数值可作为 NESIL 使用; 若以百分浓度表示, 则可将该百分比的数值乘以 250, 转换为 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 单位。此换算基于标准 LLNA 实验方案, 即将 25 μL 的试验溶液分布于每只小鼠单耳面积为 1 cm^2 的皮肤表面 (Robinson, 2000)。经换算后的数值可被认为代表 NESIL。此外, 根据联合国《全球统一化学品分类和标签制度》(UN GHS), EC3 值亦可用于皮肤致敏性危害分类 (UN, 2023)。

2.1.3 人体临床研究

出于伦理原因, 不应将人体研究用于危害识别, 但可用于确认不存在皮肤致敏性。在人体中通过临床研究评估皮肤致敏性, 可采用多种方法, 例如人体重复激发斑贴试验 (Human Repeat Insult Patch Test, HRIPT)⁶、人体最大化试验 (Human Maximization Test, HMT) 以及诊断性斑贴试验。国际日用香料研究所 (RIFM) 所采用的 HRIPT 标准化试验方案已由 Politano 和 Api (2008) 进行详细介绍。总体而言, 该试验方案包括两个阶段: 诱导阶段 (induction) 和激发阶段 (challenge)。在诱导阶段, 将含有香料成分的斑贴敷于志愿者背部 24 小时, 随后给予 24 小时的休息期, 并重复贴敷, 以在三周内完成共九次给药。其后经两周休息期, 再进行一次单次斑贴, 并观察受试者反应。在上述试验中, 若观察到可疑反应或阳性反应, 通常被视为提示该物质具有皮肤致敏潜力 (Lee 等, 2022), 同时也表明预先确定的 NESIL 不足以对人体人群提供充分保护。HMT 与 HRIPT 在总体设计上相似, 但二者的主要区别在于: HMT (a) 评估的受试者人数较少; (b) 在试验前使用刺激性物质对皮肤进行预处理, 以增强皮肤渗透性。相比之下, 诊断性斑贴试验是在个体中开展, 用于确定已观察到的 ACD 的致病来源 (Strickland 等, 2023)。

此外, HRIPT 等人体研究亦可用于验证由动物试验或 *in vitro* 方法推导的 NESIL 是否足以避免在普通人群中诱导皮肤致敏反应 (Lee 等, 2022; Na 等, 2020)。

2.1.4 用于皮肤致敏性评估的 NAMs

如前所述, 随着皮肤致敏性相关科学研究的不断发展, 已形成获得国际认可的 AOP。因此, OECD 下属的危害评估工作组 (Working Party on Hazard

⁶ 根据国际日用香料研究所 (RIFM) 的描述“人体无诱导性确认” (Lee 等, 2022)。

Assessment, WPHA) 及测试指南项目国家协调员工作组 (Working Group of the National Coordinators for the Test Guidelines Programme, WNT) 共同认可并发布了皮肤致敏性的 AOP, 如图 2 所示。正是基于该 AOP, 才得以开发用于评估皮肤致敏性的各类 NAMs。这些 NAMs 旨在提供更具人体相关性的科学信息, 同时避免整体动物试验在伦理和科学层面所带来的问题。此外, NAMs 通常还具有试验周期较短的优势 (Doke 和 Dhawale, 2015)。

本《最佳实践指南》中所涉及的皮肤致敏性 NAMs 可大致分为三类 (EPA, 2024) :

- *In chemico*: 评估某一物质如何与试验体系底物之间 (在不使用动物或人体细胞的条件下) 发生相互作用或反应以产生效应;
- *In vitro*: 采用人体或动物来源的细胞开展试验;
- *In silico*: 基于计算机或计算模型的方法。

表 2 总结了目前经 OECD 认可、可用于皮肤致敏性评估的 *in chemico* 和 *in vitro* NAMs。鉴于 NAMs 技术仍在不断发展, 表 2 并未涵盖撰写时所有可用方法, 因为除 OECD 认可方法外, 尚存在大量其他试验方法。可开展文献检索并审阅已采纳的 OECD 测试指南 (TG), 以识别能够提供皮肤致敏性相关机制性数据的其他方法和/或模型。有关各 *in chemico* 和 *in vitro* 模型的进一步信息, 见第 2.8.2 节及附录 A。

表格 2. *In Chemico* 和 *In Vitro* 皮肤致敏性评估方法

试验方法 / OECD 测试指南	评估的 KEs (基于图 2 所示的 AOP)
<i>In chemico</i>	
Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA)/OECD TG 442C	MIE/KE1: covalent binding of substances to nucleophilic centers in proteins
Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA)/OECD TG 442C	MIE/KE1: covalent binding of substances to nucleophilic centers in proteins
Kinetic DPRA (kDPRA)/OECD TG 442C	MIE/KE1: covalent binding of substances to nucleophilic centers in proteins
<i>In vitro</i>	
KeratinoSens™/OECD TG 442D	KE2: changes in induction of Nrf2-mediated activation of antioxidant response element (measured by luciferase)
LuSens/OECD TG 442D	KE2: changes in induction of Nrf2-mediated activation of antioxidant response element (measured by luciferase)
EpiSensA/OECD TG 442D	KE2: changes in the expression of four marker genes associated with keratinocyte activation in a reconstructed human epidermis model

试验方法 / OECD 测试指南	评估的 KEs (基于图 2 所示的 AOP)
human cell line activation test (h-CLAT)/OECD TG 442E	KE3: activation of dendritic cells
U937 cell line activation test (U-SENS™)/OECD TG 442E	KE3: activation of dendritic cells
Interleukin-8 reporter gene assay (IL-8 Luc assay)/OECD TG 442E	KE3: activation of dendritic cells
Genomic Allergen Rapid Detection (GARD™) for assessment of skin sensitizers (GARD™skin)/OECD TG 442E	KE3: activation of dendritic cells

缩略语： KE (key event): 关键事件； MIE (molecular initiating event): 分子起始事件； OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development): 经济合作与发展组织

如表 2 所示，*in chemico* 或 *in vitro* 的 OECD 测试指南（TG）方法覆盖了皮肤致敏性 AOP 中的前三个 KEs（见图 2）。

除上述方法外，亦已开发出多种 *in silico* 模型用于评估皮肤致敏性这一终点（例如 OECD QSAR Toolbox; Derek Nexus; TIMES-SS; LeadScope Model Applier; StopTox; iSafeRat）。这些模型可提供多种预测输出，包括 LLNA 毒性强度预测、毒性强度分级以及反应性结构域的识别。预测结果的质量和可信度取决于多种参数，其中包括模型开发所使用数据的质量以及模型所覆盖的化学空间范围（Wilm 等，2018；Gilmour 等，2020；Selvestrel 等，2022）。有关可用模型及其相关不确定性的更多信息，见第 2.5.2.2 节。

尽管大多数试验方法或 *in silico* 模型的结果通常不被视为可直接替代动物数据来评估皮肤致敏潜力，但这些数据可用于 DA 或证据权重（Weight of Evidence, WoE）评估中，相关内容将在本文件后续章节中进一步阐述。

2.2 报告

在开展任何安全性评估，例如 NGRA，在整个评估过程中保持充分的记录和透明性至关重要，其中一项重要原因在于，这通常是多数监管体系中获得批准的必要条件。因此，评估报告应当：

- 包含足够的信息以确保研究结果具有可重复性
- 允许对所采用的方法和所得结果进行审慎的评估

对皮肤致敏性 DAs 以及在 IATA 中所使用的单项信息来源的规范报告要求，可参见 OECD 指南文件 255 和 256（OECD，2017a；2017b）。此外，OECD 亦发布了 IATA 案例研究所用的通用报告模板（OECD，2022c）。同时，任何专家判断均应尽可能作出清晰说明并给出充分论证，以确保研究结论具有坚实的科学依据。

尽管本《最佳实践指南》未提供具体的报告模板，但在文件中已明确指出，在整个评估过程中应对决策过程、输入变量以及所采用的假设进行系统记录。安全评估人员可参阅框 3，其中列出了 OECD 在 IATA 和 DA 应用情境下所推荐的报告模板及相关案例研究资源。

框 3. 与报告相关的模板和示例参考资料

- 对整合测试与评估方法（IATA）中对确定性方法报告的指南（OECD GD 255）：提供对测试与评估确定性方法报告，以及对单项信息来源报告的模板。
获取途径：<https://doi.org/10.1787/9789264274822-en>
- 对皮肤致敏性整合测试与评估方法（IATA）的确定性方法及单项信息来源报告的指南（OECD GD 256）：提供皮肤致敏性评估的案例研究，并通过实例演示报告模板的具体应用。
获取途径：<https://doi.org/10.1787/9789264279285-en>
- 整合测试与评估方法（IATA）案例研究的关键考量要素报告：测试与评估系列第 369 号文件（附录 6）。
获取途径：<https://www.oecd.org/en/topics/sub-issues/testing-of-chemicals/publications-on-testing-and-assessment-of-chemicals.html>.

2.3 工作流程概述

基于 NGRA 开展皮肤致敏性评估的建议工作流程如图 3 所示。该工作流程整合了 NGRA 的核心理念以及目前可用于皮肤致敏性危害评估或安全评估的相关方法学。该流程设计具有灵活性，可用于回答与皮肤致敏性相关的一系列关键问题，包括：

- 该物质是否具有潜在的皮肤致敏性：是或否？
- 该物质的致敏毒性强度如何（例如，其 GHS 分类）？

- 在既定使用情景下，用于安全评估的暴露边际是否充足？

本指南其余部分将围绕该工作流程，系统阐述用于皮肤致敏性危害评估和安全评估的各个具体步骤。

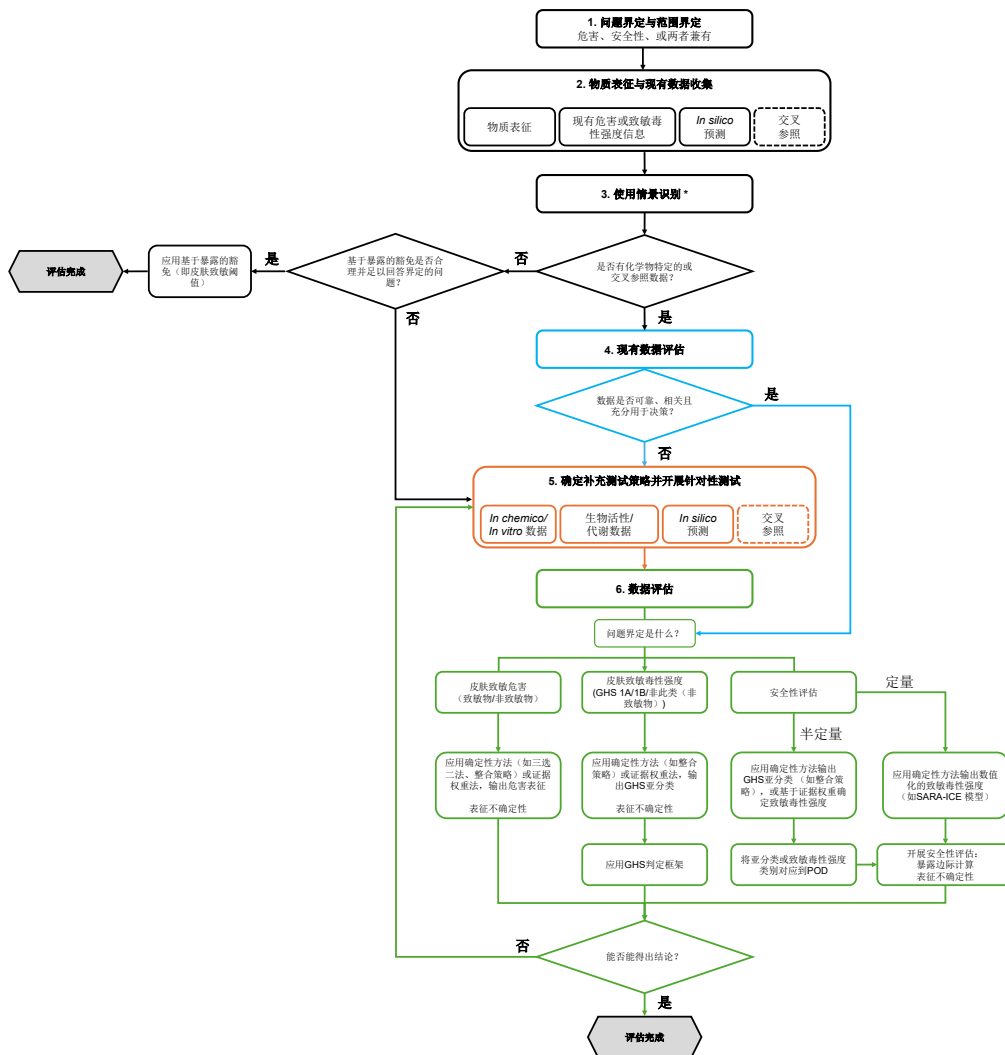


图 3. 基于 NGRA 的皮肤致敏性评估流程概述

注：在需要的情况下，安全评估人员可在该流程的各个阶段之间进行迭代。

* 若评估重点仅限于危害评估 (hazard evaluation)，则应跳过该步骤；^ 有关危害评估与安全性评估的更多详细说明，见第 2.9 节；EBW = 基于暴露的豁免 (Exposure-Based Waiving)；PF = 问题界定 (Problem Formulation)；DA = 确定性方法 (Defined Approach)；2of3 = 三选二策略 (2 out of 3 Strategy)；SARA-ICE = 基于综合化学物安全环境平台的皮肤致敏风险评估模型 (Skin Allergy Risk Assessment – Integrated Chemical Environment Model)；MoE = 暴露边际 (Margin of Exposure)；ITS = 整合测试策略 (Integrated Testing Strategy)；GHS = 全球统一化学品分类和标签制度 (Globally Harmonized System)；PoD = 起始点 (Point of Departure)

2.4 步骤 1：问题界定与范围界定：明确决策情境

任何化妆品 NGRA 的首要步骤均为问题界定与范围界定。在该步骤中，需要对评估的背景和情境进行明确界定并加以记录，同时明确评估目标。针对不同评估情景，范围界定的具体过程可能有所不同，并应由安全评估人员根据实际情况以迭代方式开展。该步骤的一般性考量因素见图 4。

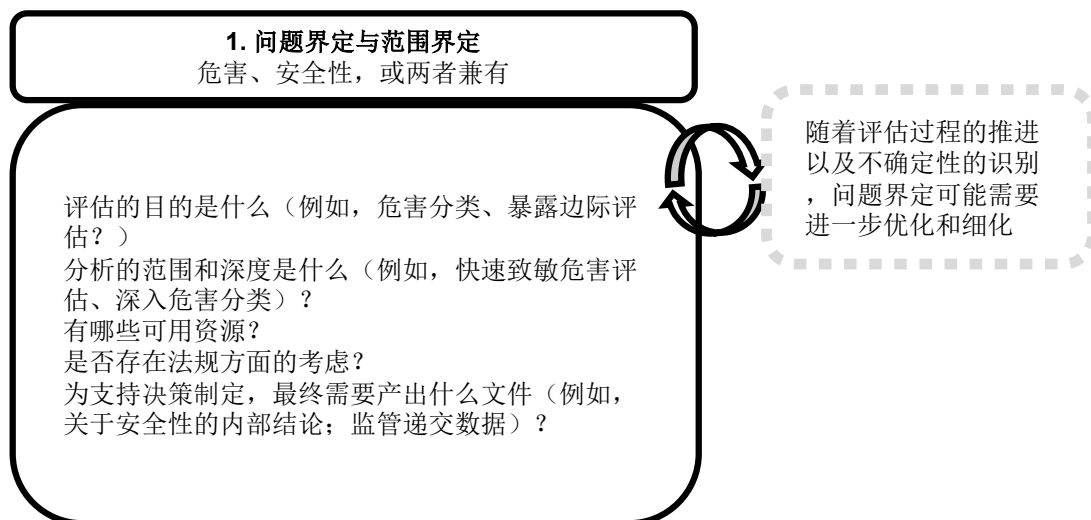


图 4. 问题界定与范围界定的关键考量因素

在确定评估范围时提供能够界定评估情境的信息至关重要。该步骤可包括以下内容：

- 说明开展该物质评估的原因。该说明的情境可涵盖多个层面，例如：研发部门识别出一种潜在的新物质并需要判断其是否具有进一步开发的价值；企业在产品全面上市前开展安全性评估；或全面用于监管用途。
- 明确促使开展评估的具体皮肤致敏性关注点（例如，与皮疹等皮肤反应相关的不良事件报告数量增加）。
- 说明利益相关方的兴趣点、问题或关注点。
- 考虑时间或资源方面的限制因素（例如需要开展快速评估）。

步骤 1 目标：提供明确的评估范围说明及待评估的假设陈述。

2.5 步骤 2：物质表征与现有数据收集

在完成评估范围界定之后，下一步是对目标物质进行表征，并收集该物质已有的相关危害数据。本步骤的总体流程见图 5，后文将对其进行进一步的详细阐述。

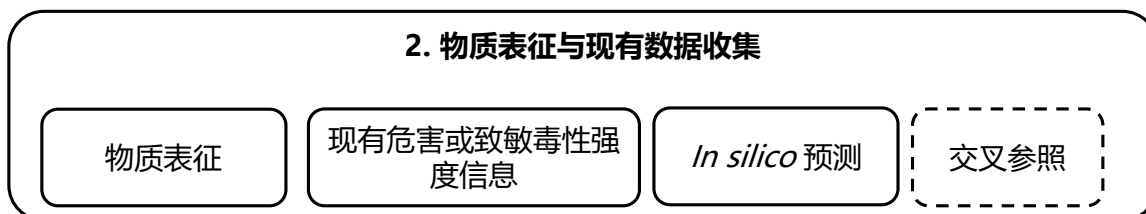


图 5. 物质表征及现有信息识别流程概述（虚线表示在该评估阶段是否开展交叉参照可根据具体情况逐案决定）

2.5.1 物质特性

对目标物质进行表征对于理解其安全性至关重要，因为物质的固有属性在其皮肤致敏潜力中起着关键作用。用于描述目标物质的基础数据矩阵见表 3，应对其中所列数据进行系统收集和记录。需要说明的是，表中所列数据要素不应被视为穷尽性的；凡被认为可能对致敏活性产生影响的理化性质，均应纳入考量并予以记录（例如 pH 值）。对理化性质的实验测定值，应同步记录相应的试验条件。采用计算模型预测时，也应同时记录模型平台名称及版本信息。

表格 3. 用于识别和描述目标物质的数据汇总

要素	说明*
通用名称	[该物质在文件中将使用的名称]
INCI名称	[国际化妆品原料命名名称]
别名/同义名称	[该物质最常用的别名或同义名称]
CAS登记号	[如存在多个化学文摘社登记号（CAS RN），应注明其区别。如欧洲现有商业化学品目录号（EINECS号）也具有重要意义，可增加相应字段。]
化学结构式	[填写分子结构式]
分子式	[填写物质的分子式]
分子量（或分子量分布，如适用）	[填写物质的分子量]
颗粒尺寸或粒径范围（如适用）	[如适用，说明颗粒尺寸；如为粒径范围，请填写包含最小值至最大值的完整粒径范围]

要素	说明*
纯度	[说明物质纯度]
已知杂质	[说明该物质中的已知杂质；如有浓度信息，应一并提供]
潜在杂质	[说明该物质可能存在的潜在杂质]
物理状态	[说明纯物质的物理状态（例如：固体）]
水溶解度	[说明该物质的预测或实验测定水溶解度]
分配系数	[说明两种不互溶溶剂之间的分配系数]
蒸气压	[说明该物质的预测或实验测定蒸气压]
与皮肤致敏性相关的其他理化性质	（例如：亲电子反应基团的存在、pH值；密度等）
非化妆品用途或暴露来源	[填写该物质已知的非化妆品用途或暴露来源] 例如：抗菌剂；溶剂；食品添加剂

与皮肤致敏潜力评估密切相关的物质理化性质主要包括那些能够反映皮肤暴露和皮肤渗透情况的参数，例如分配系数、蒸气压、水溶解度以及分子量（Strickland 等，2017）。上述数据可从多种信息来源中获取，包括：

- PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- ECHA CHEM 数据库: <https://chem.echa.europa.eu/>
- ChemSpider: <https://www.chemspider.com/>
- NIST Chemistry WebBook: <https://webbook.nist.gov/chemistry/>
- Merck 索引: <https://merckindex.rsc.org/>
- 化学品供应商产品目录（例如 Sigma Aldrich): <https://www.sigmaaldrich.com/>

在收集上述数据时，某些情况下应优先采用实验测定值而非计算预测值。同时，还应对实验数据的可靠性进行评估；对于不同来源得到的计算预测值，如存在差异，应进一步分析和判断。如图 2 所示，皮肤致敏反应的起始事件是物质与皮肤蛋白相互作用并形成共价键。共价键的形成既可能通过亲电反应，也可能通过非亲电反应实现。某些物质还可能经转化生成亲电体（即原半抗原，pro-hapten）。蛋白质中多种氨基酸具有可发生反应的结构特征（即亲核中心）。可能发生的反应机制包括：Michael 受体及 pro-Michael 型受体、亲核芳香取代反应（S_NAr）、双分子亲核取代反应（S_N2）、Schiff 碱、酰化剂，以及无明确亲电性或潜在亲电性特征（Aptula 等，2005）。因此，安全评估人员应记录物质结构中是否存在亲电性或潜在亲电性官能团。

2.5.2 现有数据收集

如图 3 所示，系统收集现有信息是形成完整评估框架的关键环节。如果现有数据已足以支持形成用于决策的充分 WoE⁷，则可能无需进一步生成新数据，或无需采用诸如基于暴露的豁免（*exposure-based waiving*）等非试验方法。现有数据也将为明确哪些数据最能支持决策过程提供方向。因此，在进入该评估阶段时，安全评估人员应对现有数据的评阅策略进行审慎思考，包括对文献数据、*in silico* 工具生成的信息，以及在适当情况下对类似物质数据（交叉参照）的综合考量。此外，该步骤并非评估流程中的一个孤立阶段，而是贯穿并支撑本指南中所述各个步骤的数据汇集与提炼过程。

从总体而言，物质表征及现有数据收集步骤的目标在于获取能够支持后续皮肤致敏性评估的关键信息。所收集的数据应包括物质的理化性质、已有的危害性和毒性强度数据、*in silico* 预测数据（例如代谢物相关预测）以及潜在的类似化学物质（类推物质）信息。

2.5.2.1 现有危害或毒性强度信息

针对待评估物质的现有危害性、毒性强度或安全性数据，应采用透明可追溯的流程进行系统收集。鉴于每项评估的具体情境可能存在差异，本节旨在提供一套通用的数据收集与评估方法，以高效支持物质表征、危害识别及安全性评估。对于不熟悉通行的文献回顾流程与步骤的评估人员，建议参阅 Pare 和 Kitsiou 的发表（2017）。

在开展针对原始文献的从头文献检索综述之前，应首先识别并审查已汇编的现有信息。该工作可通过回顾政府机构和科学咨询组织已发布的权威评估来完成，例如美国食品药品监督管理局（United States Food and Drug Administration, FDA）、EPA、SCCS、世界卫生组织（World Health Organization, WHO）以及美国化妆品原料评估小组（Cosmetics Ingredient Review, CIR）。若来自可信科学机构的既有数据汇编可供使用，评估人员应结合当前评估的具体背景，对这些信息进行审慎的评估，并判断是否有必要对评估范围进行调整。此外，还应明确既有评估结果将在当前评估中如何使用（或不使用）。基于上述分析，评估人员应进一步判断是否需

⁷ 本文件假定安全评估人员已了解开展传统皮肤致敏性安全评估所需的最低数据要求，因此本文不再对此作进一步说明。如在基于动物或人体数据开展皮肤致敏性安全评估时需要补充信息，建议读者参阅 SCCS《安全评估指南》（2023）。

要对最初的问题界定进行修订。在此过程中，可参考并思考若干引导性问题，其中包括但不限于：

- 在现有的 SCCS 或 CIR 评估中，是否已有关于该物质皮肤致敏潜力的评估？如有，其评估范围与当前评估相比如何？评估完成的年份？这些信息在当前评估中如何实际被采用？
- 在相关评估中，是否已确定 NESIL？是否存在可供参考的、按终点评估得出的危害性结论？
- 基于现有知识，如何使当前评估在效率和实操性方面进一步优化？
- 现有数据是否提示存在需在评估中予以考虑的特殊敏感人群（例如遗传易感人群、儿童）？
- 在已有评估结果中，是否识别出任何需要在当前评估中重点关注和专门应对的关键问题？

接下来应开展文献检索，以评估是否存在相关文献可用于弥补尚存数据缺口或应对在评估现有权威评估后提出的新问题。在对某一研究领域的文献进行系统性评估时，系统综述方法通常被视为金标准（Cochrane, 2023）。在实际操作中，评估人员需要在开展独立评估的需求，与文献数量及评估范围之间进行权衡。对既往评估结果的依赖程度应根据具体情况逐案确定，其范围可从完全不予依赖，到在很大程度上依赖既有评估等情况。

在制定检索策略时，应明确待评估物质的名称及其同义名、INCI 名称以及 CAS 登记号。文献检索应围绕问题界定阶段提出的关键问题，以及在审查权威评估后识别出的数据缺口开展。可纳入审查的数据类型包括 *in vivo* 动物实验数据（例如 LLNA、GPMT）、*in chemico* 和 *in vitro* 研究（见第 2.1 节）。如有可获得的人体暴露研究数据（例如 HRIPT、HMT）及包含皮肤致敏性的流行病学数据，也应一并予以评估。

安全评估人员应对整体文献检索策略进行系统记录，包括权威文件检索及原始文献检索。记录方式应确保充分的透明性和可重复性，因此，文档中应至少包括：所检索的数据库或网站、检索日期，以及每次检索所使用的具体检索词和/或筛选条件。对于文献引文数据库（例如 PubMed），还应记录所采用的检索语法以及检索获得的文献条目数量。此外，对于虽被审查但并非通过文献引文数据库检索获得的文献，也应予以如实记录。

数据收集与评估方法可在个案基础上与系统综述方法保持一致，具体取决于问题界定和评估范围。系统综述方法通常包括制定研究方案、对纳入研究进行审视评

价，并对整体证据体系及其结论的可信度进行正式评估（Wikoff 等，2020）。因此，本指南所描述的数据收集与评估方法在原则上与系统综述方法相一致，但并不构成一项正式的系统综述。

2.5.2.2 *In silico* 数据

除文献资料外，*in silico* 工具亦可作为数据收集过程的一部分，用于辅助评估物质的皮肤致敏性危害和毒性强度。鉴于 *in silico* 工具仍在持续发展，以下所列模型并非穷尽性清单，仅作为参考，部分代表性模型已在框 4 中列出。

框 4：用于皮肤致敏性危害与毒性强度评估的 *in silico* 平台与模型示例

危害评估

- Leadscope Model Profiler (<https://www.instem.com/solutions/discovery/leadscope-model-applier/>)
- Toxtree: Skin Sensitization Reactivity Domains (<https://toxtree.sourceforge.net/>)
- OECD QSAR Toolbox: Protein Binding Alerts for Skin sensitization by OASIS (<https://qsartoolbox.org/>)
- Derek Nexus Skin Sensitization (<https://www.lhasalimited.org/>)
- Danish QSAR Database (<https://qsar.food.dtu.dk/>)
- TIMES-SS (<https://oasis-lmc.org/products/software/times.aspx>)
- StopTox (<https://stoptox.mml.unc.edu/>)
- iSafeRat (<https://isaferat.kreatis.eu/>)

致敏毒性强度预测

- Leadscope Model Profiler (<https://www.instem.com/solutions/discovery/leadscope-model-applier/>)
- Derek Nexus: Skin Sensitization EC3 (<https://www.lhasalimited.org/>)
- SARA-ICE (<https://ntp.niehs.nih.gov/go/n465041>)

机制性作用终点

- OECD QSAR Toolbox (<https://qsartoolbox.org/>)
- Leadscope Model Applier (<https://www.instem.com/solutions/discovery/leadscope-model-applier/>)

选择合适的 *in silico* 模型取决于评估目的（例如用于危害识别，还是用于毒性强度评估或起始点〔Point of Departure, PoD〕预测）。在危害评估中（即判断是否为致敏物或非致敏物），可采用用于评估物质是否具有可与皮肤蛋白发生共价结合的结构特征，和/或能够给出皮肤致敏性二分类预测结果（致敏物/非致敏物）的模型。对于安全性评估而言，可选用能够提供毒性或起始点预测的模型（例如预测的 LLNA EC3 值）。此外，还存在一些用于评估与皮肤致敏性相关的特定机制性

终点（例如角质形成细胞激活）的模型，这类模型亦可作为皮肤致敏性评估的支持性证据。有关各类模型所涉及的具体机制性终点（如所评估的作用机制、对应的 KE 信息），详见第 2.8 节。关于如何识别合适模型以及解读预测结果的专家指导意见，详见 OECD QSAR 评估框架（OECD，2023a）。

正如 Gilmour 等（2020）所述，计算模型预测结果的质量和适用性与模型开发所依据训练集的规模、数据质量以及所覆盖的化学空间密切相关。这三方面因素共同界定了模型的适用域（applicability domain）。*In silico* 模型的适用域是指在（模型输入参数所界定的）化学空间范围内，该模型被认为具有科学有效性。用于界定化学空间的模型输入参数，通常包括结构特征和/或理化性质（Sahigara 等，2012）。当模型及其预测结果符合 OECD 验证原则和 QSAR 评估框架要求时，其预测结果原则上可被视为可接受。然而，在基于适用域评估 *in silico* 预测结果及其可信度时，仍应纳入专家判断。有关模型适用域评估以及其对预测结果可信度影响的更多信息，详见 OECD QSAR 评估框架（OECD，2023a）。

对于所有 *in silico* 评估，实现报告的透明可追溯性应保留完整的记录。应记录所使用的 *in silico* 平台、具体模型以及平台和模型的版本信息。任何对模型施加的限制或约束条件（例如未对物质的互变异构体进行评估）均应加以说明，并记录其设定理由。同时，应对所选用平台和模型的选择依据进行说明，以确保评估过程的透明性。最后，还应对预测结果的可信度评估进行记录，并作为结果输出的一部分保存。有关 *in silico* 评估记录要求的更多信息，亦可参见 OECD（2023b；2023c）。

2.5.2.3 交叉参照

科学界在所展示的工作流程中的不同阶段采用了交叉参照方法。交叉参照评估亦可用于支持那些数据有限或存在不一致的终点评估结果。是否采用此类评估方法，应基于问题界定阶段的需求，以及在第 2.4 和 2.5 节中所识别的现有证据基础加以判断。

对于所有交叉参照评估，均应清晰阐述类似物选择及其分组的科学依据。若分组基于特定结构特征，则应提供相应的理由及支持性证据（例如，是否存在可与皮肤蛋白形成共价键的结构特征）。基于结构相似性的类推论证还应包括所采用的相似性计算方法以及具体的相似性评分结果。此外，为确保评估过程的透明性，还应明确说明哪些物质被纳入或排除于类推分析范围，并给出相应理由。在开展交叉参照评估时，可参考 OECD 发布的化学品分组指南（OECD，2017c），以及 ICCS 正在制定的交叉参照最佳实践指南。此外，尚有多种其他资源可为交叉参照评估提供

支持（例如 Helman 等，2019；Patlewicz 等，2019；EFSA，2024），但对这些资源进行全面汇总已超出本文件的范围。

步骤 2 的目标：收集能够支持后续皮肤致敏性评估的目标物质相关数据。所收集的数据应包括物质的理化性质、已有的危害性和毒性强度数据、*in silico* 预测数据（例如结构警示、代谢物预测）以及潜在的类似化学物质（类推物质）信息。

2.6 步骤 3. 使用情景识别

识别使用情景和暴露量是针对任何终点开展物质安全性评估的初始步骤⁸。

对于皮肤致敏性评估而言，需要确定消费者暴露水平（Consumer Exposure Level, CEL），即物质在接触部位产生局部暴露的剂量。该剂量指标的单位为 μg/cm²。为准确确定 CEL，安全评估人员应收集表 4 中所列的数据。暴露评估可采用确定性（第一层级）或概率性方法（更高层级）开展。

表格 4. 用于支持消费者暴露水平（CEL）推导所需收集的数据

要素	说明
关注的产品类型	【填写需评估该物质的产品类型】 示例：身体乳、沐浴露
各产品中该物质的浓度	【填写该物质在各相关产品中的含量】 示例：所有产品中为 1%（需注明数据来源）
各产品的使用方式及施用部位	【填写产品的使用方式及是否为驻留型/淋洗型】 示例：作为身体乳涂抹于全身皮肤后，随后淋洗
使用人群（如适用，包括特定或敏感人群）	【填写是否涉及特定或敏感消费者人群的考虑】 示例：已知该物质或产品可能用于儿童或皮肤敏感人群

⁸ 本步骤不适用于危害评估。

此外，评估人员还应结合问题界定阶段的结论，考虑所设定的使用情景是否以单一产品为评估对象最为合适，或是否需要多个产品的暴露进行汇总评估。本节中所描述的是一种基于确定性的单一产品暴露评估方法。对于需要纳入概率性评估的、更为复杂的暴露评估情形，建议读者参阅框 5 中所列的相关参考资源。消费者安全科学委员会（SCCS，2023）发布的《安全评估指南》（Notes of Guidance）亦就聚合性暴露评估提供了见解。

框 5. 关于聚合性暴露与概率性暴露评估的进一步阅读建议

- ECETOC. 2016. Guidance for Effective Use of Human Exposure Data in Risk Assessment of Chemicals. Available online at: <https://www.ecetoc.org/publication/technical-report-no-126-guidance-for-effective-use-of-human-exposure-data-in-risk-assessment-of-chemicals/>
- EPA. 2021. Exposure Assessment Tools by Tiers and Types – Deterministic and Probabilistic Assessments. Available online at: <https://www.epa.gov/expobox/exposure-assessment-tools-tiers-and-types-deterministic-and-probabilistic-assessments>
- Delmaar CJE, et al. 2022. PACEMweb: A tool for aggregate consumer exposure assessment. <https://doi.org/10.1038/s41370-022-00509-7>.
- Dudzina T, et al. 2015. The probabilistic aggregate consumer exposure model (PACEM): Validation and comparison to a lower-tier assessment for the cyclic siloxane D5. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.03.006>
- Safford B, et al. 2015. Use of an aggregate exposure model to estimate consumer exposure to fragrance ingredients in personal care and cosmetic products. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.05.017>
- Safford B, et al. 2017. Application of the expanded Creme RIFM consumer exposure model to fragrance ingredients in cosmetic, personal care and air care products. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.021>

基于评估物质的拟定用途，可参考多种数据来源以协助识别既有的CEL，其中包括消费者安全科学委员会（SCCS，2023）发布的《安全评估指南》（Notes of Guidance）。此外，Ficheux 等（2019）对全球范围内化妆品的使用与消费数据（例如使用人群比例、使用频率、使用量等）进行了系统性综述。正如作者所指出“不同研究中获得的溶剂或配方效应以及使用频率相关结果，并未在该文献中直接汇总呈现；有兴趣了解具体研究的读者，可查阅原始研究中的相关结果”（Ficheux

等，2019，第 281 页）。该数据来源可用于识别相关研究，从而为 CEL 或其计算变量的调整提供支持。

若评估人员需要从头开始推导 CEL，该过程首先需明确 E_{dermal} ，即使用者经皮暴露的产品剂量。 E_{dermal} 的计算基于以下三个因素的乘积：化妆品中该物质的浓度（ C ）、产品的每日使用量（ q ），以及产品施用后留存在皮肤（或口腔）上的比例，即驻留因子（ f_{ret} ）。对于驻留型产品（如身体乳），驻留因子通常取 1；而对于冲洗型产品（如洗发水），驻留因子则小于 1。特定产品类型的典型驻留因子取值可在已发表的文献以及相关指南文件中查阅（SCCS，2023）。

关于 q ，如果没有现成可用的已发表数值，可将单次使用中产品的使用量与每日使用次数相乘，从而得到 q 。即：

$$q = AA \times f \quad (\text{公式 1})$$

其中：

- q （ $\mu\text{g/day}$ ）= 每日使用的化妆品产品总量
- AA （ μg ）= 单次典型使用的化妆品用量；如数据条件允许，建议采用该参数分布的第 90 百分位值⁹
- f （每天）= 成品化妆品的每日使用频率，基于文献中可获得的产品使用信息确定

基于 q 的数据，并结合产品类别的驻留因子，可按如下方式计算 $E_{product}$ ：

$$E_{product} = q \times f_{ret} \quad (\text{公式 2})$$

其中：

- $E_{product}$ （ $\mu\text{g/day}$ ）= 使用者每日经外暴露接触到的化妆品量
- q （ $\mu\text{g/day}$ ）= 每日使用的产品总量
- f_{ret} = 产品特异性的驻留因子（取值范围为 0.01–1）

⁹ 根据 SCCS 的实践，建议采用蒙特卡洛分布或其派生分布的第 90 百分位数。当未报告第 90 百分位数时，则采用第 95 百分位数。

为将 $E_{product}$ 转换为使用者对该物质的实际暴露量 ($E_{substance}$)，评估人员需将产品中该物质的浓度 (C) 与对应产品类别的 $E_{product}$ 相结合，以计算该物质的估算外暴露剂量 (E_{dermal})。在开展安全性评估时，为体现“最差情形”，上述计算中所采用的物质浓度应基于消费者可能暴露的最高拟使用浓度。

$$E_{dermal} = \left(\frac{C}{100} \right) \times E_{product} \quad (\text{公式 3})$$

其中：

- E_{dermal} ($\mu\text{g/day}$) = 皮肤每日所暴露的该物质的量
- C (%) = 化妆品中该物质的浓度
- $E_{product}$ ($\mu\text{g/day}$) = 使用者每日经外暴露接触到的化妆品产品量

对于皮肤致敏性评估，需要将以 $\mu\text{g/day}$ 表示的 E_{dermal} 数值按施用的皮肤面积进行归一化处理。具体而言，应将局部暴露剂量除以相应的皮肤表面积 (Skin Surface Area, SSA)，从而推导 CEL。下文中的公式 4 给出了 CEL 的计算方法：

$$CEL = \frac{E_{dermal}}{SSA} \quad (\text{公式 4})$$

其中：

- CEL ($\mu\text{g/cm}^2$) = 消费者暴露水平
- E_{dermal} ($\mu\text{g/day}$) = 皮肤每日暴露的该物质的量
- SSA (cm^2) = 预期暴露于该化妆品的皮肤表面积，该数值应基于文献中可获得的产品使用信息确定；如数据条件允许，应采用该参数分布的第 90 百分位值

用于推导 CEL 的所有输入参数，均应由安全评估人员予以完整记录。

2.6.1 应用基于暴露的豁免（即皮肤致敏阈值）

在安全性评估的这一阶段，如缺乏物质特异性信息，或作为 WoE 评估的一部分，评估人员应判断所估算的暴露水平是否适用于实施基于暴露的豁免¹⁰，这也是在开展 NGRA 中的标准做法（Berggren 等，2017）。所谓基于暴露的豁免，是指当估算的化学物质暴露水平被认为可以忽略，或低于预先设定的安全阈值时，可判定无需开展完整的定量安全性评估。对于皮肤致敏性而言，基于暴露的豁免是通过将估算的暴露水平与基于物质反应性潜力所设定的阈值进行比较来实现的，如图 6 所示。

皮肤致敏阈值（Dermal Sensitization Threshold, DST）方法最早由 Safford（2008）提出，其核心思想是可为某一物质确定一个经皮暴露水平，在该水平下不会产生显著的皮肤致敏诱导风险；DST 方法基于毒理学关注阈值（Threshold of Toxicological Concern, TTC）方法的基本原理。两种方法之间的一个根本差异在于，DST 的应用需要风险评估人员引入皮肤致敏性评估因子（Sensitization Assessment Factors, SAFs），以推导可接受暴露水平（Acceptable Exposure Level, AEL），并将其与 CEL 进行比较。常用的 SAF 取值汇总见附录 B。Safford 等（2011）在 DST 方法的基础上对其进行了扩展，将基础数据库从 167 种皮肤致敏物质扩展至 271 种，并进一步明确了该方法的化学适用域。近期，Chilton 等（2022）又通过纳入 1,100 余个数据点，并结合 *in silico* 系统对反应性结构域进行分类，对 DST 数值进行了更新。此外，Nishijo 等（2022）还对高毒性强度物质的阈值进行了估算。基于反应性结构域所提出的 DST 建议值列于表 5。

安全评估人员可参考 Nishijo 等（2022）近期发表的文献，其中以文字说明（亦见表 5 注释）并结合流程图的形式，系统阐述了将目标物质归类至上述不同类别的评估流程。对于物质反应性的判定，还可借助 *in silico* 工具予以支持，例如 ToxTree、Derek Nexus 或 OECD QSAR Toolbox。

¹⁰ 当皮肤致敏性评估仅针对危害识别目的时，无需开展基于暴露的豁免评估。

表格 5. 基于已发表文献的示例性 DST 汇总

文献	Dermal Sensitization Threshold Value ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 皮肤致敏阈值 (DST) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
	Non-Reactive Substances 非反应性物质	Reactive Substances ^a 反应性物质 ^a	High Potency Substances ^b 高致敏毒性强度物质 ^b
Chilton et al. 2022	710	73	1.0
Nishijo et al. 2020; 2022	900 ^c	64 ^c	1.5
Safford et al. 2011; 2015	900	64	Not provided

^a Nishijo 等（2022）将反应性物质定义为：“可通过 Michael 加成、Schiff 碱形成、双分子亲核取代反应（SN2）、亲核芳香取代反应（SNAr）或酰基转移等机制与皮肤蛋白发生共价结合的物质。此外，在某些特殊情况下，即使化学物质不符合上述五类反应性结构域，但若其具有亲电性（例如 SN1 亲电体），亦可被归类为反应性物质”（第 53 页）。

^b Nishijo 等（2022）将高致敏毒性强度物质定义为：“包括蛋白衍生化试剂、有机过氧化物以及结构复杂的化合物。其中，第三项规则‘复杂结构’旨在涵盖 [高致敏毒性强度] 化学物质，即未被进一步归入任何特定反应性结构域，但又无法被可靠判定为非反应性的物质，例如含有反应性不确定的非常规取代基，或具有多个取代基且其组合可能导致显著反应性的化合物”（第 53 页）。

^c 基于 Safford 等（2011；2015）所提供的数值。

若现有数据已可获得，且/或不适用于基于暴露的豁免评估，则安全评估人员应按照图 3 所示的工作流程继续开展后续评估。

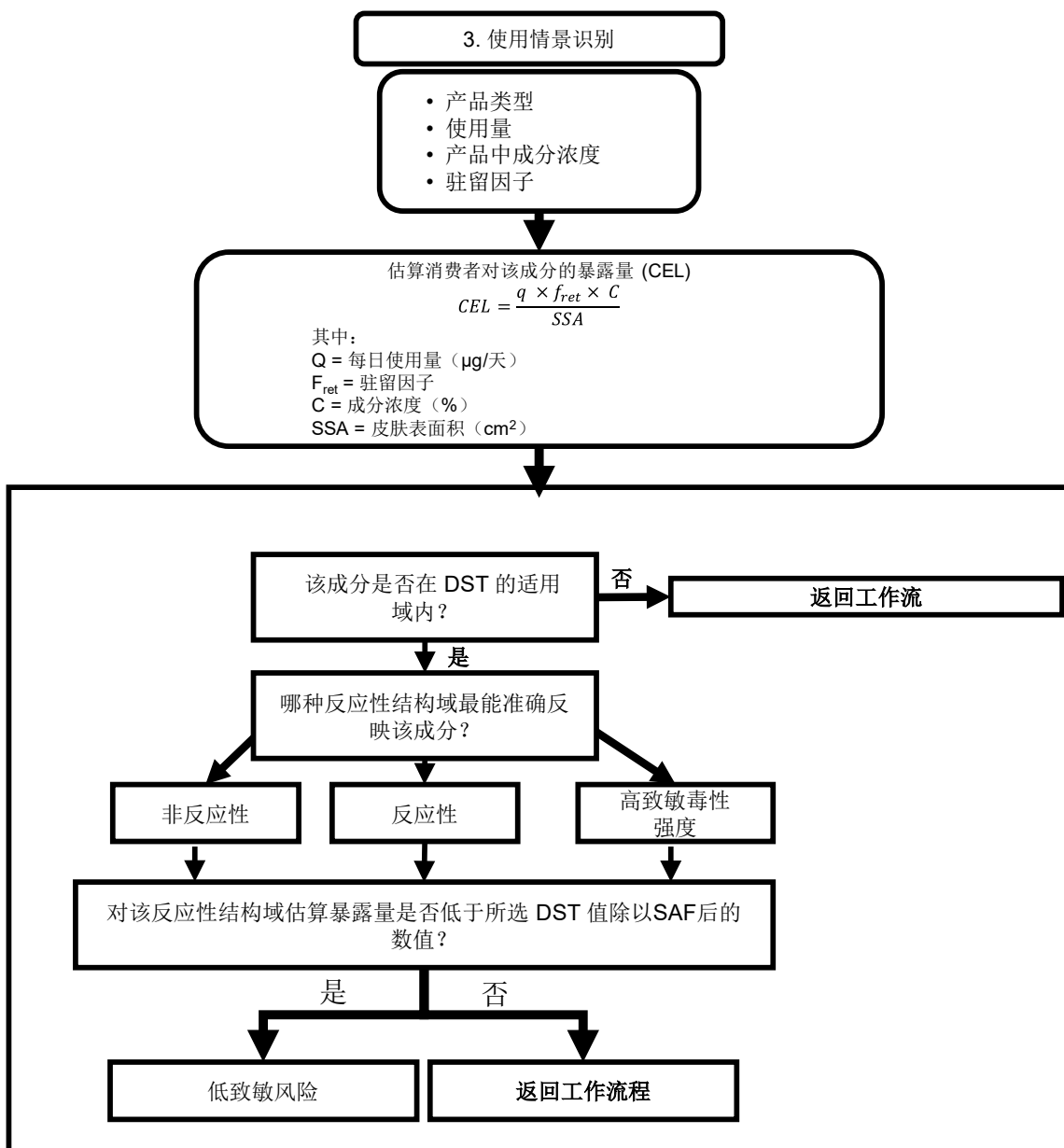


图 6. 使用情景识别及基于暴露的豁免评估流程示意图

注：DST = 皮肤致敏阈值（Dermal Sensitization Threshold）；SAF = 安全评估因子（Safety Assessment Factors）。

步骤 3 目标：界定该物质的使用情景，并估算消费者对该物质的定量暴露水平。基于此数据，在适当情况下，评估人员可进一步判断是否可采用基于暴露的豁免方法来评估其皮肤致敏潜力。

2.7 步骤 4：现有数据评估

在评估流程的这一阶段，评估人员必须评估现有数据是否能够为问题界定阶段所提出的问题提供充分的信息支持。该过程包括对所有可获得的历史数据（包括 *in vivo*、*in chemico* / *in vitro* 以及 *in silico* 数据）进行系统评估，以判断这些数据可能对该物质的致敏潜力得出何种结论，并评估现有信息是否足以支持危害或安全性决策。该过程同时也将为更高层级的细化工作以及是否需要生成新数据的决策提供依据。

鉴于每项评估均对应特定的用途与决策情境，难以制定一套具有固定性的评估工作流程。然而，OECD（2019）提出了在开展 WoE、IATA 或 DA 评估时可参考的指导原则（例如透明性、潜在偏倚的评估）以及关键要素（例如证据评价、证据加权、证据整合）。这些关键要素有助于判定用于回答评估中假设所用证据的强度。其中部分关键要素已以分步方式整合进图 7 所示流程，并在框 6 中进行了概述。

针对每一项关键要素，可采用多种方法。例如，在证据评价步骤中所涉及的数据可靠性与不确定性评估，可采用 Klimisch 评分或 OHAT NTP 偏倚风险评估工具（Klimisch 等，1997；NTP，2015）。上述评估结果将进一步用于 WoE（例如评估人员对某项研究的信心程度较高或较低）。所采用的具体方法以及选择各关键要素的依据均应予以记录并保存，以确保评估过程的透明性。

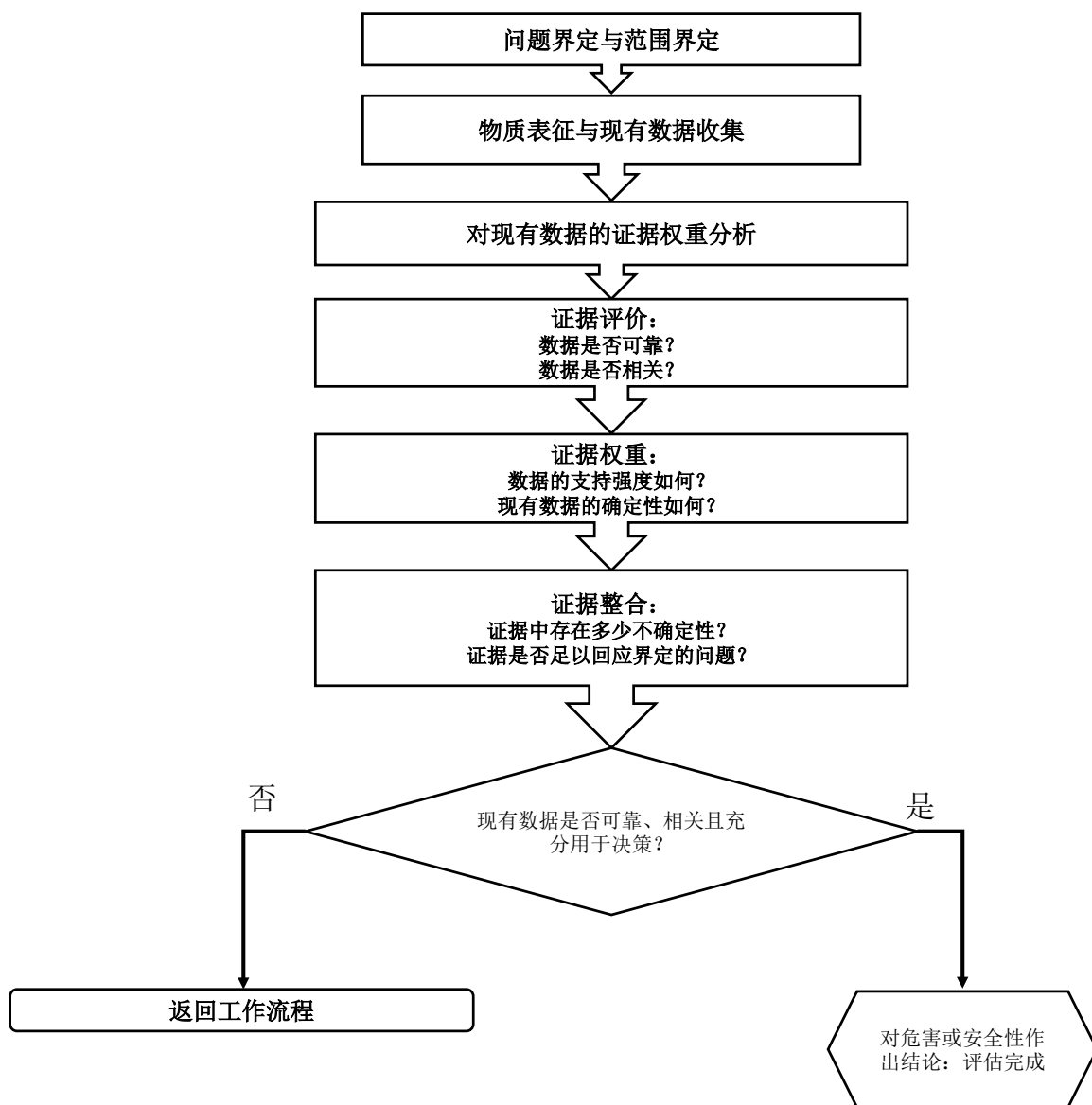
框 6 证据评价的考虑因素

可靠性（Reliability） - 评估研究报告或公开文献在方法学上的内在质量，优先考虑是否采用标准化方法，以及实验过程和结果的描述是否足够清晰、合理，从而支持研究发现的可信性与合理性。

相关性（Relevance） - 评估数据和/或试验方法在多大程度上适用于特定的危害识别或安全性评估目的。

充分性（Adequacy） - 评估现有数据在危害评估和/或安全性评估中的实用性与支撑能力。

不确定性（Uncertainty） - 指可获得知识中所有可能影响假设验证的局限性因素的综合影响。



注：EBW = 基于暴露的豁免（Exposure-Based Waiving）

图 7. 基于 OECD（2019）的证据整合工作流程

.注：该图片基于 OECD 原始图改编而成。该改编版本中所表达的观点及所采用的论证不代表 OECD 或其成员国的官方观点和立场。

数据表或数据矩阵可用于对现有数据进行系统整理，并为 WoE 评估提供支撑。当数据量充足时，该数据表可用于识别数据缺口，并明确现有数据对物质致敏性的指示信息。此外，数据表还可用于判断现有数据是否足以支持对第 2.4 节中提出假设的验证。

在以危害评估为重点的情形下，经汇总的数据应能够指示该物质是否为致敏物或非致敏物，或是否已具备开展危害分类所需的充分数据。此类评估既可基于动物试验数据，也可基于 *in chemico*、*in vitro* 和/或 *in silico* 数据的组合（有关可用于危害分类的 DAs，见表 7）。若现有数据已充分，则可在该阶段结束评估流程，并基于当前可获得的数据作出危害判定。

若需要开展安全性评估，则应进一步评估现有数据是否可用于从既有历史动物试验数据¹¹中确定 NESIL 或 PoD。如识别出足够的数据，则同样可结束评估流程，并利用相关数据推导 NESIL。

若在该阶段评估后认为现有数据不足以回答问题界定阶段所提出的关键问题，则评估人员应继续推进后续工作流程。工作流程的下一阶段将有助于明确用于弥补已识别数据缺口的证据生成策略，从而形成最终的安全性或危害性评估结论。

表格 6. 目标物质现有数据整理的数据表示例*

证据类型	KE 关键事件	数据可获得性	数据可靠性	结果	备注
Physico-chemical properties	NA				
Animal					
Buehler	AO				
GPMT	AO				
LLNA	AO				
Other	NA				
Human/Clinical					
HRIPT	AO				
HMT	AO				
Diagnostic Patch Testing	AO				
Other	NA				

¹¹ 欧盟指令 76/768/EEC 的第七次修订为在欧盟市场上市或销售的化妆品成分和成品逐步淘汰动物试验提供了监管框架（European Economic Community, 1992）。因此，用于风险评估的任何动物试验研究均应在 2013 年之前完成。

证据类型	KE 关键事件	数据可获得性	数据可靠性	结果	备注
<i>In Chemico</i>					
DPRA	MIE/KE1				
ADRA	MIE/KE1				
kDPRA	MIE/KE1				
Other	NA				
<i>In Vitro</i>					
KeratinSens™	KE2				
LuSens	KE2				
EpiSensA	KE2				
h-CLAT	KE3				
U-SENS™	KE3				
IL-8 Luc	KE3				
GARD™ _{skin}	KE3				
Metabolism	NA				
Other Assay	NA				
<i>In Silico</i>					
Tool name & version	NA				
Metabolism	NA				
Other	NA				
Analogue Data					
Read-across data**	NA				
是否具备得出危害/安全性结论的充分数据?					

缩写语：AO：有害结局（adverse outcome）；KE：关键事件（key event）；MIE：分子起始事件（molecular initiating event）；NA：不适用（not applicable）。

* 示例表中所列的证据类型以及方法或模型并非穷尽的。针对具体评估，所采用的模型和方法应根据实际情况逐案更新和调整。

** 无论是危害评估还是安全性评估，交叉参照数据均可用于提高基于现有数据所形成结论的可信度。如第 2.5.2.3 节所述，与目标物质在结构或生物学特性上相似化合物的实证数据可作为危害表征的支持性证据。这些交叉参照数据可纳入图 7 所示的证据评估步骤中加以应用。

步骤 4 目标：本步骤旨在从可靠性、相关性和充分性等方面对现有数据进行评估。建议采用数据表对目标物质的现有信息进行系统整理。

2.8 步骤 5：确定补充测试策略并开展针对性测试

在判定现有数据不足以支持决策的情况下，下一步应明确需要弥补哪些数据缺口，以及可用于填补这些缺口的试验方法或工具。

2.8.1 确定补充测试策略

该评估应在评估初期已界定的问题界定与评估范围框架下开展，并综合考虑目前已识别的可用数据。

开展该步骤的一种方法是，在 WoE 评估阶段所建立的数据矩阵（表 6）的基础上进一步扩展，并将现有数据与皮肤致敏性 AOP 进行对应。图 8 展示了目前可获得的非动物试验数据在皮肤致敏性 AOP 中与各 KEs 及分子起始事件（Molecular Initiating Event, MIE）的对应关系。通过该图示，安全评估人员可直观识别现有证据基础尚未覆盖的 AOP KEs。

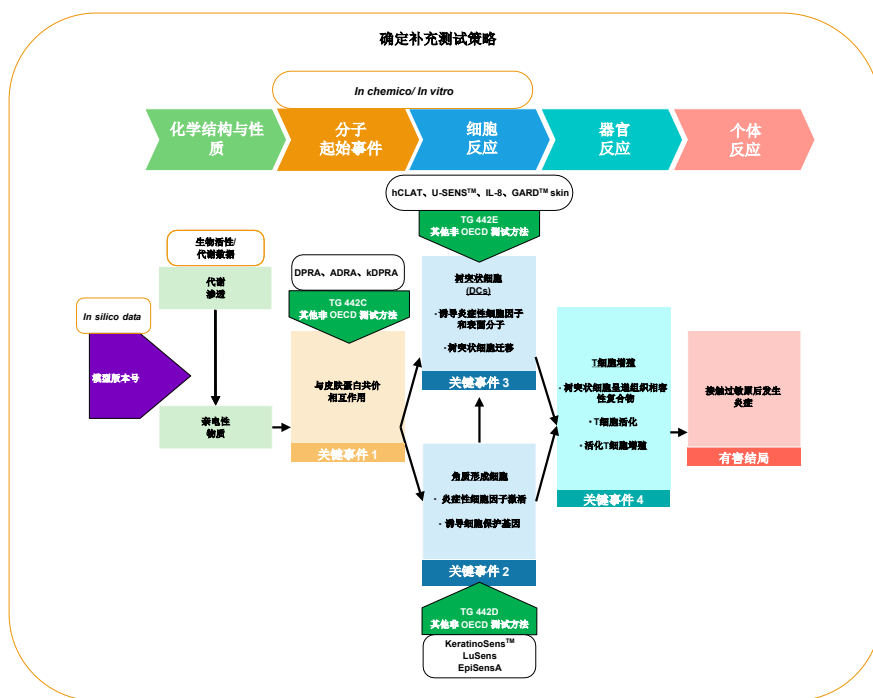


图 8. 与皮肤致敏性 AOP 对应的 *in chemico*、*in vitro* 及 *in silico* 方法与模型，用于辅助确定补充测试策略（改编自 Kleinstreuer, 2021; Strickland 等, 2019）

除明确需要弥补的数据缺口之外，还应综合考虑本次评估的目标范围（例如危害评估或安全性评估）。为帮助识别针对性测试需求，可参考以下引导性问题：

- 是否需要获得定性危害信息、危害分类结果，或定量的 PoD 信息？
- 是否有必要对皮肤中相关的代谢途径开展进一步研究，以获得更深入的机制性理解？
- 哪些 *in chemico* 和 *in vitro* 方法，或 *in silico* 工具，最有助于弥补已识别的数据缺口？

为尽量减少皮肤致敏性评估中对专家判断的依赖，OECD 测试指南 497（OECD GL 497，2025）描述了三种可用于评估皮肤致敏性的 DAs。其中，两种 DA “三选二方法”（2 out of 3, 2o3）和整合测试策略（Integrated Testing Strategy, ITS）分别基于经验证的 OECD 测试方法，用于危害识别和联合国 GHS 体系下的毒性强度表征。这两种 DAs 均采用 *in chemico* 与 *in vitro* 数据的组合来预测皮肤致敏性（以及 ITS DA 的 *in silico* 预测结果）。

第三种 DA 为基于综合化学物安全环境平台的皮肤致敏风险评估模型（Skin Allergy Risk Assessment – Integrated Chemical Environment, SARA-ICE）。综合化学物安全环境平台的皮肤致敏风险评估模型（SARA ICE）采用贝叶斯统计模型，基于 *in chemico*、*in vitro* 和/或现有 *in vivo* 数据推导定量 PoD。该模型用于估算在斑贴试验中引发皮肤致敏反应概率为 1% 时所对应的剂量。模型输入数据可来自以下信息来源的任意组合：DPRA、kDPRA、h-CLAT、KeratinoSens™、U-SENS™，以及既有的 LLNA 或人体预测性斑贴试验（Human Predictive Patch Test, HPPT）数据。

这些 DAs 明确了开展皮肤致敏性评估所需的信息要求，并按照 OECD GL 497（OECD，2025）的规定加以应用。三种 DA 的评估目标、输入和输出信息在表 7 中进行了概述。无论采用哪一种 DA，均应对所使用的数据输入、评估结果以及最终结论进行详尽记录，以确保评估过程和结论的透明性。

表格 7. 基于 *in chemico*、*in vitro* 和 *in silico* 工具（及现有 *in vivo* 数据）的皮肤致敏性 DA

确定性方法	所针对的问题界定	输入			
		KE1: ADRA or DPRA	KE2: KeratinoSens™, EpiSensA, or LuSens	KE3: GARD™skin, h- CLAT, IL-8 Luc, or U-SENS™	<i>In Silico</i> : Derek Nexus or OECD QSAR Toolbox
2o3	危害 (GHS 1 vs GHS NC)	X	X	X	-
ITS	危害 (GHS 1 vs GHS NC) 致敏毒性强度类别 (GHS 1A vs. GHS 1B)	X	-	X	X
确定性方法	所针对的问题界定	输入			
		KE1: DPRA and/or kDPRA	KE2: KeratinoSens™	KE3: h-CLAT and/or U-SENS™	KE4/AO: LLNA/HPPT°
SARA-ICE	起始点 (ED ₀₁ *)	X	X	X	X

° 仅限使用现有的 *in vivo* 数据。

* ED₀₁ 指采用人体预测性斑贴试验（Human Predictive Patch Test, HPPT）时，引发皮肤致敏反应发生概率为 1% 所对应的经皮剂量估计值。更多相关信息可参阅 OECD（2025）。

2.8.2 开展针对性测试

在明确所需数据并确定该物质皮肤致敏性危害评估或安全性评价的方法后，应实施针对性测试。针对性测试将聚焦于弥补现有数据矩阵中的数据缺口并降低不确定性，且应优先采用 NAMs。例如，可开展针对代谢途径的测试，以明确代谢活化是否会影响物质的致敏活性。此外，针对性测试亦可用于补充开展第 2.8 节所述 DAs 所需的输入数据。

本节按照皮肤致敏性 AOP 的结构，系统介绍了目前可获得并已被 OECD 接受各类 NAMs，覆盖从 MIE 至 KE3 的各个环节。除 OECD 测试指南方法外，尚存在其他非指南类试验方法，但本《最佳实践指南》中暂未对其进行详细阐述。针对器官或整体水平反应的试验通常属于 *in vivo* 模型，不在本文件的讨论范围之内。有关各类试验方法及其适用域的更多信息，见附录 A。在实施任何试验之前，安全评估人员应与负责开展研究的项目负责人就目标物质的特性、任何独特属性或潜在关注点进行充分沟通，以确认所设计的试验能够产生具有科学意义和评估价值的数据（OECD，2018）。此外，评估人员还应核实试验方法文件，对任何偏离既定方案的情况作出说明（如适用），并确保以符合科学原则的方式对结果进行报告，使其具有可重复性、可理解性和可解释性。

2.8.3 代谢数据

单纯基于化学结构特征的分析，可能无法明确判断某一物质是否需要经代谢转化才能成为半抗原（hapten）。对于前半抗原或原半抗原而言，其在皮肤中可能并未充分转化为具有亲电性的代谢物，从而降低诱导皮肤致敏反应的潜力。在此情况下，可采用 *in silico* 模型和 *in vitro* 方法来评估物质在皮肤环境中发生激活或失活的可能性。目前已有多种 *in silico* 工具可用于评估皮肤代谢潜力。例如，OECD QSAR Toolbox 中包含皮肤代谢模拟模块，可用于预测物质在皮肤中的代谢转化情况（OECD QSAR Toolbox，2025）。该模拟工具要求输入目标物质的化学结构，并据此评估其在皮肤中形成潜在代谢物的可能性。此外，其他 *in silico* 工具亦提供类似的代谢预测模型，例如 Meteor Nexus（<https://www.lhasalimited.org/solutions/metabolite-identification-and-analysis/>）和 ADMET Predictor（<https://www.simulations-plus.com/software/admetpredictor/>）。

此外，还可采用 *in vitro* 试验方法（例如皮肤匀浆、重建人皮肤上皮模型以及皮肤外植体）对潜在皮肤代谢过程进行实验性评估。在研究过程中，如使用非人类皮肤来源的模型，应在结果解读时充分考虑不同物种之间代谢途径的差异（Genies 等，2019；Kazem 等，2019；SCCS，2010）。

2.8.4 *In chemico* 和 *in vitro* 数据

如图 8 所示，*in chemico* 和 *in vitro* 数据可用于弥补特定的机制性数据缺口（例如，补全某一 DA 所需的输入信息），从而在现有数据基础上支持对物质皮肤致敏的评估。

In chemico 方法 DPRA、ADRA 和 kDPRA 可提供皮肤致敏性 AOP 中 MIE 的相关信息。这三种方法用于定量评估试验物质与含有半胱氨酸和/或赖氨酸的合成模型肽之间的反应性（OECD，2024a）。DPRA 和 ADRA 通过测定模型肽的消耗程度，并将肽消耗水平进行关联分析，以判定该物质是否为致敏物或非致敏物。kDPRA 则以时间和浓度依赖的方式测量试验物质对模型肽的反应性，该方法可用于识别 GHS 1A 类皮肤致敏物。关于上述方法的具体实施细节，包括试验方法学、预测模型的应用、结果判定标准及其适用域，详见 OECD TG 442C（OECD，2024a）。

用于评估皮肤致敏性 AOP 中关键事件 2（Key Event 2，KE2）的 *in vitro* 试验方法包括 KeratinoSens™ 和 LuSens，这些方法用于定量测量来源于人角质形成细胞的永生化细胞系中，经 Nrf2 介导的抗氧化反应元件相关基因的激活情况（OECD，2024b）。EpiSensA 则在重建的人表皮模型中，定量评估与角质形成细胞激活相关的标志基因表达变化（OECD，2024b）。有关上述方法的操作流程、预测模型应用、结果判定标准及适用域的详细信息，详见 OECD TG 442D（OECD，2024b）。

用于评估皮肤致敏性 AOP 中 KE3 的 *in vitro* 试验方法包括 h-CLAT、U-SENS™、IL-8 Luc 以及 GARD™skin。h-CLAT、U-SENS™ 和 IL-8 Luc 试验用于定量评估与树突状细胞或单核细胞活化相关的细胞表面标志物变化；GARD™skin 通过分析基因组生物标志特征的转录表达模式来评估皮肤致敏性（OECD，2024c）。这些方法通常用于皮肤致敏性危害评估。关于各试验方法的详细实施信息，包括方法学、预测模型应用、结果判定标准以及适用域，详见 OECD TG 442E（OECD，2024c）。

本节所述的 *in chemico* 和 *in vitro* 方法不具备或仅具有有限的代谢能力。有关其局限性的更多信息，请参阅各自对应的 OECD 测试指南（TG）；若预计代谢活化可能在物质活性中发挥作用，应考虑结合 *in vitro* 或 *in silico* 的代谢预测结果进行评估。

步骤 5 目标：识别目标物质现有数据中的数据缺口，并结合评估范围和既定假设，确定并实施用于填补这些数据缺口的测试方法，以支持皮肤致敏性评估。

2.9 步骤 6: 数据评估

通过 NAMs 生成的新数据可用于：（a）与既有历史动物数据、*in silico* 预测结果以及交叉参照评估相结合，开展 WoE 评估或用于 IATA；或（b）作为 DA 中所定义的特定数据解释程序（Data Interpretation Procedure, DIP）的输入。

若采用 WoE 评估方法，应遵循第 2.7 节所述的评估流程。

如果通过 WoE 方法、IATA，或某一 DA 的评估结果，认定目标物质不具有皮肤致敏潜力（且该判定在既定问题界定框架下被认为是适当的），评估人员可得出无需进一步评估的结论。评估人员必须对形成该结论所依据的所有输入数据进行完整记录，并说明与该结论相关的任何假设和不确定性（见第 2.10 节）。若基于问题界定或可用数据尚不适合得出结论，则评估人员应继续按照工作流程推进评估，以进一步回答所提出的问题。

随后的章节将重点介绍如何基于 DAs 对可用数据进行应用和解读（此前 WoE 方法已作讨论）。具体而言，这些章节将引导评估人员逐步应用各类 DA 所对应的 DIP。DIP 是一种基于规则的方法或数学模型，利用预先界定的一组信息来源推导预测性结论。DA 在作出危害判定时不依赖专家判断，但亦可作为更大范围 WoE 评估或 IATA 的组成部分，在这些情形下可能仍需专家判断。本节重点介绍截至 2025 年 6 月已发布于 OECD 测试指南 497（OECD GL 497）的 DA，包括 2o3 方法、ITS 以及 SARA ICE 方法。基于网络的 DASS-App 亦可用于支持 2o3 和 ITS 方法及其对应的 DIP 应用。DASS-App 可依据 OECD GL 497 中发布并在表 7 中列示的 DAs 开展皮肤致敏性预测。有关该工具界面及其使用方法的更多信息，可参见：<https://ntp.niehs.nih.gov/go/952311>（NICEATM, 2024a）。SARA ICE 及其用户指南可通过以下链接获取：<https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/sara-ice/?NTPW-4081-DEPLOY>。

2.9.1 皮肤致敏性危害评估（致敏物/非致敏物）

为评估某一物质是否为致敏物或非致敏物，可采用 OECD 测试指南 497（OECD GL 497）中发布的 2o3 或 ITS DA 方法。此外，文献中还报道了其他 DAs，同样可用于提供皮肤致敏性相关信息。本最佳实践指南后续版本将逐步纳入部分方法，例如 Gilmour 等（2023）、Jaworska 等（2015）；Kleinstreuer 等（2018）、Natsch（2023）；Natsch 和 Gerberick（2022a, 2022b）、Reinke 等（2025）以及 Tourneix 等（2020, 2024）。

2.9.1.1 三选二确定性方法 (2o3 DA)

2o3 DA 在 OECD 测试指南 497 (OECD GL 497) 中以决策树形式进行了总结，并在图 9 中予以引用。在应用该方法时，评估人员首先应评估针对三个 KEs 中的任意两个所开展试验的结果（见表 7 或图 9）。若这两项试验在判断物质是否具有皮肤致敏性方面给出一致的预测结果（即均判定为致敏物或非致敏物），评估人员即可就该物质的皮肤致敏潜力作出结论。若这两项试验结果不一致，则需进一步审查代表第三个 KEs（此前尚未评估）的试验数据。最终的结论（是否为致敏物）基于三项试验中结果一致的两项作出。针对每一种试验方法，OECD GL 497 均通过统计学方法界定了“临界区间”（borderline ranges）。当试验结果落入该临界区间时，对结果的可信度相对较低，在某些情况下可能无法得出明确的致敏物/非致敏物判定。因此，如图 10 所示，位于临界区间内的结果应结合具体决策情境进行解读，相关考虑在 OECD GL 497 的附录 I 中进一步阐述。

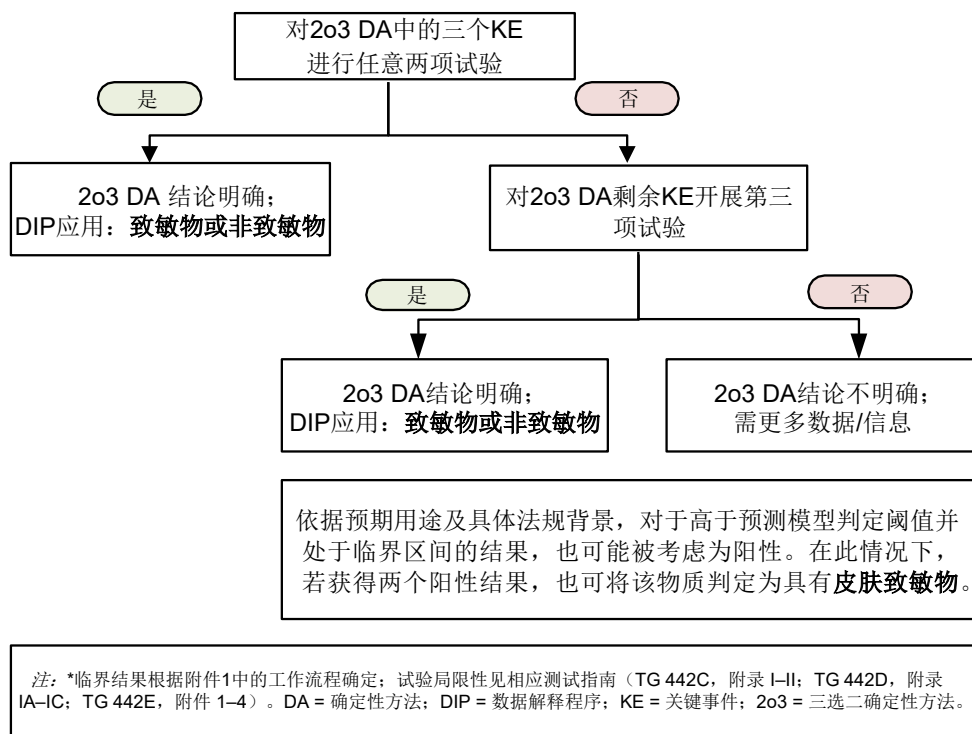


图 9. 用于危害分类的三选二（2o3）确定性方法（DA）的数据解释程序（DIP）
（改编自 OECD，2025）

注：该图片基于 OECD 原始图改编而成。该改编版本中所表达的观点及所采用的论证不代表 OECD 或其成员国的官方观点和立场。

表 8 汇总了 2o3 DA 中，各试验方法及其用于判定“致敏物”结论的判定输出。

表格 8. 各试验方法中体现皮肤致敏的判定结果概述

试验方法	用于判定皮肤致敏潜力的结果表述 (依据 OECD, 2025)
DPRA (OECD TG 442C)	试验物质引起含半胱氨酸和赖氨酸多肽的平均消耗率高于 6.38%（或在发生共洗脱的情况下，仅含半胱氨酸多肽的消耗率高于 13.89%）。
ADRA (OECD TG 442C)	试验物质引起 N-(2-(1-萘基)乙酰)-L-半胱氨酸（NAC）和 α -N-(2-(1-萘基)乙酰)-L-赖氨酸（NAL）的平均百分消耗率高于 4.9%（或在发生共洗脱的情况下，NAC 的消耗率高于 5.6%）。
KeratinoSens™ (OECD TG 442D)	与载体对照相比，在细胞存活率高于 70% 的条件下，试验物质诱导荧光素酶活性提高超过 1.5 倍。
LuSens (OECD TG 442D)	试验物质诱导荧光素酶活性提高 ≥ 1.5 倍，且在至少两个连续的无细胞毒性测试浓度下（即细胞存活率 $\geq 70\%$ ），与溶剂对照相比具有统计学显著性；其中至少应有三个测试浓度为无细胞毒性。
EpiSensA (OECD TG 442D)	在至少一个测试浓度下，出现以下任一结果： *Imax for ATF3 is > 15 *Imax for GCLM is > 2 . *Imax for DNAJB4 is > 2 . *Imax for IL-8 is > 4 .
h-CLAT (OECD TG 442E)	在与载体对照相比且细胞存活率高于 50% 的条件下，CD86 的诱导倍数超过 1.5 倍，和/或 CD54 的诱导倍数超过 2 倍。
U-SENS™ (OECD TG 442E)	在两次独立试验中，与载体对照相比，CD86 的 SI 超过 1.5 倍。
IL-8 Luc (OECD TG 442E)	试验物质的 Ind-IL8LA > 1.4 ，且 Ind-IL8LA 的 95% 可信区间下限小于 1.0。
GARD™skin (OECD TG 442E)	试验物质计算得到的平均决策值（Decision Value） ≥ 0 。

2.9.1.2 整合测试策略确定性方法 (ITS DA)

另一种用于判定物质是否为皮肤致敏物的方法是采用 ITS DA。ITS 的 DIP 基于以下信息来源的定量结果所赋予的评分：一个针对 KE1 的试验、一个针对 KE3 的试验，以及一个 *in silico* 工具（Derek Nexus 或 OECD QSAR Toolbox）给出的评分。随后，将来自各信息来源的评分进行累加。若总评分大于或等于 2，则该物质被判定为皮肤致敏物（见表 9）。有关 ITS DA 所允许采用的 *in silico* 工具的具体方案和版本要求，请参阅 OECD 测试指南 497（OECD GL 497）。

2.9.2 皮肤致敏性毒性强度评估 (GHS 1A / GHS 1B / 非此类)

2.9.2.1 整合测试策略确定性方法 (ITS DA)

在《全球统一化学品分类和标签制度》第 10 修订版 (GHS Revision 10, 2023) 中, 联合国指出: “当不需要进行亚分类.....或数据不足以支持亚分类时, 应将皮肤致敏物归入第 1 类” (GHS, 2023, 第 171 页)。根据皮肤致敏性分类体系, 若存在以下任一证据, 可将某一物质归类为第 1 类皮肤致敏物: (1) 该物质可在人群中诱导皮肤致敏反应; (2) 在合适的动物试验中获得阳性结果; 或 (3) 依据国际通行流程 (即 OECD GL 497), 通过 DA 中的 DIP 得到确认。

在采用 NAMs 的情况下, 评估人员可利用 203 DA 的输出结果, 将物质分类为 GHS 第 1 类 (致敏物) 或非此类 (非致敏物); 也可利用 ITS DA 的评分结果, 将物质进一步划分为 GHS 1A、1B 或非此类 (非致敏物)。有关在分类过程中如何使用动物数据和人体数据的更多信息, 建议参阅 GHS (2023)。

为评估物质在 GHS 体系下的亚分类, 可采用 OECD GL 497 中发布的 ITS DA。ITS 的 DIP 基于以下信息来源的定量结果所赋予的评分: 一个针对 KE1 的试验、一个针对 KE3 的试验, 以及一个 *in silico* 工具 (Derek Nexus 或 OECD QSAR Toolbox) 给出的评分。随后, 将来自各信息来源的评分进行累加: 若总评分 ≥ 6 , 则该物质被判定为 GHS 1A 类皮肤致敏物; 若总评分介于 2 至 5 之间, 则该物质被判定为 GHS 1B 类皮肤致敏物; 若总评分为 0 或 1, 则该物质被判定为非致敏物 (见表 9)。有关 ITS DA 中所允许采用的 *in silico* 工具的具体试验方案和版本要求, 请参阅 OECD 测试指南 497 (OECD GL 497)。

表格 9. ITS 中各试验结果对应的评分（依据 OECD GL 497，2025）

信息来源类型	KE1 (OECD TG 442C)				KE3 (OECD TG 442E)			<i>In silico</i>
分值	ADRA Mean NAC & NAL % depletion	ADRA NAC % depletion*	DPRA Mean Cys & Lys % depletion	DPRA Cys % depletion†	GARD™ _{skin} (μM)	h-CLAT MIT (μg/mL)	U-SENS™ EC150 (μg/mL)	Derek Nexus, OECD QSAR Toolbox
3	≥46.4	≥67.4	≥42.47	≥98.24	≤13.03	≤10	≤3	
2	≥15.5, <46.4	≥17.5, <67.4	≥22.62, <42.47	≥23.09, <98.24	>13.03, ≤56.44	>10, ≤150	>3, ≤35	
1	≥4.9, <15.5	≥5.6, <17.5	≥6.38, <22.62	≥13.89, <23.09	>56.44	>150, ≤5000	>35, <200	Positive
0	<4.9	<5.6	<6.38	<13.89	-	not calculated	not calculated /≥200	Negative
危害	毒性强度	总分值						
致敏物/ GHS 1类	GHS 1A 类	6-7						
致敏物/ GHS 1类	GHS 1B 类	2-5						
非致敏物	GHS 非此类 (非致敏物)	0-1						

缩略语：ADRA：氨基酸衍生物反应性试验（Amino Acid Derivative Reactivity Assay）；NAC：N-(2-(1-萘基)乙酰)-L-半胱氨酸；NAL：α-N-(2-(1-萘基)乙酰)-L-赖氨酸；DPRA：直接肽反应性试验（Direct Peptide Reactivity Assay）；Cys：半胱氨酸（cysteine）；Lys：赖氨酸（lysine）；GARD：基因组过敏原快速检测（Genomic Allergen Rapid Detection）；GHS：全球统一化学品分类和标签制度（Globally Harmonized System）；h-CLAT：人细胞系活化试验（Human Cell Line Activation Test）；MIT：最低诱导阈值（minimum induction threshold）；NC：非此类（Not Classified）；U-SENS：U-937 细胞系活化试验（U-937 cell line activation test）；EC：有效浓度（effective concentration）。说明：对于 KE1、KE3 以及 *in silico* 信息来源，每一类仅选用一种试验或模型用于评分判定。* 当与 NAL 肽发生共洗脱时，仅采用 NAC 的消耗阈值进行判定。† 当与赖氨酸（lysine）肽发生共洗脱时，仅采用半胱氨酸（cysteine）的消耗阈值进行判定。

2.9.3 采用起始点 (PoD) 开展安全性评估

在开展皮肤致敏性安全性评估时，需要将估算得到的暴露量（以 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 表示）与一个已确定的起始点 (PoD) 进行比较。

2.9.3.1 PoD 的推导

PoD 是指基于实验数据建立的剂量-反应曲线上的某一点，可据此进行低剂量外推，以确定不会产生显著风险的暴露水平。在皮肤致敏性安全性评估中，NESIL（通常以 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 表示）被视为具有人体相关性的 PoD。传统上，NESIL 主要通过 WoE 法，综合所有可获得数据（例如 *in vivo* 数据、交叉参照评估以及人体数据）来推导（Gauthier 等，2023）。在信息充分的情况下，NESIL 亦可直接基于人体数据建立。此外，目前 PoD 也可基于 NAM 数据推导（即 PoD_{NAM} ）。

当 PoD_{NAM} 反映的是“无效应水平（no effect level）”时，经过适当调整以体现人体相关性，其可被视为等同于 NESIL。然而，在某些情况下， PoD_{NAM} 可能反映的是低效应水平（low effect level），SARA ICE DA 即属于此类情况。SARA ICE 可推导在人体预测性斑贴试验（HPPT）中引发皮肤致敏反应概率为 1% 时对应的经皮剂量（ ED_{01} ），并在假定该物质为致敏物的前提下，采用该 ED_{01} 分布的几何平均值作为 PoD_{NAM} ，以替代 NESIL。

2.9.3.2 基于半定量（分类）方式的 PoD_{NAM} 定量推导

鉴于部分 DAs 并不提供定量的 PoD_{NAM} ，评估人员可将半定量输出结果（例如 GHS 分类分组）进行转化，用于推导定量值以支持安全性评估。若采用该策略，必须以保守方式实施，以确保所推导的 PoD_{NAM} 具有充分的健康防护性。

通过 ITS DA 获得的 GHS 亚分类结果，可由定性的 GHS 1A 或 GHS 1B 分类转化为定量的 NESIL。由于目前并无针对这些亚分类正式达成一致的 NESIL 数值，安全评估人员可参考既往已发表的案例研究，采用基于相应亚分类提出的 NESIL 建议值。

例如，在 Gilmour 等（2023）的研究中，当某一物质基于 ITS DA 被分类为 GHS 1B 时，采用了 $> 500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 作为该物质定量安全性评估中的 PoD，并明确指出该物质的 PoD 的确切数值尚不明确。选择该 NESIL 的依据在于，根据 GHS 2023，

GHS 1B 物质的判定标准包括：LLNA 模型所得 EC3 值大于 2%¹²，或在 HRIPT 中于浓度 > 500 µg/cm² 时出现阳性结果。因此，将 NESIL 设定为保守下限值 500 µg/cm² 可被认为对人体健康具有充分的防护作用。

对于 GHS 1A 类物质，GHS 指出其判定依据包括：HRIPT 在浓度 ≤ 500 µg/cm² 时出现阳性结果，或 LLNA EC3 值 ≤ 2%。由于 GHS 中针对 1A 的判定阈值为上限值（而非如 GHS 1B 那样的下限值），其 NESIL 的确定相对不明确。在此情况下，可采用 WoE 方法来选择合适的 NESIL。该方法通过基于现有数据对物质致敏毒性强度进行分级，并将所分配的毒性等级转化为 NESIL。Na 等（2022）提出了这一思路，并基于 Api 等（2017）和 ECETOC（2003）两种来源，给出了不同毒性等级对应的估算剂量范围。一旦评估人员确定了物质的毒性强度等级，即可选取相应剂量范围的较低端数值作为 NESIL。正如表 10 所示，Api 等（2017）提出的中等毒性强度剂量范围下限值，与 Gilmour 等（2023）在 GHS 1B 分类情形下所采用的数值具有良好一致性。

表格 10. 与皮肤致敏性毒性强度相关的建议剂量范围（Na 等，2022）

致敏毒性强度等级	剂量范围（µg/cm ² ）	
	Api 等，2017 提出	ECETOC，2003 提出
Extreme 极强	<25	<25
Strong 强	25-500	25-<250
Moderate 中等	500-2500	250-<2500
Weak 弱	>2500-10,000	2500-25,000
Very weak 极弱	>10,000	
Non sensitizer 非致敏物	--	--

其他可用于确定 PoD_{NAM} 的 DAs 已在 Gilmour 等（2023）中有所描述，例如人工神经网络模型（Hirota 等，2018）、基于贝叶斯网络的 ITS DA（Jaworska 等，2015）以及序贯测试策略 DA（Takenouchi 等，2015）。此外，Tourneix 等（2024）以及 Natsch 和 Gerberick（2022a，2022b）亦报道了可用于 PoD_{NAM} 推导的相关方

¹² 基于动物数据，可依据 LLNA 所得的 EC3 值推导预期无诱导致敏剂量（NESIL）。若 EC3 值以百分浓度表示，则在开展定量风险评估前需将其转换为 µg/cm²。为得到相应的计量单位，应将该百分比数值乘以 250。该换算因子来源于 Robinson 等（2000）基于标准 LLNA 实验方案的研究，其中将 25 µL 的试验溶液分布施用于每只小鼠单耳约 1 cm² 的皮肤表面。

法。上述所有 DAs 均可给出物质致敏毒性强度的分级预测结果，并可按照前述原则将该毒性强度分级转化为具有防护性的 NESIL，用于安全性评估。

2.9.3.3 基于定量方式的（即无效应或低效应水平（ED₀₁））的 PoD_{NAM} 定量推导

另一种确定 PoD_{NAM} 的方式是采用可提供定量输出的 DA。此类判定通常依托数学模型完成，允许使用者将 NAM 数据与历史动物数据的组合，或仅使用 NAM 数据作为输入，从而推导基于数据的 PoD。根据所采用模型的不同，其输出结果可以是无效应水平（no effect level）（可变换为 NESIL），也可以是低效应水平（例如 ED₀₁）。

截至 2025 年 6 月，唯一经 OECD 接受、可用于推导无效应或低效应水平的数学模型为 SARA ICE DA（OECD，2025）。该模型采用贝叶斯统计分析方法，用于估算某一物质在人体预测性斑贴试验（HPPT）中引发皮肤致敏反应概率为 1% 时对应的经皮剂量（ED₀₁，单位为 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）。该模型的输入数据必须至少包括两个针对不同 KEs 的信息来源，例如：DPRA、kDPRA、h-CLAT、KeratinoSens™、U-SENS™，以及既有的 LLNA 或人体预测性斑贴试验（HPPT）数据。PoD_{NAM} 的计算方式为在 ED₀₁ 分布中、且 ED₀₁ 小于 60,000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的条件下，取其几何平均值。该几何平均 ED₀₁ 被视为在假定该物质为致敏物前提下，对其致敏毒性强度的最佳估计。

由于 SARA ICE 属于概率模型，其输出结果在不同运行之间可能存在轻微差异，但这类差异被认为处于监管应用可接受的再现性范围内。有关该模型的更多技术细节，可参见 Reinke 等（2025）¹³；SARA ICE 工具及其用户指南可通过以下链接获取：<https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/niceatm/test-method-evaluations/skin-sens/da/SARA-ICE>（NICEATM，2024b）。

此外，尚有其他若干采用不同统计学方法的评估途径（例如回归分析、人工神经网络模型），同样可用于支持安全性评估中的 PoD 判定。关于此类方法的补充文献示例列于下文框 7 中。

¹³ 除 SARA ICE DA 外，还开发了一个“SARA-ICE 扩展版”，该版本可提供额外的统计信息，例如 ED₀₁ 的分布情况。使用该模型版本，评估人员可选择替代性的 PoD。采用足够低的分位数（例如 0.05）可作为对致敏毒性强度更为保守的估计（Reinke 等，2025）。

框 7 基于 *in vitro* 数据用于安全性评估的 PoD 推导方法的文献示例

Natsch and Gerberick. 2022a. Integrated skin sensitization assessment based on OECD methods (I): Deriving a point of departure for risk assessment. ALTEX 39:636-646.

Natsch A, Gerberick GF. 2022b. Integrated skin sensitization assessment based on OECD methods (II): Hazard and potency by combining kinetic peptide reactivity and the "2 out of 3" defined approach. ALTEX 39(4):647-655.

Natsch et al. 2018. Deriving a no expected sensitization induction level for fragrance ingredients without animal testing: An integrated approach applied to specific case studies. Toxicol Sci 165:170-185.

Lee et al. 2025. Determining a point of departure for skin sensitization potency and quantitative risk assessment of fragrance ingredients using the GARDskin dose-response assay. ALTEX 42(2):263-277.

Hirota et al. 2015. Evaluation of combinations of *in vitro* sensitization test descriptors for the artificial neural network-based risk assessment model of skin sensitization. J Appl Toxicol 35:1333-1347.

Hirota et al. 2018. Development of an artificial neural network model for risk assessment of skin sensitization using human cell line activation test, direct peptide reactivity assay, KeratinoSens and *in silico* structure alert parameter. J Appl Toxicol 38:514-526.

Jaworska et al. 2015. Bayesian integrated testing strategy (ITS) for skin sensitization potency assessment: A decision support system for quantitative weight of evidence and adaptive testing strategy. Arch Toxicol 89(12):2355-2383.

Tourneix et al. 2020. Skin sensitisation testing in practice: Applying a stacking meta model to cosmetic ingredients. Toxicol. Vitro 66: 104831-104844.

Tourneix et al. 2024. Deriving a continuous point of departure for skin sensitization risk assessment using a bayesian network model. Toxics 12:536-552.

Reynolds et al. 2015. Decision making in next generation risk assessment for skin allergy: Using historical clinical experience to benchmark risk. Regul Toxicol Pharmacol 134(Oct):105219.

2.9.3.4 暴露边际 (MoE) /安全边际值 (MoS) 的确定

在皮肤致敏性安全性评估中，通常有两种方法可用于量化已确定的PoD/PoD_{NAM}与CEL之间的差距大小。

这两种方法分别为暴露边际 (Margin of Exposure, MoE) 和安全边际值 (Margin of Safety, MoS)。其中，MoE (公式 5) 的定义如下：

$$MoE = \frac{PoD \text{ (or } PoD_{NAM})}{CEL} \quad (\text{公式 5})$$

在采用 MoE 方法时，用于判定暴露水平是否可接受的 MoE 大小，应等同于评估中所需覆盖的不确定性程度，该不确定性传统上通过安全评估因子 (Safety Assessment Factors, SAF) 来加以表征 (Felter 等, 2002; Basketter 和 Safford, 2016; SCCS, 2023)。SAF 旨在覆盖“个体间差异、皮肤状态、封闭效应、溶剂或配方效应，以及暴露频率和 / 或暴露持续时间” (Gilmour 等, 2020, 第 9 页)。

MoS (公式 6) 的定义如下：

$$MoS = \frac{\left(\frac{PoD \text{ (or } PoD_{NAM})}{SAF} \right)}{CEL} \quad (\text{公式 6})$$

对于 MoS 方法，安全评估因子 (Safety Assessment Factors, SAF) 已直接纳入计算中，即当 MoS 大于 1 时，即可认为该暴露水平是可接受的。因此，可接受的 MoE 在数值上等同于所采用的总体 SAF。为避免术语混淆，下文将统一采用“可接受 MoE”这一表述。

在确定 PoD_{NAM} 和 CEL 之后，即可将二者进行比较，从而作出安全性判断。在传统风险评估中，当采用 NESIL 作为 PoD 时，通常会将 NESIL 除以预先设定的安全评估因子 (SAF)，这一方法已在香料原料定量风险评估框架中得到阐述 (Api 等, 2020)。NESIL 除以 SAF 后得到 AEL。某一化学物质在给定使用浓度下是否可被认为是安全的，取决于 AEL 与 CEL 之比，该比值在概念上等同于 MoS。

用于得出安全性结论的可接受 MoE 应在评估前予以预先界定，其原则与在 WoE 方法中推导 NESIL 时的做法一致。在现有案例研究中，已提出以 100 作为示例性

的可接受 MoE（对应安全评估因子 SAF 为 100）（Gilmour 等，2023；2020；Assaf 等，2021），并在这些案例中认为该水平具有充分的健康防护性。

由于 PoD_{NAMS} 相对较新，其所对应的可接受 MoE 是否适当仍有待进一步验证。一种用于评估其适当性的思路是引入基准消费者暴露情景（benchmark consumer exposure scenarios）。Reynolds 等（2022）提出了一个用于皮肤致敏风险评估的基准消费者暴露情景数据集，其中包含（当前及历史上）在消费品中的成分使用实例，并基于“市场使用经验”（in-market experience）将每一种情景标注为致敏诱导的高风险或低风险情景。此类数据集可用于量化在不同可接受 MoE 取值条件下所能提供的健康保护水平。

Reynolds 等（2025）提出了一套统计学框架，用于将适用于传统 NESIL 的可接受 MoEs 转换为适用于 PoD_{NAMS} 的可接受 MoEs。该转换基于这样一个原则：针对 PoD_{NAMS} 所采用的可接受 MoE，其健康防护性应至少不低于传统 NESIL 方法中所采用的可接受 MoE。

该框架主要包括两部分内容：（a）一个描述传统 NESIL 与基准暴露水平之间关系的贝叶斯统计模型；以及（b）一个描述 NESIL 与 PoD_{NAM} 之间关系的贝叶斯统计模型。表征 PoD_{NAM} 偏倚和误差的特异性参数被用作对传统 NESIL 的预测。随后，在贝叶斯统计建模框架下，构建一个包含多项输入变量的公式，其中包括 MoE、NAM 估计值的偏倚、低风险消费者最大暴露水平与 NESIL 之间的偏倚，以及所观测 NAMs 数据和 NESIL 数据的估计方差，从而输出一个与传统 MoE 相对应的分布。

该公式经应用后，对比了传统方法所得的可接受 MoE 与基于 SARA ICE 推导的 PoD_{NAM} 所对应的可接受 MoE¹⁴。相关结果汇总于下文表 11。结果表明，当传统方法中采用的 MoE 小于或等于 100 时，在 PoD_{NAM} 情形下可维持相同水平的 MoE；然而，当传统方法中的可接受 MoE（即安全评估因子，SAF）大于约 100 时，则应针对 PoD_{NAM} 采用更大的可接受 MoE（见表 11）。

¹⁴ 此外，还基于 GARD™skin 剂量 - 反应试验以及 Natsch 和 Gerberick（2022a）提出的方法开展了进一步比较；但由于这些方法目前尚未纳入 OECD 测试指南（TG），因此本最佳实践指南中未对其进行介绍（Reynolds 等，2025）。

表格 11. 基于传统 NESIL 的风险评估与基于 SARA ICE 推导的 PoD_{NAM} 在可接受 MoE 方面的并列比较

基于传统 NESIL 的风险评估中可接受暴露边际 (MoE)	SARA ICE PoDs 可接受暴露边际 (MoE) 分布的中位数
3	3
10	10
30	30
100	100
300	360
1,000	1,700
Source 来源: Reynolds et al. 2025	

该方法适用于所有 PoD_{NAM}，是首次尝试为在皮肤致敏性安全性评估中选择可接受 MoE 提供定量化的科学依据，从而支持 PoD_{NAM} 的实际应用。基于 PoD_{NAM} 并结合 NAM 可接受 MoE 的安全性评估示例见框 8；基于 PoD_{NAM} 与 MoS 的安全性评估示例见框 9。

框 8 基于 PoD_{NAM} 并采用 NAM 可接受 MoE 的安全性评估示例：

情景 (Scenario)： 除臭剂中“物质 X”的含量为 0.02%

暴露量 (Exposure)： CEL= 5 µg/cm²

PoD_{NAM}： = 4800 µg/cm² (从 SARA-ICE DA 推导)

$$MoE = \frac{4800}{5} = 960$$

可接受的 MoE=360（基于腋下产品在传统方法中采用的可接受 MoE 为 300（见附录 B：历史上采用的安全评估因子（SAF）），并按照 Reynolds 等（2025）的方法（如表 11 所示）转换为基于 NAM 的可接受 MoE）。

安全评估结论： 无显著风险（MoE= 960 > 可接受 MoE= 360）。

框 9 基于 PoD_{NAM} 和 MoS 的安全性评估示例:

情景 (Scenario): 除臭剂中“物质 X”的含量为 0.02%

消费者暴露水平 (CEL) = $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

PoD_{NAM} : = $4800 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (证据权重推导)

$SAF = 300$ (腋下使用产品 (见附录 B: 历史上采用的安全评估因子 (SAF)))

$$MoS = \frac{4800/300}{5} = 3.2$$

安全性评估结论: 无显著风险; $MoS > 1$

步骤 6 目标: 基于既定的问题界定, 识别并应用最合适的评估方法 (即开展危害评估、毒性强度评估或安全性评估)。

2.10 整个皮肤致敏性 NGRA 的不确定性表征

与任何毒理学评估 (危害评估或是安全性评估) 一样, 皮肤致敏性评估中亦应包含不确定性表征。不确定性分析是指识别并评估知识不足或假设局限性对安全性评估整体结论所产生影响的过程。此类分析对于表征评估结论的可信度至关重要, 同时也是风险管理决策的重要基础。依照安全性评估的最佳实践, 应在安全性评估中提供整体性的不确定性表征 (Beck 等, 2016; EFSA, 2018; NRC, 2014)。不确定性分析可采用多种方法, 包括定性和定量方法; 然而, 其具体形式、性质和分析深度应由安全评估人员依据具体情境逐案确定, 并应与问题界定阶段所明确的评估背景和目标相一致。

EFSA (2018) 发布的不确定性分析指南可作为明确不确定性分析方法及关键关注点的重要参考。该指南提出, 不确定性分析应重点涵盖以下主要要素:

- 识别影响评估的不确定性因素;
- 对评估中的不确定性进行优先级排序;

- 将不确定性分析划分为若干组成部分；
- 确保评估所关注的问题或量值定义清晰；
- 对不确定性分析各组成部分进行表征；
- 综合不同组成部分的不确定性；
- 表征整体不确定性；
- 确定未来研究中需优先解决的不确定性；
- 对不确定性分析过程和结果进行系统报告。

在安全性评估流程中综合考虑上述不确定性要素时，建议在每一项评估中采用以下所列步骤作为不确定性评估的默认方法：

1. 识别并记录由于证据基础局限性所引入的不确定性，这些证据局限性可能对危害表征、暴露或安全性评估过程的各个方面产生影响。例如，在考虑基于 NAM 的数据时，方法的适用域可能对数据不确定性产生影响。*In chemico* 和 *in vitro* NAMs 的适用域，是指该方法在科学上被认为有效的试验物质属性范围（例如 logP、分子量、颗粒尺寸等）。适用域还反映了模型适用的化学空间范围。这些由物质结构及理化性质所界定的边界，明确了模型在何种范围内能够以预先定义的可靠性水平作出预测（Sahigara 等，2012）。因此，应查阅相关测试指南中所规定的各个模型的适用域，并将其列示的关键属性与待评估物质的实际特性进行比对。若发现至少有一项关键属性超出模型的适用域范围，则应由具备专业经验的人员（例如研究负责人）评估该问题对现有结果解读所产生的影响。

另一项可能影响数据的不确定性来源是代谢活化。如前所述，现有的 *in chemico* 和 *in vitro* 模型并不具备代谢能力。若所评估物质为前半抗原（pre-hapten）或原半抗原（pro-hapten），缺乏代谢活化可能导致假阴性或不准确的结果。因此，当物质属于或可能属于前半抗原或原半抗原时，应开展专家评估，以判断代谢活化缺失对数据解读可能产生的影响。作为替代方案，可开展 *in vitro* 代谢研究或采用代谢模型（见第 2.8.3 节）。

2. 识别并记录评估过程中由专家判断所引入的不确定性，包括在危害表征、暴露量计算、PoDs 的选择，以及不确定性因子/安全评估因子确定过程中所需作出的专家判断。在本最佳实践指南所描述的方法中，危害或安全性评估基于 DA 开展与采用 WoE 法相比，其不确定性水平可能存在差异。此外，在基于 NAMs 的安全性评估中，当前在不确定性因子选取方面本身亦存在一定程度的不确定性。

3. **综合评估并记录不确定性对评估结果的整体影响**，通常可采用定性描述方式阐述潜在影响。在适当且符合评估范围的情况下，可通过确定性方法开展敏感性分析，即针对安全性评估中的关键参数（优先考虑不确定性较大的参数），引入替代性输入值进行分析。这些关键参数可包括 PoD、关键暴露参数（例如经皮吸收率）以及不确定性因子 / 安全评估因子等。通过比较不同参数组合下得到的 MoE 结果范围，可帮助评估特定输入假设和关键决策对最终结论的影响，从而支持结论形成并表征评估结论的可信度。
4. **基于对所有不确定性因素的综合考量，确定并记录评估结论的整体可信水平**。需要指出的是，该步骤通常以定性方式完成，但在适当情况下亦可采用定量方法开展（Reinke 等，2025）。

不确定性表征目标：识别风险评估中潜在的不确定性来源，并评估这些不确定性整体上对评估结论可信度的影响。

3 结论

通过应用本文件中所提出的方法，安全评估人员可有信心地对化妆品或个人护理产品中所使用的物质开展皮肤致敏性评估。本文件所提出的评估方法以暴露为导向，具有良好的人体相关性，并能够有效保障健康安全。在应用本文件所述方法时，安全评估人员应对评估过程中所作出的所有决策和假设进行完整记录，以确保评估过程的透明性。NAMs 领域，尤其是在皮肤致敏性评估领域，正处于快速发展阶段。因此，ICCS 将根据科学进展的需要，对本文件进行适时更新。

4 参考文献

- Api AM, Parakhia R, O'Brien D, Basketter DA. 2017. Fragrances categorized according to relative human skin sensitization potency. *Dermatitis* 28(5):299–307. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000304>.
- Api AM, Basketter D, Bridges J, Cadby P, Ellis G., Gilmour N, Greim H, Griem P, et al. 2020. Updating exposure assessment for skin sensitization quantitative risk assessment for fragrance materials. *Regul Toxicol Pharmacol* 118:104805. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104805>.
- Aptula, A.O., Patlewicz, G., Roberts, D.W. 2005. Skin sensitization: reaction mechanistic applicability domains for structure-activity relationships. *Chem Res Toxicol*. 18(9):1420-6. <https://doi.org/10.1021/tx050075m>.
- Assaf Vandecasteele H, Gautier F, Tourneix F, van Vliet E, Bury D, Alépée N. 2021. Next generation risk assessment for skin sensitisation: A case study with propyl paraben. *Regul Toxicol Pharmacol* 123:104936. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104936>.
- Basketter D, Safford B. 2016. Skin sensitization quantitative risk assessment: A review of underlying assumptions. *Regul Toxicol Pharmacol*. 74:105-16. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.11.013>.
- Beck NB, Becker RA, Erraguntla N., Farland, WH, Grant RL, Gray G, Kirman C, LaKind JS, et al. 2016. Approaches for describing and communicating overall uncertainty in toxicity characterizations: U.S. Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS) as a case study. *Environ Int* 89-90:110-128. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.12.031>.
- Berggren E, White A, Ouedraogo G, Paini A, Richarz A, Bois FY, Exner T, Leite S, et al. 2017. Ab initio chemical safety assessment: A workflow based on exposure considerations and non-animal methods. *Comput Toxicol* 4: 31-44. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2017.10.001>.
- Casati, S., Aschberger, K., Asturiol, D., Basketter, D., Dimitrov, S., Dumont, C., Karlberg, A-T., Lepoittevin, J-P., Patlewicz, G., Roberts, D.W., Worth, A. 2016. Ability of non-animal methods for skin sensitisation to detect pre- and pro-haptens: Report and recommendations of an EURL ECVAM expert meeting; EUR 27752 EN; <https://doi.org/10.2788/01803>.

Chilton ML, Api AM, Foster RS, Gerberick GF, Lavelle M, Macmillan DS, Na M, O'Brien D, et al. 2022. Updating the Dermal Sensitisation Thresholds using an expanded dataset and an in silico expert system. Regul Toxicol Pharmacol 133: 105200. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105200>.

Cochrane J. 2023. What health evidence can we trust when we need it most? <https://www.cochrane.org/about-us/news/what-health-evidence-can-we-trust-when-we-need-it-most>.

Delmaar CJE, Schreurs R, Bakker MI, Minnema J, Bokkers BGH. 2022. PACEMweb: A tool for aggregate consumer exposure assessment. J Exp Sci Environ Epidemiol 33(6):971-979. <https://doi.org/10.1038/s41370-022-00509-7>.

Dent M, Amaral RT, Da Silva PA, Ansell J, Boislevé F, Hata, M, Hirose A, Kasai Y, et al. 2018. Principles underpinning the use of new methodologies in the risk assessment of cosmetic ingredients. Computat Toxicol 7:20-26. <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2018.06.001>.

Doke SK, Dhawale SC. 2015. Alternatives to animal testing: A review. Saudi Pharm J 23(3):223. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.002>.

Dudzina T, Delmaar CJE, Bisterbos JWH, Bakker MI, Bokkers BGH, Scheepers PTJ, van Engelen JGM, Hungerbuehler K, et al. 2015. The probabilistic aggregate consumer exposure model (PACEM): Validation and comparison to a lower-tier assessment for the cyclic siloxane D5. Environ Int 79:8-16. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.03.006>.

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals). 2016. Guidance for Effective use of Human Exposure Data in Risk Assessment of Chemicals. Technical Report No. 126. <https://www.ecetoc.org/publication/technical-report-no-126-guidance-for-effective-use-of-human-exposure-data-in-risk-assessment-of-chemicals/>

ECETOC. 2003. Contact Sensitisation: Classification According to Potency. Technical Report No. 87. <https://www.ecetoc.org/publication/tr-087-contact-sensitisation-classification-according-to-potency/>.

EFSA (European Food Safety Authority). 2024. Read-Across Application for Food or Feed Ingredients. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2024.EN-8811>.

EFSA. 2018. Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessments. EFSA J 16(1):5123. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5123>.

EPA (U.S. Environmental Protection Agency). 2021. Exposure Assessment Tools by Tiers and Types – Deterministic and Probabilistic Assessments. Retrieved June 3, 2025 from: <https://www.epa.gov/expobox/exposure-assessment-tools-tiers-and-types-deterministic-and-probabilistic-assessments>.

EPA. 2024. Alternative Test Methods and Strategies to Reduce Vertebrate Animal Testing. Retrieved June 3, 2025 from: <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/alternative-test-methods-and-strategies-reduce#:~:text=Examples%20of%20NAMs%20would%20be,for%20computer%2Ddrive n%20predictive%20tools>.

European Economic Community. 1992. Council Directive 92/86/EEC of 21 October 1992 amending for the seventh time Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to cosmetic products. Official Journal of the European Communities L325: 18–21. <http://data.europa.eu/eli/dir/1992/86/oj>.

Felter SP, Robinson MK, Basketter DA, Gerberick GF. 2002. A review of the scientific basis for uncertainty factors for use in quantitative risk assessment for the induction of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 47(5):257-66. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.470502.x>.

Ficheux AS, Gomez-Berrada MP, Roudot AC, Ferret PJ. 2019. Consumption and exposure to finished cosmetic products: A systematic review. *Food Chem Toxicol*. 124:280-299. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.11.060>.

Gautier F, Assaf Vandecasteele H, Tourneix F, van Vliet E, Alépée N, Bury D. 2023. Skin sensitisation prediction using read-across, an illustrative next generation risk assessment (NGRA) case study for vanillin. *Regul Toxicol and Pharmacol* 143, 105458. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105458>.

Genies C, Jamin, EL, Debrauwer L, Zalko D, Person EN, Eilstein J, Gregoire S, Schepky, A, et al. 2019. Comparison of the metabolism of 10 chemicals in human and pig skin explants. *J Appl Toxicol* 38(2):385-397. <https://doi.org/10.1002/jat.3730>.

Gilmour N, Kern PS, Alépée N, Boislevé F, Bury D, Clouet E, Hirota M, Hoffmann S, et al. 2020. Development of a next generation risk assessment framework for the evaluation of skin sensitisation of cosmetic ingredients. *Regul Toxicol Pharmacol* 116:104721. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104721>.

Gilmour N, Alépée N, Hoffmann S, Kern PS, van Vliet E, Bury D, Miyazawa M, Nishida H, et al. 2023. Applying a next generation risk assessment framework for skin sensitization

to inconsistent new approach methodology information. ALTEX 40(3):439-451. <https://doi.org/10.14573/altex.2211161>.

Helman G, Shah I, Williams AJ, Edwards J, Dunne J, Patlewicz G. 2019. Generalized Read-Across (GenRA): A workflow implemented into the EPA CompTox Chemicals Dashboard. ALTEX 36(3):462-465. <https://doi.org/10.14573/altex.1811292>.

Hirota M, Ashikaga T, Kouzuki H. 2018. Development of an artificial neural network model for risk assessment of skin sensitization using human cell line activation test, direct peptide reactivity assay, KeratinoSens and in silico structure alert parameter. J Appl Toxicol 38:514-526. <https://doi.org/10.1002/jat.3558>.

Hirota M, Fukui S, Okamoto K, Kurotani S, Imai N, Fujishiro M, Kyotani D, Kato Y, Kasahara T, Fujita M, Toyoda A, Sekiya D, Watanabe S, Seto H, Takenouchi O, Ashikaga T, Miyazawa M. 2015. Evaluation of combinations of in vitro sensitization test descriptors for the artificial neural network-based risk assessment model of skin sensitization. J Appl Toxicol 35:1333-1347. <https://doi.org/10.1002/jat.3105>.

ICCR (International Cooperation on Cosmetics Regulation). 2010. Integrated strategies for safety assessments of cosmetic ingredients - Part I. Retrieved June 3, 2025 from: <https://www.iccr-cosmetics.org/topics-documents/5-integrated-strategies-for-safety-assesment>.

Jaworska JS, Natsch A, Ryan C, Strickland J, Ashikaga T, Miyazawa M. 2015. Bayesian integrated testing strategy (ITS) for skin sensitization potency assessment: A decision support system for quantitative weight of evidence and adaptive testing strategy. Arch Toxicol 89(12):2355-2383. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1634-2>.

Kazem S, Linssen EC, Gibbs S. 2019. Skin metabolism phase I and phase II enzymes in native and reconstructed human skin: A short review. Drug Discov Today 24(9):1898-1910. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.06.002>.

Kleinstreuer N. 2021. International Progress in Skin Sensitization Hazard and Risk Assessment. Current Concepts in Quantitative Risk Assessment for Skin Sensitization (Webinar Series), virtual. <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/niceatm/3rs-meetings/past-meetings/ssqra/ssqra-web>.

Kleinstreuer NC, Hoffmann S, Alépée N, Allen D, Ashikaga T, Casey W, Clouet E, et al. 2018. Non-animal methods to predict skin sensitization (II): An assessment of defined approaches. Crit Rev Toxicol 48 (5):359-74. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1429386>.

Klimisch H-J, Andreae M, Tillman U. 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol* 25(1):1-5. <https://doi.org/10.1006/rtp.1996.1076>.

Lee I, Forreryd A, Na M, Schember I, Lavelle M, Gradin R, Mattson U, Johansson H, et al. 2025. Determining a point of departure for skin sensitization potency and quantitative risk assessment of fragrance ingredients using the GARDskin dose-response assay. *ALTEX* 42(2):263-277. <https://doi.org/10.14573/altex.2405131>.

Lee I, Na M., Lavelle M, Api AM. 2022. Derivation of the no expected sensitization induction level for dermal quantitative risk assessment of fragrance ingredients using a weight of evidence approach. *Food Chem Toxicol* 159:112705. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112705>.

Na M, Ritacco G, O'Brien D, Lavelle M, Api AM, Basketter D. 2020. Fragrance skin sensitization evaluation and human testing: 30-year experience. *Dermatitis* 32(5):339-352. <https://doi.org/10.1097/der.0000000000000684>.

Na M, O'Brien D, Lavelle M, Lee I., Gerberick GF, Api AM. 2022. Weight of evidence approach for skin sensitization potency categorization of fragrance ingredients. *Dermatitis* 33(2):161-175. <https://doi.org/10.1097/der.0000000000000854>.

Natsch A. 2023. Integrated skin sensitization assessment based on OECD methods (III): Adding human data to the assessment. *ALTEX* 40(4):571-583. <https://doi.org/10.14573/altex.2302081>.

Natsch A, Gerberick GF. 2022a. Integrated skin sensitization assessment based on OECD methods (I): Deriving a point of departure for risk assessment. *ALTEX* 39(4):636-646. <https://doi.org/10.14573/altex.2201141>.

Natsch A, Gerberick GF. 2022b Integrated skin sensitization assessment based on OECD methods (II): Hazard and potency by combining kinetic peptide reactivity and the "2 out of 3" defined approach. *ALTEX* 39(4):647-655. <https://doi.org/10.14573/altex.2201142>.

Natsch A, Emter R, Haupt T, Ellis G. 2018. Deriving a no expected sensitization induction level for fragrance ingredients without animal testing: An integrated approach applied to specific case studies. *Toxicol Sci* 165:170-185. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy135>.

NICEATM (National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods). 2024. DASS App User Guide (Version 2.0). Retrieved June 3, 2025 from: <https://ntp.niehs.nih.gov/go/952311>.

NICEATM. 2024. SARA-ICE: Skin sensitization risk assessment – Integrated chemical environment model. Retrieved June 3, 2025 from: <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/niceatm/test-method-evaluations/skin-sens/da/SARA-ICE>.

Nishijo T, Api AM, Gerberick GF, Miyazawa M, Na M, Sakaguchi H. 2022. Implementation of a dermal sensitization threshold (DST) concept for risk assessment: Structure-based DST and in vitro data-based DST. Crit Rev Toxicol 52(1):51-65. <https://doi.org/10.1080/10408444.2022.2033162>.

NRC (National Research Council). 2014. Review of EPA's Integrated Risk Information System (IRIS) Process. The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/18764>.

NTP (National Toxicology Program). 2015. OHAT Risk of Bias Rating Tool for Human and Animal Studies. <https://ntp.niehs.nih.gov/research/assessments/noncancer/riskbias>.

OECD (Organisation for Economic Co-Operation and Development). 2025. Guideline No. 497: Defined Approaches on Skin Sensitisation, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Paris: OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/b92879a4-en>.

OECD. 2024a. Test No. 442C: In Chemico Skin Sensitisation - Assays Addressing the Adverse Outcome Pathway Key Event on Covalent Binding to Proteins. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. <https://doi.org/10.1787/9789264229709-en>.

OECD. 2024b. Test No. 442D: In Vitro Skin Sensitisation - Assays Addressing the Adverse Outcome Pathway Key Event on Keratinocyte Activation. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. <https://doi.org/10.1787/9789264229822-en>.

OECD. 2024c. Test No. 442E: In Vitro Skin Sensitisation - Assays Addressing the Key Event on Activation of Dendritic Cells on the Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. <https://doi.org/10.1787/9789264264359-en>.

OECD. 2024d. Test No. 442B: Skin Sensitisation - Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA or -FCM. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. <https://doi.org/10.1787/9789264090996-en>.

OECD. 2023a. (Q)SAR Assessment Framework: Guidance for the Regulatory Assessment of (Quantitative) Structure Activity Relationship Models and Predictions. <https://doi.org/10.1787/d96118f6-en>.

OECD. 2023b. (Q)SAR Assessment Framework: Guidance for the Regulatory Assessment of (Quantitative) Structure Activity Relationship Models and Predictions. Annex I – (Q)SAR model reporting format (QMRF) v2.1. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/qsar-assessment-framework-annex-1-qsar-model-reporting-format.docx>.

OECD. 2023c. (Q)SAR Assessment Framework: Guidance for the Regulatory Assessment of (Quantitative) Structure Activity Relationship Models and Predictions. Annex II – (Q)SAR prediction reporting format (QPRF) v.2.0. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/qsar-assessment-framework-annex-2-qsar-prediction-reporting-format.docx>.

OECD. 2022a. Users' Handbook Supplement to the Guidance Document for Developing and Assessing AOPs. OECD Series on Adverse Outcome Pathways No. 1. <https://doi.org/10.1787/5jlv1m9d1g32-en>.

OECD. 2022b. Test No. 406: Skin Sensitisation. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. <https://doi.org/10.1787/9789264070660-en>.

OECD. 2022c. Report on Considerations from Case Studies on Integrated Approaches for Testing and Assessment (IATA): Series on Testing and Assessment No. 369. <https://www.oecd.org/en/topics/sub-issues/testing-of-chemicals/publications-on-testing-and-assessment-of-chemicals.html>.
[https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2022\)36/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2022)36/en/pdf).

OECD. 2020. Overview of Concepts and Available Guidance Related to Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA), OECD Series on Testing and Assessment, No. 329. <https://doi.org/10.1787/cd920ca4-en>.

OECD. 2019. Guiding Principles and Key Elements for Establishing a Weight of Evidence for Chemical Assessment. Series on Testing and Assessment, No. 311. <https://doi.org/10.1787/fl1597f6-en>.

OECD. 2018. Guidance Document on Good in vitro Method Practices (GIVIMP). OECD Series on Testing and Assessment, No. 286. <https://doi.org/10.1787/9789264304796-en>.

OECD. 2017a. Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches to be Used within Integrated Approaches to Testing and Assessment. Series on Testing & Assessment, No. 255. <https://doi.org/10.1787/9789264274822-en>.

OECD. 2017b. Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches and Individual Information Sources to be Used within Integrated Approaches to Testing and

Assessment (IATA) for Skin Sensitization. OECD Series on Testing and Assessment, No. 256. <https://doi.org/10.1787/9789264279285-en>.

OECD. 2017c. Guidance on Grouping of Chemicals, Second Edition, OECD Series on Testing and Assessment, No. 194. <https://doi.org/10.1787/9789264274679-en>

OECD. 2014. The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins. Series on Testing and Assessment No. 168. <https://doi.org/10.1787/9789264221444-en>.

OECD. 2010a. Test No. 429: Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay. <https://doi.org/10.1787/9789264071100-en>.

OECD. 2010b. Test No. 442A: Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: DA. <https://doi.org/10.1787/9789264090972-en>.

OECD QSAR Toolbox. 2025. Metabolisms (Observed and simulated). Retrieved June 3, 2025 from: <https://qsartoolbox.org/resources/metabolisms/>.

Paré G, Kitsiou S. 2017. Chapter 9: Methods for literature reviews. In: Lau F, Kuziemy C, eds. In: Handbook of eHealth Evaluation: An Evidence-based Approach [Internet]. Victoria (BC): University of Victoria. 2017 Feb 27. Retrieved June 3, 2025 from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481583>.

Patlewicz G, Lizarraga LE, Rua D, Allen DG, Daniel AB, Fitzpatrick SC, Garcia-Reyero N, Gordon J, Hakkinen P, Howard AS, Karmaus A, Matheson J, Mumtaz M, Richarz AN, Ruiz P, Scarano L, Yamada T, Kleinstreuer N. 2019. Exploring current read-across applications and needs among selected U.S. Federal Agencies. Regul Toxicol Pharmacol 106:197-209. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.05.011>.

Politano VT, Api AM. 2008. The Research Institute for Fragrance Materials' human repeated insult patch test protocol. Regul Toxicol Pharmacol 52(1):35-8. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2007.11.004>.

Reinke EN, Reynolds J, Gilmour N, Reynolds G, Strickland J, Germolec D, Allen, DG, Maxwell G, Kleinstreuer NC. 2025. The Skin Allergy Risk Assessment-Integrated Chemical Environment (SARA-ICE) defined approach to derive points of departure for skin sensitization. Curr Res Toxicol 8:100205. <https://doi.org/10.1016/j.crttox.2024.100205>.

Reynolds J, Gilmour N, Baltazar MT, Reynolds G, Windebank S, Maxwell G. 2022. Decision making in next generation risk assessment for skin allergy: Using historical

clinical experience to benchmark risk. *Regul Toxicol Pharmacol* 134:105219. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105219>.

Reynolds J, Aleksic M, Golmour N, Reynolds G, 2025. Determination of acceptable margins of exposure (MoE) for NAM-based skin sensitisation risk assessment, *ALTEX* (submitted).

Robinson MK, Gerberick GF, Ryan CA, McNamee P, White IR, Basketter DA 2000. The importance of exposure estimation in the assessment of skin sensitization risk. *Cont Dermatitis* 42(5):251-259. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0536.2000.042005251.x>.

SAAOP (Society for Advancement for AOPs). 2025. AOP Wiki. Retrieved June 3, 2025 from: <https://aopwiki.org/>.

Safford B, Api AM, Barratt C, Comiskey D, Dal, EJ, Ellis G, McNamara C, O'Mahony C, et al. 2015. Use of an aggregate exposure model to estimate consumer exposure to fragrance ingredients in personal care and cosmetic products. *Regul Toxicol Pharmacol* 72(3):673-682. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.05.017>.

Safford B, Api AM, Barratt C, Comiskey D, Ellis G, McNamara C, O'Mahony C, Robison S, et al. 2017. Application of the expanded Creme RIFM consumer exposure model to fragrance ingredients in cosmetic, personal care and air care products. *Regul Toxicol Pharmacol* 86:148-156. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.021>.

Safford RJ. 2008. The Dermal Sensitisation Threshold— A TTC approach for allergic contact dermatitis. *Regul Toxicol Pharmacol* 51(2):195-200. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.02.010>.

Safford RJ, Aptula AO, Gilmour, N. 2011. Refinement of the Dermal Sensitisation Threshold (DST) approach using a larger dataset and incorporating mechanistic chemistry domains. *Regul Toxicol Pharmacol* 60(2):218-224. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.03.009>.

Sahigara F, Mansouri K, Ballabio D, Mauri A, Consonni V, Todeschini, R. 2012. Comparison of different approaches to define the applicability domain of QSAR models. *Molecules* 17(5):4791–4810. <https://doi.org/10.3390/molecules17054791>.

SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). 2010. Basic Criteria for the In Vitro Assessment of Dermal Absorption of Cosmetic Ingredients. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS/1358/10). Retrieved June 3, 2025 from: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_002.pdf.

SCCS. 2023. SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation (12th Revision). Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS/1647/22). https://health.ec.europa.eu/publications/sccs-notes-guidance-testing-cosmetic-ingredients-and-their-safety-evaluation-12th-revision_en.

Selvestrel G, Robino F, Russo MZ. 2022. In silico models for skin sensitization and irritation. *Methods Mol Biol* 2425:291-354. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1960-5_13.

Simon T, Zhu Y, Dourson ML, Beck NB 2016. Bayesian methods for uncertainty factor application for derivation of reference values. *Regul Toxicol Pharmacol* 80:9-24. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.05.018>.

Strickland J, Daniel AB, Allen D, Aguila C, Ahir S, Bancos S, Craig E, Germolec D, et al. 2019. Skin sensitization testing needs and data uses by U.S. regulatory and research agencies. *Arch Toxicol* 93(2):273-291. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2341-6>.

Strickland J, Zang Q, Kleinstreuer N., Paris M, Lehmann DM, Choksi N, Matheson J, Jacobs A., et al. 2017. Integrated decision strategies for skin sensitization hazard. *J Appl Toxicol* 36(9):1150-1162. <https://doi.org/10.1002/jat.3281>.

Strickland J, Abedini J, Allen DG, Gordon J, Hull, V, Kleinstreuer NC, Ko HS, Matheson J, et al. 2023. A database of human predictive patch test data for skin sensitization. *Archives Toxicol* 97(11):2825-2837. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03530-3>.

Takenouchi O, Fukui S, Okamoto K, Kurotani S, Imai N, Fujishiro M, Kyotani D, Kato Y, Kasahara T, Fujita M, Toyoda A, Sekiya D, Watanabe S, Seto H, Hirota M, Ashikaga T, Miyazawa M. 2015. Test battery with the human cell line activation test, direct peptide reactivity assay and DEREK based on a 139 chemical data set for predicting skin sensitizing potential and potency of chemicals. *J Appl Toxicol* 35(11):1318-32. doi: 10.1002/jat.3127. <https://doi.org/10.1002/jat.3127>.

Tourneix F, Alépée N, Detroyer A, Eilstein J, Ez-Zoubir M, Teissier SM, Noçairi H, Piroird C, Basketter D, Del Bufalo A. 2020. Skin sensitisation testing in practice: Applying a stacking meta model to cosmetic ingredients. *Toxicol in Vitro* 66:104831-104844. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104831>.

Tourneix F, Carron L, Jouffe L, Hoffmann S, Alépée N. 2024. Deriving a continuous point of departure for skin sensitization risk assessment using a bayesian network model. *Toxics* 12:536-552. <https://doi.org/10.3390/toxics12080536>.

UN (United Nations). 2023. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) (10th Rev. Ed.). Retrieved June 3, 2025 from: <https://unece.org/transport/documents/2023/07/standards/ghs-rev10>.

Wikoff D, Lewis RJ, Erraguntla N, Franzen, A, Foreman, J. 2020. Facilitation of risk assessment with evidence-based methods—A framework for use of systematic mapping and systematic reviews in determining hazard, developing toxicity values, and characterizing uncertainty. *Regul Toxicol Pharmacol* 118:104790. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104790>.

Wilm A, Kühnl J, Kirchmair J. 2018. Computational approaches for skin sensitization prediction. *Crit Rev Toxicol* 48(9):738-760. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1528207>.

附录 A *In chemico* 和 *in vitro* 皮肤致敏性评估方法及其适用域信息

表格 A 1. *In chemico* 和 *in vitro* 皮肤致敏性评估方法及其适用域信息

试验方法	方法说明	适用范围	试验指南
DPRA	Quantifies residual concentration of cysteine- or lysine-containing synthetic peptide after exposure to substance	- Generally applicable to a range of functional groups and physicochemical properties - Not applicable for testing metals - Substances that require metabolic activation may produce false negative results; substances that require abiotic transformation are correctly predicted in most cases - Substances that promote oxidation could lead to false positive predictions	OECD TG 442C
ADRA	Quantifies residual concentration of a cysteine or lysine derivative after exposure to substance	- Generally applicable to a range of functional groups and physicochemical properties - Not applicable for testing metals - Substances that require metabolic activation may produce false negative results; substances that require abiotic transformation were correctly predicted in most cases - Substances that promote oxidation could lead to false positive predictions	OECD TG 442C
kDPRA	Quantifies residual concentration of a cysteine-containing synthetic peptide after exposure to substance in a time and concentration dependent manner	- Generally applicable to a range of functional groups and physicochemical properties - Not applicable for testing metals or substances that exclusively have lysine activity - Substances that require metabolic activation may produce false negative results - Substances that promote oxidation could be underpredicted	OECD TG 442C
ARE-Nrf2 luciferase KeratinoSens™ test method (KeratinoSens™)	Quantifies changes in luciferase induction in the KeratinoSens™ transgenic cell line, which is under the transcriptional control of a promoter fused with the antioxidant response	- Applicable to test substances in solution or form stable dispersion - Generally applicable to a range of functional groups and physicochemical properties - False negative results may occur with substances that exclusively react with lysine-residues - Substances that require metabolic activation may produce false negative results due to limited metabolic capacity of cells	OECD TG 442D

试验方法	方法说明	适用范围	试验指南
	element and indicates activation of the Nrf2 gene		
ARE-Nrf2 luciferase LuSens test method (LuSens)	Quantifies changes in luciferase induction in the LuSens transgenic cell line, which is under the transcriptional control of a promoter fused with the antioxidant response element and indicates activation of the NQO1 gene	- Applicable to test substances in solution or form stable dispersion - Generally applicable to a range of functional groups and physicochemical properties - False negative results may occur with substances that exclusively react with lysine-residues - Substances that require metabolic activation may produce false negative results due to limited metabolic capacity of cells	OECD TG 442D
Epidermal sensitization assay (EpiSensA)	Quantifies changes in expression of four genes associated with keratinocyte activation in the reconstructed human epidermis model	- Applicable to test substances in solution or those that form stable dispersion at 0.0122% - Generally applicable to a range of functional groups and physicochemical properties - Surfactants may produce a false positive result	OECD TG 442D
Human cell line activation test (h-CLAT)	Quantifies changes in the expression of cell surface markers CD86 and CD54, in the human monocytic leukemia cell line THP-1, which is associated with activation of monocytes and dendritic cells after exposure to test substance	- Applicable to test substances in solution or those that form stable dispersion - Substances with log Kow >3.5 tend to produce false negative responses - Substances that require metabolic activation may produce false negative results due to limited metabolic capacity of cells - Generally applicable to range of functional groups and physicochemical properties	OECD TG 442E
U937 cell activation test (U-SENS™)	Quantifies changes in the expression of cell surface marker CD86, in the human histiocytic lymphoma cell	- Applicable to test substances in solution or those that form stable dispersion - Substances with membrane disrupting capacity may produce false positive results	OECD TG 442E

试验方法	方法说明	适用范围	试验指南
	line U937, after exposure to test substance	- Substances with surfactant properties may produce false responses - Generally applicable to range of functional groups and physicochemical properties	
Interleukin-8 reporter gene assay (IL-8 Luc assay)	Quantifies changes in cytokine IL-8 expression in the THP-G8 cell line, which is associated with the activation of DC	- Applicable to test substances in solution or those that form stable dispersion - False negatives may occur with anhydrides - False negatives more likely to occur with substances showing low/moderate skin sensitization potency (e.g., UN GHS 1B) - Generally applicable to range of functional groups and physicochemical properties	OECD TG 442E
GARD™ _{skin}	Evaluates transcriptional patterns of an endpoint-specific biomarker signature in SenzaCell cell line	- Autofluorescent test substances may interfere with assay - Generally applicable to range of functional groups and physicochemical properties	OECD TG 442E

附录 B 历史上采用的安全评估因子（Safety Assessment Factors, SAFs）

表格 A 2. 历史上采用的安全评估因子（SAFs）

产品类型	总体 SAF
Products applied to lips	100
Products applied to underarm	300
Products applied to anogenital area	300
Products applied to face	100
Products applied to body (rinse off)	300
Products applied to body (leave on)	100
Hair products (no hand exposure)	30

数值基于 Api 等（2020）发表的数据。