

皮肤光变态反应试验

Skin Photoallergy Test

1 范围

本方法规定动物皮肤光变态反应试验的基本原则、要求与方法
本方法适用于化妆品原料和产品的安全性毒理学检测

2 规范性引用文件

- 光感作性。化粧品の安全性評価に関する指針 2015（日本化粧品工業連合会編，2015年11月27日出版，薬事日報社）
- Photoallergy Testing. Dermototoxicity (US EPA, 1982)
- 化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则。【H】GPT4-1。国家食品药品监管总局。2015年5月13日
- THE SCCS NOTES OF GUIDANCE FOR THE TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS AND THEIR SAFETY EVALUATION(9 th revision, September 29th, 2015)
- ICH Guidance S10 on Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals Step5. ICH, January 2015
- 中药、天然药物免疫毒性（过敏性、光过敏反应）研究的技术指导原则。【Z】GPT5-1。国家食品药品监管总局。2005年3月。
- Guidance for Industry -Photosafety Testing. (CDER FDA US DHHS, 2003)

对欧盟而言，目前皮肤光过敏反应检测并无有效体外方法可供采用。尽管如此，理论上，具有光变态特性的化学物可能在 3T3 NRU PT 试验中出现阳性结果。目前有文献报道的体外光过敏检测方法包括：人外周血单核细胞衍生树突状细胞（PBMDc）表面 CD86 分子表达试验、人单核细胞株 THP-1 表面巯基/胺类光化试验、人角质层细胞株 NCTC 2544 细胞内 IL-18 含量测定等。

光变态反应动物试验现状：目前在欧洲，用于化妆品目的的动物测试已被禁止。一些文献报道了对化学品或/和化妆品原料在动物皮肤上的光斑贴试验方法（Forbes,1977; Lovell,1992;Nilsson,1993）。选用的动物包括（按敏感程度的降序排列）无毛小鼠，豚鼠，兔，猪。动物试验测试结果外推至人时存在一定问题，尽管无毛小鼠与豚鼠似乎比人更敏感。

3 试验目的

本试验用于评估与预测人体重复接触化妆品原料及其产品，并在日光（紫外线）照射下引起皮肤光变态反应的可能性。

4 定义

4.1 光敏性（Photosensitivity）

广义的光敏性包括光毒性(Phototoxicity，又称为光刺激性，photoirritation)与光变态(Photoallergy)。

4.2 皮肤光变态反应（皮肤光过敏反应，Skin Photoallergy）

皮肤重复性接触受试物并经过紫外线照射，通过作用于机体免疫系统，诱导机体产生光

过敏状态，经过一定间歇期后，皮肤再次接触同一受试物并在紫外线照射下，引起特定的皮肤反应，其反应形式包括：红斑，水肿，脱屑剥落等。

皮肤光变态反应是一种细胞介导的由光激活的皮肤免疫性反应，是 IV 型过敏反应的特殊类型，系光感物质经皮吸收或通过循环到达皮肤后与吸收的光线在表皮细胞层发生的不良反应。目前比较认可的原理为：光感物质吸收光能后成激活状态，并以半抗原形式与皮肤中的蛋白结合成受试物-蛋白结合物，经表皮的郎罕氏细胞传递给免疫活性细胞，致敏的淋巴细胞引发免疫反应。致敏的淋巴细胞再次接触同一抗原时释放出淋巴因子，导致一系列有害反应。

5 试验的基本原则

5.1 光化学品安全性评价的一般原则

化妆品原料在紫外可见（UV/VIS）光谱（290-700 nm）有吸收，具有光稳定性，以及根 SAR 结果提示具有潜在的或不良的光效应。

试验分为动物试验与人体试验。

如果某物质在 290-700nm 的摩尔消光系数不超过 1000 L/mol. cm 时，无需提供光过敏试验的相关数据。

5.2 实验动物颈部去毛皮肤通过多次皮肤涂抹诱导剂量的化妆品原料后（可提前给予佐剂、皮肤损伤处理以增强敏感性）且多次暴露于一定剂量的紫外线（日光）下，诱导特定免疫系统（诱导阶段），经过一定间歇期后，在动物背部去毛皮肤给予激发剂量的受试物后暴露于一定剂量的紫外线（日光）下，观察实验动物并与对照动物比较对激发接触受试物的皮肤反应强度。

5.3 实验动物与饲养环境

一般选用健康、成年雄性或雌性白化豚鼠（常用Hartley株白化豚鼠），雌性动物应选用未孕或未曾产仔的。

实验动物及实验动物房应符合国家相应规定。选用常规饲料，饮水不限制，需注意补充适量Vc。

5.4 动物试验前准备

试验前动物要在实验动物房环境中至少适应3d~5d 时间。将动物随机分为受试物组和对照组，按所选用的试验方法，选择适当部位给动物备皮（去毛），避免损伤皮肤。试验开始和结束时应记录动物体重。

5.5 无论在诱导阶段或激发阶段均应对动物进行全面观察包括全身反应和局部反应，并作完整记录。

6 试验方法

包括Adjuvant and Strip (佐剂和角质剥离)法、Harber法、Horio法、Jordan法、Maurer法、Morikawa和Vinson法，大体上可分为损伤法与非损伤，佐剂法与非佐剂法。应根据受试物光过敏性的强弱选择合适的动物实验方法。日本《化妆品安全性评价指南》（2015）中“佐剂加角质剥离法”为推荐方法。以下动物试验方法以Adjuvant and Strip（佐剂加角质剥离法）为例。

6.1 动物与分组

动物分为受试物组，阳性对照组，阴性对照组；每组至少5只动物。

6.2 受试物剂量水平

诱导接触受试物浓度为能引起皮肤轻度刺激反应的最高浓度，激发接触受试物浓度为不能引起皮肤刺激反应的最高浓度。试验浓度水平可以通过少量动物(2~3 只)的预试验获得。

建议选择多个剂量,涵盖该化妆品原料在某类化妆品产品中的最高允许使用浓度或常用浓度。

6.3 阳性物

常用较强的阳性物为四氯代水杨酰苯胺 (tetracholosalicylanilide, TCSA) 或其它多卤代水杨酰苯胺 (如三溴代水杨酰苯胺, 3,5,4'-Tribromosalicylanilide, TBS)。弱的阳性物可选择 6-甲基香豆素、硫氯酚等。常用阳性物的溶剂为丙酮、乙醇或二者按一定比例的混合物。受试物、阳性物的诱导与激发浓度选择: 通过预试验, 排除原发皮肤刺激性与光毒性后的合适的浓度。每次试验均需设阳性对照组。

6.4 UV 光源

6.4.1 光源选择

通常受试物的活化吸收波长需包含在所选光源的光谱范围之内。

诱导阶段: 可选择波长为 320nm~400nm 的 UVA, 如含有 UVB, 其剂量不得超过 0.1J/cm²。也可选用 UVA+低剂量的 UVB, 低剂量的 UVB 用于提高试验的敏感性; 或选用日光模拟器。

激发阶段: 选择 UVA 光源, 照射剂量为 10.2J/cm²。(不同的动物试验方法, 诱导与激发的紫外线剂量不同, 可根据具体选用的方法来确定照射的剂量)。

6.4.2 强度的测定

用前需用辐射计量仪在实验动物肩部 (诱导阶段)、背部 (激发阶段) 照射区设数个点测定光强度 (mW/cm²), 以平均值计。

6.4.3 照射时间的计算: 以照射剂量为 10J/cm² 为例, 按下式计算照射时间。

$$\text{照射时间 (min)} = \frac{\text{照射剂量 (10000mJ/cm}^2\text{)}}{\text{光强度 [mJ/(cm}^2\text{·s)]} \times 60}$$

注: 1mW/cm² = 1mJ/cm²/sec

6.5 试验步骤

6.5.1 备皮

正式试验前 18-24h 将动物颈部皮肤去毛, 去毛面积约为 2×4 cm², 试验部位皮肤需完好, 无损伤及异常。

6.5.2 光诱导阶段的处理

在动物颈部去毛区的四角分别皮内注射 0.1ml FCA 与生理盐水的混合乳剂 (只注射一次), 然后在敷用区域以透明胶带粘附并揭开, 反复数次以剥去部分表皮角质层, 再将受试物 (阳性对照组、阴性对照组则涂抹阳性物或阴性 (溶剂) 对照物) 约 0.1 ml(g) 均匀开放涂抹在去毛区, 30min 后用 UVA 或 UVA+UVB 或日光模拟器进行照射 (照射剂量为 10.2 J/cm², UVB 剂量不得超过 0.1J/cm² (试验前用紫外辐照计在实验动物颈背部照射区域测定光强度 (mW/cm²), 计算照射时间), 详见图 1。

去角质、开放涂布受试物、紫外照射的过程每天进行一次, 共计进行 5 次。

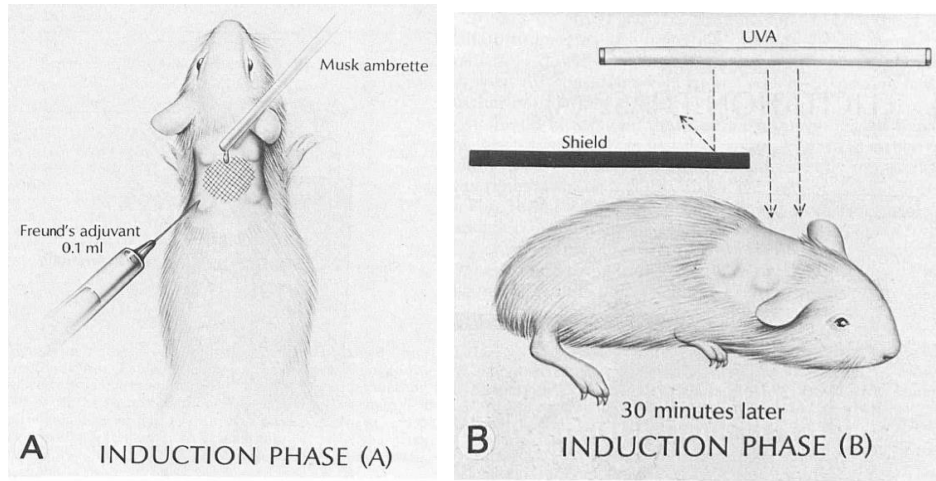


图 1 光激发阶段的佐剂注射、受试物涂敷及紫外线照射示意图

6.5.3 光激发阶段的处理

光诱导处理完成后两周，将豚鼠背部脊柱两侧皮肤区域去毛，去毛区每块面积约为 $2 \times 2 \text{ cm}^2$ ，实际涂抹面积为 $1.5 \times 1.5 \text{ cm}^2$ ，共4~6块去毛区(见图2)。将动物固定，在动物去毛区3和4涂敷0.02ml(g)受试物(阳性对照组、阴性对照组则涂抹阳性物或阴性(溶剂)对照物)(涂抹区域见图3)。诱导操作结束后两周，将动物背部去毛，30min后，颈部去毛区和左侧去毛区(1和3)用铝箔覆盖，无刺激性胶带固定，右侧去毛区(2和4)用UVA光源进行照射。剂量浓度为经过预试验得到的、允许进行恰当评价的浓度。光源为UV-A灯或混合UV-A与UV-B的灯，照射剂量为 10.2 J/cm^2 。

6.5.4 观察与评分

光激发阶段紫外照射后的24h与48h，肉眼观察涂抹照射部位的皮肤局部反应，并评分。同时观察动物的一般状态、行为、体征等。必要时可进行组织病理学检查。

建议根据表1对每只动物皮肤反应评分。也有文献报道使用Draize皮肤反应评分表进行评分。

6.5.5 结果评价

(1)当受试物组动物出现皮肤反应积分 ≥ 1 时，判为该动物出现皮肤光过敏反应阳性。

(2)如激发接触所得结果仍不能确定，应于第一次激发后一周，给予第二次激发，对照组作同步处理。此外，有文献套用皮肤变态反应试验(豚鼠最大值法)中的致敏强度评价表，根据光致敏阳性率对受试物的光过敏反应进行强度分级(表2)。

(3)皮肤光敏性试验是根据比较对照组和受试物组的反应进行评价。阳性结果时应追加试验，如：与已知阳性物质的比较试验及用其他方法(不加佐剂)进行试验，其中非损伤性试验方法有利于光敏性反应评价。另外，光敏性是光毒性和光过敏性两类混合难分的反应。必要时追加光毒性试验。

6.6 其它动物试验方法

①Harber法：涂敷受试物，照射紫外线，此操作隔日进行一次共3次致敏。3周后再涂敷受试物的稀释液，30分钟后照射紫外线激发。

②Horio法：涂敷20%的月桂醇硫酸钠，再涂敷受试物，立即照射紫外线，此操作每日一次共3次致敏。14天后再次涂敷受试物，照射紫外线激发。

③Jordan法：本法是用尼龙刷子擦伤皮肤后，涂敷受试物，1小时后照射紫外线，此操作每周5次，连续3周进行致敏，2周后再涂敷受试物，6小时后照射紫外线，此操作连续2日进行激发。

④Maurer法：涂敷受试物，1小时后照射紫外线及可见光线进行致敏。6周和9周后，各3日连续涂敷受试物，30分钟后照射紫外线进行激发。

⑤Morikawa法：本法是Harber改良法，涂敷受试物，30分钟后照射紫外线，本操作每周连续5天，共2周进行致敏，致敏2周后，涂敷受试物，30分钟后照射紫外线进行激发。

⑥Vinson法：涂敷受试物，照射紫外线，本操作每日一次，连续5次进行致敏，7~10天后，再次涂敷受试物，照射紫外线进行激发。

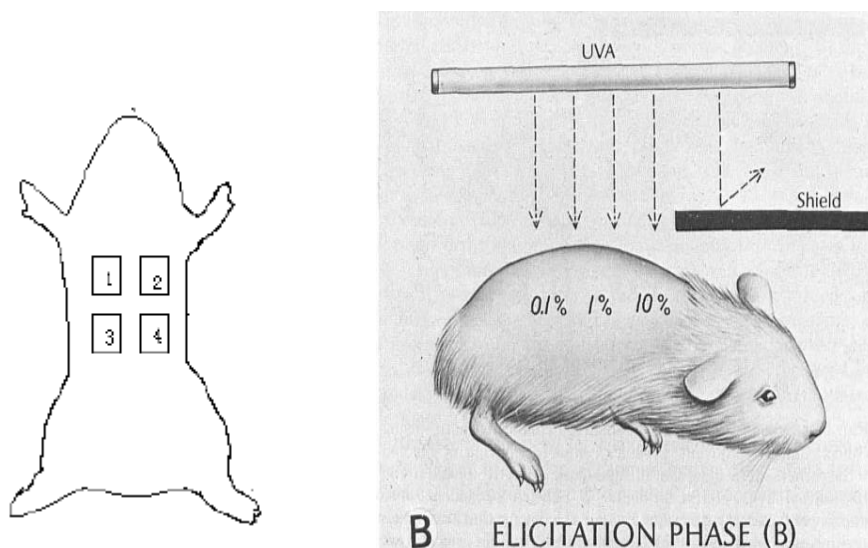


图 2 光激发受试物涂抹与紫外照射示意图

表 1 光变态反应试验皮肤反应评分

评分	皮肤反应
0	未见皮肤反应
1	散在或小块红斑
2	中度红斑和融合红斑
3	重度红斑和水肿

表 2 致敏强度

致敏率 (%)	致敏强度
0~8	弱
9~28	轻
29~64	中
65~80	强
81~100	极强

7 试验报告

报告应包括如下内容：

- (1) 受试物名称、理化性状、配制方法、所用浓度；
- (2) 实验动物的种属、品系、来源（注明合格证号和动物级别）、性别、数量；
- (3) 实验动物饲养环境，包括饲料来源、室温、相对湿度、实验动物房合格证号；
- (4) 试验方法；

- (5) 试验开始和结束时动物体重；
 (6) 结果：以表格形式报告各组动物皮肤反应情况和致敏率等(建议的表格形式见表3)；
 (7) 结论。

表3 ×××对豚鼠皮肤光变态反应试验结果 (Adjuvant and Strip 法)

组别	动物数	诱导阶段		激发阶段		观察时间 (h)	皮肤反应强度				≥1 的动物数 (%)	
		受试物剂量	紫外照射剂量	受试物剂量	紫外照射剂量		0	1	2	3		
阴性对照						24						
受试物组						24						
阳性对照						24						

8 试验结果的解释

试验结果应能得出受试物的光致敏能力和强度。

动物试验结果只能在很有限的范围内外推到人类。引起豚鼠强烈反应的物质在人群中也可能引起一定程度的光变态反应,而引起豚鼠较弱反应的物质在人群中也许不能引起光变态反应。

参考文献

- [1] Ichikawa H, Armstrong RB, Harber LC. Photoallergic contact dermatitis in guinea pigs: Improved induction technique using Freund's complete adjuvant. *Journal of investigative Dermatology*. 1981 Jun 30;76(6):498-501.
- [2] Kaidbey KH, Kligman AM. Photomaximization test for identifying photoallergic contact sensitizers. *Contact Dermatitis*. 1980 May 1;6(3):161-9.
- [3] Jordan WP. The guinea pig as a model for predicting photoallergic contact dermatitis. *Contact dermatitis*. 1982 Apr 1;8(2):109-16.
- [4] Martínez V, Galbiati V, Corsini E, Martín-Venegas R, Vinardell MP, Mitjans M. Establishment of an in vitro photoassay using THP-1 cells and IL-8 to discriminate photoirritants from photoallergens. *Toxicology in Vitro*. 2013 Sep 30;27(6):1920-7.
- [5] Oeda S, Hirota M, Nishida H, Ashikaga T, Sasa H, Aiba S, Tokura Y, Kouzuki H. Development of an in vitro photosensitization test based on changes of cell-surface thiols and amines as biomarkers: the photo-SH/NH 2 test. *The Journal of toxicological sciences*. 2016;41(1):129-42.
- [6] Haw-Yueh Thong, Howard I. Maibach. *Photosensitivity Induced by Exogenous Agents: Phototoxicity and Photoallergy*. *Dermal Absorption and Toxicity Assessment, Second Edition (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)*. 177-Informa Healthcare (2007) (1).
- [8] 宋瑞霞, 阮鸿洁, 石莹, 张宏伟, 张丽霞. 两种光接触性变态反应试验方法的比较. *经济发展方式转变与自主创新——第十二届中国科学技术协会年会 (第三卷)*. 2010.
- [9] 杨文祥, 孙凡中, 王成, 侯学文, 樊柏林. 豚鼠皮肤光过敏试验方法的建立. *中国比较医学杂志*. 2011 Oct 10;21(7):67-70.

“皮肤光变态反应试验”起草说明

一、 基本情况:

光变态是 IV 型超敏反应的特殊类型，目前世界各国有关光变态试验尚未形成统一的评价方法及操作规程，推荐的各种方法的敏感性差异较大，各有优缺点。ICH、欧盟(EMEA)和美国(FDA/CDER)在免疫毒性指导原则中均没有具体的评价光敏潜在性的常规非临床试验方法。

我国已经发布的“化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则”和“天然药物免疫毒性（过敏性、光过敏反应）研究的技术指导原则”中对光变态的评价基本上参考国外的评价方法。推荐采用 Adjuvant and Strip（佐剂和角质剥离）法、Harber 法、Horio 法、Jordan 法、Maurer 法、Morikawa 和 Vinson 法等。而化妆品安全性评价的标准、规范中尚未纳入。为满足化妆品行业发展的需要及化妆品安全监管的需要，有必要制定规范的皮肤光变态反应试验方法作为化妆品安全性评价中用以补充化妆品原料及产品的光安全性检测。

二、 起草过程:

本试验方法以采标的方式进行撰写编制，在起草过程中主要参照日本化妆品工业连合会所编写的《化妆品安全性评价指南 2015》中“光感作性”章节、美国 EPA1982 年编写的《皮肤毒性》一书中“光变态反应试验”章节、以及我国食品药品监管总局 2015 年 5 月 13 日所编写的《化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》。

在皮肤光变态反应动物试验方法的编写中，有关“化妆品原料进行光安全性评价的基本原则”、“光变态反应的定义”、“光变态反应试验的适用范围”等内容主要参考欧洲药品审评局(EMEA)2003 年《光安全性测试指南注释》、ICH。试验动物的选择参照 THE SCCS NOTES OF GUIDANCE FOR THE TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS AND THEIR SAFETY EVALUATION(9 th revision, September 29th, 2015)。

动物光变态试验（佐剂加角质剥离法）的试验条件与步骤主要依据日本化妆品工业连合会所编写的《化妆品安全性评价指南 2015》，美国 EPA 编写的《光变态反应试验》中相关章节、以及引用数较多两篇核心的英文文章与 1 本专业书籍中相关章节。

参照了 ICH2015 年 1 月最新修订 的药物光安全性评估指导原则-S10-Step 5 以及欧洲药品局（EMA）对该导则的解读，从中主要参考目前光安全性评价的策略与原则，光变态反

应试验发展的现状。同时主要参考 4 篇近期英文文献中报道的体外光过敏检测方法进展情况。

三、 制定依据:

本方法主要以日本化妆品工业联合会所编写的《化妆品安全性评价指南 2015》中光变态反应试验、EPA 编写的为指导原则, 具体依据如下:

- 【1】 光感作性。化粧品の安全性評価に関する指針 2015 (日本化粧品工業連合会編, 2015 年 11 月 27 日出版, 薬事日報社)
- 【2】 Photoallegry Testing. Dermototoxicity (US EPA, 1982)
- 【3】 化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则。【H】GPT4-1。国家食品药品监管总局。2015 年 5 月 13 日
- 【4】 THE SCCS NOTES OF GUIDANCE FOR THE TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS AND THEIR SAFETY EVALUATION(9 th revision, September 29th, 2015)
- 【5】 ICH Guidance S10 on Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals Step5. ICH, January 2015
- 【6】 中药、天然药物免疫毒性(过敏性、光过敏反应)研究的技术指导原则。【Z】GPT5-1。国家食品药品监管总局。2005 年 3 月。
- 【7】 Guidance for Industry -Photosafety Testing. (CDER FDA US DHHS, 2003)

四、 主要内容:

本文主要从皮肤光变态试验方法所适用的范围、所引用的规范性文件试验的原理、试验基本原则及试验所涉及的相关试验、方法、步骤等方面进行描述, 主要从动物试验、人体试验两方面, 重点介绍了试验所涉及的动物选择与分组、阴性、阳性对照组的设置。同时分诱导阶段与激发阶段, 较为细致具体地描述了试验中受试物剂量设置、光源选择、紫外照射水平的选择等重要内容, 并在试验方法中对于动物备皮、佐剂注射、受试物给药与紫外线照射的流程中各环节的实验条件与操作方法进行了细致描述。

五、 其他需要说明的问题

目前虽然在制药行业与工业方面均有光变态反应的动物试验方法, 但由于动物试验结果对人体试验预测性不理想、以及动物福利方面的考虑, 美国 FDA 早在 2003 年即废除了光变态反应的动物试验方法, 而 EMA、ICH 也已经将重点转向体外替代方法。但动物试验仍然是进行人体光变态反应的前提之一, 对特定具有光过敏性的药品与化妆品原料的安全性评价仍具有一定意义。

影响光变态反应试验结果的因素较为复杂, 除受试物本身理化特性外, 试验方案中受试

物剂量的设置、紫外线照射剂量的设定、诱导阶段与激发阶段的具体方案、已经是否使用佐剂的选择有可能影响最终的结果。

“光变态反应试验方法”编制说明

为进一步完善化妆品安全技术法规体系，中国食品药品检定研究院组织开展了光变态反应试验方法的制订工作。

一、 必要性

(一) 满足化妆品行业发展的需要。

近年来，我国化妆品生产和消费均呈现快速发展的趋势。随着化妆品行业的发展和科学认识的提高，原有的化妆品安全评价方法在某些方面上已不能完全满足当前化妆品行业发展的需要，亟待进行补充修订。

光敏性物质是指善于吸收太阳光中的长波紫外线的物质。常见的有植物性香料、动物性香料以及染料、焦油、沥青类物质等。日常生活中经常使用的膏霜类、香水类、香粉类化妆品中含有的香精、染发膏中含有的各种染料等就含有各种光敏性物质。在日光照射下，反复使用含有光敏物质的化妆品、化学品有可能引起光变态反应，产生丘疹、红斑等皮肤损伤。鉴于免疫系统的复杂性、人与动物种属间的差异以及相关检测技术发展的局限性，目前还没有行之有效的可以预测化学物质潜在致敏性的评价方法。

豚鼠皮肤光变态反应试验早在20世纪70年代就已经被引入到光敏性药品的光安全评价方法中，日本化妆品工业联合会一直也使用该方法进行化妆品原料的光安全性评价。人体光斑贴试验目前主要用于药品的光变态性检验中。目前国内缺乏对于具有光变态反应性的化妆品原料的检验方法。因此，将其纳入到化妆品安全性评价方法中，可进一步补充化妆品原料及产品的光安全性评估方法。

(二) 满足化妆品安全监管的需要。

在化妆品行业迅速发展的同时，化妆品安全事件频频发生，公众对化妆品的质量安全要求和监管期望越来越高。一些监督过程中必需的检验检测及评价方法需要进一步明确。

在我国，药品等已将光变态反应试验方法纳入评价指南中，而化妆品安全性评价的标准、规范中尚未纳入。为满足化妆品行业发展的需要及化妆品安全监管的需要，有必要制定规范的光敏反应试验方法用于化妆品的安全性评价工作。

二、 编制的目标及指导原则

编制目标：拟定化妆品原料光变态反应试验的规范性实验方法，为化妆品原料安全评价中光安全性评价提供新的指导方法。

指导原则：主要参照日本化妆品工业联合会所编写的《化妆品安全性评价指南 2015》中“光感作性”章节、美国 EPA1982 年编写的《皮肤毒性》一书中“光变态反应试验”章节、以及我国食品药品监管总局 2015 年 5 月 13 日所编写的《化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》。结构框架以在现行《化妆品卫生规范》的基础上进行调整，包含了范围、定义及通用技术，本着继承发展、科学规范、与时俱进的指导原则，突出体现适用性与可操作性。

三、 编制要点

在皮肤光变态反应动物试验方法的编写中，有关“化妆品原料进行光安全性评价的基本原则”、“光变态反应的定义”、“光变态反应试验的适用范围”等内容主要参考欧洲药品审评局（EMA）2003 年《光安全性测试指南注释》、ICH 。试验动物的选择参照 THE SCCS NOTES OF GUIDANCE FOR THE TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS AND THEIR SAFETY EVALUATION(9 th revision, September 29th, 2015)。

动物光变态试验（佐剂加角质剥离法）的试验条件与步骤主要依据日本化妆品工业联合会所编写的《化妆品安全性评价指南 2015》，美国 EPA 编写的《光变态反应试验》中相关章节、以及引用数较多两篇核心的英文文章与 1 本专业书籍中相关章节。

参照了 ICH2015 年 1 月最新修订 的药物光安全性评估指导原则-S10-Step 5 以及欧洲药品局（EMA）对该导则的解读，从中主要参考目前光安全性评价的策略与原则，光变态反应试验发展的现状。同时主要参考 4 篇近期英文文献中报道的体外光过敏检测方法进展情况。

四、 参考文献

- [1] 光感作性。化粧品の安全性評価に関する指針 2015(日本化粧品工業連合会編，2015 年 11 月 27 日出版，薬事日報社)
- [2] Photoallergy Testing. Dermototoxicity (US EPA, 1982)
- [3] 化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则。【H】GPT4-1。国家食品药品监管总局。2015 年 5 月 13 日
- [4]THE SCCS NOTES OF GUIDANCE FOR THE TESTING OF COSMETIC INGREDIENTS AND THEIR SAFETY EVALUATION(9 th revision, September 29th, 2015)
- [5]ICH Guidance S10 on Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals Step5. ICH, January 2015

- [6]中药、天然药物免疫毒性(过敏性、光过敏反应)研究的技术指导原则。【Z】GPT5-1。国家食品药品监管总局。2005年3月。
- [7]Guidance for Industry -Photosafety Testing. (CDER FDA US DHHS, 2003)
- [8]Ichikawa H, Armstrong RB, Harber LC. Photoallergic contact dermatitis in guinea pigs: Improved induction technique using Freund's complete adjuvant. *Journal of investigative Dermatology*. 1981 Jun 30;76(6):498-501.
- [9]Kaidbey KH, Kligman AM. Photomaximization test for identifying photoallergic contact sensitizers. *Contact Dermatitis*. 1980 May 1;6(3):161-9.
- [10]Jordan WP. The guinea pig as a model for predicting photoallergic contact dermatitis. *Contact dermatitis*. 1982 Apr 1;8(2):109-16.
- [11]Martínez V, Galbiati V, Corsini E, Martín-Venegas R, Vinardell MP, Mitjans M. Establishment of an in vitro photoassay using THP-1 cells and IL-8 to discriminate photoirritants from photoallergens. *Toxicology in Vitro*. 2013 Sep 30;27(6):1920-7.
- [12]Oeda S, Hirota M, Nishida H, Ashikaga T, Sasa H, Aiba S, Tokura Y, Kouzuki H. Development of an in vitro photosensitization test based on changes of cell-surface thiols and amines as biomarkers: the photo-SH/NH₂ test. *The Journal of toxicological sciences*. 2016;41(1):129-42.
- [13]Haw-Yueh Thong, Howard I. Maibach. Photosensitivity Induced by Exogenous Agents: Phototoxicity and Photoallergy. *Dermal Absorption and Toxicity Assessment, Second Edition (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)*. 177-Infarma Healthcare (2007) (1).
- [14]宋瑞霞, 阮鸿洁, 石莹, 张宏伟, 张丽霞. 两种光接触性变态反应试验方法的比较. *经济发展方式转变与自主创新——第十二届中国科学技术协会年会 (第三卷)*. 2010.
- [15]杨文祥, 孙凡中, 王成, 侯学文, 樊柏林. 豚鼠皮肤光过敏试验方法的建立. *中国比较医学杂志*. 2011 Oct 10;21(7):67-70.