

美国化妆品安全性评价概况及启示

孙骏^{1*}, 沈璐², 李浩³, 魏臻⁴, 李明¹(1.江苏省药品不良反应监测中心, 南京 210002; 2.国家食品药品监督管理局药品评价中心, 北京 100045; 3.南京中医药大学经贸管理学院, 南京 210023; 4.江苏省药学会, 南京 210002)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2604-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.04

摘要 目的:为我国开展化妆品不良反应监测工作提供参考。方法:从法律依据、定义概念、安全性数据来源及局限性、可采取的措施等方面介绍美国FDA开展的化妆品安全性评价工作,并对美国化妆品不良反应的报告内容、报告表处理步骤和报告发挥的作用进行介绍。结果与结论:美国FDA依据《食品药品化妆品法案》和《公平包装及标签法》法案对化妆品的管理范围加以界定,通过企业的自愿注册计划, FDA开展的检查、产品调查,化妆品审查专家组评估以及消费者与卫生保健人员的报告等途径对化妆品的安全性数据进行监控,不良反应报告采取自愿报告方式。对比我国现状,应该从修改完善法律法规、界定监测范围、建立部门间联系合作机制以及增强工作透明度等方面改进化妆品不良反应监测工作。

关键词 化妆品; 不良反应; 安全性评价; 监测

Brief Introduction and Revelation on the Safety Evaluation of US Cosmetics

SUN Jun¹, SHEN Lu², LI Hao³, WEI Zhen⁴, LI Ming¹(1.Center for ADR Monitoring of Jiangsu, Nanjing 210002, China; 2.Center for Drug Reevaluation, CFDA, Beijing 100045, China; 3.College of Trade and Management, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 4.Jiangsu Pharmaceutical Association, Nanjing 210002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the ADR monitoring of cosmetics in China. METHODS: The cosmetics safety evaluation carried out by the US FDA was introduced in aspects of legal basis, concept definition, safe data sources and limitations, and measures that can be taken, etc. And the report contents of adverse reactions, report form processing steps and the role of report were also introduced. RESULTS & CONCLUSIONS: The management scope of cosmetics in US FDA was defined by *Food, Drug and Cosmetic Act* and *Fair Packaging and Labeling Act*. Cosmetics safe data was monitored by voluntary registration scheme in enterprises, check conducted by FDA, product investigation, evaluation by cosmetic review panel, and report by consumers and health care workers, etc. And the adverse reactions were reported voluntarily. Compared with the present situation in China, the cosmetics monitoring should be improved in aspects of revising and improving the laws and regulations, defining the monitoring scope, establishing inter-sectoral linkages cooperation mechanisms and strengthening transparency in the work.

KEYWORDS Cosmetic; Adverse reaction; Safety evaluation; Monitoring

随着其重要性被越来越多的人所认识,最初的风险管理工具也逐渐被发现还存在不足之处,例如风险管理工具的使用受人因素和经验主义影响较多。因此,风险管理工具也正在不断地完善和发展。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心.药品GMP指南:质量管理体系[M].北京:中国医药科技出版社, 2011:389.
- [2] 梁毅,陈磊.《药品生产质量管理规范》管理中偏差分类的方法研究[J].中国药房, 2012, 23(37):3 460.
- [3] 钱亚楠.药品生产的偏差处理与持续质量改进[J].现代医学, 2013, 41(12):958.
- [4] 卫生部.药品生产质量管理规范:2010年版[S]. 2011-

*主任药师。研究方向:药品不良反应监测、药品风险管理。电话:025-84543855。E-mail:574278909@qq.com

01-17.

- [5] 胡谦谦,梁毅.药品生产的偏差分析[J].上海医药, 2007, 28(8):366.
- [6] 李泮海,李进启,范秋英,等.药品生产企业质量管理理念发展探讨[J].中国药物警戒, 2011, 8(2):93.
- [7] 刘永丽.药品生产管理中风险管理的应用[J].中国医药导报, 2010, 7(5):143.
- [8] 梁毅.新版GMP教程[M].北京:中国医药科技出版社, 2011:217.
- [9] 陈妍纯.药品生产过程中偏差处理程序[J].中国现代药物应用, 2013, 7(7):138.
- [10] 黎阳.药品生产中偏差的制定与管理[J].中国药事, 2009, 23(2):198.

(收稿日期:2014-07-27 修回日期:2015-03-20)

(编辑:杨小军)

2014年6月,我国化妆品不良反应监测工作由中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所移交给国家药品不良反应监测中心,试点监测工作正式启动。根据《化妆品卫生监督检查条例》的规定,我国对化妆品的定义是指以涂擦、喷洒或其他类似方法,散布于人体表面任何部位(皮肤、毛发、指甲、口唇等),以达到清洁、消除不良气味、护肤、美容和修饰目的的日用化学工业产品。由该定义可见,化妆品与药品不同,即化妆品不具备对人体功能性的作用。化妆品作为一种日常使用的化学工业品,具有品种繁多、成分复杂等特点^[1]。我国目前还没有专门的法律法规对化妆品不良反应进行界定,但从化妆品与药品的差异可见,化妆品不良反应与药品不良反应的内涵应有所不同。为此,笔者拟通过借鉴美国FDA对化妆品安全性评价的相关内容,探讨化妆品不良反应监测的内涵及其在安全性评价中的作用,以期我国的化妆品不良反应监测试点工作提供参考。

1 美国FDA对化妆品安全性的评价

美国由其FDA的食品安全和应用营养中心(CFSAN)管理化妆品,确保化妆品安全和标签正确。与药品、生物制品和医疗器械的管理不同,《食品药品化妆品法案》未授权FDA对化妆品进行上市前审批,但是FDA有法定职权对化妆品中添加的色素(除煤焦油染发剂外)进行审批管理^[1]。

1.1 法律依据

美国有两个最重要的法律与化妆品管理相关,即《食品药品化妆品法案》和《公平包装及标签法》。FDA根据法律授权对化妆品进行管理,如果FDA管理化妆品的法定权限改变则需要由国会修改法律^[2]。根据《食品药品化妆品法案》的规定,化妆品及其成分上市前不需要FDA审批,但是色素则要经过FDA批准后方可使用;将化妆品投放市场的公司或个人对产品的安全性承担法律责任。

1.2 对化妆品的界定

美国在《食品药品化妆品法案》中根据预期的用途将化妆品定义为:(1)用涂擦、倾泻、喷洒或喷雾的方法使用于人的全身或局部的物品,起到清洁、美化、促使有魅力或改变外观的作用。(2)成分中含有上述物质的物品,但是不包括肥皂^[3]。根据定义,化妆品包括:皮肤保湿产品、香水、唇膏、指甲油、眼部和面部彩妆、清洁洗发水、烫发剂、染发剂和除臭剂,以及任何作为化妆品成分的物质,但不包括肥皂。如果产品的预期用途是治疗作用,如治疗或预防疾病,或影响身体的结构或功能,则应该是药品,或在某些情况下是医疗器械,即使该产品会影响外观。其他“个人护理用品”可作为膳食补充剂或消费品管理。

为了更好地界定化妆品,美国FDA对如何确定产品的预期用途给予了说明,有多种方法可以确定其预期用途,如:(1)一个产品即使似乎是作为化妆品在销售,但产品标签、广告、网络或其他宣传资料中的内容让人们认为这个产品是药品。这些内容显示产品的预期用途是治疗或预防疾病,或以其他方式影响人体的结构或功能。例如声称产品可以恢复毛发生长、减少脂肪、治疗静脉曲张、增加或减少皮肤色素生成,或再生细胞。(2)消费者的认知,可通过产品的声誉而建立。即可

以通过询问消费者购买该产品的原因和希望该产品能产生的作用。(3)因为含有众所周知的具备治疗作用的成分而被认为是药品,如牙膏中的氟化物。该原则同样适用于香精油,如销售某种香料的目的是为了提升魅力就是化妆品;但是如果香料在销售时声称用于“香薰治疗”,如断言香味有助于消费者睡眠或戒烟,则因为这种预期的用途而符合药品的定义。类似情况还有按摩油,如果仅仅用于润滑皮肤和增加芳香气味就是化妆品;但如果用于治疗目的,如缓解肌肉疼痛就是药品。

对于名称为“肥皂”的产品,是传统意义的肥皂还是合成洗涤剂?是由消费产品安全委员会管理还是归FDA管理?在FDA网站给予了详细说明^[4]:如果产品完全是由脂肪酸和碱化合而成、起清洁作用的物质仅是脂肪酸盐,并且产品的预期用途只是肥皂,则该产品是传统意义上的肥皂,归属于消费产品安全委员会管理;只要产品含有合成洗涤剂,则由FDA管理。

1.3 化妆品安全性数据来源及局限性

美国FDA通过多种途径收集上市后化妆品的安全性数据,同时其也认识到不同途径所收集的信息都有局限性^[5]。FDA获得化妆品安全性数据的来源及局限性如下:(1)自愿注册计划(VCRP)。FDA鼓励企业通过VCRP报告产品的配方。VCRP数据库提供了这些化妆品重要的信息。但是法律并不强制企业必须向FDA报告其产品和安全性数据。(2)检查。FDA可对企业进行检查,以确定其控制措施与生产操作是否恰当。FDA与美国海关与边境保护局共同检验进口化妆品。但是由于资源有限,每年只有少数机构被检查,小部分进口化妆品进行物质检验。(3)产品调查。FDA定期购买化妆品进行分析,尤其是获知存在潜在的问题时。获取的信息可用于警示消费者、支持管理措施,或向企业发布指导意见。FDA没有资源对市场上所有化妆品都进行抽样和分析。(4)化妆品审查(CIR)专家组。CIR是一个独立的由行业资助的专家组,其组员为医学与科学专家,该专家组每季度组织一次会议以评价化妆品成分的安全性,其评价的数据来源于公开发表的文献和化妆品企业自愿提供。企业的信息可能会或不会是完全的。在评价安全性时,FDA会考虑CIR的审查结果,但是FDA的安全性评价结果可能会与CIR不同。(5)消费者与卫生保健人员的报告。因为法律没有要求将化妆品不良反应报告给FDA,所以FDA可能不知道发生的问题。这也是FDA努力提高消费对报告化妆品不良反应重要性认识的原因。如果发生了化妆品不良反应,消费者可通过网站或电话1-800-332-1088联系MedWatch;或者联系当地的消费者投诉协调员。

1.4 美国FDA针对化妆品安全性开展的研究

美国FDA会对化妆品及其成分开展相关研究,以解决其关心的安全性问题,或者为采取管理措施或发布指导意见提供信息。例如,研究化妆品成分、纹身墨水和潜在污染物的皮肤吸收问题。在确定产品的安全性时,需要考虑很多因素,如该化妆品是否会被吸入、吞食或通过皮肤吸收;一般多长时间使用;与身体接触多长时间(如留在身体上,或洗掉);一些特殊人群(如儿童、老人或缺乏免疫力的人)是否更容易受到伤害。

1.5 美国FDA可采取的措施

为了防止存在安全性问题的化妆品的继续销售和使用,

FDA可采取的措施有:申请联邦法院发布禁令;请求美国法官查封产品;启动刑事诉讼;拒绝进口化妆品入境;要求企业召回产品。FDA虽然不能召回化妆品,但是可以对企业产生影响以确保召回有效。

2 化妆品的不良反应报告及作用

如前所述,美国法律没有强制要求消费者或卫生保健人员报告化妆品的不良反应,但如果消费者使用化妆品发生了不良反应可以通过多种渠道向FDA报告。

2.1 报告的内容

向FDA报告化妆品的不良反应时应包含的内容为发生不良反应者的姓名和联系方式;产品使用者的年龄、性别、种族;产品的名称和制造商;反应的描述,如果有应提供治疗的信息;如果有医疗护理,应提供卫生保健人员的姓名和联系方式;何时、何地购买的产品^[6]。

由MedWatch网页介绍^[7]可见,FDA收集化妆品不良反应的信息包括产品使用错误、质量问题等。具体而言,消费者、卫生保健人员或专业沙龙都可以报告化妆品不良反应,任何与化妆品有关的反应,从皮疹或头痛到因疾病而住院治疗都可以报告给FDA。甚至没有引起反应、但让人警觉产品存在问题的情况也可以报告给FDA,比如有不好的气味或其他迹象显示产品可能被污染等。

2.2 报告的作用

FDA收到报告后会有若干步骤进行处理:对收到的报告保密;为了获得更多信息,FDA可能会联系报告人或提供医疗服务的卫生保健人员;将报告加入数据库以便于查看是否有其他人报告过同样的问题;FDA的科学家会利用这些信息判断产品是否长期存在某些问题以及是否显示出一个需要解决的公共卫生问题。

化妆品不良反应报告有助于FDA开展如下工作:发现有问题的产品、制造商和成分;识别不同类型产品的常见伤害;判断是否需要修改警告语或采取其他措施以减少伤害;发现常见的产品误用情况。

3 对我国化妆品不良反应监测的启示

目前,我国经原卫生部(现国家卫生和计划生育委员会)认可的化妆品不良反应监测单位共有22家^[1],报告程序为:消费者携带所购买的化妆品到有化妆品不良反应监测资质的单位进行斑贴试验。如斑贴试验结果呈阳性,则“化妆品接触性皮炎”诊断成立,相应产品、患者资料等数据将被上报汇总。化妆品不良反应监测资质单位的主诊医师将开具相应诊断证明。化妆品不良反应上报之后,相关职能单位将对这些年度数据汇总,经一定途径反馈回化妆品企业,或不定期向社会公布^[8]。在我国化妆品不良反应监测工作由国家卫生和计划生育委员会向国家食品药品监督管理总局交接之后,试点监测工作即将开始之时,根据我国实际情况借鉴FDA对化妆品管理的相关做法,有如下问题值得在试点工作中考虑。

3.1 修改完善法律法规,为开展化妆品不良反应监测提供依据

《化妆品卫生监督条例》(简称《条例》)和《化妆品卫生监督条例实施细则》(简称《细则》)是我国监管部门对化妆品实

施监管的主要依据,但是无论《条例》还是《细则》均未定义“化妆品不良反应”。《条例》第23条规定:“对因使用化妆品引起不良反应的病例,各医疗单位应当向当地卫生行政部门报告”,《细则》第43条规定:“各级医疗机构发现化妆品不良反应病例,应及时向当地地区、县化妆品卫生监督检验机构报告。各级化妆品卫生监督检验机构定期报同级卫生行政部门,同时抄送上一级化妆品卫生监督检验机构。”由此可见,按现行法律法规,化妆品不良反应报告应由化妆品卫生监督检验机构收集汇总,由卫生行政部门管理使用。国家药品不良反应监测中心试点开展化妆品不良反应监测工作,应积极争取对已公布实施20多年的《条例》和《细则》进行修改,使得监测工作有法可依。

3.2 界定监测范围,明确化妆品不良反应监测的定位

目前我国还没有化妆品不良反应的法定概念,参阅相关文献可知有如下几种不同的描述。刘玮等^[9]将化妆品不良反应定义为:一般是指人们日常生活中由于使用化妆品而引起的皮肤及附属器的不良反应;曲永红^[10]认为:化妆品不良反应是指使用化妆品引起的皮肤生理状态的异常改变,如红斑、丘疹、肿胀、脱屑、瘙痒、刺痛等;国家食品药品监督管理总局在《关于加快推进化妆品不良反应监测体系建设的指导意见》(简称《指导意见》)中将化妆品不良反应定义为:人们在日常生活中正常使用化妆品所引起的皮肤及其附属器官的病变,以及人体局部或全身性的损害。不包括生产、职业性接触化妆品及其原料所引起的病变或使用假冒伪劣产品所引起的不良反应。不同的表述体现了化妆品不良反应报告人与政府管理部门在认识“化妆品不良反应”上的差异,也提示试点工作中明确定义、做好宣传培训工作的重要性。

刘玮和曲永红的定义将“化妆品不良反应”等同于“化妆品皮肤病”,并且未对化妆品的使用方式给予界定,基于这样的定义可能遗漏化妆品导致的其他组织器官损害,但是可以发现化妆品的误用问题。而根据《指导意见》的定义,则在化妆品不良反应监测中需要有法定部门和科学的标准对如下因素进行判断:化妆品是否正常使用;是否因为生产、职业性接触化妆品及其原料所引起的病变;所报告的化妆品是否为假冒伪劣产品。无论基于哪种定义,都应有法律授权的部门制定和运用科学的评价标准,判断化妆品与不良反应间的关联性。我国化妆品不良反应监测的定位是在于发现合法化妆品及其成分可能引起的不良反应?或是定位于发现假冒伪劣产品?抑或同时还要发现化妆品使用中存在的问题?定位不同决定了化妆品不良反应监测的范围、方式、报告表的处理程序等不同,因此试点工作中应逐步厘清定位和职责范围,逐步建立各项标准和程序。

3.3 加强部门间联系合作,建立良好的运行机制

不良反应监测仅仅是化妆品安全性评价数据来源之一,与检查、检验、试验研究等共同构成安全性评价的技术支持系统,其作用是发现可能与化妆品相关的不良反应,而最终风险因素的确定、恰当的风险控制措施的实施则需要多部门共同完成。例如消费者出现不良反应,可能首先需要卫生保健专业人员进行诊疗和救治;收集不良反应信息时需要考虑各种暴露因素,离不开医学专业人员的判断;再暴露试验应在严格

的医学监护下进行;对假劣产品的判断需要法定检验部门和产品的生产单位开展;生产、运输、销售过程中是否存在违法违规行为,应由法律授权部门及有资质的人员进行检查……因此,开展化妆品不良反应监测,发挥监测工作的效能,真正起到保障消费者健康的作用,需要多部门间有效沟通、共同合作。

我国原有的化妆品不良反应报告和监测工作在卫生系统内完成。收集信息时,消费者到医疗机构完成诊疗,由经过资质认定的单位按照明确统一的诊断标准试验,确定后再由专业人员上报。这样的信息收集程序保证了报告的真实性,在一定程度上保证了数据的规范性,使得信息可利用性增加;信息利用由原卫生部的相关职能部门反馈给企业。而由国家药品不良反应监测中心承担化妆品不良反应监测后,监测工作将跨系统、跨部门展开,因此加强部门间联系合作、建立有效运行机制应该是监测试点的重要内容。做沟通合作工作,首先需要引起领导的重视,带领监测人员与各系统、部门经常性沟通;其次需要逐步建立起沟通机制,通过明晰跨系统、跨部门间的沟通内容、沟通方式、沟通步骤和沟通双方的权利和责任,保证沟通合作的可持续性;第三是定期组织开展共同参与的活动,如培训、专项调研、检查等,增进各方的交流。

3.4 增强工作透明度,提高监测工作的效能

化妆品不良反应监测试点是为今后全面开展该项工作摸索条件、总结经验,因此把握社会的发展趋势,顺应政府管理与大众的需求是试点工作应考虑的因素。对于化妆品的监督管理而言,保证化妆品的卫生质量和使用安全,保障消费者的健康是目的,化妆品安全性信息公开是趋势;对大众而言,随着生活水平的提高,化妆品已成为人们生活的必需品,其安全性必将越来越引起社会的关注。增强化妆品不良反应监测工作的透明度,不仅可以极大地避免概念混淆,确保各相关方的权力、义务和责任得以落实;同时也是一种有效的风险管理措施,是实现风险沟通的必要方式。

借鉴美国FDA的做法,增强化妆品不良反应监测的透明度至少应考虑公开以下几方面的事项:(1)工作的法律依据;(2)如何评价化妆品的安全性和有效性;(3)安全性数据的来源与局限性;(4)化妆品不良反应监测的范围和作用,存在的局限性;(5)化妆品不良反应报告的处理程序、工作标准;(6)学习美国FDA的做法,将不属于其处理的事项予以公布^[10]。

4 结语

我国化妆品不良反应的监测工作开始于20世纪90年代初期,已积累了一定的经验,但仍然存在化妆品不良反应监测体系不健全等问题^[11],即将开展的试点工作则是在化妆品监管职能纳入国家食品药品监督管理总局后,在总结以往经验基

础上对化妆品不良反应监测工作的全新部署。美国FDA通过开展化妆品安全性评价的相关工作,对保障其市场上化妆品的安全、有效发挥了很大作用,但因其法律环境、行政构架、文化背景等与我国存在差异,因此美国FDA的具体做法可以在试点工作中借鉴和思考,但不能完全照搬。

参考文献

- [1] FDA. *How does FDA regulate cosmetics? Are they FDA approved?* [EB/OL]. (2014-06-05) [2014-07-20]. <http://www.fda.gov/Cosmetics/ResourcesForYou/Consumers/ucm135709.htm>.
- [2] FDA. *FDA authority over cosmetics* [EB/OL]. (2014-03-20) [2014-07-20]. <http://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceRegulation/LawsRegulations/ucm074162.htm>.
- [3] FDA. *FD&C Act table of contents and chapters I and II: short title and definitions* [EB/OL]. (2012-01-19) [2014-07-21]. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAActChaptersIandIIShortTitleandDefinitions/default.htm>.
- [4] FDA. *Soap: FAQs* [EB/OL]. (2014-06-13) [2014-07-21]. <http://www.fda.gov/Cosmetics/ProductsIngredients/Products/ucm115449.htm>
- [5] FDA. *Safety data and its limitations* [EB/OL]. (2014-04-10) [2014-07-21]. <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm262353.htm>.
- [6] FDA. *What to report* [EB/OL]. (2014-03-21) [2014-07-21]. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm241820.htm>.
- [7] 齐显龙. 化妆品不良反应监测的探讨[J]. 实用皮肤病学杂志, 2012, 5(1): 27.
- [8] 刘玮, 房军, 蔡瑞康. 化妆品不良反应及其临床监测[J]. 中国卫生监督杂志, 2008, 15(3): 183.
- [9] 曲永红. 化妆品引起皮肤不良反应 120 例临床探讨[J]. 皮肤病与性病, 2006, 28(3): 29.
- [10] FDA. *What kinds of problems doesn't FDA handle and where can I report them* [EB/OL]. (2009-01-12) [2014-06-29]. <http://www.fda.gov/Safety/ReportaProblem/QuestionsandAnswersProblemReporting/default.htm#problems>.
- [11] 姚金成, 曾令贵, 林新文, 等. 我国化妆品安全监测体系的现状及相关对策[J]. 中国药房, 2014, 25(9): 775.

(收稿日期:2014-08-01 修回日期:2015-01-13)

(编辑:杨小军)

《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅