

解读欧盟化妆品法规(EC) No 1223/2009

李钟瑞 (Ray.Li)

毒理安全评估

Toxicological safety assessment



UNIVERSITY OF BIRMINGHAM

School of Biosciences

Schools and Departments > Biosciences > International

Search

Fast find

- Biosciences home page
- About our school
- News & Events
- Study here
- Research
- International
- Our city
- Being an international student
- Our programmes
- Student profiles
- Services & Business Links

Zhongrui Li

Graduate profile, MSc Toxicology

When I got my Masters Degree in Toxicology in December 2008, the hot topic was the financial crisis at that time and I was worried about my future. However, I was very lucky and I got a job offer from Intertek Shanghai in 2009. So I went back to China and worked as a Data Management Engineer with responsibility for toxicology data collection, evaluation and justification. One year later, I was promoted to Chemical Registration Consultant and Human Health Team leader. Writing and evaluating testing proposals, Standard Operating Procedures (SOPs) and internal testing reports, dealing with dossier preparation and Chemical Safety Reports under REACH are my main job. Moreover, I am responsible for animal welfare SOP designing and daily checking as a Vice-chairman of The Animal Care and Use Committee.

The toxicology course at the University of Birmingham provided an amazing training which focused on different aspects of toxicology. More important to me, the experts in different areas gave plenty of presentations about the latest technologies and methodologies in the course and I had opportunities to discuss with them to get more details.

The course also organised several trips and practices to Huntingdon Life Sciences, GlaxoSmithKline, AstraZeneca and Sequant during Toxicology study period. These trips provided opportunities for me to experience the biggest pharmaceutical companies and advanced laboratories.

The University encourages you to do many presentations and posters to introduce your research projects. Through this I developed communication skills and that is really important in my work when I have to discuss with internal technicians and external experts such as P&G and European Chemical Agency. I also learned the research and lab skills during my dissertation and testing training and this experience helped me to understand the international testing guidelines when writing and modifying the SOPs.

The Edgbaston Campus is one of the most beautiful campuses I have seen. It is far away from crowd and noise, the school library is also a nice place to study and I found a lot of reference books and journals there. I miss the days when I rambled along the paths by the buildings, lay down on the grass in a sunny day with my friends, I felt peaceful, happy and comfortable. The train station is located in the campus and is very convenient for going to town and other cities such as London.

I had never been abroad before I went to the city of Birmingham, but people there are very kind and friendly. They gave me lots of help and I acclimatized myself to the new environment very soon. After several short trips in the city, I found a Chinatown located in city centre near the train station. So I went to Chinese supermarket and restaurants from time to time.

You will get not only science knowledge and skills but also lots of friends and fun here.

Well, I am now a member of British Toxicology Society now and I wish one day I can be a European registered toxicologist, which is a milestone for my career.

School of Biosciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, B15 2TT, UK.
Main Tel: 0121 414 4400
Fax: 0121 414 6925

Legal | Privacy | Accessibility | University contacts

李钟瑞 (Ray. Li)，风险评估师。

英国伯明翰大学毒理学硕士，英国毒理学会成员。负责化妆品和玩具的毒理风险评估。

欧盟化学品REACH注册，负责毒理学数据的收集、评估，卷宗的编写，化学品的分类和标签（GHS/CLP）和化学品安全报告。中国第一份REACH注册主卷宗（Lead Dossier）毒理学部分编写者，完成多份行业机密报告。

<http://www.birmingham.ac.uk/schools/biosciences/courses/postgraduate/profile-zhongrui-li.aspx>

1. 背景信息，定义与概念
2. 新旧法规简介与异同
3. 欧盟其他相关法规
4. 毒理风险评估
5. 案例分析



欧盟化妆品指令76/768 EEC于1976年正式实施以来，欧盟各个成员国根据该指令相继制定并颁布了本国的化妆品法规，如英国化妆品安全法规（S. I. 2004/2152）等。由于欧盟指令只是框架协议，加上成员国为适应各自国情而对该指令进行一定的修改和追加特定条款，因此在欧盟内部造成了一定的贸易壁垒，如法国要求所有的化妆品必须到法国毒物中心（Poison Centre）进行备案。英国化妆品法规规定毒理风险评估人必须是特许的生物学家或化学家（Chartered Biologist or Chemist）。

有鉴于此，欧盟于2009年通过了第一部化妆品法规（EC）1223/2009，从而达到规范整个市场，消除贸易壁垒和促进产品流通的目的。该法规第15(1)和(2)条款中关于致癌、致畸和致突变（Carcinogenic, Mutagenic or Toxic for Reproduction，以下简称 CMR）禁令已经于2010年09月01日正式开始执行，第16(3)条款关于纳米材料的通告将于2013年01月11日开始执行，其它剩余条款将于2013年07月11日正式执行。

欧盟化妆品的定义：

化妆品是用于人体外部任何部位（皮肤、毛发、指甲、口唇、和外阴部）或牙齿及口腔粘膜的物质（substance）或混合物（mixture），主要起到清洁、香化或保护作用，以达到保护良好状况、美容或消除体臭的目的。

停留类产品（Leave-on）：

是化妆品将在皮肤、头发或粘膜上停留一段时间。

冲洗类产品（Rinse-off）：

是指化妆品接触到皮肤、头发或粘膜后将被迅速冲洗掉。



指令第二款规定了欧盟市场上销售的化妆品要求在可预见的使用条件下，特别是考虑到产品警示标签、使用说明和处置的情况下不能对人体健康造成伤害。

附录二列出了化妆品中禁止使用的物质清单；附录三中列出了限用物质清单和使用浓度范围；附录四，五和六规定了化妆品中容许使用的色素、防腐剂和紫外防晒剂（UV filters）。

相关附录中的物质列表进行了多次升级和补充，目前为止最新的版本是第七版。2013年7月化妆品法规EC1223/2009实施后，该指令则废除。

该法规中删除了制剂 (Preparation) 一词而由混合物 (Mixture) 替代，从而保证了该法规和欧盟境内其它法规和指令的一致性和连续性。混合物的定义源于欧盟化学品法规 (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals, 以下简称REACH)，是与物品 (Article) 相区别。

根据该法规，物品类产品如假发等在欧盟不属于化妆品。法规中详细的规定了多项安全要求，部分列出如下：第3款中规定了市场上销售的化妆品在可预见的使用条件下须保证对人体安全而不是原指令中的不能对人体健康造成伤害；第8款中规定了化妆品生产商需符合良好生产规范 (Good Manufacture Practice)；

第10款规定了化妆品风险评需通过权重分析 (Weight of Evidence) 的方法并保证化已有妆品安全报告的实时更新，责任人须在产品上市前完成化妆品的安全评估报告；

- 第11款规定了责任人须保存产品信息档案十年且档案能够被当局快速获得并识别；
- 第13款规定了产品经过通告（Notification）后方能上市销售；
- 第14款规定了禁止、限制和容许使用物质；第15款规定了致癌、致畸和致突变（CMR）物质的禁止和限制使用（注：该条全）；
- 第16款规定了纳米材料须向官方通告，经审核后方可在化妆品中使用；
- 第17款中规定了如果产品中含有任何禁止杂质，则必须能够证明该杂质在GMP条件下的不可避免性且要证明该浓度下不会对人体健康造成危害；
- 第19款规定了对于产品标签的要求；附录一中列出了化妆品安全报告（CPSR）内容及其要求。

对于欧盟境内生产和销售的化妆品，化妆品指令和法规起主导作用，但并不是唯一法律要求。法规1907/2006（REACH）规定了欧盟境内生产或进入欧盟境内到物质和混合物需要符合该法规要求。如果企业每年出口到欧盟的化妆品总量较大，单一组分（Ingredient）达到或超过了每年一顿的阈值则需要对该组分经行进行预注册和正式注册。

化妆品法规中的致癌、致畸和致突变（CMR）定义和清单源自于欧盟法规1272/2008（通常称为Classification, Labelling and Packaging 法规，以下简称CLP法规）。CLP法规详细规定和列出了对于物质（Substance）和混合物（Mixture）的分类、标签和包装的标准和相应的要求。一般来说，化妆品属于该法规所规定的混合物的范围，因此也受到该法规的管辖。化妆品玩具（Cosmetic Toy）不仅要满足化妆品指令和法规中所列出的各项条款，而且也要同时符合欧盟玩具指令2009/48/EC中所列出的各项对于玩具的要求。

欧盟指令2001/95/EC (General Product Safety Directive, 以下简称GPSD) 是为了保护消费者并确保消费品的安全而设立的基本法, 该指令给出了安全的定义, 即正常和可预见的条件下使用消费品不会对人体健康造成任何风险或者是只有最小风险。

各个成员国根据此指令对市场上正在销售的产品 (化妆品) 进行检测和调查, 并建立了快速警报系统 (Rapid Alert System for non-food dangerous products, 以下简称RAPEX) 进行定期通告以方便消费者查阅。2010年共发现66件 (占总通告产品总数的3%) 化妆品由于被微生物污染、含有禁用物质、限用物质超标或重金属超标等原因被官方通告。

欧盟健康和消费者保护总理事会 (DG SANCO) 和中国国家质量监督检验检疫总局 (AQSIQ) 于2006年共同建立了“RAPEX-CHINA”系统, 其中欧盟负责向中方通告由中国生产和制造的违规产品, 中方负责进行调查并禁止相应违规产品向欧盟出口。

	Directive 76/768	Regulation 1223/2008
内容	13页, 15条款	20页, 40条款
安全报告	毒理风险评估	附录I, 警示和使用标签
纳米材料	无	SCCS提交申请
市场调查	无	实时监控并报告
包装材料	无	纯度, 稳定性等信息
杂质	无	评估杂质毒性和风险
产品稳定性	无	须证明
.....		

化妆品指令76/768 EEC中规定了化妆品在正常和可预见的使用情况下不能对人体健康造成伤害。由于该指令既没有给出伤害的定义也没有规定如何对化妆品进行风险和安全评估，因此生产商可自行或寻求第三方机构进行评估，只需在该报告中列出评估人的名字和地址用于欧盟官方的查询。

根据指令对于评估人的资质要求，该评估人（Qualified Person）须拥有指令Directive 89/48/EEC所规定的药理学、毒理学、皮肤医学、医学或相似专业的学位。英国根据该指令制定的本国化妆品法规中规定毒理风险评估人必须是特许的生物学家或化学家。

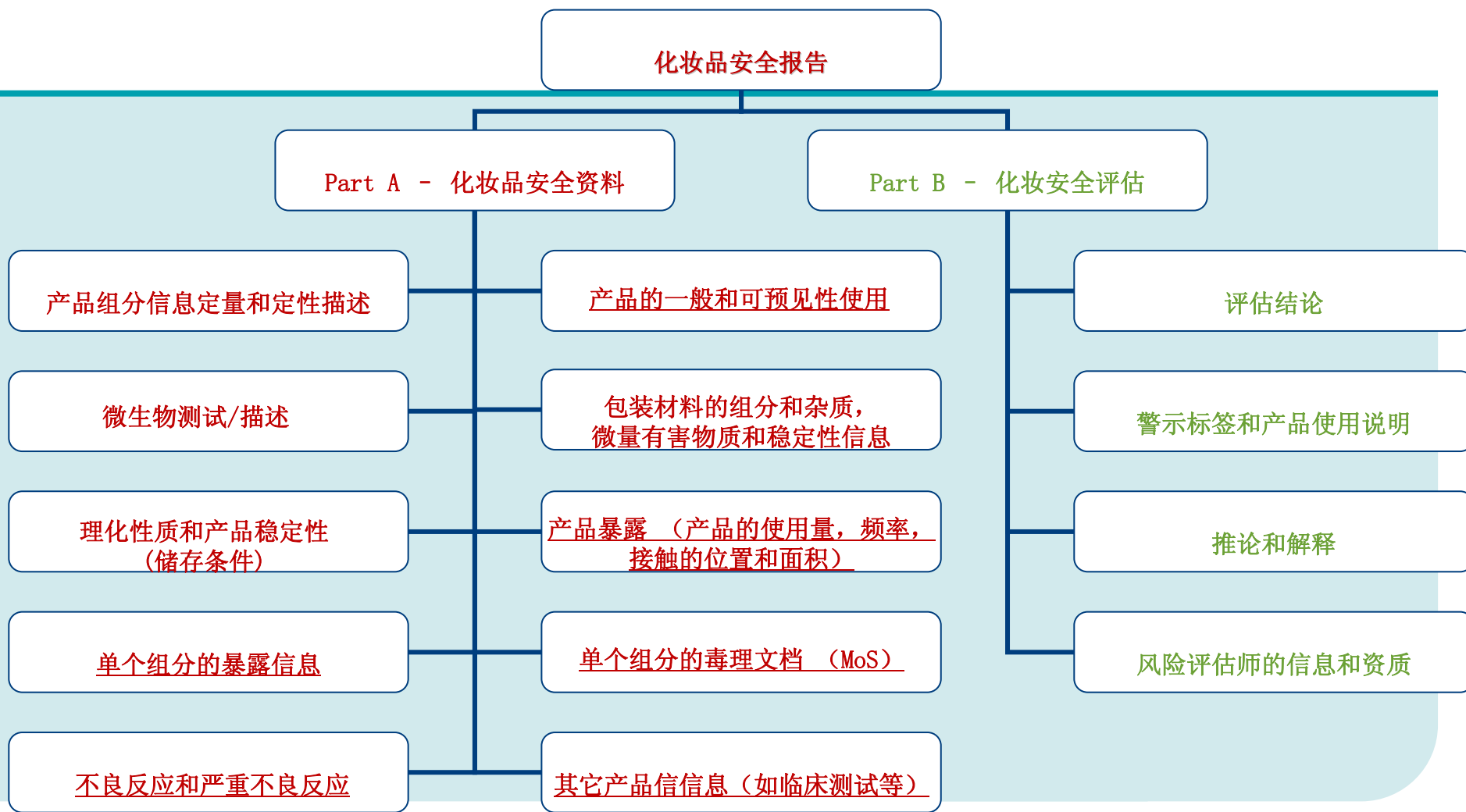
由于该指令未对TRA报告内容提供详细要求和指导文件，导致了化妆品公司所提交的产品TRA 报告的质量不一，时常不能完全满足安全方面的要求而发生产品被召回的案例。

法规附录一详细列出了化妆品安全报告所需包含的内容，其中共包括两个主要部分：

第一部分（Part A）包括组分信息、物理化学特性和稳定性、微生物含量和防腐剂有效性要求、包装材料信息、正常和可预见使用情况、产品暴露信息、单个组分暴露信息、组分毒理档案、产品已知副作用或严重副作用和其它产品信息。

第二部分（Part B）包括评估结论、警示标签和使用说明、评估理由和评估人资质信息。第一部分中化妆品稳定性、微生物含量和防腐剂有效性和包装材料要求可通过常规测试进行检测。正常和可预见使用情况、产品暴露信息、单个组分暴露信息、组分毒理档案、副作用或严重副作用往往很难通过测试获得相关信息或者是测试成本相对较高从而企业难以接受，因此通常需要根据专业数据库和暴露模型进行计算和评估。

化妆品安全报告的第一部分所需信息和资料由生产厂商或责任人提供，第二部分则须由拥有相关资质的评估人根据第一部分内容进行编写。



欧洲	美国	测试样品量/ 信息	测试周期
微生物污染测试(BP 16B)	微生物污染测试(USP61/62)	50 g	7-9 天
防腐剂的有效性测试 (BP 16C)	防腐剂有效性测试(USP51)	200 g	6 周
重金属含量测试 (Pb, Cd, As, Hg, Sb, <u>Ni</u>)	汞含量测试(21CFR700.13)/ 总铅含量测试(Cal Prop. 65)	20 g	5-7 天
毒物危险性评估 (EU-TRA)	毒物危险性评估(U.S-TRA)	一套样品+ 配方	4 周
标签检查 (76/768/EEC)	标签审核(FDA)	一套有包装 的样品+ 配方	10 天
--	FDA成分评估	一套样品+ 配方	10 天

Intertek Ingredient Category:

I: 附录中所列出的物质

II: 已有毒理信息的物质，但是需要收集和整理为格式和内容符合要求的物质

III: 新物质或毒理信息缺失的物质，通过QSAR, Read-Across, TTC或测试来获得或豁免数据要求

物质 (substance) 的毒理信息不等同于化妆品组分 (ingredient) 的毒理信息。

项目	物质毒理信息	组分/成分毒理信息
纯度	100%	80~99.9%
杂质	不考虑	多种, Part A中要求考虑
物理形态	固/液/气	可能不同, 如固体色素溶于液体中
混合物	很少	常见
聚合物/单体	单体	聚合物
相互反应	不考虑	Part A中要求考虑

COLIPA, SCCS, RIVM and expert Judgment

Product Class: Baby soap	Specific Applications:
Product Type: Cosmetic	
Physical Form: Liquid	Secrecy

Assessment Of Exposure

Targeted Population:	Newborn babies 4.8kg
IFRA Product type:	Baby Hair Shampoo
IFRA product Type for report:	Baby Hair Shampoo
IFRA Category:	Category 9
Amount per application/g:	10.460
Skin Surface Area of Application/cm ² :	1430.000
Total Amount applied per day/g:	10.46
Amount Per Unit Area of Skin per day mg/cm ² /day:	0.073
Estimated Daily Exposure mg/kg bw/ day:	-
Retention factor:	0.01
Number of applications per day:	Once per day
Exposure time Solvent Inhalation:	Not Applicable
Exposure time Aerosol Inhalation:	Not Applicable
Exposure Time Neat:	Diluted immediately
Exposure Time Dilute:	4 Minutes
Amount of Product Used Per Application:	200 mg per application
Part of Body Exposed to Undiluted Product:	Hands
Frequency of Exposure to Undiluted Product:	Twice a day
Time of Exposure to Undiluted Product:	Washed off immediately
Dilution Factor	Diluted 1 to 25 with water
Part of body exposed to diluted product	Body
Time of exposure to the diluted product	Washed off after 2 - 3 minute delay
Frequency of exposure to the diluted product	Four times a day

Summary of assessment of exposure and justifications to be discussed below

Exposure Evaluation

Ingredient Tox Reviews

Transport Regulation ADR 2011

CIR Compendium2010

Cosmetic Web Cos Ing

CIR Reference

Biocides Directive

Canadian Hotlist

UK Cosmetic Regulations

Saudi Cosmetic Reg

Wiley Website

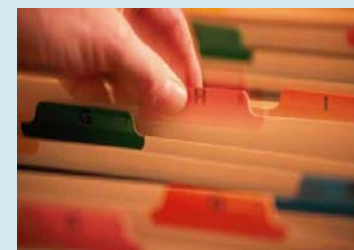
CTFA Resources links

REACH Regs

EU INCI LIST

FDA Colour Status List

产品描述, 分类 (COLIPA)
化妆品安全评估报告
生产方法和GMP证明
产品有效性说明
动物测试



1. 产品的名称，数量，类别和详细描述
2. 责任人信息（地址，资质和联系方式）
3. 生产商信息
4. 产品的定性和定量信息
5. 产品和原材料物理和化学信息
6. 微生物检测
7. 原材料的SDS（不是MSDS，符合欧盟CLP规范）
8. 稳定性测试
9. 化妆品安全报告（CPSR）
10. 化妆品安全报告评估师的信息
11. 生产方法
12. 良好生产规范（GMP）
13. 有效性说明
14. 不良反应
15. 成分（INCI）和浓度信息，产品标签
16. 申报书（Notification）
- 19 其它相关资料，如动物测试或临床测试报告



什么是毒理 (Toxicology) ?

研究异己物质对生物的副作用。计量决定毒性!

什么是风险评估 (Risk Assessment) ?

衡量化学品在特定暴露情况下可能对人体健康的影响和危害。

风险=危害x暴露x剂量效应x时间/时机

什么是安全 (Safety) ?

US FDA一般认为安全 (Generally Recognized as Safe)

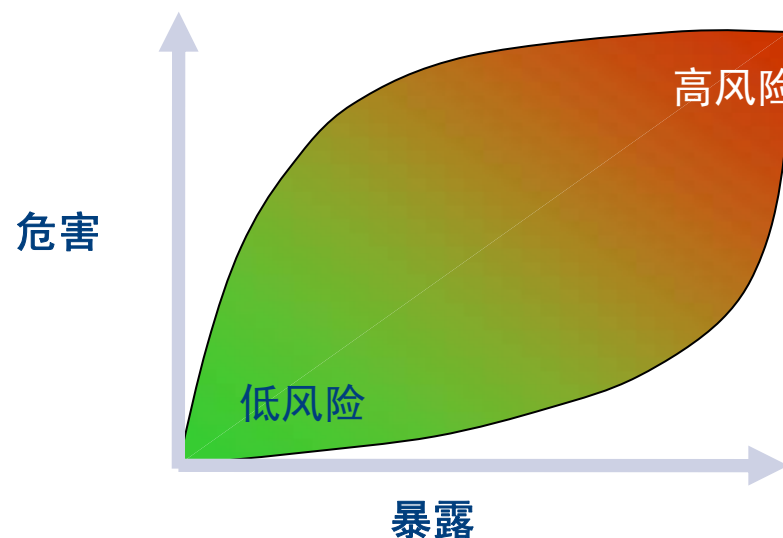
EU GPSD正常和可预见的条件下使用消费品不会对人体健康造成任何风险
或者是只有最小风险.

通常认为副反应产生危害的风险等于或小于 $1 \times 10^{-5 \sim 6}$ 之一则认为是安全。

100%安全只存在于传说中!

OECD关于风险评估的指导文件中，风险评估包括以下三个方面：**危害评估**（危害鉴定和剂量效应评估），**暴露评估**和**风险表征**。根据毒理端点和风险评估理论的不同，危害评估可分为定量评估和定性评估。

定性评估常见于皮肤和眼睛刺激性、致敏性、致癌性、致畸性和生殖发育毒性的分析和评估，这些分析和评估结论往往以“是或否”、“低、中或高”来表示，多用于化学品安全说明书中（MSDS/SDS）作为物质或混合物分类、标签和包装(Classification, Labeling and Packaging)的依据。如果实验数据充足并给出了起始值（Departure value）如NOAEL等，以上端点也可以进行定量分析和评估。



欧盟化妆品安全报告中要求计算出产品中单一组分的安全边际系数（MoS）。MoS是将动物试验结果（如NOAEL）通过计算外推到人类本身，并包括那些特殊敏感人群的一种风险评估方法。通过统计学和毒理试验结果，世界卫生组织（WHO）建议的MoS的最小值为100，此时该物质被认为是风险可控且可以安全使用的。该最小值源于动物和人种种间区别的最大不确定因子10和人类物种内区别的最大不确定因子10，将两项值相乘即为100。

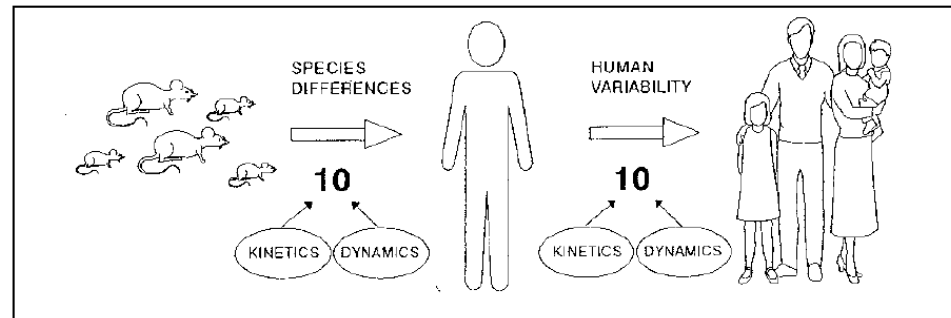


Fig.2: Schematic representation of the extrapolation from animal to man [Renwick, 1998].

组分毒理档案要求根据组分的无明显副作用剂量（No Observed Adverse Effects Level, NOAEL）和实际暴露计量计算出相应的安全边际系数（Margin of Safety, MoS），且该值在大于100的情况下被认为是风险可控的，否则须降低浓度使用。

该法规跟现有指令相比，不仅要求提供局部毒性信息（Local Toxicity），而且要提供系统毒性信息（Systemic Toxicity），不仅仅关注急性毒性（Acute Toxicity）更加侧重于化妆品长期毒性（Chronic Toxicity）评估。



化妆品产品安全报告第二部分中毒理风险评估人需要同时考虑化妆品中单一组分的毒性和评估混合物效应所产生的综合毒性；

需要注意到化妆品正常的使用方式和衡量可预见的特殊使用情况，如唇彩的吞噬和儿童的特殊使用方式；

需要判断化妆品对于不同年龄阶段和特殊状态人群的影响，如婴儿，儿童，老年人和孕妇等；

需要进行法规符合性检查（指令附录中禁用、限用和准用物质清单，CLP法规中的CMR）并给出合适的警示标签；

需要根据最新的毒理学研究进展，风险评估方法和官方指导意见进行评估；

需要同时评估和衡量化妆品组分，成品和杂质的毒性和风险。

欧盟化妆品法规2013年07月实施后，生产商和责任人需要完成的测试包括：稳定性测试、微生物含量和防腐剂有效性测试、包装材料测试、重金属含量测试和其它相关测试。

于此同时，还需要提供化妆品正常和可预见条件下的使用说明、暴露信息、单个组分暴露信息、组分毒理档案、副作用或严重副作用和其它产品信息方能完成附录一中的化妆品产品安全报告的第一部分。

另外，化妆品企业还需达到欧盟关于化妆品的良好生产规范的要求，建立和健全对原材料的审核和记录制度，保存和记录物质鉴定信息（如纯度和杂质）、CMR不含有声明、MSDS/SDS、香精致敏源信息和组分毒理档案等有关资料。



1. Quaternium-15 (季铵盐-15)
2. methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone (MCI/MI , 3:1),
Kathon CG (甲基氯异噻唑啉酮和甲基异噻唑啉酮的混合物)
3. CI 15880 (D & C Red No.34 / Pigment Red 63:1)



Quaternium-15作为防腐剂在欧盟现行的化妆品指令中的允许使用浓度为0.2%（附录VI），在中国的允许使用浓度为0.1%。

某品牌的儿童洗发水（Baby shampoo）里面含有该物质但是浓度未超标，符合法规要求。但是迫于舆论压力将该物质从自己的产品中移除。

欧盟SCCS最新意见指出该物质是由*cis-form* 和 *trans-form* 组成的混合物，其中*cis-form*(EC 426-020-3)最近跟据CLP法规被分类为生殖毒性2类（Reproductive toxicity, category 2），在化妆品中使用不能保证其安全性。欧盟化妆品法规附录中关于该防腐剂的限制将会修改。

结论：目前，季铵盐-15作为防腐剂使用虽然在欧盟化妆品现行指令中是合法的，但是已有证据能够证明该物质可能会造成安全隐患，因此违反了欧盟消费品安全指令（GPSD），从而不建议使用该防腐剂。

企业需时时跟踪最新法规信息！

The Campaign for Safe Cosmetics

www.SafeCosmetics.org

MCI/MI (Kathon CG) 在欧盟现行的化妆品指令和中国化妆品规范中的允许使用浓度为15 ppm，但是大量的研究证明MCI/MI即使在非常低的浓度下也可能造成过敏反应。

结论： 我们认为该物质的最大允许使用量过高，在此浓度下会造成风险，因此我们认为该浓度只适用于冲洗类化妆品而不适用于停留类产品，而且冲洗类婴儿类产品中的最高浓度不能超过2ppm。

合法并不等于安全！



欧盟法规:

CI 15880 是化妆品中批准允许使用的色素，但是禁止在染发类产品中使用。

美国法规:

外用但是除了眼部周围，口唇类产品中的最高允许浓度是3%。

结论： 如果该色素用于眼影类产品，那么在欧盟是合法和合规的，但是在美国是违法。

企业须根据不同国家和地区的相关要求设计产品配方！



1. 更加关注产品的安全性;
2. 难度更大;
3. 成本更高;
4. 多项法规管理下的复杂性;
5. 对其它国家的化妆品法规的参考意义。
(中国、沙特、东盟、俄罗斯、南非和美国等)

1. CPSR-Part A+ Part B
2. 成分审核 (Ingredient review)
3. 标签审核 (Labelling review)
4. 安全数据表 (SDS-CLP version)
5. 产品信息文档 (PIF)
6. 产品申报 (Notification)
7. 责任人 (Responsible person)
8. GMP 认证 (GMP Certificate)
9. 测试 (Test): 微生物测试、防腐剂的有效性测试、产品稳定性测试、包装材料测试 (目前欧盟还没有针对化妆品的相关的测试标准, Intertek法国正与工业界紧密合作制定中)、重金属含量测试和其它测试
10. 毒理学体外测试 (非动物) 和临床测试 (in vitro and clinical test)
11. 法规咨询与培训
12. REACH注册

Thanks and Questions?



Valued Quality. Delivered.

