

# 行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：開會)

## 出國報告

### 「2014 化粧品科學管理會議」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：錢漢聲 技士

派赴國家：美國

出國期間：103 年 10 月 26 日至 10 月 31 日

報告日期：104 年 1 月 29 日

# 摘要

此次奉派出國赴美參加美國個人照顧產品協會(Personal Care products council, PCPC)主辦之「2014 化粧品科學管理會議, 2014 Cosmetic Science Symposium」, 以瞭解國際間化粧品管理情形與未來趨勢, 並拓展與會人士交流。

本次會議主要在瞭解美國化粧品產業對歐盟禁止動物試驗後, 替代性試驗的進展, 包括安全性評估與環境風險評估的替代性試驗發展近況, 其他內容有防腐效能測試, 微生物快速檢測技術, 奈米成分之毒理性研究, 這些國際化粧品主流市場國家地區之管理策略與科學依據的內容, 可做為我國化粧品實務管理與修訂政策之參考。

## 目錄

壹、目的.....	4
貳、行程與議程.....	5
參、過程.....	11
肆、心得.....	25
伍、建議事項.....	27

## 壹、目的

美國的化粧品市場佔有全球極重要的地位，為使各化粧品廠商對於國際間現行之政策有更進一步之瞭解，且共同分享化粧品的進展及重大議題，美國「個人照顧產品協會」每年定期舉辦化粧品科學管理會議(Cosmetic Science Symposium)，讓廠商了解國際間化粧品主流市場地區目前管理規範標準以保護消費者安全，並促進業者之間交流。今年關切議題有動物試驗之替代性試驗、微生物檢測方法等，這些議題結論牽動各國間法規管理策略，我國也不例外。為與國際化同步，近年來我國修訂相關法規並研擬修法以與國際調合接軌，其相關執行策略及配套措施更須借鏡歐美經驗。

Personal Care Products Council (PCPC, 原 Cosmetics, Toiletry and Fragrance Association) 是美國的「個人照顧產品協會」，相當於世界其他主要國家的「個人用品、化粧品與香水」協會，是美國歷史悠久具有眾多會員的非營利組織；會員家數超過 600 家，涵蓋原料、製造業、通路等行業，委員會的工作內容則包括：化粧品成分評估、科技與產品安全、法規、法務、國際事務、會員服務與訊息傳布等，每年舉辦活動與會議包括：GMP 教育訓練、化粧品法規研討會與化粧品科學管理國際研討會。歷年來舉辦之 Cosmetic Science Symposium 會議包含化粧品品質管理、化粧品微生物管理規範、化粧品安全性評估及相關環境影響等專題研討會。主辦單位除歡迎政府管理單位、學界及業界參與，亦邀請專家學者進行演講。今年議題涵蓋國際間化粧品安全性與環境風險評估之動物試驗之替代性試驗、微生物檢測方法之發展及產業界以風險評估對產品品質之管理等，將可了解歐盟實施化粧品動物試驗禁令後國際間替代性試驗之最新發展，以及國際間化粧品管理趨勢，並提供國際交流之管道。

## 貳、行程與議程

### 一、行程內容

日期	行程	備註
10/26	搭機	桃園國際機場出發 抵達紐約約翰甘迺迪國際 機場
10/27	Personal Care Product Council 2014 Cosmetic Science Symposium	
10/28	Personal Care Product Council 2014 Cosmetic Science Symposium	
10/29	Personal Care Product Council 2014 Cosmetic Science Symposium	
10/30	搭機	紐約約翰甘迺迪國際機場 出發
10/31	搭機	抵達桃園國際機場

## 二、議程

### (一)微生物學研討會

時間	內 容
8:30	Opening Remarks (Moderator - Deidre Mitchell, Unilever )
8:45	History – Antimicrobial Effectiveness Test (Speaker: Phil Geis, Advanced Testing Labs)
9:15	Preservative Efficacy Testing (Speaker: Leon Nepomniashy, Energizer)
10:00	Break
10:30	Changing Landscape Towards a Lean Microbiology Laboratory (Speaker: Don English, Avon)
11:00	Panel Discussion - Open discussion with industry experts about potential approaches for streamlining microbiological assessments (challenge testing, microbial content testing, enrichment, identifications) in the laboratory during the development of personal care/cosmetic formulations/products. (Panel Members: Vanita Srinivasan (Johnson & Johnson), Steve Schnittger (Estee Lauder), Joyce Beauchamp (L'Oreal), Keith Goins (Consumer Product Testing Labs))
12:00	Lunch
13:30	Automated and Rapid Microbiological Methods; Selection and Validation (Speaker: Michael Miller, Microbiology Consultants)
15:00	Break
15:30	Leading Technologies in Microbial Identifications: Genotypic and Proteotypic (Speaker: Christine Farrance, Charles River Laboratories)
16:00	Q&A

(二)環境風險評估研討會

時間	內 容
8:30	Opening Remarks
8:45	Keynote Speaker Environmental Epidemiology (Speaker: Allen Burton, University of Michigan)
10:00	Break
10:30	What can the industry learn from the pharmaceutical sector about environmental risk assessment? (Speaker: Dan Caldwell, Johnson & Johnson)
11:00	Higher tier biodegradation tests and regulatory requirements: What data should be required? (Speaker: Jon Ericson, Pfizer)
12:00	Lunch
13:20	SETAC and the Industry: Future Partnership to Further Environmental Risk Assessment (Speaker: Charlie Menzies, SETAC)
14:00	Animal Alternatives for Environmental Toxicity Testing (Speaker: Scott Belanger, Procter & Gamble)
15:00	Break
15:30	Featured Speaker Wastewater Removal of Microplastic Beads (Speaker: Professor Rominder Suri, Temple University Chair of the Environmental Engineering Department Director of the Water & Environmental Technology Center)

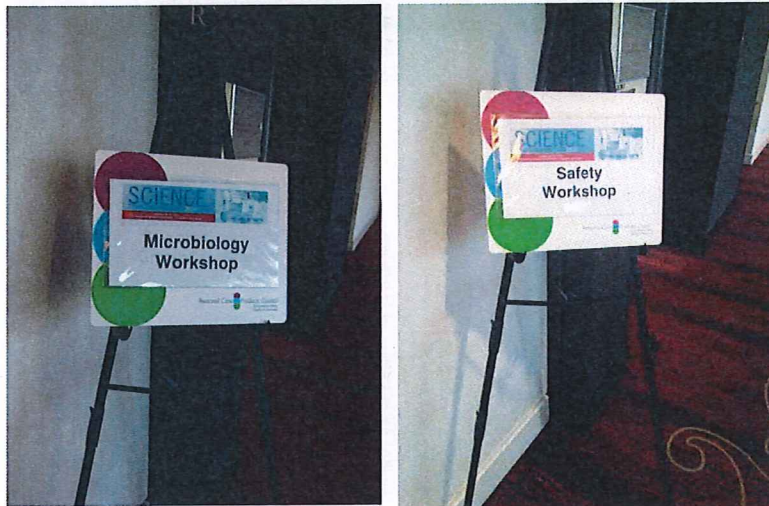
(三)安全性評估研討會

時間	內 容
8:30	Opening Remarks
8:40	Animal Alternatives - Current Status of Validation and Regulatory Acceptance (Speaker:Dr. Thomas Hartung, Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT))
9:20	Adverse Outcome Pathways: Designing Assays Based on AOPs and in vitro/in vivo Extrapolation (Speaker:Dr. Melvin Andersen, The Hamner Institutes for Health Sciences)
10:00	Break
10:30	Skin Sensitization – Development of Alternative Methods (Speaker:Dr. Cindy Ryan, Procter & Gamble)
11:10	Fragrance Allergy – RIFM’s Role in the IDEA Project (Speaker:Dr. Jon Lalko, Research Institute for Fragrance Materials)
12:00	Lunch
13:20	Skin Penetration Methodology: State of the Science (Speaker:Prof. Jon Heylings, Dermal Technology Laboratory Ltd and Keele University – UK)
14:00	FDA Cosmetic Research Programs (Speaker:Dr. Nakissa Sadrieh, U.S. FDA Office of Cosmetics and Colors)
14:40	Break
15:10	Elements of guidelines to Annex 1 of the Cosmetic Regulation 1223/2009.....Observations Made & Challenges within Industry (Speaker:Tracey Finlay, Technology Sciences Group – Europe)
15:50	Nanotoxicology (Speaker:Dr. David Warheit, Dupont Haskell Laboratories)
16:20	Wrap-up and Adjourn





圖一. 研討會文宣



圖二. 研討會會場入口



圖三. 微生物學研討會



圖四. 微生物學研討會



圖五. 安全性研討會(1)



圖六. 安全性研討會(2)



圖七. 研討會之相關廠商展覽攤位

### 參、過程

#### 一、微生物學研討會 (Microbiology Workshop)

10月28日微生物研討會的主題是介紹與討論各種檢驗方法。包括防腐劑功效測試、新微生物快速檢測方法與實驗室品質控管。以下分別介紹各項主題：

##### (一) 防腐劑功效測試介紹：

化粧品製造業必須確保產品有適當保存能力，包含避免微生物汙染；透過接種微生物於產品中，並監測微生物無法存活，即為防腐劑功效測試(Preservative Efficacy test, PET/ Antimicrobial Efficacy Test, AET/ Preservation Challenge Test, PCT)。

##### 1. 法規依據：

(1)美國開架式販賣藥品(over-the-counter, OTC，於我國部分屬性為化粧品)，須符合聯辦法規(21CFR PART 210/211)要求，產品須通過防腐測試。

(2)歐盟2013年11月25日之EC1223號指令附件一(L342/79)，低微生物風險產品(乙醇含量大於20%、以有機溶劑為溶劑之產品、酸鹼值較高或較低者)無須有防腐劑功效測試，一次性使用產品及不會接觸空氣之產品(需有合理說明)僅需微生物含量測試，其餘所有產品均須有防腐劑功效測試及微生物含量測試。微生物含量測試(microbiological quality test)：檢測標準與我國化粧品微生物檢測標準相同，其中大腸桿菌、綠膿桿菌、金黃葡萄球菌不得檢出(不得檢出定義為(1)兒童用： $<1$  CFU/ml，(2)其他： $<1$  CFU/0.1ml)。

2. 測試方法：接種細菌或真菌(一定範圍之總數，約 $10^{5-6}$  CFU/ml)於產品中，於室溫(20-25°C)一定天數後，觀測微生物減少比例。常用測試微生物：大腸桿菌、綠膿桿菌、金黃葡萄球菌、白色念珠菌、黑麴菌。目前國際間測試方法大同小異，但測試通過標準不一，整理表格如下：

機構	總菌數最少減少比例							
	2 天後		7 天後		14 天後		28 天後	
	細菌	真菌	細菌	真菌	細菌	真菌	細菌	真菌
美國					1/100	未增加	未增加	未增加
日本					1/100	未增加	未增加	未增加
歐	1/100		1/1000			1/1000	未增加	未增加
東協	1/1000	未增加	未增加	未增加	未增加	未增加	未增加	1/10
ISO 11930	1/1000	1/10	未增加	未增加			未增加	未增加
PCPC	1/1000	1/10	未增加	未增加	未增加	未增加	未增加	未增加

表一：國際間防腐劑功效測試通過標準(空格表示並未要求該時間點之檢測數據)

## (二) 綜合討論 Panel Discussion：

1. 化粧品中防腐劑防腐功效，因產品不同配方而有不同結果，不同於乳製品，化粧品可使用成分太多，有許多成分可能干擾防腐劑作用，可能保護微生物，或有利微生物生長，而業者幾乎不可能不同種配方須一一檢測何種防腐劑，及使用比例為最佳配方，畢竟業者推出產品是有時間壓力，這也是為何會有快速檢測方法的原因之一。
2. 防腐劑功效測試(PET, PCT, AET)需要的時間點，為長久以來廣泛使用而訂下的規定，並非這幾個時間點又什麼更深的意義，也許將來快速檢測方法成熟後，可縮短為一天至三天，或將各種測試方法，微生物含量檢測等合併。
3. 建議可有一套更嚴格的內部標準，如此可確保即使內部測試有誤差，仍然可通過標準測試，但要確定每次做的步驟與標準要統一，如此不同成分不同產品，不同操作者之結果才能互相比較。

## (三) 微生物實驗室改革精進：

為因應國際間產品汰換快速，種類多變，各種新配方測試需求量大幅上升，且實驗成本上升，因此實驗室必須做出改革以應付未來需求。提出建議如下：

1. 實驗室設計：儀器與耗材集中擺放，留下最大實驗空間；培養箱與實驗區分離。
2. 藥品、培養皿製備：用量不大者可買立即使用與套組，減少配製之人力；用量大者可統一配製大量供實驗室所有人使用。
3. 儀器，器材消毒：建立標準作業流程，確保儀器與器材消毒與衛生，避免實驗受汙染。
4. 實驗流程：購置自動化設備，減少人力消耗、人員誤差與縮短實驗時程；該做的控制組實驗不可省略，以免某一步驟失敗時，確保實驗不必重新開始。
5. 確保實驗各部分為成功之結果，不宜接續失敗之實驗；確保產品之原料品質，不使用未通過微生物測試之原料。
6. 系列產品（添加不同色素與香料）可建立無色素無香料之實驗數據，以便日後更改配方時快速選擇出合適之新配方。
7. 人員訓練：建立各項實驗之標準作業流程，不同實驗可由成員們交叉訓練，定期再訓練。

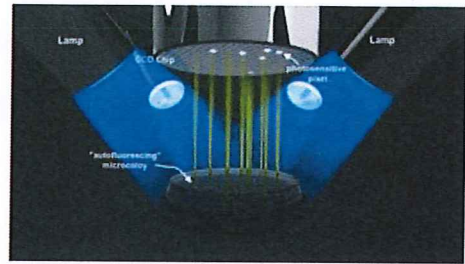
#### （四）新微生物檢測方法介紹：

1. 傳統微生物檢測方法缺點：
  - (1) 需等待微生物生長，平均須 12-16 小時。
  - (2) 微生物於化粧品產品、實驗室培養基上狀態差，生長條件不利（速度緩慢或不生長），故實驗可能偽陰性。
2. 新微生物檢測方法優勢：
  - (1) 部分方法不須等待微生物生長。
  - (2) 提升檢測靈敏度、檢測無法在實驗室培養基生長之微生物。
  - (3) 可定量，自動化與同時大量處理樣品。
  - (4) 可分析微生物亞種、血清型。

3. 新微生物檢測方法依據不同理論與得到實驗結果，可分為下列數種：

(1) 需培養、讓活菌體內進行特定反應，並偵測反應物：

快速微生物生長系統：系統為培養箱，最多同時偵測 350 個培養皿，可同時以不同溫度培養，內部可以螢光同時偵測每一培養皿上之菌落，非傷害式偵測，可持續培養。



圖八：快速微生物生長系統偵測菌落示意圖

(2) 培養時間極短、讓活菌體內進行特定反應，並偵測反應物：

先以本系統提供之過濾膜將產品過濾，若有微生物則會留在膜上，將膜放置在培養基上半小時，讓微生物恢復生長狀態，此過濾膜上有螢光前驅物，若被細菌吸收，反應後會放出螢光，即可偵測與同時計數微生物。理論偵測下限：1 個細胞。



圖九：過濾生長，定量實驗套組

(3) 不須培養、偵測活菌之分子(生物冷光或螢光)：

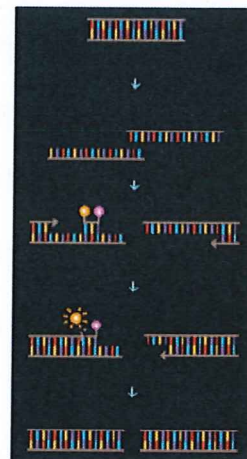
三磷酸腺苷(ATP)用作反應物，並偵測冷光、或標示其他活菌特有分子，以流式細胞儀偵測。



圖十：生物冷光反應式

(4) 不須培養、偵測細菌 DNA：

可設計各種微生物特有 DNA 序列作為探針，進行 PCR 反應時，若有反應可偵測產物訊號。可確認菌種身分，但無法分辨死菌(偽陽性)。



圖十一：探針偵測物種特有序列示意圖

#### 4. 確認菌種身分之方法：

- (1) 基因型：偵測核糖體遺傳物質(23S rRNA)，可準確辨認菌種，包含血清型。
- (2) 表現型：傳統可利用商業試劑套組，可利用質譜儀新技術(MASS MALTI-TOF)，以物種特有蛋白質圖譜確認菌種。

## 二、環境風險評估研討會( Environmental Risk Assessment Workshop)

環境風險評估，依據 1992 年美國環保局風險評估論壇定義，是評估暴露一個或多個風險因子造成負面影響的可能性的流程。風險評估可應用廣泛，包含採礦，能源利用，環境開發，化學物質排放，廢水排放，化學產品使用與氣候變遷。以下簡述 10 月 28 日下午議題討論重點：

(一) 環境毒物化學協會 (The Society of Environmental Toxicology and Chemistry, SETAC) 成立於 1979 年，宗旨為環境保護與生態完整，以進行相關研究，對管理原則與實務面提出建議。該協會以獨立單位身分提供美國官方科學意見，如風險因子造成負面影響之能力，暴露途徑與方式，劑量等資訊，與綜整後的風險評估報告。其他活動有提供教育課程，贊助研究經費。

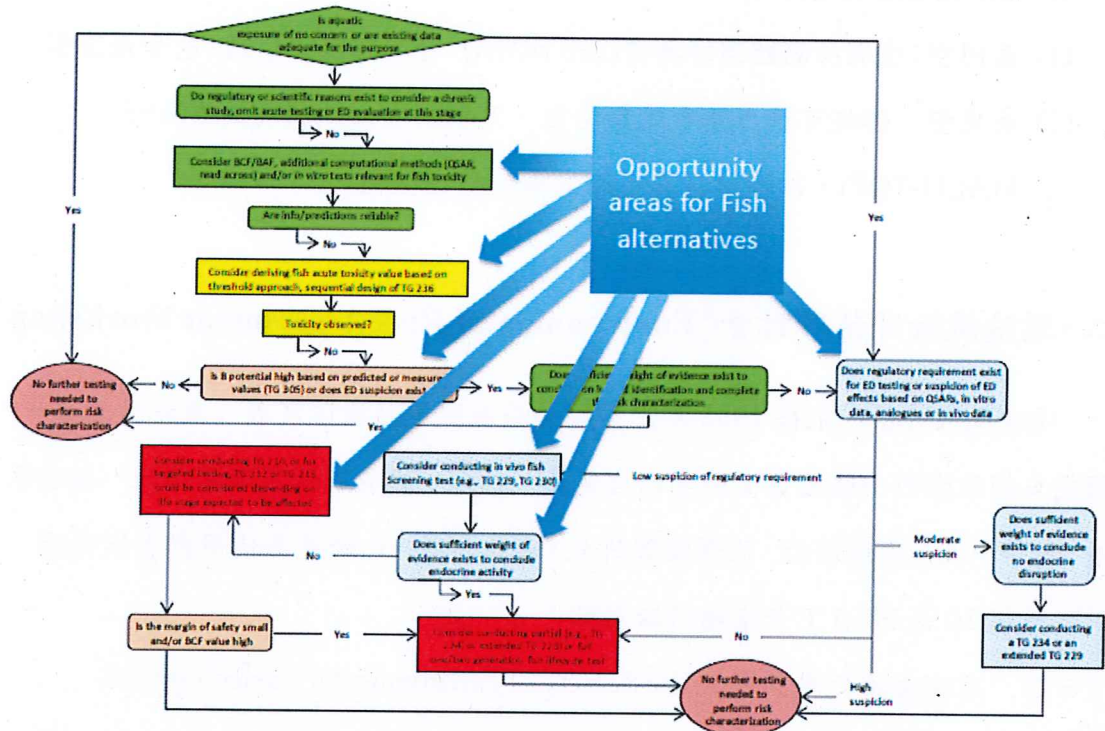
該協會現已拓展至全球，在北美、中南美、歐洲、非洲與亞洲均設有分部。協會匯集各類專長人才，如毒物學，分析化學、微生物學、生態學...等專家學者，故能做出許多開創性研究，或可做出全球性質之研究分析，並有出版月刊，刊載該協會與其他投稿人之科學研究報告，目前是世界上被引用次數第二高的毒物學期刊。未來將加重在教育訓練，對象為政府員工、產業界員工、以及相關專業領域學生。

(二) 環境風險評估之替代性試驗：

本次課程介紹水溶性物質之風險評估流程，以魚為模式生物。下圖中藍色箭頭所指為目前發展替代性試驗或有望發展之部分。以下分別介紹：

Suggested flow diagram for sequences for fish toxicity testing

Problem formulation: Gather and evaluate existing information including physico-chemistry, fate, use, and existing toxicity data (read across, analogue, in vitro and in vivo tests including other taxa).



圖十二：環境風險評估流程（模式生物：魚）

1. 魚胚胎試驗(Fish Embryo Test, FET)：歐盟規定中，魚卵不算在生命週期中，故可用為魚急毒性試驗（TG203）之替代性試驗：TG236 (OECD 發表之測試方法指引 Test Guidelines)。
2. 細胞試驗(Cell-Based Test)：方法正在發展中，目前使用細胞來自鰓、肝、腸與腦，方法尚無統一。
3. 生物累積性：生物累積之數值，需要有該物質之吸收、分布、代謝與排出四部份綜整評估而得。其中代謝之數值可改由體外實驗得到。
4. 目前慢性毒性試驗尚無替代性試驗，但已有科學家提出，可發展魚類之不良反應途徑(AOP)，雖然此階段會增加實驗所需動物，但這是發展替代性試驗之必要步驟。

此外，亦有科學家提出建立各種化學物質毒性臨界點(Threshold of Toxicological Concern, TTC) 包含對人體毒性與對生態之毒性。建立此數值可提供政策管理者參考，超出臨界點之物質則需進一步風險評估，亦可將現有資源整合，做有效利用。



### 三、安全性評估研討會 (Safety Assessment Workshop)

#### (一) 動物實驗之替代性試驗：方法確認與接受度

替代性試驗發展至今(2014 年底)，皮膚刺激性實驗發展較早，亦較為有效之替代性試驗，毒理性試驗則進度緩慢，主因是動物試驗能提供之資訊遠比細胞試驗等替代性試驗多，單一細胞實驗尚無法代替動物試驗。但隨科學進展，21 世紀毒理學已有更多工具與基礎，可應用之領域如下：

1. 基因體學、蛋白質體學、生物資訊等各種資料庫、系統生物學：自從 2003 年人類基因體解碼後，後續各樣研究蓬勃發展，現已超過十年，各式相關資料庫已從 DNA，RNA，蛋白質到代謝物，並已有科學家將之間關連整合，稱作系統生物學 (System biology)，可作為發展替代性試驗之強力後盾。
2. 人類毒理體學 (Human Toxome)：依據現有研究與技術，找出離性物質在體內代謝之途徑，並加入上述之資料庫與工具，彙整全部毒理物質於人體內之反應，建構出人類毒理體學，日後可望加速與簡化實驗步驟，更能快速確認毒性物質代謝途徑。
3. 高通量掃描 (High-throughput Screening)：應用自新藥研發之技術，利用自動化，一次掃描數千乃至上萬個可能下游目標之反應，找出反應之受體，進而推測可能影響之代謝途徑。
4. 實證毒理學 (Evidence-based Toxicology, EBT)：20 世紀時科學家提出之概念，以實證醫學 (Evidence-based medicine, EBM) 為先驅，當時之醫學專家感於醫學研究領域之蓬勃發展，研究方法卻不透明，結果不能互相比較，甚或做出完全相反之結論，故而依專家們本身專業與豐富經驗，系統性的彙整與過濾類似主題之研究，決定出較可行、共通性高之研究方法，摒棄不嚴謹，或有錯誤之研究報告，並做出可被同領域專家認同之結論。此概念快速地引用到與人體健康之各項領域，包含毒理學，並被認為是可靠的因果關係推論依據。
5. 人體生物晶片 (Human-on-chip)：傳統毒理學研究，包含細胞實驗，動

物實驗，得出數據須要再換算才能推論出於人體內之毒性，若能將細胞以 3D 立體方式培養，甚至培養出人體器官，便能模擬毒性物質於人體代謝之部分情形，有望直接獲得對人體毒性之答案，此即為器官晶片（Organ-on-chip）概念，再將不同器官晶片整合，成為人體生物晶片，若能發展成熟，便可用此平台代替毒理學動物試驗。

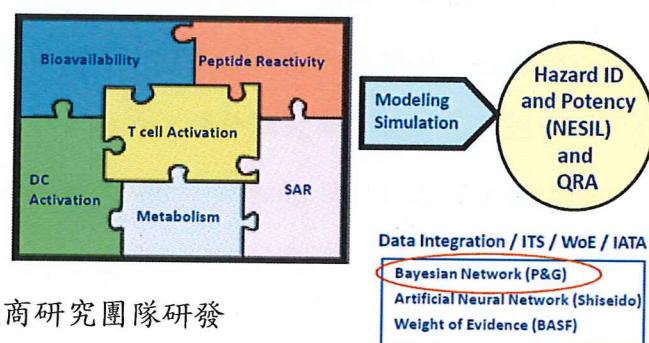
6. 整合式實驗策略（Integrated Testing strategy, ITS）：近年提出之名詞，類似將實證醫學概念擴大，其需求來自下列原因：

- (1) 單一實驗無法得到結論；
- (2) 單一方法無法涵蓋所有需要被測試之物質；
- (3) 無法一次測量不同嚴重程度的反應；
- (4) 正確測試結果難以取得，以及實驗失敗率過高，精確度過低；
- (5) 標準(positive control)過於昂貴或需要犧牲大量實驗動物；
- (6) 需要以體外實驗數據推論體內可能反應機制，難以從動物實驗推論至人體。

整合式實驗策略應有下列性質：

- (1) 透明與一致：整合式實驗策略為方法學上新概念，發展此概念之基礎便是透明，以便能盡可能讓人理解其組成原因，才能集眾人之力發展與改善，一致性的理由亦同。
- (2) 合理性，有理論基礎做支撐：為求實驗之效率，避免做不必要實驗，應先確立測試之目標，系統性蒐集已知資訊，建立可達成目標之方法。
- (3) 彈性：因每項實驗目的與現有研究成果均不相同，故針對不同物質，可有不同實驗方法之組成，以有效做出結論。

### Alternatives for Skin Sensitization: The Challenge – Data Integration



圖十三：整合式實驗策略範例

(皮膚敏感性測試)，由廠商研究團隊研發

由講師為代表之團隊（約翰霍普金斯大學動物實驗替代性試驗中心 (Center of Alternative to Animal Testing, CAAT)）2007 年提出的關聯性策略

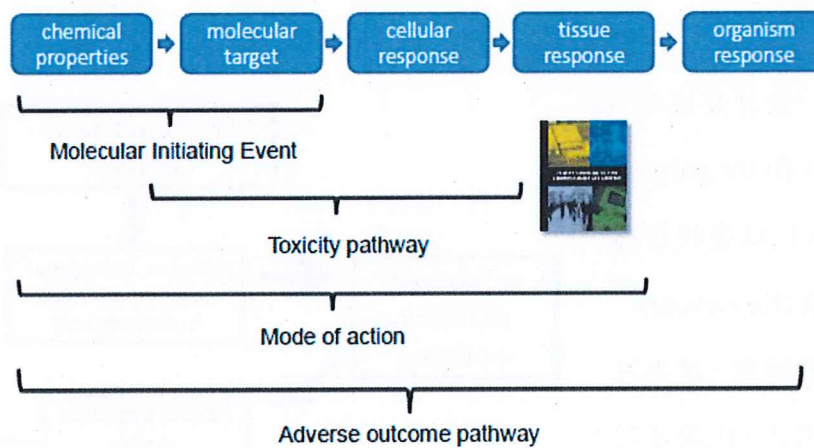
(Read-across approach)：如果某新物質物理與化學性質近似另一有完整研究之物質，且體外試驗結果（如細胞實驗）類似，則已知物質於體內毒理性，代謝等研究結果可類推到新物質 (Test-across)。此策略過去類似 QSAR/SAR (Structure Activity Relationships)，但 SAR 僅為研究前估計毒性用。目前有多種應用軟體與網路上工具可提供類似 SAR 之服務。

毒理學研究領域，也趕上近年綠色化學(Green Chemistry)列車，開始提倡綠色毒理學 (Green Toxicology)，以電腦模擬，初步篩選等策略減少實驗花費，以降低環境負擔。

細胞實驗仍有許多限制：培養過程易受黴漿菌等細菌污染，多數細胞株為癌細胞，是否能推論至正常人體細胞，細胞狀態與分化問題，以及毒性物質之完整代謝途徑等尚待克服。

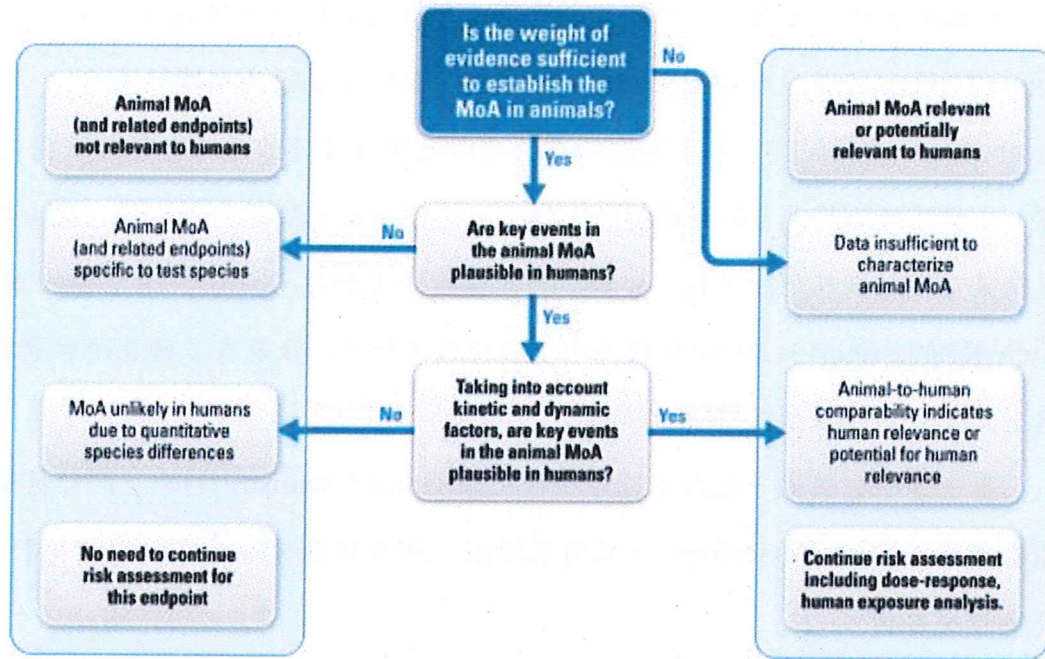
(二) 依據體內體外測試推論與不良結果路徑設計實驗

## The Pieces of an “AOP”



圖十四：從細胞到個體的不良結果路徑示意圖

不良結果路徑 (Adverse Outcome Pathway, AOP) 研究流程：  
毒性途徑 (Toxicity Pathway) → 作用模式 (Mode of Action, MoA) → 不良結果路徑 (Adverse Outcome Pathway, AOP)



Thompson C M et al. Toxicol. Sci. 2011;119:20-40

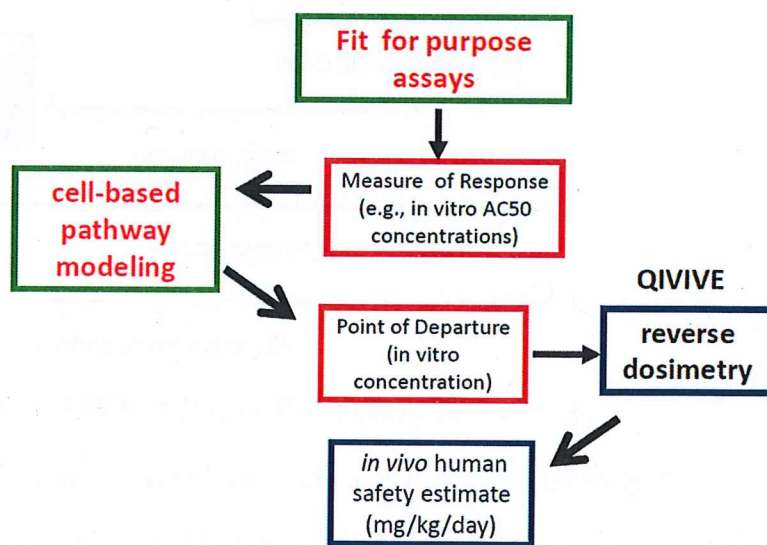
© The Author 2010. Published by Oxford University Press on behalf of the Society of Toxicology. For permissions, please email: journals.permissions@oxfordjournals.org.

TOXICOLOGICAL SCIENCES

圖十五：實驗起始前評估人體內不良結果路徑可能性流程圖

研究不良結果路徑實驗步驟：評估現有文獻，證據是否足以建立此毒性物質在動物體內之作用模式？此模式是否會在人體內發生？會則需要建立人體之不良結果路徑。

設計合適之實驗 (fit for purpose assays)，以便找出關鍵事件(Key-event) 與相關途徑，建立可能之模式，比較不同物種相關體外測試之不同點，測量劑量反應，(Quantitative



圖十六：體外試驗推算安全劑量流程圖

In Vitro to In Vivo Extrapolation,

QIVIVE) 並計算回推可造成人體不良結果之劑量。其中體外測試可能需要多種細胞與蛋白質來源，如肝、腎，避免遺漏代謝途徑中重要反應。

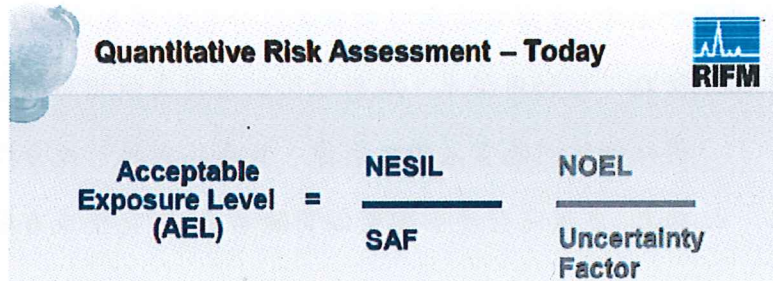
(三) 過敏原評估機制研究 (International Dialog for the Evaluation of Allergens, IDEA project)

由香料研究學會提出，計畫背景為歐盟的消費者安全科學委員會提出，皮膚過敏的量化

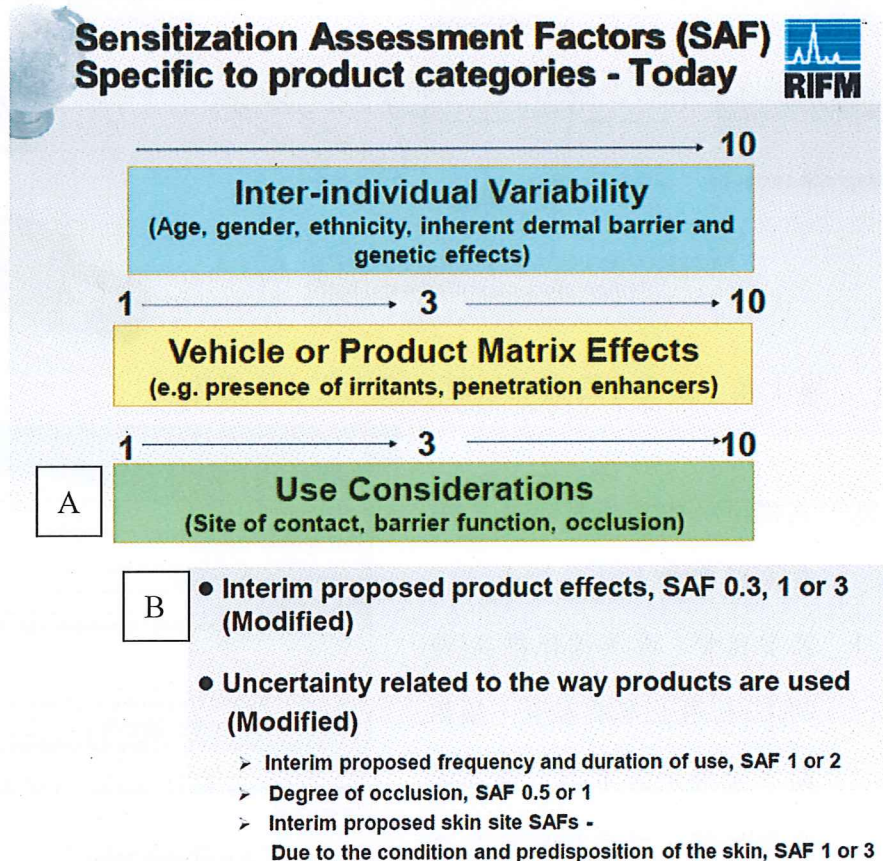
風險評估的科學研究不足，

計畫目的為提供一透明且可被廣泛接受之評估過敏原機制，現有評估機制如圖所示，AEL為人類可每天接觸且不造成健康影響之暴露量，NESIL為實驗數據，但SAF此不確定因素為此計畫主要修正重點，原SAF考量重點有個人因素（性別、年齡、種族、遺傳等）、產品之載體（如有機溶劑、推進劑等可能致敏物）與使用差異性（接觸部位、皮膚阻隔），三者相乘即為該物質之SAF，IDEA計畫則是將SAF中

產品之載體與使用差異性，產品使用頻率、時段，以及皮膚接觸部位再行細分，並考量接觸產品中所有成分所造成之影響。



圖十七：評估過敏原之可接受暴露量計算公式



圖十八：評估過敏原機制中不確定因素

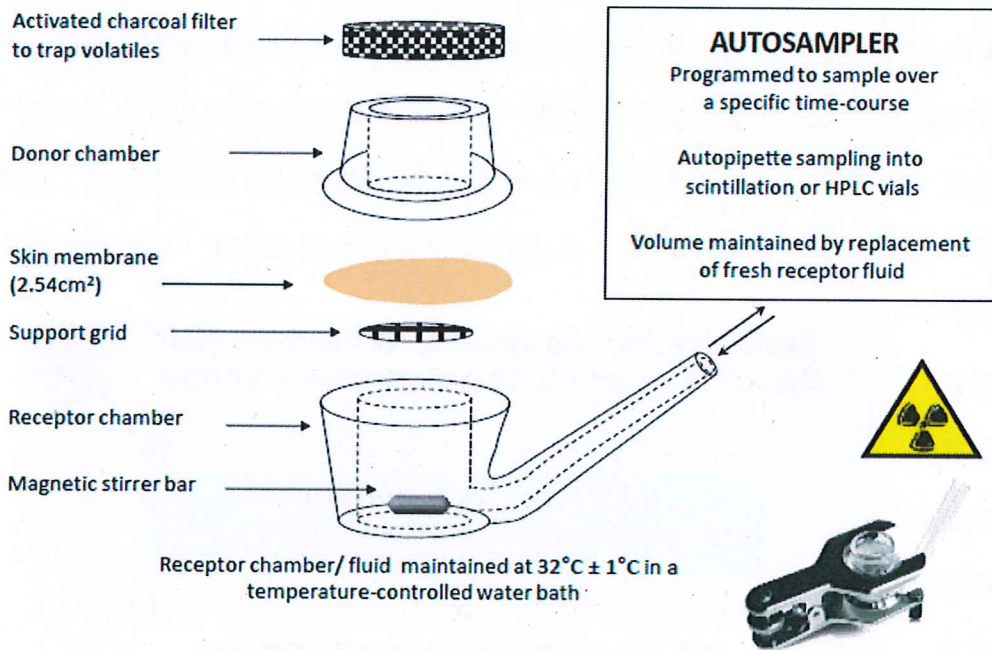
(A) 現行評分項目與範圍(B)本次新增加項目與範圍修改

#### (四) 皮膚穿透與吸收之體外測試方法

需要從活體取得皮膚組織 (約 $3\text{cm}^2$ )，組成如下示意圖，實驗過程將待測產品至於上方，皮膚穿透與吸收程度可分別計算組合之下方與皮膚內測得產品。

1. 優點：可利用螢光、放射性同位素提高偵測靈敏度，亦可做切片實驗，得知細胞內物質累積之影像，且產品與單一成分均可直接測試。
2. 缺點：皮膚完整度影響整個實驗結果，不完整或有破裂均導致實驗失敗。

### Design of a Typical Glass Static Franz Diffusion Cell



圖十九：皮膚穿透與吸收體外測試設計示意圖

(五) 美國FDA研究成果報告，可分為三部分：

1. 品質監督：在美國化粧品(非OTC)無須上市前審查，須依賴主管機關對市面上產品做品質把關，政府相關資訊來

Title	Status
Lead in Lipstick	Completed
Heavy Metals in Cosmetics, I	Completed
Heavy Metals in Cosmetics, II	Completed
Asbestos in Talc	Completed
Eye area Cosmetics for Microbial Contamination (Micro I)	Completed
Assessment of Microbial Contamination of Eye Area Cosmetics Containing Non-Traditional Preservatives (Micro II)	Ongoing
Methylisothiazolinone (MIT) and Methylchloroisothiazolinone (CMIT) in Cosmetics	Ongoing
Tattoo and Permanent Make-Up - Injectable Cosmetics for Microbial Contamination	Ongoing
Diethanolamine (DEA) in Cosmetic Products	Ongoing
Natural Latex Protein Antigens in Cosmetic Products	Ongoing

圖二十：美國 FDA 化粧品品質監督計畫

源包括國內外研究報告、不良反應與業界之研究。產品抽驗其中之成分分析，除 FDA 本身實驗室，與委外實驗室，還有民間合作實驗室完成。

## 2. 特殊功效之成分：

### (1) 前列腺素(宣稱睫毛增長)：

原為FDA於2008年審查通過藥品之有效成分，用以治療脫毛，此後便有許多化粧品

**Latisse**  
(bimatoprost ophthalmic solution) 0.03%



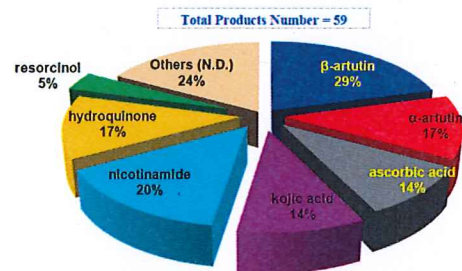
圖二十一：美國 FDA 核准上市藥品 Latisse™

品添加前列腺素之相似物，並宣稱睫毛增長。本次研究抽驗31項產品，分析其中各種前列腺素之相似物含量，數種產品驗出含量接近該藥品內前列腺素含量。

### (2) 美白成分：本研究計畫為發展新檢驗方法 (HPLC-UV method )，並確定可用於多種美白成分之定量。



Distribution of individual analytes in skin lightening products



圖二十二：目前美國化粧品不同美白成分之市佔比例

### (3) 熊果素研究：美白成分之一，對苯二酚(hydroquinone)衍生物，可抑制黑色素細胞內酪胺酸酵素活性，進而抑制黑色素形成。有α與β兩種異構物，均穩定存在自然界並有美白功能。

## 3. 新技術研發：人體皮膚(自願捐贈)之 3D 立體重組技術，主要為開發動物實驗替代性試驗之測試平台，目前確定可用於前就皮膚刺激性研究、以及細胞核(DNA 損傷)之研究。

## 4. 未來著重部分：

- (1) 動物實驗替代性試驗：致敏性、皮膚穿透性、生殖、眼睛與呼吸道毒性。
- (2) 奈米成分安全性、植物成分組成、藥品有效成分、致敏物。

(六) 奈米毒理學：

本次報告為提出數年前奈米成分研究報告，引用最新資料為2012年。

1. 奈米物質定義(美國 FDA)：最長直徑介於 1-100nm 之不可溶物質；另，若小於 1 $\mu$ m，且因為物質較小而展現特殊物理化學性質或生物作用者，亦應符合奈米物質規範。
2. 引用毒理學期刊文獻(Warheit et al., 2007)顯示，部分奈米級二氧化鈦(該研究中最小，總表面積最大)會造成大鼠肺部發炎，顯示奈米成分仍有部分安全性隱憂。至於奈米氧化鋅與碳纖維，則無不良反應。



## 肆、心得

### 一、動物實驗替代性試驗發展為國際間化粧品業者之共同迫切議題

自從 2013 年歐盟實施禁令後，許多廠商均投資開發替代性試驗，但僅皮膚刺激性試驗已有細胞實驗可替代，其餘開發進度，與 103 年國際法規研討會上日本提供進度相似；其中有數點值得注意：

- (一) 產官學界態度不同：產業界期望能快速發展出替代性試驗，以便能開發新成分；官方立場是站在保護消費者安全立場，要確定替代性試驗之代表性；學術界則期許開發更多與更精確的實驗方法，希望開發過程中同時獲得更多基礎研究成果，增長自身專業。在不同利害關係人合作下，數年內可望看見更多替代性試驗。
- (二) 研討會講者亦承認動物試驗能提供之資訊遠比細胞試驗等替代性試驗多，相對四、五十年前之優勢，是大量對人類遺傳，生化，生理之研究，學術界已貢獻厚實基礎，可由細胞內特定基因或蛋白質表現，或細胞內特定現象代表致癌機轉或其他毒理反應，可不必經動物試驗推論人體內可能影響，引發影響之劑量等，畢竟目前動物內代謝反應與人體內不完全等同，故替代性試驗有望做出更接近事實之研究，獲得更可靠之結論，目前以致敏、免疫反應研究較為完整，故替代性試驗發展較快。但目前學術進展尚未足已讓我們完全捨棄動物試驗，全部動物實驗之替代性試驗研發過程，尚為一條無盡頭的漫漫長路。
- (三) 本次研討會討論大量替代性試驗發展上新策略，其中多數被寄予厚望，但涉及尚在發展中甚至剛起步之領域，且諸多細節尚未提及，亦無突破技術障礙之新研究報告。如整合式實驗策略(ITS)此概念主要目的為整合各式各樣實驗方法，提高實驗效率，但並未有人做新實驗策略是否能代替舊實驗方法之確認，且整合式實驗策略須要更多背景知識。若要避免淪為空話，須先建立起眾多發展策略之要件，整合流程之標準步驟，以免造成多頭馬車，新方法無法比較之窘境。

(四) 美國 FDA 研究之開發皮膚測試平台，與國內工研院目前想法近似，可說是互相競爭之兩組團隊。

(五) 動物保護意識高漲，替代性試驗將越來越蓬勃發展，但如何確保體外試驗結果能代替體內試驗，需要審慎評估，各國未有定論之前不宜貿然同意禁止動物試驗。

## 二、奈米成分之安全性：

(一) 本次研討會引用內容為數年前報告，講者並未引用最新文獻，只在演講中快速提到並非全部奈米成分均可安全用於人體，與去年奈米研討會專家看法一致(2014 國際化粧品法規及奈米科技管理研討會中)，並表示需要深入研究如二氧化鈦引起肺炎之不良反應途徑。

(二) 本次研討會資料顯示奈米二氧化鈦引起大鼠肺炎，故國際間普遍不准奈米二氧化鈦添加於噴霧劑型之化粧品，我國亦同。

## 三、新環境風險評估策略與替代性試驗發展時程會更漫長：

(一) 環境風險評估考量重點與人體健康安全性評估概念與實際步驟均有不同；雖都有動物實驗，都有測量生物體內該物質濃度，累積與代謝情形，但人體安全性評估需要將動物實驗數據換算成人體可接受劑量；另，環境風險評估還有該物質對生態之影響，如該物質在環境降解能力與速度。

(二) 雖有科學家提出將同物質之研究資料整合(物理化學性質，細胞或生化實驗)，減少重複實驗，提高研究效率，不過此為嶄新概念(毒性臨界點, TTC)，尚須一段磨合期，也要建立整合之標準。

四、本次會議中討論許多新微生物檢測方法，其中多數可同時大幅提昇實驗效率與偵測下限，但價格昂貴，且其附加功能與優勢非官方必要檢測項目，故考量有限預算，尚不適合本署採用。

五、防腐劑使用與產品防腐能力，是各國化粧品製造業普遍存在問題，國外廠商會為新產品配方進行測試，且挑戰測試為國外行之有年制度，故測試通過難度不高，會中討論以如何維持產品防腐能力，以及如何快速得到結果為主。

## 伍、建議事項

### 一、更新國際間法規，蒐集最新科學研究報告

- (一) 國內缺乏類似 SETAC 這類提供科學性專業評估之機構，現行以專案或由委辦計畫中蒐集國際法規與科學研究報告等相關資料，加以詢問專家意見，耗費時間與人力。可建立國際間類似單位之清單，專責或以委辦計畫定期更新與彙整相關資料，供本署訂定規範參考，以及對外風險溝通之用。
- (二) 化粧品各種成分，不純物引發之毒性，國際間研究方興未艾，且毒理反應眾說紛紜，某些成分更是每年出現之輿情主題。持續蒐集國際間最新規範、研究報告，主動掌控潛在輿情，以便能及時與適切地澄清事實，消除媒體報導下民眾恐慌之心理效應。

### 二、辦理研討會與說明會，宣傳國際相關規範與我國修法後各項配套措施

- (一) 我國現正修訂化粧品法規，子法內容包含要求業者建置產品資訊檔案，國內業者有外銷至歐、美經驗者，必定有能力或管道完成產品資訊檔案，可以辦理座談會經驗分享供廠商參考。如挑戰測試實驗，為國內多數微生物實驗室均可完成，僅需提供實驗方法，無自有實驗室之業者必定可找到合作實驗室。
- (二) 本次研討會會場隔壁為美國當地各種檢驗機構、產品開發與上市審查之代辦業者參展之攤位，參加研討會之化粧品業者可逕與洽談合作機會，雖本署辦理活動時不宜比照辦理，但可邀請類似廠商演講，加強國內化粧品業者對產品品質檢驗、功能評估等概念，提升國內化粧品業水準，並同時使廠商掌握國際最新法規，拓展外銷產業之發展，增進與業者良性互動，提升政府形象。