



中英法治化营商环境国际标准合作项目

成果一：国际标准在中国的采纳和使用

化妆品行业

中欧化妆品安全评估技术指南的比较研究

最终报告

Vera Rogiers 荣誉教授
英国标准协会高级行业专家

2021年3月31日

目录

I. 概述:	3
II. 化妆品成分: 《导则》与《指南》的对比分析	4
II.1.安全评估人员的基本原则和要求	4
II.2.危害和风险评估程序	7
III. 成品化妆品产品: 《导则》与 PIF 的比较分析	9
IV. 示例分析	12
V. 潜在的空白领域	13
VI. 综合考虑	13
XI. 参考文献	14
XII. 缩略语和术语表	16

本项目由了英国外交、联邦和发展事务部 (FCDO) 通过繁荣基金进项资助。

但本报告陈述的观点不反映英国政府的官方政策。

I. 概述:

这项对比研究是“中英法治化营商环境国际标准合作项目”的一部分，项目由英国政府繁荣基金出资、英国标准协会（BSI）执行。项目将面向中国化妆品安全评估、产品信息档案审评和巡查人员开展技术能力建设，而此项对比研究将为培训提供技术指导和理论基础。同时，项目也希望通过此研究，增进中外化妆品行业对国家化妆品安全评估的标准要求的理解。

本报告对中国政府最近发布的《化妆品安全评估技术导则》（征求意见稿）（下称“《导则》”）草案和欧盟消费者安全科学委员会（SCCS）《化妆品成分检测及其安全性评估指南》（下称“《指南》”）第 10 次修订版（SCCS/1602/18）作了比较。这是报告的第二版，以非官方翻译文本为基础开展，某些问题/不明确之处也可能是由于翻译造成的。在第二版报告中，增加了参考文献和缩写，还参考了 SCCS 刚刚编制的第 11 次修订版，但此修订版尚未正式发布。此外，也考虑了英国标准协会（BSI）和行业专家的意见。

本报告为对比分析的第一阶段，对中欧标准进行原则、框架以及关键技术要求进行对比，为第二阶段的深入分析提供基础。第二阶段将在《导则》最终版发布后开展。

《化妆品安全评估技术导则》是中国新化妆品法规《化妆品监督管理条例》（下称《条例》）下的技术导则文件之一。《条例》是一项基本框架法规，已于 2021 年 1 月 1 日开始实施。其实施需要依靠一系列二级、三级法规和技术导则针对相关事项提出的具体要求。其中，《化妆品注册备案管理办法》（下称《管理办法》）作为一项关键二级法规，将于 2021 年 5 月 1 日起实施，而《导则》旨在阐明安全对评估人员的基本要求及其报告的操作指南，将支持《管理办法》的落地，从而确保从现已废除的《化妆品卫生监督条例》（自 1990 年起生效）到《化妆品监督管理条例》的顺利过渡。

SCCS 是一个独立的科学委员会，实际上有 17 名成员。SCCS 根据现有的最佳科学知识，为欧盟委员会提供科学建议，作为欧盟公共卫生、消费者安全和环境政策的基础。其成员是来自学术界、研究机构或其他科学机构的科学家。他们通过公开招募以个人身份被任命的。遴选标准是科学卓越、风险评估经验、独立性和透明度。委员会的组成尽可能多地考虑地域来源和性别平衡。当需要特殊专长时，可邀请外部专家参加工作组。SCCS 大部分工作与欧盟委员会发布的指令的回应相关。这些指令是欧盟委员会与不同成员国代表磋商的结果。SCCS 与 ECHA（欧洲化学品管理局）、EFSA（欧洲食品安全局）、EMA（欧洲药品管理局）和 ECDC（欧洲疾病预防控制中心）等机构以及其他欧盟风险评估机构、欧盟委员会的科学机构 SAM（科学咨询机制）、SCOEL（职业接触限值科学委员会）和 JRC（联合研究中心）、学术界和研究机构保持着定期联系。

SCCS 的意见是采用新的或修改现有立法的基础，例如《化妆品法规》附件中的成分。这些意见也为监管委员会和工作组的辩论提供内容，建议主要集中在研究缺口，以建议进一步的研究领域。其意见不仅用于欧盟层面的辩论，也在国际背景中使用。多年来，SCCS 意见已成为其他国家和国际科学和监管机构的全球参考。

必须意识到的一点是，SCCS 并不评估化妆品的安全性，而只是评估对人类健康可能引起某种担忧的特定化妆品成分的安全性。在欧盟，单个化妆品成品安全性是责任人（RP）的责任，责任人将化妆品投放在欧盟市场，并依靠经认证的安全评估人员对产

品进行风险评估。风险评估是针对特定的化妆品，其以“化妆品安全报告”(CPSR)的形式出现在该产品的产品信息档案(PIF)中。化妆品安全报告和产品信息档案的内容在《第1223/2009号法规》中有所描述。成员国政府可实施合规管控。对于那些存在SCCS意见的成分，这些意见是成品安全性评估的一个重要因素，但只有少数成分具有这些意见(即《化妆品法规》附件中列出的成分)。对于所有其他成分和每件化妆品成品，责任人和安全评估人员需要根据所有其他可用的毒理学数据来确定安全性。

SCCS《化妆品成分检测及其安全性评估指南》的编制是为了以透明的方式指导各公司向欧盟委员会提交其产品中可能存在的对人类健康引起担忧的物质的安全性档案。这些是所谓的《第1223/2009号欧盟化妆品法规》附件物质。附件物质由2个负面清单和3个正面清单组成：附件II含有禁用成分；附件III含有仅在特定应用和浓度下准用的禁用成分(如染发剂)；附件IV包含准用的着色剂；附件V包含准用的防腐剂，附件VI包含准用的紫外线过滤剂。SCCS《指南》定期更新，实际上第10版(SCCS/1602/18)已发布。第11次修订(SCCS/1628/21)已列入定于2021年3月30日举行的全体会议议程。如果与第10次修订相比有一些变化，这会在第二版报告中指出。

由于《导则》不仅涉及所有化妆品成分，还包括化妆品成品，因此有必要在比较中纳入欧洲产品信息档案的内容。

行业企业需要为投放到欧盟市场的所有的化妆品产品准备一份**产品信息档案(PIF)**。根据《第1223/2009号法规》第4条的规定，企业责任人(RP)对《化妆品法规》中规定的义务负有合规责任，包括化妆品产品及其成分的安全性。根据《第1223/2009号法规》第11条和附件1的规定，PIF内容必须包含成分和化妆品成品的相关安全信息。各成员国政府可在责任人所在地管控其市场上的化妆品产品的PIF。

II. 化妆品成分：《导则》与《指南》的对比分析

如概述中所指出，报告对《导则》中化妆品成分的安全评估流程与SCCS《指南》第10次修订版(SCCS/1602/18)中描述的流程进行了比较。比较中强调了两者的相似之处与不同之处，并指出了一些差距。在此第二版报告中，添加了概述中指出的额外信息。

II.1. 安全评估人员的基本原则和要求

-第一个重要结论是，这两份文件都非常重视市场上化妆品成分的安全性。

-两份文件中的基本原则相似，即化妆品对人体健康的安全性基于其组成成分的安全性和高质量。这一过程中的关键因素是化学结构、暴露剂量和成分的毒理学特征。这包括有意添加的成分以及可能存在的杂质。然而，这两者有一个区别：杂质在《导则》中被定义为“特殊成分”，因此被视为化妆品的成分。在《指南》和PIF中，杂质被测定和进行特征描述，但不被视为成分。因此，它们也不应该出现在“成分表”中，即欧盟规定的包装标签。

-风险评估和随后的安全评估都由经过培训的安全评估人员进行。对于SCCS来说，其成员(也就是其安全评估人员)是通过《欧盟官方公报》(Official EU Journal)上的公开选拔招募到的欧洲专家。对于准备PIF A部分的行业，安全评估员需要具备《化妆品法规》第10.2条中所述的要求，即拥有大学文凭(药学、毒理学、医学、化学……)。

必须意识到的是，《导则》（第 3.1 条）中明确表示安全评估将由受过培训的、并拥有上述相同学科相关知识的安全评估人员进行。

-风险评估将以科学为依据，以透明和独立的方式进行。就 SCCS 而言，专家们需要每年确认他们的独立地位，且不存在任何利益冲突。对于行业来说，企业和安全评估人员之间通常会签订合同，其中包括一份独立性声明。非常令人鼓舞的是，《导则》规定风险评估以现有科学数据为基础，遵循科学、公平和透明的原则，并确保安全评估工作的独立性。

从欧盟法规实际应用的多年经验来看，无论是受雇于化妆品公司还是在咨询公司工作，安全评估人员的科学独立性对于从业人员的声誉、保障和责任至关重要。事实上，明确界定中国注册人（相当于欧盟的责任人）和安全评估人员的责任非常重要。在欧盟，《化妆品法规》（第二章，第 5 条）明确规定了责任人的责任。责任人对化妆品的所有方面负责，包括其安全性。在《化妆品法规》实施之前，这是一个有争议的问题，因为不清楚谁最终要对市场上的产品安全负责。安全评估人员的最终责任取决于与相关公司或事务所签订的合同内容。在实际情况下，即使安全评估人员犯了错误，责任人仍然是第一责任人。只是在后来，责任人可以通过民事法庭对安全评估人员提起诉讼，在这种情况下，错误必须被清楚地证明。明确注册人和安全评估人员之间的责任划分对基于安全和正确的成分的化妆品安全性有很大的帮助。

事实上，在两个立法背景下，都对安全评估人员的专业学术知识作出了定义，这是一个非常积极的因素（在欧洲：《第 1223/2009 号法规》（欧盟委员会），第 10.2 条，“……应由持有在完成药理学、毒理学、医学或类似学科的理论 and 实践研究的大学课程，或由成员国承认的同等课程后授予的文凭或其他正式资格证明的人来完成。”在中国：《导则》，第 3 条下的要求：“3.1……医学、药理学、化学或毒理学等专业；3.2…有能力查阅和分析化学、毒理学和其他相关文献，然后分析、评估和解读相关数据；3.3 公正客观地分析化妆品安全性，在综合分析所有可获得数据和暴露条件的基础上进行安全性评估；3.4……定期培训”）。但是，应该注意的是，《导则》提到的制造、质量和安全控制，在我们的理解中是其他专业人员（制造场所的质量和安全管理人）的任务，不能系统地将其视为化妆品安全评估人员的额外技能。

当欧洲引入强制性安全评估时，对于那些没有规定文凭、但能够根据其多年经验进行正确安全评估的人员，实施了一个过渡期。我们认为，《导则》的第 3.1 条应在这一背景下解释。在引入安全评估要求后，不太可能马上就有足够多的既具备大学资质，又有 5 年专业经验的安全评估人员。

-国际权威机构发布的文件被完全接受为主要参考。

在《指南》中，国际权威机构发布的文件是一项基本要求，可从《指南》涵盖范围很广的参考列表及其定期更新（计划在 2021 年 3 月底的 SCCS 全体会议上正式接受第 11 次修订）中看出。在 PIF 中，所用方法论的援引需要在第一部分“成分，所用方法论参考”中提供。

《导则》（第 4.1.2 条）规定，来自符合中国法规的试验或国际适用方法的毒理学数据，包括非动物数据，均可接受。第 5 条进一步规定，毒理试验应优先考虑中国法规，当

采用其他国内或国际权威机构公布的毒理试验方法时，应提供其来源以及与中国法规的相关性。尽管上述内容指出，中国政府不“仅”接受他们自己的符合中国法规的“标准”，但根据我们的理解，这一原则本可以采用更令人信服的表达，更符合科学进步的总体论述（第 4.1 条；第 6.1.3 条；第 6.1.4 条；第 6.1.条；……）。不遵守这些原则将意味着从科学角度不合理地重复进行已经根据国际准则和标准进行过的试验。此外，还要求在存在经国际验证和认可的替代方法的领域进行动物研究。

-**无动物方法论的使用和证据权重方法的应用。**这就引出了化妆品产品国际大背景中非常重要的一点，特别是欧盟的情况。在欧盟，自 2013 年 3 月 11 日起，《第 1223/2009 号法规》全面实施了测试和上市禁令。使用无动物方法，即所谓的新方法论（NAMs），构成了 SCCS《指南》（第 10 次修订）的基础。从第 9 次修订到第 10 次修订时，《指南》已经被完全重组，以明确欧盟的化妆品及其成分的风险评估优先考虑现有的和经过验证的非动物方法。对于已经存在的、用作化妆品成分的物质，可以获取以前通过对实验动物的经口、经皮和吸入研究取得的历史动物源安全性数据[如未观察到有害作用的剂量（NOAEL）值、半数致死量（LD50）值、体内经皮吸收数据、体内致癌性和生殖毒性研究等。]。也可以获得通过优化、减少和替代方法而取得的结果（例如，局部淋巴结（LLNA）致敏试验、几项急性毒性试验，仍为动物试验）。只要充分遵守《化妆品法规》中采用的欧盟测试的不同截止日期（2004 年 3 月 11 日、2009 年 3 月 11 日和 2013 年 3 月 11 日），这些数据就可以用于风险评估。

在国际背景下[即在“经济合作与发展组织”（OECD）层面]，同时在《指南》中也会定期更新的几个通常基于一个以上科学原则的官方认证的 NAM，可用于以下终点：皮肤腐蚀性、皮肤刺激性、眼睛刺激性/腐蚀性、皮肤致敏性、光毒性、经皮吸收、致突变性和遗传毒性（有大型工具箱）、内分泌活动和致癌性（有限）。这些 NAM 已被纳入《指南》，而且该清单会定期更新。“欧洲替代方法验证参考实验室”（EURL ECVAM）也每年发布一份综述（JRC 2019，2020）。除此之外，“已定义方法”（Defined Approaches, DA）和“整合测试和评估方法”（Integrated Approaches to Testing and Assessment, IATA's）在经合组织层面开发，并提供案例研究，允许各国能够分享和探索新方法论的使用。它们的重要性在迅速加强。同时，过去几年里出现了许多高质量的计算机模拟方法论，它们通常强调遗传毒性和非遗传毒性致癌性。这种无动物方法的扩展概述现已被添加到《指南》的第 11 次修订中。此外，可以通过人类生物监测项目获得人类数据。所有这些方法论与实验动物的历史数据结合在一起，就能基于均衡的证据权重（WoE）做出风险评估的决策。

《导则》没有具体提到 NAM，在风险评估流程中也没有优先考虑经过验证 NAM。此外，以动物为基础的减少和优化替代方法并扮演显著的角色，《导则》也未提及。根据我们的理解，实际上，《化妆品安全技术规范》（STSC）文件中只包括六种替代方法。这些包括（1）皮肤光毒性的 3T3RU（3T3 细胞中性红摄取）试验，（2）皮肤腐蚀性经皮电阻（TER）试验，（3）眼睛刺激性的 STE（短期暴露）试验，（4）皮肤致敏的 DPRA（直接肽反应性测定）和研发用于非放射性检测的局部淋巴结检测（LLNA）皮肤致敏的两种修改的方法，包括（5）LLNA:DA（DA =由戴尔化学工业有限公司开发）和（6）LLNA:BRdu-Elisa（BRdu = 5-溴-2 脱氧尿苷；Elisa=酶联免疫吸附试验）。这种 LLNA

仍在使用实验动物，并处于罗素（Russell）和伯奇（Burch）“替代、减少、优化”的3R概念中，只进行减少或优化试验，不进行替代性试验（罗素等人，1959）。

我们注意到流行病学数据、人群监测和临床不良反应研究被《导则》纳入考虑，但临床疗效研究也可以为安全性评估目的提供有意思的结果（这些未被采纳）。

展望未来，强烈建议将替代性的无动物方法的使用置于更显著的位置，因为这可能是国际贸易成功最重要的决定因素，在欧洲背景下肯定如此。

II.2.危害和风险评估程序

- 《导则》中描述的风险评估程序和计算与《指南》中提供的类似。两者的有阈值原料的安全评估流程是基于三个支柱的：危害识别、剂量反应评估和暴露评估。它们结合在一起，就可以进行风险特征描述。使用 NOAEL（未观察到有害作用的剂量）、L(Low)OAEL（观察到有害作用的最低剂量，包括值为3的默认因子）以及系统性暴露剂量计算安全边际值（Margin of Safety, MOS，或不确定因子，UF）。当某一原料的 MoS 高于或等于 100 时，则认为该原料安全。该 100 值由世界卫生组织（WHO）提议（WHO 1994）。如果低于 100，则需要更精细的程序来显示其安全性。在这种情况下，也可以考虑毒代动力学。

- 对于 MoS 的计算，建议从“起点（Point of Departure, PoD）”开始。PoD 是公认的国际术语，它包括 NOAEL 和“基准剂量（Bench Mark Dose, BMD）”。在《导则》中，两者均有提及，尤其优先使用经口 NOAEL。在《指南》中，已知大多数情况下，针对现有化妆品原料并无可用的该值，且实际计算 MoS 时使用了成分的历史经口以及经皮 NOAEL 值，应明显优先使用 BMD。然而，术语 PoD 的使用是着眼于未来的。当长期体外模型可用于监管毒理学目的时，BMD 将会是首选方法，因为与使用 NOAEL 相比，它具有一些优势。这些都在《指南》中注明了。BMD 充分利用了可用的剂量反应关系数据，考虑到了剂量反应关系曲线的形状，对剂量间隔的依赖性较小，并能够使用统计方法量化剂量反应关系数据中的不确定性。PoD 术语也可用于“预期无诱导致敏剂量（NESIL）”或“终生致癌风险度（LTCR）”的情况中。

- 就得出 NOAEL 值方面，《导则》和《指南》给出的指导之间存在一些差异。在《指南》中，用高质量的 90 天重复剂量毒性研究来得出 NOAEL 值通常是被接受的。慢性研究不是强制性的。如果已有慢性研究，且质量良好，那么当然可以使用，但并无义务这样做。《导则》中并未就此给出清晰的指导。其正确地解释了，一般来说，90 天的研究可以提供慢性试验的暴露水平。然而，这句话的意思可以理解为：慢性研究是必须的，并且 90 天研究比它优先。虽然这的确是农药和其他有毒化学品中的常见做法，但在欧洲，这并不是用于化妆品成分的常见程序。原因是化妆品产品已经选用了安全成分，而且随着创新刺激市场，化妆品在市场上的寿命通常相对较短，消费者在他们的生活中使用大量不同的产品，并在一生中通常不会坚持使用相同的产品。

- 《导则》和《指南》均描述了无阈值成分中 LTCR 的使用。《导则》描述的安全值比《指南》中给出的更保守，其要求的值高于 10^{-6} 。在《指南》中考虑的范围为 10^{-5} 到

10-6。此外，《指南》还针对无阈值成分的终生风险描述了 BMD10 方法，这在《导则》中没有提及（第 4.2.2 条）。

- 没有可用的经皮吸收研究时，《导则》和《指南》均允许使用默认因子，但使用不同的默认因子。在《导则》中，在未进行经皮吸收试验的所有情况下，均考虑 100%的经皮吸收。前些年 SCCS 也是这样做的，但在研究了 2000 年后所有可用附件物质的经皮吸收值后，很明显对于完整皮肤来说，50%已经是一个保守值。只有在有经口摄入的可能时（如，口红、牙膏、漱口水），或皮肤破损时（如，婴儿餐巾区），才考虑用 100%经皮吸收作为默认值。

- 风险评估中对经口生物利用度的考虑有所不同。当化妆品原料没有经口吸收数据时，大多数情况也正是如此，《指南》引入了 50%的默认值，以克服对原料安全性低估的可能性。在《导则》中，未考虑经口生物利用度。

- 对《导则》和《指南》而言，IFRA 香料标准都很重要，但程度不同。在《导则》中，说明香料成分需符合 IFRA 标准。根据《指南》，香精的风险评估执行与其他成分相同的安全性评估程序。但需要为含有该香精的化妆品产品的 PIF 考虑香精安全性时，通常接受由香精供应商进行香精安全性评估。之后，他们将提供一份正式文件，负责说明在 Y 和 Z 之间的浓度范围内，X 香精可用于所考虑的特定化妆品产品中。该程序的原因是，至少在欧洲，出于知识产权保护的原因，供应商从不向化妆品制造商充分披露香精的成分。因此，很难甚至不可能保证香精的安全。尽管在具有约束力的法律文本中没有对这一程序的描述，但在欧盟内外，这是一种普遍接受的程序。在该文件中，提供了安全评估人员所需的所有信息，以使其能够符合 PIF 的监管要求。在欧盟，第 1223/2009 号法规（CE）中也列出了 26 中香料物质，一旦淋洗化妆品（0.01%）和驻留化妆品（0.001%）中的香料物质超过一定浓度，就必须对其进行标签标注。这是针对过敏消费者的有效保护措施。在《导则》中并无该清单和保护措施的规定。

- “毒理学关注阈值（TTC）”概念是作为极少量成分的风险评估工具提出的。对于已知微量存在且无系统安全性数据的成分（无论是否有意添加），均可使用 TTC 概念。《导则》和《指南》都采用了这一概念。关键是微量成分的含量%和分子结构是已知的。此外，一些剧毒物质不使用 TTC。《导则》和《指南》均有一个有毒物质清单。但是，需注意《导则》中并未给出应用该工具时使用的最低值。可以说，该工具已应用在其他领域，如化学品评估中，但仍需在此说明 TTC 的技术要求，而不是仅提供不允许使用的情况（第 6.1.7 条）。的确，TTC 是基于所谓的 Cramer I 类至 III 类。在欧盟，仅使用了低毒性 I 类（1800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{d}$ ，相当于 30 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$ ）和高毒性 III 类（90 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{d}$ ，相当于 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$ ），因为 II 类并非基于可靠数据。在两个文件中，该工具均用于非遗传毒性物质。在欧盟，允许微量致癌物使用 TTC 概念（0.15 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{d}$ ，相当于 0.0025 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$ ）（小心使用）。在《导则》文件中，未针对遗传毒性化合物提及 TTC 概念。

-最近，不同产业合作伙伴已经做出努力，在 TTC 概念涉及的化学空间中添加各种化学结构，包括化妆品成分，如紫外线过滤剂。因此，可以提出更稳健的新的数值。这产生了一个所谓的“联合”数据集，即分别为 Cramer III 类和 I 类得出的 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$ 和

46 µg/kg bw/d (Yang 等人, 2017)。SCCS 在《指南》的第 11 次修订版中接受了这些新的数值 (SCCS/1628/21)。

- **根据两份导则，均可使用分组、交叉参照和“定量构效关系 (QSAR)”。**对缺乏系统毒性数据的非功能性成分或杂质，可通过参照分组、交叉参考和 QSAR 方法进行风险评估。对于交叉参照，所参照的化学物与目标成分或风险物质需要具有相似的化学结构或**或**通过相同的代谢途径和化学/生物反应发挥作用。这里的“**或**”至关重要，因为该程序在欧洲适用于结构相似的化合物或具有相似作用模式的物质，且不需要符合《导则》文本中所述的两种性质。对于 QSAR 似乎采取了与 TTC 类似的办法，即主要用于化学品评估，为此需要遵守国际要求和原则。在《导则》中，没有提供关于 QSAR 的详细要求，只提供了不适用的情况。

- 随着该领域变得越来越重要，在 SCCS《指南》第 11 次修订版中，包括了 QSAR 和交叉参照的详细指导 (SCCS/1628/21)。

- **两份文件中列出的不同来源成分的物理化学性质相似。**根据《导则》文件，当存在外消旋混合物时，似乎有必要分离不同的异构体。在我们的理解中，这并不总是必要的，因为这些外消旋物本身的性质可以在几种情况下被确定，而这样的方式更加省力省资源。

- **对于包括天然成分在内的成分，提出以历史最大用量作为安全标准。**它将作为过渡期的参考，证据权重较低 (如附录 4 所列)。市场上销售的化妆品产品有一定的客观历史，可以在某些程度上证明其安全性。在我们的理解中，这不是首选参数，因为效果可能在例如驻留和淋洗产品之间有所不同，如，在局部使用驻留化妆品产品时，可能会诱导致敏，而在淋洗产品中没有观察到该副作用。此外，对于淋洗化妆品产品来说安全的高用量对于长时间皮肤接触来说不一定是可接受的，应该要低得多。在一个产品类别中，同样清楚的是，需要为身体不同部位谨慎选择不同的产品用量 (参见《指南》中不同化妆品产品的暴露值)。并且，对儿童而言，这一概念并不安全，因为其并未明显区分儿童和成人用量。但是，必须补充说明的是，在附录 4 中需要对目标用户、使用部位和用量说明进行考虑。

- **《导则》和《指南》均给出了化妆品成分的“特殊”清单。**在中国，在标准中包括了此类清单，而在欧洲，此类清单则包括在化妆品法规附件中。这些清单的内容并不完全相同，尽管成分的潜在安全性并无不同。应寻求方法，以根据现有的最佳科学知识，将欧盟和中国的正面/负面清单进行对应。

- **危害试验：**致畸性和发育毒性可合并进行。

III. 成品化妆品产品：《导则》与 PIF 的比较分析

- 一般考虑

《导则》和 PIF 对化妆品产品组成成分的要求不同，这可能会对化妆品贸易产生重大影响。根据《导则》，需要根据《指南》中描述的流程对每种成分进行风险评估。然而，《指南》标准是针对附件物质 (可能对人类健康存在担忧) 制定的，而不针对化妆品

产品中不存在安全担忧的常用成分。在 PIF 中（其内容大致与《导则》对应），并不要求遵循《指南》进行组成成分的风险评估。此外，通常的做法是，在风险评估中，重点特别放在具有特定功能的活性物质和成分上，而不是放在类似化妆品产品类别中常见的成分上。在《导则》的一些条目中，提到需要对每种成分进行安全性评估，这在原则上是正确的，但这里缺少比例原则。在查看《导则》附录 2 中给出的示例时，这一点变得显而易见。这些示例中给出的信息可能会被误解：对于活性物质和主要成分，表中给出的信息有限，而对于通常被认为安全且含量很低（小数点后 3 或 4 位）的常用成分，则提供了大量数据。对于此类微量物质（在两个示例中都是如此），应使用 TTC 原则，且如果符合《导则》给出的 TTC 应用标准，则无需进行进一步工作或提供更多安全信息测试。该话题会在“**必须提供成分和成品的安全报告**”中进一步讨论。

- **成品化妆品产品的风险评估是由暴露驱动的。**该原则在《导则》和 PIF 中均有提及。

- **斑贴试验的解释不同。**《导则》中提到，此类试验“可以在满足伦理要求的前提下进行，进一步排除化妆品产品的不良反应”。在欧盟，只有当产品及其成分经过评估并声明安全时，才能从伦理角度针对皮肤刺激进行斑贴试验，作为确认性试验。其目的不是检测任何不良反应，而是确认预期结论，即安全且无不良反应。

斑贴试验不应以出于安全评估的目的进行，它在伦理上仅可用于患者诊断的目的。实际上，斑贴试验可能是不可逆的，并可能诱导致敏，可能在相关试验人员身上引起终生问题。此外，在（少于几百人）的小组中进行斑贴试验没有科学和统计学价值，比如认为成分或产品的 2%-3% 会诱导致敏时，得测试数以百计的志愿者才能获得有意义的统计结果。

- **累积暴露的解释不同。**在《导则》中，当存在具有相同作用模式的成分时，以及当化妆品产品的成分也在其他消费品中存在时，会考虑累积暴露。这并不容易，因为通常无法获得其他消费品的暴露数据。在 PIF 中，仅要求化妆品成分的累积暴露，如含有相同的防腐剂。不需要考虑其他消费品的暴露，会发生显著暴露的情况除外。但是，对于“致癌、致突变或生殖毒性（CMR）”成分，必须考虑累积暴露。在所有情况下，均会计算累积暴露，无需为此特定目的进行实验。在《指南》中没有包括 CMR，但可能其他官方文件中有提及。

- **上市的每种化妆品产品都需要一份安全性评估报告。**《导则》和 PIF 对化妆品产品的这项要求是类似的。以下这点不清楚：PIF 是保密的，可由国家权威机构在包装上注明的地点审阅（存在 1 个以上的生产地址时，名字会有下划线）；但是，不会将其发至或交给检查员和权威机构。《导则》没有描述此过程。并未说明中国是否也采用这样的流程，但可能在另一份官方文件中有提及。

- **产品上市后及其更新。**上市后的监测对于新上市和已上市的化妆品很有必要，且监测信息应添加到相关产品的安全档案中。《导则》和 PIF 均对上市后监测进行了描述，且应对化妆品的正常使用，而不是滥用，实施上市监测，具体参见《导则》第 7.4.1 条。后者不符合化妆品本应在正常可预见条件下使用的一般概念。从上市后的目的来说，一个结构清晰、获取渠道便捷的投诉机制是很重要的。PIF 预期应该有这种投诉机制。

《导则》中没有包括这种机制，如果第 7.4 条能有一个段落进行描述的话会很好。不清楚中国是否也这样做，因为《导则》没有说明，但可能在另一份官方文件中有提及。

- **需要确定成品的物理化学参数。**两份文件都有类似的要求。在 PIF 中，结果也用于表示产品的稳定性，即在产品上标注“保质期”短语，或在稳定性小于 30 个月时使用沙漏符号。当稳定性等于或超过 30 个月时，使用所谓的“开封后使用期”（PAO）开罐符号进行标记。不清楚中国是否也遵循这样的程序，因为《导则》没有说明，但可能在另一份官方文件中有提及。总之，这里是考虑标签义务的好地方。

- **成品需要微生物数据。**两份文件都有这样的要求。在 PIF 中，数据结果也用来表示产品打开后的保质时长。一旦证明产品已被保存了至少 30 个月，那么这个 PAO 标签的效用就结束了。这是根据“国际标准化组织”（ISO）的标准做法，且已经被国际接受（ISO/TR 19838；ISO 11930；ISO 29261）。中国使用了一种不同的微生物学方法（在安全评估指南中采用）。为了更好地与国际对标，强烈建议遵循国际公认的 ISO 标准，并在《导则》中采用。

- **必须提供成分和成品的安全报告。**《导则》和 PIF 在这一条有着根本不同的要求，PIF 是根据第 1223/2009 号法规（CE）制定的。在《导则》中，每种成分和成品都需要提供安全报告。在 PIF 中，成分的安全信息必须存在，但是官方的安全报告关注的是成品，成品则是基于成分安全性的。不要求每种成分都有具体的安全性报告，但 PIF 中需要提及所有可用的信息。主要成分和活性物质必须提供 MoS。在 PIF 末尾，必须包括一份合理的安全报告，说明该产品在市场上安全、不安全、或者在获得安全状态之前需要额外的数据。

成分安全报告由 SCCS 就成员国认为可能导致健康问题的特定附录成分或物质出具（所谓的意见）。它们是由专家根据特定要求制作的，与商业化妆品产品无关。每一种市售化妆品产品在上市前都必须提供 PIF，而在这个 PIF 中，既不要求也不存在此类安全报告。然而，意见中提供的关于成分 X 的安全信息可用于含有成分 X 的产品 Y 的 PIF 中，以表明该成分 X 意见中提到的该成分的浓度和应用是安全的。

安全报告的另一个不同之处是《导则》要求将所有证明文件移交给权威机构。提交所有原料的证明文件效率不高，会造成许多混乱和错误。对于 PIF，不需要提交原料证明文件。但是，PIF 中必须注明所有结果的归档和存储方式和位置，以便国家权威机构在需要时进行检查。

- **儿童化妆品必须安全，并应说明是如何保证安全。**两份文件都有这样的要求。在《导则》中，除其他措施外，还提到纳米技术不能用于儿童化妆品。然而，纳米技术整个领域都没有在 TGSCA 中提及，尽管纳米原料紫外线过滤剂氧化锌和二氧化钛在国际上专门用于儿童局部防晒产品。已知它们能够提供高保护因子而不产生不透明性。此外，当局部使用时，它们的系统经皮吸收可以忽略不计。在《指南》第 11 次修订版（SCCS/1628/21）中，有一章专门介绍了纳米粒子的使用及其安全要求。此外，SCCS 最近汇编了一个额外的新的只涉及纳米材料的《指南》，强调在不久的将来在化妆品中使用安全的纳米粒子成分的重要性（SCCS/1611/19）。

- **附录 1：化妆品原料的安全报告。**在《导则》的附录 1 中，解释了由安全评估员签署的“*化妆品原料的正式安全报告*”是针对化妆品中存在的所有单独成分而要求的。如果这些报告完整且可用，则类似于 SCCS 编写的独立意见。然而，后者并不具体与商业化妆品产品联系在一起。“*化妆品原料的正式安全报告*”中给出该成分的信息与 PIF 中给出的相同，但 PIF 的信息与商业产品有联系，并不是独立的信息。
- **附录 2：化妆品产品的安全报告。**这类报告的内容与 PIF 的内容相当，但有上述差异。据说，“*化妆品产品安全报告*”需要提到驻留因子。然而，《导则》没有定义也没有讨论或提及驻留因子。
- **附录 3：化妆品防腐剂操作程序（效能评价方法）。**不清楚为什么这里会出现这种方法。这种测试方法更适合出现在《安全技术规范》中。无论如何，没有理由偏离 ISO 方法下的国际程序。（也请参考上文微生物学下的评论）
- **附录 4：过渡期安全评估。**描述了一个更简单的程序，该程序主要侧重于分析所考虑的配方，且对于各成分而言，允许使用所谓的“*最大历史使用浓度*”。然而，这些最大浓度不是这些成分的安全限值，因此，对于使用相同成分的其他产品的安全性而言，相关性有限。例如，某个成分的“*最大历史使用浓度*”在驻留产品中存在且安全，那么它在淋洗产品中使用更高浓度也可能很安全。反之亦然。
在条件允许的情况下，与“*历史最大使用浓度*”相比，详细描述的安全性评估更为可取。

IV. 示例分析

提供了两个示例。虽然展示示例的意图是教育性的，但它们在此仅做到了如何呈现化妆品安全报告内容的目的，建议展示更多相关示例。

配方（1）：据称是一种面霜，其实不是→面霜要不是水包油乳液，就是油包水乳液，它包含一种或多种合适的乳化剂：这些都没有呈现。而且，一个参考产品的稳定性应该贴近现实：给出示例中，脂质比例非常有限，即使使用了强乳化剂，也不能被认为提供了稳定的乳液。成分总和应为 100%：所展示的示例并不是 100%。如果要实现示例的教育性，应该清晰地在水霜的毒性安全数据中展示更丰富的主要成分数据，从比例上要超过微量成分的数据。所提供的示例并非如此。最好能够替换示例。展示所有成分的功能时，也应展示各个成分的来源（合成或天然）。示例并非如此。尽管面霜中使用的角鲨烯可以是自然（动物）或合成的，但是对于比如想呈现化妆品产品是全植物成分的人来说就很重要。作为风险评估工具的 TTC 概念应适用于所有落后 3 或 4 个单位的成分。示例中并没有做到，尽管要是做到的话，会是一个极好的展示 TTC 原则得到有效接受和使用的机会。

配方（2）：这是一种水溶液，不是面霜。这个示例中，给出了各成分的功能，但可以讨论例如使用乳液稳定剂，可是配方又不是乳液）。在示例（1）中，主要成分几乎没

有安全数据，而微量成分则有。比例原则没有体现在这里。微量成分的量及其结构是已知的，本可以将 TTC 作为风险评估工具应用在这里。

V. 潜在的空白领域

在分析《导则》文件的过程中，发现了一些潜在的空白领域。然而，应该注意的是，这里提到的一些空白领域可能已经在其他官方文件中提及。这里只是指出，《导则》文件中没有提到的缺点。它们是：

- 没有提到 NAM，而且对已经经过验证的 NAM，也没有任何关于其优先战略的描述。
- 仅接受了数量有限的国际认可 3R 替代方法，对 1R（替代）方法的接受数量更少。
- 对国际公认的测试规程/方法是否普遍接受仍然存疑，也许接受按照中国安全技术规范规定的方法获取的测试结果更容易。对化妆品及其成分进行经口吸收/生物利用度的风险评估中不包括默认因子。
- 没有提供纳米材料的使用指南，也没有给出毒理学要求。
- 上市后监测中缺乏对投诉机制的详细描述。
- 缺少关于原料和杂质的包装信息。
- 缺少消费者检索化妆品安全信息的机制。
- 缺少如何处理化妆品中 CMR 的说明。
- 将 TTC 应用于遗传毒性物质的可能性没有得到清晰展现。
- 没有提到第 1223/2009 号法规（CE）中所列的 26 种过敏原，对这些过敏原必须贴上特殊标签，以保护已经确定过敏的人。
- 成品的物理和微生物测试与其稳定性和标签之间缺乏联系。
- 没有遵循国际公认的原料和成品微生物测试的 ISO 标准。
- 对于被确定具有相关内分泌干扰活性的化合物没有特殊安排。
- 未使用国际公认的 POD 术语。
- 缺乏关于如何提交“化妆品成分安全报告”（CISR）和“化妆品产品安全报告”（CPSR）的充分且有教育意义的例子。
- 在欧盟，“良好生产规范”（GMP）对编制高质量的 PIF 很重要，但《导则》没有包括这部分内容。

VI. 综合考虑

- VII. 在分析了《导则》文件，并将其与所要求的欧洲化妆品安全评估文件（《指南》和 PIF）进行比较后，得出的结论是它所使用的方法有很多相似之处和相互理解。很明显，中国的化妆品安全评估方法越来越符合国际惯例。
- VIII. 除了“标准”中列出的方法之外，更明确地接受国际公认的测试方法是向前迈出的重要一步，而且应注意这些方法得到有效应用、受到信任。至关重要的是，这些原则不会仅停留在漂亮的措辞上，而是应用在现实生活中。获得使用这种新工作方式的经验很重要，我们已经准备好，可以提供必要的帮助和培训。

- IX. 其中一个重要的讨论点是在对化妆品及其原料进行风险评估时，对实验动物的使用以及对 3R 原则（优化、减少、替代）的完全接受。关于保护用于科学目的的动物的欧盟第 2010/63/EU 号指令是欧盟一项统一的 3R 立法，自 2013 年 3 月全面实施测试和上市禁令以来，该立法已成为化妆品的 1R 立法，即不得再使用动物。针对局部毒性和短期试验，已经存在经过验证的替代方式，但这些替代方式尚不可用于系统性及长期毒性测试。然而，我们应该意识到，在国际背景下我们越来越接近无动物和人性化的方法 [用微流体、微型器官、球体、芯片器官、成人干细胞和诱导多能干细胞（hiPSC）进行三维培养]。而且重要的是，只要条件允许，应优选已经得到验证的 NAM。此外，“下一代风险评估”（NGRA）正在全球范围内开发，它基于 NAM，在不使用实验动物的情况下达到平衡的证据权重（Weight of Evidence）风险评估（Rogiers 等人，2020 年）。
- X. 在详细审查了《导则》文件之后，发现了一些相似之处和不同之处，已经在本报告中仔细记录下来。此外，还发现了一些空白领域，尽管除了《导则》以外的其他官方文件中有可能已经提及这些空白领域，但审查人员对此并不熟悉。

Vera Rogiers 荣誉教授

于邦海登市，2021 年 3 月 2 日

XI. 参考文献

Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, OJ L 276, 20.10.2010, p. 33–79

ECB (European Chemicals Bureau) Technical Guidance Document on Risk Assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market. Doc. EUR 20418 EN/1, European Communities (2003).

ICCR *In silico* Approaches for Safety Assessment of Cosmetic Ingredients, A report for the International Cooperation on Cosmetics Regulation (2014).

ISO/TR 19838: Guidelines for the application of ISO-standards on Cosmetic Microbiology;

ISO 11930: Evaluation of the antimicrobial protection of a cosmetic product;

-ISO 29261: Guidelines for the risk assessment and identification of microbiologically low-risk products

JRC (Joint Research Centre) 2019, Zuang V., Dura A., et al., EURL ECVAM Status Report on the Development, Validation and Regulatory Acceptance of Alternative Methods and Approaches, EUR

30100 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2020, ISBN 978-92-76-16368-8, doi:10.2760/25602, JRC119292 (2019).

JRC (Joint Research Centre) **2020**, Zuang V., Dura A., et al., EURL ECVAM Status Report 2020: Non-animal Methods in Science and Regulation, EUR 30553 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021, ISBN 978-92-76-28395-9, doi:10.2760/7 19755, JRC 123531(2020).

Regulation (EC) N°1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products (recast). Official Journal L 342, 22/12/2009 p.59.

Rogiers V., and Beken S. (Editors and authors) Alternative Methods to Animal experiments. Actual status, development and approach in Belgium. VUBPress, Brussels. ISBN 90-5487-264-0 (2000).

Rogiers V., Benfenati, E., Bernauer, U., Bodin, L., Carmichael, P., Chaudhry, Q., Coenraads, P. J., Cronin, M. T. D., Dent, M., Dusinska, M., Ellison, C., Ezendam, J., Gaffet, E., Galli, C. L., Goebel, C., Granum, B., Hollnagel, H. M., Kern, P. S., Kosemund-Meynen, K., Ouédraogo, G., Panteri, E., Rousselle, C., Stepnik, M., Vanhaecke, T., von Goetz, N. & Worth, A. The way forward for assessing the human health safety of cosmetics in the EU - Workshop proceedings. Toxicology 436: 152421 (2020). doi: 10.1016/j.tox.2020.152421

Rothe H., Fautz R., Gerber E., Neumann L., Rettinger K., Schuh W., Gronewold C. Special aspects of cosmetic spray safety evaluations: Principles on inhalation risk Assessment. Toxicol Lett 205(2):97 – 104 (2011). doi: 10.1016/j.toxlet.2011.05.1038.

Russell B., Russell WMS., Burch RL. The principles of Humane Experimental Technique. Methuen and Co Ltd, London (reprinted by the Universities Federation for Animal Welfare UFAW, 1992, Potters Bar, Herts), UK, (1959).

SCCS/1602/18 (Scientific Committee on Consumer Safety), The SCCS's Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation - 10th revision, adopted by the SCCS during the plenary meeting of 24-25 October 2018, SCCS/1602/18

SCCS/1628/21 (Scientific Committee on Consumer Safety), The SCCS's Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation - 11th revision, adopted by the SCCS during the plenary meeting of 30 March 2021, SCCS/1628/21

SCCS/1611/19(Scientific Committee on Consumer Safety), Guidance on the Safety Assessment of Nanomaterials in Cosmetics, 30-31 October 2019, SCCS/1611/19

WHO (World Health Organization) Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria, 170, WHO, Geneva (1994).

WHO (World Health Organisation) IPCS risk assessment terminology. Harmonization Project Document No. 1. Geneva (2004)

Yang C., Barlow SM., Muldoon, Jacobs KL., Vitcheva V., Boobis AR., Felter SP., Arvidson KB., Keller D., Cronin MTD., Enoch S., Worth A., Hollnagel HM. Thresholds of Toxicological Concern for cosmetics-related substances: New database, thresholds, and enrichment of chemical space. Food Chem Toxicol 109(1):170-193 (2017). doi: 10.1016/j.fct.2017.08.043

XII. 缩略语和术语表

2D	二维
3D	三维
3R	优化、减少替代
3T3 NRU PT	细胞中性红摄取光毒性试验
不良反应	不良反应是指导致生物体形态、生理、生长、发育或寿命改变的任何治疗相关反应，其导致功能能力受损、补偿额外压力的能力受损或对其他环境影响的易感性增加（世卫组织，2004年）
替代方法	所有可以完全取代动物实验的、可以减少所需动物的数量、或者可以减少动物所遭受的疼痛和压力，从而满足人类和其他动物的基本需求的这些程序（Rogiers 等人，2000年；Russel 等人，1959年）
AOP	不良结果途径
Art.	条例
BMD	基准剂量是作为经典的 NOAEL 和 LOAEL 的替代值提出的。BMD 基于一个数学模型，在可观察范围内与实验数据拟合，估算导致最小但可测量的反应（基准反应）的剂量，该基准反应通常选择比对照组高出 5%或 10%的发病率。
BMDL	BMD 下限是指 BMD 单侧 95%置信区间的相应下限。
BrdU	5-溴-2 脱氧尿苷
CISR	化妆品成分安全报告
CMR	致癌、致突变或生殖毒性
CPSR	化妆品产品安全报告
CSAR	《化妆品监督管理条例》

DA	已定义方法
DPRA	直接肽反应性测定
EC	欧洲委员会
ECDC	欧洲疾病预防控制中心
ECHA	欧洲化学品管理局
ECVAM	欧洲替代方法验证中心
ED	内分泌干扰物
EFSA	欧洲食品安全局
ELISA	酶联免疫吸附试验
EMA/EMEA	欧洲药品管理局
EU	欧盟
EURL-ECVAM	欧盟参考实验室——欧洲替代方法验证中心
化妆品成品产品	处于已确定最终配方、可投放市场且可提供给最终用户、或可用于原型生产的化妆品产品（2009/1223/EC）
GMP	良好生产规范
hiPSC	人类诱导性多能干细胞
IATA	整合测试和评估方法
IFRA	国际日用香料香精协会
计算机方法	使用（定量）结构-活性关系模型，以及交叉参照不同物质的结构或功能相似性的计算机方法（ICCR，2014年）。

体外试验方法	<p>生物学方法：使用器官、组织切片和组织培养物、分离的细胞及其培养物、细胞系和亚细胞部分</p> <p>非生物学方法：如计算机建模、化学相互作用研究、受体结合研究等。</p> <p>（根据 Rogiers 等人，2000 年）</p>
体内试验方法	<p>使用活的（实验）动物的试验方法 [Rogiers 等人，2000 年]</p>
ISO	国际标准化组织
JRC	联合研究中心
LCR	终身致癌风险
LD50	<p>半数致死量：统计得出的一种物质的单一剂量，预计可导致 50% 的给药动物死亡（以毫克/千克体重表示）</p>
LLNA	Local Lymph Node Assay 局部淋巴结检测
LLNA:DA	由戴尔化学工业有限公司开发的 LLNA
LLNA:BrdU	LLNA: BRdu = 5-溴-2 脱氧尿苷
LO(A)EL	<p>观察到有害作用的最低剂量是重复剂量长期毒性研究的结果，如对大鼠、小鼠、兔子或狗进行 28 天或 90 天试验、慢性毒性试验、致癌性试验、致畸性试验、生殖毒性试验等。它是观察到有害作用的最低剂量。在安全边际值的计算中，在没有未观察到有害作用的剂量时，可以使用观察到有害作用的最低剂量。观察到有害作用的最低剂量应以毫克/千克体重/天表示（欧洲化学品局，2003 年）</p>
LTCR	终身致癌风险

MoS	安全边际值
NAM	新方法论
纳米材料	一种不可溶或生物持久的专门制造的材料，具有一个或多个外部尺寸，或具有一个内部结构，范围从1到100纳米不等。（欧盟第1223/2009号条例）。其他监管领域也可能存在不同的定义。
eNESIL	没有预期的致敏性诱导水平
NGRA	下一代风险评估
NO(A)EL, NO(A)EL_{sys}	未观察到有害作用的剂量是重复剂量长期毒性研究的结果，如对大鼠、小鼠、兔子或狗进行28天或90天试验、慢性毒性试验、致癌性试验、致畸性试验、生殖毒性试验等。它是未观察到有害作用的最高剂量，应以毫克/千克体重/天表示。 在安全边际值的计算中，使用 NOAEL 最低剂量，这是为了考虑到最敏感的物种，以及在有最低剂量时会发生的各种反应。 NOAEL 是对外部剂量的剂量描述， NOAEL_{sys} 则是对某一物质全身暴露的剂量描述，它是根据 NOAEL 通过全身吸收的物质的比例来计算的
NoG	《指南》
NR	中性红
NRU	中性红摄取
OECD	经济合作与发展组织
O/W	水包油
PAO	开封后使用期
PIF	产品信息档案
PoD	起点
QRA	定量风险评估
QSAR	定量结构-活性关系

RP	责任人
SAM	科学咨询机制
SCCS	欧盟消费者安全科学委员会
SCOEL	职业接触限值科学委员会
SED	系统暴露剂量
STE	短期暴露
STSC	《化妆品安全技术规范》
TER	皮肤腐蚀性经皮电阻
TGSA	《化妆品安全评估技术导则》
TTC	毒理学关注阈值
UDS	非程序性 DNA 合成
UF	不确定因子
UV	紫外线
WHO	世界卫生组织
W/O	油包水
WoE	证据权重