

比马前列素用于睫毛增长的安全风险探讨

黄湘鹭*, 邢书霞*, 孙磊(中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要: 目的 探讨比马前列素用于睫毛增长的安全风险。方法 针对比马前列素的理化性质、药理作用和药动学、临床应用、不良反应、化妆品监管政策等方面进行梳理分析, 为监管工作提供理论依据。**结果** 比马前列素是一种人工合成的前列腺素类似物——前列腺素 F_{2α}类似物, 可以有效降低眼压和促进毛发增长。其消除半衰期为 45 min, 主要通过尿液排泄。FDA 孕期评级为 C 级, 可能对胎儿有不利影响; 上市后不良反应主要包括眼睛充血、眼睑红斑、眼刺激等, 其安全性有必要进行进一步评估; 不符合中国化妆品的定义和规定的功效宣称, 欧盟和加拿大禁止比马前列素等药物成分用于化妆品, 美国将其作为药品管理。**结论** 为了保证化妆品质量安全, 规范和促进行业健康发展, 建议中国监管部门跟踪关注比马前列素等前列腺素类似物的使用安全性, 必要时调整管理措施。

关键词: 比马前列素; 前列腺素类似物; 不良反应; 化妆品; 非法添加

中图分类号: R965.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2022)09-1253-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.09.021

引用本文: 黄湘鹭, 邢书霞, 孙磊. 比马前列素用于睫毛增长的安全风险探讨[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(9): 1253-1260.

Discussion on Safety Risk of Bimatoprost for Eyelash Growth

HUANG Xianglu, XING Shuxia*, SUN Lei(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the safety risk of bimatoprost for eyelash growth. **METHODS** The physical and chemical properties, pharmacological effects, pharmacokinetics, clinical application, adverse reaction and cosmetic regulatory policy of bimatoprost were combed and analyzed in order to provide a theoretical basis for supervision. **RESULTS** Bimatoprost was a synthetic prostaglandin analogue-prostaglandin F_{2α}, which could effectively reduce intraocular pressure and promote hair/eyelash growth. The elimination half-life of bimatoprost was 45 min and was mainly excreted through urine. Bimatoprost had a FDA rating of C during pregnancy, which might have an adverse effect on the fetus. The adverse reactions of bimatoprost after listing mainly include eye hyperemia, eyelid erythema, eye irritation and so on. It was necessary to further evaluates its safety. Bimatoprost did not conform to the cosmetic definition, efficacy and claims of China. The European Union and Canada prohibited the use of drug ingredients such as bimatoprost in cosmetics, and the United States regulated it as a drug. **CONCLUSION** In order to ensure the quality and safety of cosmetics, standardize and promote the healthy development of the industry, it is suggested that the regulatory departments of China should follow up and pay attention to the safety of the use of prostaglandin analogs such as bimatoprost and adjust management measures if necessary.

KEYWORDS: bimatoprost; prostaglandin analogue; adverse reactions; cosmetics; illegal addition

近期, 欧盟非食品类消费产品快速预警系统(Rapid Alert System for Non-food Consumer Products, RAPEX)^[1]多次通报睫毛相关产品(如睫毛滋养液、精华液、增长液等)中使用比马前列素等具有安全风险的物质, 并作出退市处理。该类物质具有增长睫毛的功效, 深受消费者喜爱^[2]。本文针对比马前列素的理化性质、促进毛发生长的药理作用和药动学、临床应用、不良反应、化妆品监管政策等方面进行整理, 全面分析该类物质的安全风险, 为监管工作提供技术支撑。

1 理化性质

比马前列素, 英文名 Bimatoprost, 化学名为

(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-二羟基-2-[(1E,3S)-3-羟基-5-苯基-1-戊烯基]环戊烷基]-5-N-乙基庚酰胺, CAS 号为 155206-00-1, 分子式为 C₂₅H₃₇NO₄, 分子量为 415.58, 易溶于乙醇, 微溶于水, 几乎不溶于甲醇和正己烷^[3], 结构式见图 1。比马前列素是一种人工合成的前列腺素类似物(prostaglandin analogues, PGAs), 在结构和药理上与前列腺素 F_{2α}(prostaglandin F_{2α}, PGF_{2α})相似^[4]。这类物质还包括拉坦前列素、乌诺前列酮、曲伏前列素和他氟前列素等。

2 药理作用

PGF_{2α} 类似物可有效降低眼压^[5]。自 1996 年

作者简介: 黄湘鹭, 女, 硕士, 助理研究员
xingshuxia2007@163.com

E-mail: huangxianglu@nifdc.org.cn

*通信作者: 邢书霞, 女, 硕士, 主任药师

E-mail:

FDA 首次批准拉坦前列素用于青光眼的治疗^[6]以来,各种 PGAs 被开发出来,以期在减少眼刺激的同时,最大限度降低眼压^[7]。乌诺前列酮于 2000 年获批,比马前列素和曲伏前列素是 2001 年,他氟前列素是 2012 年^[8]。

在各种关于 PGF_{2α} 类似物的研究中发现,这类物质还具有促进毛发增长的不良反应^[9-13]。比马前列素促进毛发生长的方式有以下几种:在不产生新毛囊的前提下增加睫毛长度;通过延长毛囊生长期来影响睫毛生长周期,可以促进毛囊重新进入生长期,同时阻止其进入退化期;通过增加毛球直径来增加睫毛厚度^[14]。除此之外,比马前列素还能增加同一毛囊内的睫毛数量,使睫毛变得更坚韧^[15]。

与其他 PGF_{2α} 类似物相比,比马前列素会更快地引起睫毛增长,且程度更强。在为期 3 个月的对照试验中,0.03%比马前列素组的睫毛生长比 0.005%拉坦前列素更为常见(13% vs 4%)^[11]。在为期 16 周的多中心随机对照临床试验中,0.03%比马前列素组的睫毛长度平均增加 1.4 mm(25%),而对照组为 0.1 mm(2%)^[13],差异具有统计学意义。这些差异可能是因为比马前列素不需要在体内转化为活性代谢物就可以扩展有效的药理活性。Woodward 等^[16]研究发现,比马前列素的药理活性不依赖于与肾上腺素能、胆碱能、大麻素、多巴胺或前列腺素能受体的相互作用,它与前列腺酰胺受体特异结合,该受体在药理上不同于 PGF_{2α} 受体(PGAs 的靶点)。

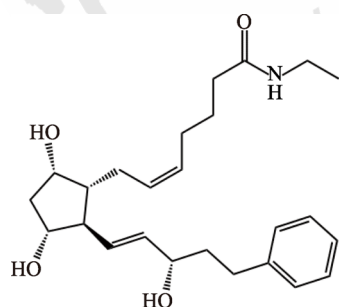


图 1 比马前列素分子结构式
Fig. 1 Molecular structure of bimatoprost

3 药动学

眼部滴入 1 滴 0.03%比马前列素滴眼液后,10 min 内可达到最大血药浓度,1.5 h 后血药浓度达检测下限^[17]。大部分药物残留在血浆中,适度分布在体内组织中,其血浆蛋白结合率约为 88%^[18]。

3 名健康受试者静脉注射放射性标记的比马前列素(3.12 μg·kg⁻¹)后,原型药的最大血药浓度为 12.2 ng·mL⁻¹,消除半衰期约为 45 min,药物清除率为 1.5 L·h⁻¹·kg⁻¹,尿排泄量占总排泄量的三分之二,其余为粪便排泄;眼部给药后的全身暴露量非常低^[18]。比马前列素滴眼剂通过敷贴器直接涂抹在睫毛根部,用于睫毛增长的滴眼液使用体积大约为治疗青光眼时使用体积的 5%^[19]。

4 临床应用

比马前列素一开始作为治疗青光眼的药物被开发出来,可以有效降低眼压。但研究发现,青光眼患者在接受比马前列素治疗后出现了睫毛增多的现象,因此比马前列素的其他适应证被发现。

4.1 睫毛少毛症

睫毛少毛症是一种以睫毛数量不足为特征的疾病,可由多种因素引起,包括衰老、遗传、物理创伤、眼科手术、斑秃、化疗等。这种情况不仅影响外在形象,也会增加眼损伤的风险。FDA 于 2008 年首次批准 Allergan 公司研发的 0.03%比马前列素滴眼液(Latisse™)用于睫毛少毛症。

4.2 眉毛少毛症

比马前列素用于眉毛少毛症的研究较少。Beer 等^[20]在 1 项随机双盲对照研究中发现,每日接受 0.03%比马前列素治疗 9 个月后,可以轻度至中度地改善眉毛少毛症。Carruthers 等^[21]在 1 项随机对照的Ⅲ期临床试验中发现,随机选取 357 例眉毛少毛症患者,接受每日 2 次或 1 次比马前列素治疗、或每日 2 次对照治疗,7 个月后,比马前列素组的眉毛改善情况明显高于对照组($P<0.001$),比马前列素组间无显著差异。

4.3 斑秃

Zaher 等^[22]首次对头皮斑秃患者进行了研究。他们选取了 30 例脱发率≤25%的斑秃成人患者,比较了外用 0.03%比马前列素每日 2 次涂抹在一块斑秃上与 0.1%糠酸莫米松乳膏每日 1 次涂抹在另一块非邻近斑秃上的反应。在治疗 3 个月后,比马前列素 0.03%组的头发再生率更高($P=0.001$),起始反应更早($P=0.005$),耐药发生率更低($P=0.02$),复发率更低($P=0.03$)。但该研究还需要更长的随访时间和更大样本量进行进一步的研究。

4.4 雄激素性脱发

1 项Ⅱ期随机双盲交叉试验研究了比马前列素对头发生长的影响^[23]。试验选取 9 例男性雄激

素性脱发患者,第1组(3例患者)在第1个16周内使用安慰剂,在第2个16周内使用0.03%比马前列素,第2组(6例患者)则相反,在第1个16周内使用0.03%比马前列素,在第2个16周内使用安慰剂,2组在2个16周之间均有10 d的冲洗期。初步结果显示,在第1个16周内,第2组目标区域总毛发计数的百分比变化更大(第1组为-2.6%,第2组为27.4%)。

1项Ⅱ期随机双盲试验中^[24],选取244例男性雄激素性脱发患者,比较了2种配方(未提供具体浓度)的比马前列素和对照剂的反应,各组治疗剂量均为每天2次,持续6个月。初步结果显示,比马前列素组治疗区域中毛发变化大于对照组(配方1为12.7;配方2为9.3;对照组为5.8,单位为每平方厘米的末端毛发数)。

5 不良反应

FDA 不良反应报告系统记录了 Latisse™ (0.03%比马前列素)用于治疗睫毛少毛症的不良反应,自2009年上市以来,共有4 976例相关不良反应事件报告,包括眼睛充血、眼睑红斑、眼刺激、瘙痒、肿胀、干眼症状、眼睑色素沉着等,前20个常见不良反应事件见表1^[25]。

表1 FDA关于比马前列素用于睫毛增长的不良事件报告
Tab. 1 Bimatoprost for eyelash growth adverse events reported by the FDA

序号	症状	数量/例
1	眼部充血(ocular hyperaemia)	1 390
2	眼睑红斑(erythema of eyelid)	971
3	眼刺激(eye irritation)	939
4	眼瘙痒(eye pruritus)	935
5	眼睑瘙痒(eyelids pruritus)	563
6	眼肿胀(eye swelling)	418
7	眼睑刺激(eyelid irritation)	338
8	干眼症(dry eye)	310
9	眼睑肿胀(swelling of eyelid)	274
10	眼疼(eye pain)	266
11	眼睑水肿(eyelid oedema)	261
12	眼睑色素沉着(blepharal pigmentation)	248
13	视力模糊(vision blurred)	237
14	眼分泌物(eye discharge)	193
15	泪液增多(lacrimation increased)	175
16	虹膜充血(scleral hyperaemia)	154
17	虹膜色素改变(iris color change)	127
18	眼睑疼痛(eyelid pain)	117
19	睑缘炎(blepharitis)	108
20	视力障碍(visual impairment)	85
	总数	4 976

注:不良事件报告的时间为2009年1月—2021年5月;仅列出前20个常见不良反应事件。

Note: Adverse events reported from January 2009 to May 2021; only the top 20 common adverse events were listed.

5.1 眼部疾病

比马前列素用于睫毛增长最常见的不良反应是眼部充血,FDA已报道相关不良事件1 390例,其次还包括眼睑红斑(971例)、眼刺激/瘙痒(939/935例)、眼睑刺激/瘙痒(338/563例)、干眼症(310例)等。Glaser等^[26]和Wirta等^[27]分别报道了为期1年的多中心双盲随机临床试验,最常见的不良反应是结膜充血、角膜炎和眼睑瘙痒。另外Latisse™的配方含有防腐剂苯扎氯铵,其可能对角膜产生细胞毒性作用,也会导致如上皮糜烂、刺激、异物感、干眼症等眼部不适症状^[28]。

5.2 色素变化

5.2.1 虹膜颜色改变 自2009年以来,FDA已报道127例关于比马前列素用于睫毛增长导致虹膜颜色改变的不良事件报告,其中虹膜色素加深77例,眼部颜色变化42例,虹膜色素减退8例。虹膜变暗可能与黑色素生成增加而导致黑素颗粒大小增加有关^[29-30]。老年患者可能更容易发生虹膜颜色变化^[31],淡褐色虹膜发生变暗的风险更高,蓝色或棕色虹膜变暗的可能性相对较小^[32]。Lipp等^[33]报道了1例63岁患者使用比马前列素促进睫毛增长3年后,才发现自己虹膜变黑,该案例表明可能需要更长的观察时间来确定这些变化。Cohen、Fagien和Jones等认为^[34-36],尽管在相关研究中没有发现比马前列素用于睫毛增长导致虹膜色素加深的症状,但是其潜在风险是存在的。Higginbotham等^[37]认为,0.03%比马前列素用于青光眼治疗导致虹膜色素加深的发生率为1.5%,这意味着比马前列素用于睫毛增长导致虹膜色素加深的发生率会更低。但Steinsapir等^[38]认为,虹膜色素加深的风险未得到充分研究。总的来说,关于比马前列素用于睫毛增长引起的虹膜颜色改变报道不多,这可能说明了这种并发症的发生率很低,或缺乏监测手段,或其他原因。因此有必要进行进一步的研究。

5.2.2 眼周皮肤色素加深 FDA报道了248例眼睑色素加深案例。色素沉着是由于黑素生成增加,不是因为黑素细胞增殖或炎症反应导致的^[39]。比马前列素比拉坦前列素更容易出现这种不良反应。当使用局部滴剂时,擦拭多余溶液有助于减少色素沉着^[40]。眼用0.03%比马前列素会引起眼周皮肤色素沉着,这个症状在用药后3~6个月出现,停药后3~12个月症状消失^[41-42]。

5.3 前列腺素药物相关眶周病变(prostaglandin-associated periorbitopathy, PAP)

PAP 是一系列综合征, 临床表现包括上眼睑沟加深(deepening of the upper eyelid sulcus, DUES), 眶周脂肪萎缩、眼眶凹陷等^[43]。使用 PAGs 用于眼部均可导致不同程度的 PAP^[44-47]。2004 年, Peplinski 和 Albiani 第 1 次报道了 3 例青光眼患者在使用 0.03% 比马前列素 6 周后出现 DUES, 同时发现该症状不是永久的, 停药后可恢复^[44]。Inoue 等^[48]研究了 250 例患者出现的 DUES, 发现 60% 使用比马前列素的患者出现该症状。Sakata 等^[49]对 13 例青光眼患者进行研究, 比马前列素可引起眶周改变, 当改为拉坦前列素时, 大部分患者眶周病变发现逆转。Custer 等^[50]报道了 35 例 PAP, 包括眼睑边缘变薄伴随睫毛后移(34/35)、眼睑像张力增加伴随眼睑水平偏短(32/35)、眼周红斑(24/35)等多种症状, 11 例患者停药后仅部分症状得到缓解, 这些观察结果也得到了动物模型的支持^[51]。

比马前列素用于睫毛生长导致 PAP 的不良反应报道相对较少(表 2), 可能是因为这种并发症的发生率确实低(药物用于眼睑边缘和睫毛根部, 与眼表接触概率低)^[16]、或者缺乏合理监测手段、或其他原因。与青光眼治疗相比, 比马前列素用于睫毛根部不会被泪水稀释或冲洗, 可能使眼睑承受更高剂量药物的影响^[52]。因此有必要进一步研究比马前列素用于睫毛生长的安全性。

表 2 FDA 关于比马前列素用于睫毛增长的眶周相关病变不良事件报告

Tab. 2 Bimatoprost for eyelash growth adverse events of prostaglandin-associated periorbitopathy reported by the FDA

序号	症状	数量/例
1	眼睑下垂	37
2	上眼睑沟加深	29
3	眶周脂肪萎缩	10
4	睑缘外露	4

注: 不良事件报告的时间为 2009 年 1 月—2021 年 5 月。
Note: Adverse events reported from January 2009 to May 2021.

5.4 睫毛超预期变化

比马前列素用于增加睫毛的理想效果是增加睫毛的长度、厚度和暗度, 但在临床上出现了睫毛过度和错误生长的案例^[53-55](表 3)。某些患者还出现颧部和外眼角区域毛发增多, 睫毛和眉毛过度生长, 以及眼睑色素加深的现象^[47]; 某些患者在使用拉坦前列素和曲伏前列素后出现因睫毛生长方向错误而导致的睫毛下垂和倒睫的现象^[51-57]。

表 3 FDA 关于比马前列素用于睫毛增长的睫毛超预期变化不良事件报告

Tab. 3 Bimatoprost for eyelash growth adverse events of unexpected change of eyelash reported by the FDA

序号	症状	数量/例
1	倒睫	66
2	睫毛变色	56
3	睫毛增长	44
4	睫毛变化	26
5	睫毛色素沉着	9
6	睫毛增厚	6
7	睫毛色素减退	2

注: 不良事件报告的时间为 2009 年 1 月—2021 年 5 月。
Note: Adverse events reported from January 2009 to May 2021.

5.5 生殖毒性^[58]

FDA 将比马前列素的孕期使用评级归为 C 类, C 类是指动物生殖研究已显示出对胎儿具有不利影响, 但没有对人类进行充分研究。同时, 动物研究已证明比马前列素可以通过乳汁排泄。对睫毛增长功效感兴趣的消费群体多为育龄女性, 不排除处于孕期和哺乳期的女性, 该群体使用比马前列素的安全风险更值得关注。

6 化妆品监管要求及使用情况

6.1 中国

我国对化妆品定义和化妆品原料的使用有明确规定。《化妆品监督管理条例》^[59]规定, 化妆品是指以涂擦、喷洒或者其他类似方法, 施用于皮肤、毛发、指甲、口唇等人体表面, 以清洁、保护、美化、修饰为目的的日用化学工业产品。《中华人民共和国药品管理法》^[60]规定, 药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病, 有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质, 包括中药、化学药和生物制品等。从定义上, 比马前列素属于药品(化学药), 主要用于治疗青光眼和睫毛减少症。

《已使用化妆品原料名称目录》^[61]是对在中国境内生产、销售的化妆品所使用原料的进行客观收录, 界定了化妆品中已使用原料与新原料, 该目录未收录比马前列素等 PGAs。国家药品监督管理局发布的《化妆品分类规则和分类目录》^[62](以下简称《分类目录》)规定了化妆品的功效宣称、作用部位、产品剂型、使用人群和使用方法, 睫毛增长不属于《分类目录》中所附功效宣称。其次, 《分类目录》还明确指出, 美容修饰是指用于暂时改变施用部位外观状态, 达到美化、修饰等作用,

清洁卸妆后可恢复原状。而比马前列素通过影响人体机能而产生睫毛增长作用,因此不符合美容修饰这个定义。

截至目前,国家药品监督管理局未批准任何宣称具有促进睫毛生长功效的化妆品,也未注册或者备案任何与 PGAs 相关的化妆品原料。

6.2 欧盟

欧盟化妆品法规 1223/2009^[63]未将比马前列素及 PGAs 收录于禁用或限用/准用组分表,但是欧盟通报了 8 类添加 PGAs(比马前列素、他氟前列素、氯前列醇异丙酯)的不合格产品,产品类型均为睫毛增长液。欧盟认为,PGAs 可能会导致消费者眼部不适,孕妇和哺乳期妇女不应该使用,因为该类物质可能会影响到胎儿/儿童。

2021 年 9 月 27 日,欧盟消费者安全科学委员会(Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS)发布关于前列腺素及其类似物用于化妆品的评估意见初稿^[64]。意见认为,化妆品中使用 PGAs 会对消费者构成严重的安全风险,由于 PGAs 具有很强的药理活性以及相关数据不足,SCCS 无法就 PGAs 在化妆品的安全使用量作出结论。

2012 年瑞典医疗产品局开展了一项关于化妆品睫毛产品添加 PGAs 的调查,发现在市售 26 种产品中有 9 种含有 PGAs,包括比马前列素、氯前列醇异丙酯、他氟前列乙酰胺、17-苯基三环前列腺素 E2 丝氨酸酰胺、甲酰胺二氢炔诺酮前列腺素(一种比马前列素类似物)等,而且有些产品未在标签上注明含有该成分^[65]。瑞典医疗产品局认为 PGAs 是药物成分,不应该出现在化妆品中,并且建议消费者不要使用含 PGAs 的产品,对任何宣称促进睫毛增长的产品应保持警惕,因为这类产品有添加 PGAs 的可能性。这些产品未必经过严格的测试,可能会导致严重的不良反应,其安全性没有很好的保障。

6.3 美国

2008 年, FDA 首次批准 Allergan 公司研发的 0.03%比马前列素滴眼液(LatisseTM)用于睫毛少毛症,但该公司在宣传上夸大了睫毛增长效果,而淡化了这种药物可能会产生的不良反应。FDA 为此发布警告^[66],反对在宣传上降低比马前列素用于睫毛增长的潜在风险,比如虹膜色素加深、眼睑色素加深以及治疗区域外毛发生长等。

FDA 目前在非处方睫毛产品中使用 PGAs 的

立场不太明确,仅在 2011 年, FDA 对一家使用氯前列醇异丙酯配制非处方睫毛增长产品的制造商发出警告信^[67],警告其违反了相关规定。

FDA 不支持比马前列素在化妆品中的使用。2007 年, FDA 查封了 Jan Marini 公司旗下一款价值 200 万美元的睫毛产品,其宣称可以促进睫毛增长,该产品额外添加了比马前列素^[68]。

6.4 加拿大

前列腺素及其盐类、衍生物和类似物均属于加拿大化妆品禁用组分,该类物质共列出 17 种成分,比马前列素及前列腺素 F2 α 类似物也包括在内,见表 4。

表 4 加拿大禁止在化妆品中使用的前列腺素类成分
Tab. 4 Prostaglandin ingredients prohibited from use in cosmetic products in Canada

序号	中文名称	英文名称	CAS 号
1	前列地尔	alprostadil	745-65-3
2	比马前列素	bimatoprost	155206-00-1
3	氯前列醇	cloprostenol	40665-92-7
4	地诺前列酮	dinoprostone	363-24-6
5	依前列醇	epoprostenol	35121-78-9
6	氟前列醇	fluprostenol	40666-16-8
7	拉坦前列素	latanoprost	130209-82-4
8	米索前列醇	misoprostol	59122-46-2
9	他氟前列素	tafluprost	209860-87-7
10	曲伏前列素	travoprost	157283-68-6
11	曲前列尼尔	treprostinil	81846-19-7
12	乌诺前列酮	unoprostone	120373-36-6
13	比马前列素异丙酯	dehydrolatanoprost	130209-76-6
14	曲伏前列酰胺乙酯	ethyl travoprostamide	-
15	三氟甲基脱氯乙基己烯醇酰胺	trifluoromethyl dechloro ethylprostenolamide	1005193-64-5
16	苯羟基戊烯二羟基环戊烯庚酸异丙酯	isopropyl phenylhydroxy-pentene dihydroxycyclopentylheptenate	-
17	氯前列醇异丙基酯	isopropyl cloprostenate	157283-66-4

7 讨论与建议

比马前列素是一种人工合成的 PGAs——PGF_{2 α} 类似物,可以有效降低眼压,还可以促进毛发增长,其不良反应需要持续关注。LatisseTM 是 FDA 唯一批准用于治疗睫毛少毛症的药品,上市 12 年, FAERS 共记录了近五千例不良反应报告,症状主要包括眼睛充血、眼睑红斑、眼刺激等。除此之外,比马前列素导致虹膜色素加深和 PAP 的风险也未得到充分研究。因此,比马前列素用于睫毛增长的安全性有必要进行进一步评估。

比马前列素不符合中国化妆品的定义和规定

的功效宣称,其他国家不支持此类成分在化妆品中的使用,加拿大明确将前列腺素及其盐类、衍生物和类似物列入化妆品禁用组分列表。SCCS 对其安全性进行评估,认为化妆品中使用 PGAs 可能会对消费者构成风险。欧盟 RAPEX 多次对检出该类物质的化妆品产品作出退市处理。

基于欧盟 RAPEX 的报道和比马前列素对人体存在的安全风险,为了保证我国化妆品质量安全,防止不良生产企业为凸显防脱发产品和睫毛类产品的功效而在化妆品中使用比马前列素等 PGAs,建议相关部门关注该类物质在我国市场流通的防脱发和睫毛类产品中是否存在使用情况,必要时参考加拿大管理情况,结合欧盟安全评估资料,将比马前列素等 PGAs 纳入我国化妆品非法添加黑名单。

REFERENCES

- [1] The European Commission. Safety Gate: the EU rapid alert system for dangerous non-food products[DB/OL].(2021-9-14) [2021-06-30]. <https://ec.europa.eu/safety-gate/alerts/>.
- [2] WOODSON S A. Latisse: empirical discovery yields treatment for sparse eyelashes[J]. Nurs Womens Health, 2009, 13(3): 243-248.
- [3] BARRÓN-HERNÁNDEZ Y L, TOSTI A. Bimatoprost for the treatment of eyelash, eyebrow and scalp alopecia[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2017, 26(4): 515-522.
- [4] KRAUSS A H, WOODWARD D F. Update on the mechanism of action of bimatoprost: A review and discussion of new evidence[J]. Surv Ophthalmol, 2004, 49(Suppl 1): S5-S11.
- [5] JOHNSTONE M A, ALBERT D M. Prostaglandin-induced hair growth[J]. Surv Ophthalmol, 2002, 47(Suppl 1): S185-S202.
- [6] NILSSON S F, SAMUELSSON M, BILL A, et al. Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F₂ alpha-1-isopropylester in the cynomolgus monkey[J]. Exp Eye Res, 1989, 48(5): 707-716.
- [7] STERN F A, BITO L Z. Comparison of the hypotensive and other ocular effects of prostaglandins E₂ and F₂ alpha on cat and rhesus monkey eyes[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1982, 22(5): 588-598.
- [8] PERRY C M, MCGAVIN J K, CULY C R, et al. Latanoprost: an update of its use in glaucoma and ocular hypertension[J]. Drugs Aging, 2003, 20(8): 597-630.
- [9] INOUE K, WAKAKURA M, INOUE J, et al. Adverse reaction after use of latanoprost in Japanese glaucoma patients[J]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2006, 110(8): 581-587.
- [10] NETLAND P A, LANDRY T, SULLIVAN E K, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension[J]. Am J Ophthalmol, 2001, 132(4): 472-484.
- [11] GANDOLFI S, SIMMONS S T, STURM R, et al. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension[J]. Adv Ther, 2001, 18(3): 110-121.
- [12] BRANDT J D, VANDENBURGH A M, CHEN K, et al. Comparison of once-or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP: A 3-month clinical trial[J]. Ophthalmology, 2001, 108(6): 1023-1031, 1032.
- [13] Food and Drug Administration, Division of Anti-infective and Ophthalmology Products Advisory Committee. Briefing information: bimatoprost ophthalmic solution for the treatment of hypotrichosis of the eyelashes[EB/OL]. (2009-11-30) [2021-06-30]. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4397b1-03-FDA.pdf>.
- [14] TAUCHI M, FUCHS T A, KELLENBERGER A J, et al. Characterization of an *in vivo* model for the study of eyelash biology and trichomegaly: Mouse eyelash morphology, development, growth cycle, and anagen prolongation by bimatoprost[J]. Br J Dermatol, 2010, 162(6): 1186-1197.
- [15] SAYED K M, MOSTAFA E M, MOUNIR A, et al. Analysis of bimatoprost-induced changes on rabbits eyelash follicle: Clinical and electron microscopic study[J]. Clin Ophthalmol, 2019(13): 2421-2426.
- [16] WOODWARD D F, KRAUSS A H P, CHEN J, et al. The pharmacology of bimatoprost (lumigan™)[J]. Surv Ophthalmol, 2001, 45(Suppl 4): S337-S345.
- [17] TANG-LIU D D, CHERUKURY M, ACHEAMPONG A, et al. Systemic pharmacokinetics of bimatoprost 0.03% solution following once daily ocular dosing in normal, healthy subjects[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(13): 1085.
- [18] FDA. Lumigan label-FDA[EB/OL]. (2012-03-16)[2021-06-30] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022184s001lbl.pdf.
- [19] FDA. Briefing document dermatologic and ophthalmic drugs advisory committee briefing document[EB/OL]. (2001-03-16) [2021-06-30]. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM511357.pdf>.
- [20] BEER K R, JULIUS H, DUNN M, et al. Treatment of eyebrow hypotrichosis using bimatoprost: A randomized, double-blind, vehicle-controlled pilot study[J]. Dermatol Surg, 2013, 39(7): 1079-1087.
- [21] CARRUTHERS J, BEER K, CARRUTHERS A, et al. Bimatoprost 0.03% for the treatment of eyebrow hypotrichosis[J]. Dermatol Surg, 2016, 42(5): 608-617.
- [22] ZAHER H, GAWDAT H I, HEGAZY R A, et al. Bimatoprost versus mometasone furoate in the treatment of scalp alopecia areata: A pilot study[J]. Dermatology, 2015, 230(4): 308-313.
- [23] Duke University. Topical bimatoprost effect on androgen dependent hair follicles[R/OL]. (2014-09-05)[2021-06-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02170662NLM>.
- [24] ALLERGAN. A safety and efficacy study of bimatoprost in men with Androgenic Alopecia(AGA)[R/OL]. (2016-03-22) [2021-06-30]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01904721>.

- [25] FDA adverse events reporting system (FAERS) public dashboard[DB/OL]. (2021-6-16)[2021-06-30] <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>.
- [26] GLASER D A, HOSSAIN P, PERKINS W, et al. Long-term safety and efficacy of bimatoprost solution 0.03% application to the eyelid margin for the treatment of idiopathic and chemotherapy-induced eyelash hypotrichosis: A randomized controlled trial[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172(5): 1384-1394.
- [27] WIRTA D, PARISER D M, YOELIN S G, et al. Bimatoprost 0.03% for the treatment of eyelash hypotrichosis: A pooled safety analysis of six randomized, double-masked clinical trials[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2015, 8(7): 17-29.
- [28] BAUDOUIN C, RIANCHO L, WARNET J M, et al. *In vitro* studies of antiglaucomatous prostaglandin analogues: Travoprost with and without benzalkonium chloride and preserved latanoprost[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(9): 4123-4128.
- [29] CRACKNELL K P, GRIERSON I, HOGG P, et al. Latanoprost-induced *Iris* darkening: A morphometric study of human peripheral iridectomies[J]. *Exp Eye Res*, 2003, 77(6): 721-730.
- [30] CRACKNELL K P B, FARNELL D J J, GRIERSON I. Monte carlo simulation of latanoprost induced iris darkening[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2007, 87(2): 93-103.
- [31] ARRANZ-MARQUEZ E, TEUS M A. Effect of age on the development of a latanoprost-induced increase in *Iris* pigmentation[J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(7): 1255-1258.
- [32] WISTRAND P J, STJERNESCHANTZ J, OLSSON K. The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color[J]. *Surv Ophthalmol*, 1997, 41(Suppl 2): S129-S138.
- [33] LIPP M B, ATHALYE L, NAMI N. Bimatoprost-induced iris hyperpigmentation: Beauty in the darkened eye of the beholder[J]. *Cutis*, 2019, 104(2): E7-E9.
- [34] COHEN J L. Enhancing the growth of natural eyelashes: The mechanism of bimatoprost-induced eyelash growth[J]. *Dermatol Surg*, 2010, 36(9): 1361-1371.
- [35] FAGIEN S. Management of hypotrichosis of the eyelashes: Focus on bimatoprost[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2010(3): 39-48.
- [36] JONES D. Enhanced eyelashes: Prescription and over-the-counter options[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2011, 35(1): 116-121.
- [37] HIGGINBOTHAM E J, SCHUMAN J S, GOLDBERG I, et al. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension[J]. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120(10): 1286-1293.
- [38] STEINSAPIR K D, STEINSAPIR S M G. Revisiting the safety of prostaglandin analog eyelash growth products[J]. *Dermatol Surg*, 2021, 47(5): 658-665.
- [39] KAPUR R, OSMANOVIC S, TOYRAN S, et al. Bimatoprost-induced periocular skin hyperpigmentation: Histopathological study[J]. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123(11): 1541-1546.
- [40] CENTOFANTI M, ODDONE F, CHIMENTI S, et al. Prevention of dermatologic side effects of bimatoprost 0.03% topical therapy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 142(6): 1059-1060.
- [41] DOSHI M, EDWARD D P, OSMANOVIC S. Clinical course of bimatoprost-induced periocular skin changes in Caucasians[J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(11): 1961-1967.
- [42] SODHI P K, VERMA L, RATAN S K. Increased periocular pigmentation with ocular hypotensive lipid use in African Americans[J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(4): 783. Doi: 10.1016/j.ajo.2003.11.073.
- [43] SHAH M, LEE G, LEFEBVRE D R, et al. A cross-sectional survey of the association between bilateral topical prostaglandin analogue use and ocular adnexal features[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e61638. Doi: 10.1371/journal.pone.0061638.
- [44] PEPLINSKI L S, ALBIANI SMITH K. Deepening of lid sulcus from topical bimatoprost therapy[J]. *Optom Vis Sci*, 2004, 81(8): 574-577.
- [45] TAPPEINER C, PERREN B, ILIEV M E, et al. Orbital fat atrophy in glaucoma patients treated with topical bimatoprost—can bimatoprost cause enophthalmos?[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2008, 225(5): 443-445.
- [46] FILIPPOPOULOS T, PAULA J S, TORUN N, et al. Periorbital changes associated with topical bimatoprost[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2008, 24(4): 302-307.
- [47] YANG H K, PARK K H, KIM T W, et al. Deepening of eyelid superior sulcus during topical travoprost treatment[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2009, 53(2): 176-179.
- [48] INOUE K, SHIOKAWA M, WAKAKURA M, et al. Deepening of the upper eyelid sulcus caused by 5 types of prostaglandin analogs[J]. *J Glaucoma*, 2013, 22(8): 626-631.
- [49] SAKATA R, SHIRATO S, MIYATA K, et al. Recovery from deepening of the upper eyelid sulcus after switching from bimatoprost to latanoprost[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2013, 57(2): 179-184.
- [50] CUSTER P L, KENT T L. Observations on prostaglandin orbitopathy[J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2016, 32(2): 102-105.
- [51] KENT T L, CUSTER P L. Structural and histologic eyelid changes associated with 6 months of topical bimatoprost in the rabbit[J]. *J Glaucoma*, 2017, 26(3): 253-257.
- [52] AWWAD S, MOHAMED AHMED A H A, SHARMA G, et al. Principles of pharmacology in the eye[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(23): 4205-4223.
- [53] HEMPSTEAD N, HEMPSTEAD R W. Unilateral trichomegaly induced by bimatoprost ophthalmic solution[J]. *J Drugs Dermatol*, 2004, 3(5): 571-572.
- [54] HERANE M I, URBINA F. Acquired trichomegaly of the eyelashes and hypertrichosis induced by bimatoprost[J]. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2004, 18(5): 644-645.
- [55] HART J, SHAFRANOV G. Hypertrichosis of vellus hairs of the malar region after unilateral treatment with bimatoprost[J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(4): 756-757.
- [56] BEARDEN W, ANDERSON R. Trichiasis associated with prostaglandin analog use[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2004, 20(4): 320-322.
- [57] CASSON R J, SELVA D. Lash ptosis caused by latanoprost[J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 139(5): 932-933.
- [58] FDA. Pharmacology review(Application number 21-275) [EB/OL]. (2021-03-16)[2021-06-30]https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21275_Lumigan%200.03%20pe

- reent%20Ophthalmis%20Solution_pharmr_P2.pdf.
- [59] 国务院. 化妆品监督管理条例[EB/OL]. (2020-06-16)[2021-06-30]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2020-06/29/content_5522593.htm.
- [60] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-09-18)[2021-06-30]. http://www.moj.gov.cn/Department./content/2019-09/18/592_3232167.html.
- [61] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《已使用化妆品原料目录(2021年版)》的公告(2021年第62号)[EB/OL]. (2021-04-30)[2021-06-30]. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210430162707173.html>.
- [62] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《化妆品分类规则和分类目录》的公告(2021年第49号)[EB/OL]. (2021-04-08)[2021-06-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210409160151122.html>.
- [63] Official Journal of the European Union. Regulation (EC) No.1223 /2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on Cosmetic[S/OL]. (2009-12-22)[2021-06-30]. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj>.
- [64] SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). Opinion on Prostaglandins and prostaglandin-analogues used in cosmetic products, preliminary version of 27 September 2021, SCCS/1635/21[EB/OL]. (2021-09-27)[2021-06-30]. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_258.pdf.
- [65] The Swedish Medical Products Agency. Pharmaceutical ingredients in one out of three eyelash serums[EB/OL]. (2013-04-13) [2021-06-30]. <https://www.dr-jetskeultee.nl/jetskeultee/download/common/artikel-wimpers-ingredients.pdf>.
- [66] FDA. FDA Warns Maker of Latisse About Misleading Claims. Consumer Reports[EB/OL]. (2009-09-17) [2021-06-30]. <https://www.consumerreports.org/cro/news/2009/09/fda-warns-maker-of-latisse-about-misleading-claims/index.htm>.
- [67] Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations[EB/OL]. (2011-04-18) [2021-06-30]. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170111100914/http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2011/ucm251951.htm>.
- [68] FDA. (2008). Enforcement Actions[EB/OL]. (2018-02-11) [2021-06-30]. <https://www.fda.gov/downloads/ICECI/EnforcementActions/EnforcementStory/UCM129814.pdf>.

收稿日期: 2021-06-30
(本文责编: 蔡珊珊)