

表 3.2.4 加算方式が適用できない混合物の成分の濃度
 これで混合物の分類が皮膚に有害性とされる

成分	濃度	混合物の分類：皮膚
酸 pH \leq 2	\geq 1%	区分 1
塩基 pH \geq 11.5	\geq 1%	区分 1
その他の腐食性（区分 1）成分で 加算計算の対象にならないもの	\geq 1%	区分 1
その他の刺激性（区分 2）成分で 加算計算の対象にならないもの、 酸、塩基を含む	\geq 3%	区分 2

3.2.4 危険有害性情報の伝達

表示要件についての一般のおよび考慮すべき事項は、第 1.4 章「危険有害性に関する情報の伝達：表示」に記載されている。附属書 2 には、分類と表示についての統括表がある。附属書 3 には、当局が許可すれば使用できる注意書きと絵表示の例が示されている。下の表には、本章で述べられた判定基準に基づいて、皮膚に腐食性ないし刺激性と分類された物質および混合物について、ラベル要素を示す。

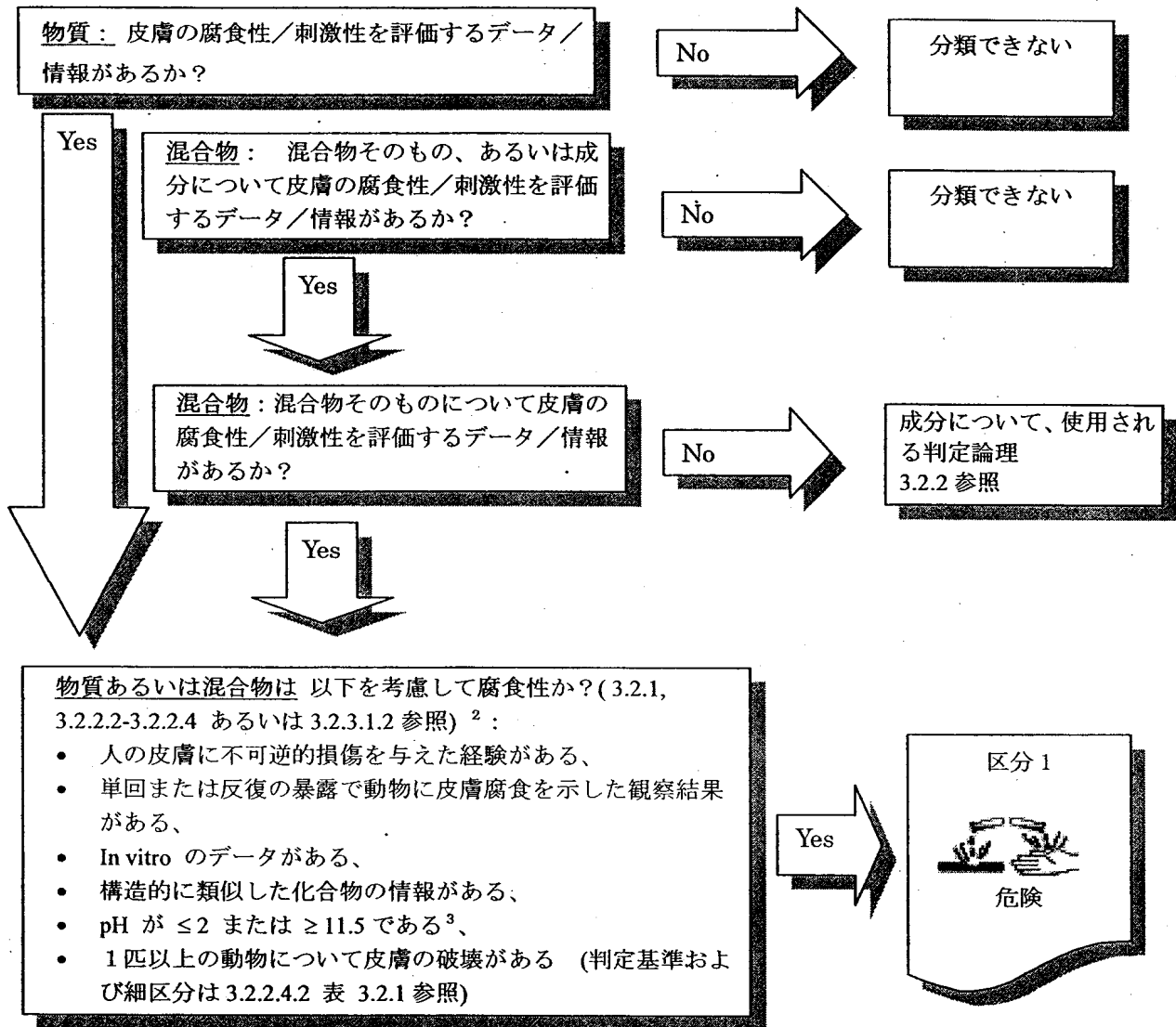
表 3.2.5 皮膚腐食性／刺激性のラベル要素

	区分 1			区分 2	区分 3
	1A	1B	1C		
シンボル	腐食性	腐食性	腐食性	感嘆符	なし
注意喚起語	危険	危険	危険	警告	警告
危険有害性情報	重篤な薬傷・眼の損傷	重篤な薬傷・眼の損傷	重篤な薬傷・眼の損傷	皮膚刺激	軽度の皮膚刺激

3.2.5 判定論理

以下に示す判定論理は、調和分類システムには含まれないが、追加の手引きとして、ここで述べる。分類の責任者に対し、この判定論理を使用する前および使用する際に判定基準についてよく調べ理解することを強く勧める。

皮膚腐食性/刺激性の判定論理 3.2.1



次ページに続く

² 図 3.2.1 は試験法および評価の詳細を含んでいる。

³ 必要なら、酸/アルカリの緩衝能力についての検討を含む。

No

物質あるいは混合物は以下を考慮して刺激性であるか²?
(3.2.1, 3.2.2.2-3.2.2.4 および 3.2.2.5 参照)

- 人についての経験または単回あるいは反復暴露のデータがある、
- 動物について単回あるいは反復暴露の観察結果がある、
- In vitro データがある、
- 構造的に類似した化合物の情報がある、
- 動物実験での皮膚刺激データがある (判定基準は 3.2.2.5.4 表 3.2.2 参照)

Yes

区分 2
! 警告

No

物質あるいは混合物は 3.2.2.5.4 表 3.2.2 の区分を考慮して、軽度刺激性であるか?

Yes

区分 3
警告

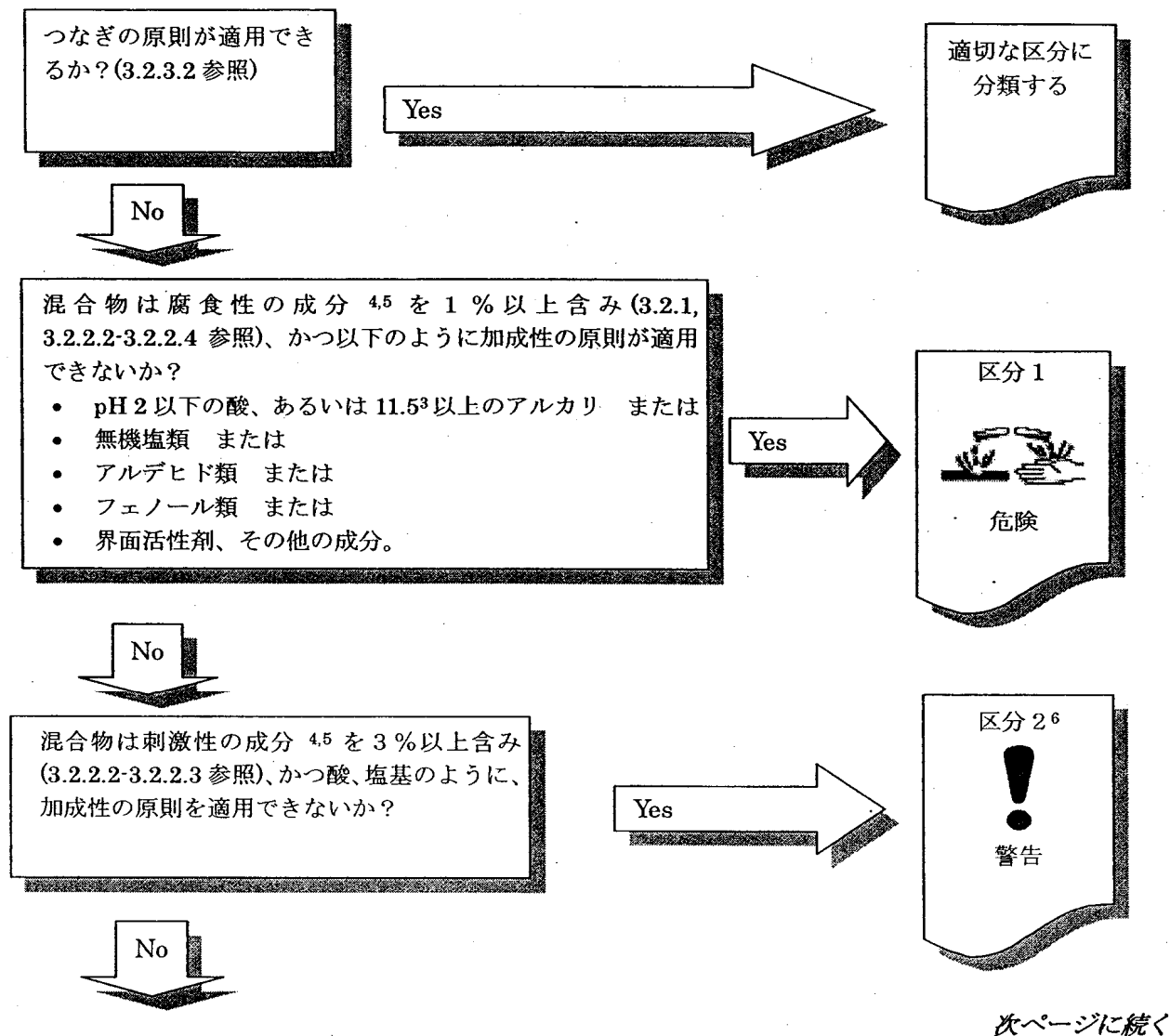
No

分類しない

次ページに続く

² 図 3.2.1 は試験法および評価の詳細を含む。

皮膚腐食性/刺激性の判定論理 3.2.2
成分の情報/データに基づく混合物分類



³ 必要なら、酸/アルカリの緩衝能力についての考察を含む。

⁴ あるいは1%以下の場合もある(3.2.3.3.1 参照)。

⁵ 特定の濃度限界については本章3.2.3.3.6、および1.3章「カットオフ値/濃度限界の利用」1.3.3.2を参照せよ。

⁶ 混合物が加成性の適用できる腐食性/刺激性の成分を含んでいるなら、下のボックスに移る。

No

混合物は加成性の適用できる腐食性の成分を1つ以上含み、成分濃度の合計が以下のように分類されるか⁵？

- 皮膚区分1 $\geq 5\%$

Yes

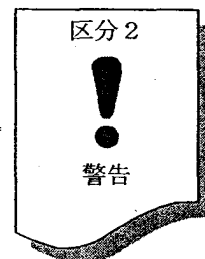


No

混合物は加成性の適用できる腐食性あるいは刺激性の成分を1つ以上含み、成分濃度の合計が以下のように分類されるか⁵？

- 皮膚区分1 $\geq 1\%$ かつ $\leq 5\%$ または
- 皮膚区分2 $\geq 10\%$ または
- $(10 \times \text{皮膚区分1}) + \text{皮膚区分2} \geq 10\%$

Yes

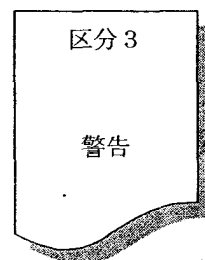


No

混合物は加成性の適用できる腐食性あるいは刺激性の成分を1つ以上含み、成分濃度の合計が以下のように分類されるか⁵？

- 皮膚区分2 $\geq 1\%$ かつ $< 10\%$ または
- 皮膚区分3 $\geq 10\%$ または
- $(10 \times \text{皮膚区分1}) + \text{皮膚区分2} \geq 1\%$ かつ $< 10\%$ または
- $(10 \times \text{皮膚区分1}) + \text{皮膚区分2} + \text{皮膚区分3} \geq 10\%$

Yes



No

分類しない

⁵ 特定の濃度限界については本章3.2.3.3.6、および1.3章「カットオフ値/濃度限界の利用」1.3.3.2を参照せよ。

⁷ 区分1の細区分の使用の詳細は表3.2.3の注を参照せよ。

第 3.3 章

眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性

3.3.1 定義

眼に対する重篤な損傷性は、眼の表面に試験物質を付着させることによる、眼の組織損傷の生成、あるいは重篤な視力低下で、付着後 21 日以内に完全には治癒しないものをいう¹。

眼刺激性は、眼の前表面に試験物質を付着させることによる、眼の変化の生成で、付着後 21 日以内に完全に治癒するものをいう¹。

3.3.2 物質の分類基準

3.3.2.1 段階的な試験および評価の体系が、不必要な動物試験を回避するために、これまでに判った眼球組織損傷および眼刺激性に関する情報（過去の人または動物での経験に関するデータも含めて）、構造活性相関(SAR)や構造特性相関(SPR)ならびに有効性の確認された *in vitro* 試験の結果と共に示されている。

3.3.2.2 眼刺激性および眼に対する重篤な損傷性の分類のための本案には、調和され、すべての当局に採用されるようになる条項と同時に、限られた当局（例：農薬を分類している規制当局）によって適用されるような、任意選択の細区分も含まれている。

本調和システムには、眼に対する損傷作用に関する動物試験を行う前に評価されなければならないデータ要素に関する手引きも含まれている。また、眼の局所病変に関する有害性区分も含む。

3.3.2.3 眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性に関するいかなる *in vivo* 試験でも、これを行う前に、試験試料に関するすべての既存情報を見直すべきである。既存のデータによって、ある物質が眼に対し重篤な（すなわち不可逆的な）損傷を起こすかどうかについて、予備的決定が行われることも多い。試験試料が分類できるならば、試験は必要でない。物質に関する既存情報評価の、またはまだ検討されていない新規物質の評価のために、きわめて適切であると思われる方法とは、眼に対する重篤な損傷性／刺激性に関する段階的試験戦略を採用することである。

3.3.2.4 試験を行う前に、化学物質の眼に対する重篤な損傷性または眼刺激性を判定するのに、いくつかの要因を考慮すべきである。人および動物で蓄積された経験からは、眼に対する作用に直接関連する情報が得られるので、それが分析の第一段階に置かれるべきである。また、構造的に関連している化合物から有害性決定に十分な情報が得られる例もある。同様に、 $\text{pH} \leq 2$ および ≥ 11.5 など極端な pH は、特に有意な緩衝能力をともなっている場合は、眼に対する重篤な損傷作用があることを示唆している。そのような物質は眼に有意な作用を生じると予測される。皮膚腐食性物質について、局所的な作用である眼への試験を行うことを回避するために、眼に対する重篤な損傷性／刺激性を考えるに先立って、皮膚腐食性の可能性について評価しておかなければならない。有効性が確認され、承認されている *in vitro* 代替試験を用いて分類決定をおこなってもよい。

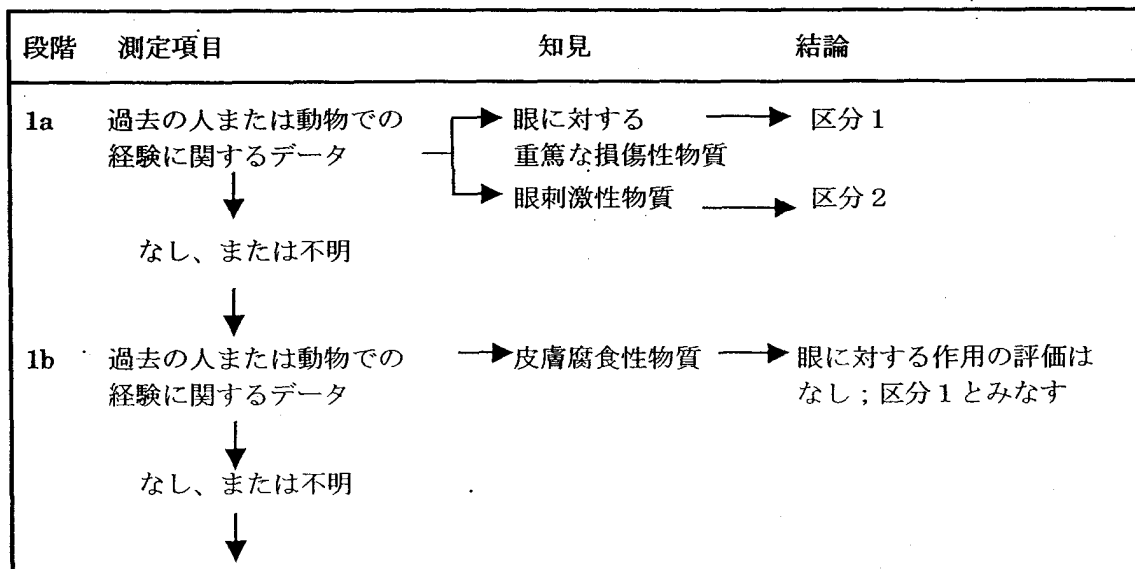
¹ これはこの文章のための作業定義である。

3.3.2.5 ある化学物質に関して入手された、上述のような情報をすべて用いて、*in vivo*での眼刺激性試験が必要かどうかを決定すべきである。ある段階の一つの因子を評価して情報が得られることもある（例、pHが極端な苛性アルカリは局所腐食性であると見なすべきである）が、既存情報を総合的に検討し、全体的な証拠の重みを決定することも大切である。因子のいくつかに対して情報が入手されているだけで、全部は入手されていない場合には特にあてはまる。一般的に、まずその物質の人に対する刺激性についての経験、次に皮膚刺激性試験および十分に有効性が確認された代替法より得られた結果、の順に考慮された専門家の判断を重視すべきである。腐食性物質についての動物試験は、できる限り回避すべきである。

3.3.2.6 ある場合にはすべての条項が該当するとは限らないことを理解して、初期情報を評価する段階的方法を考慮すべきである。図3.3.1に示した段階的方法は、動物試験代替試験法の検討および有効性評価に関する（国際）国内センターおよび委員会の協力により、スウェーデンのSolnaで開催されたワークショップにおいて策定されたものである²。

3.3.2.7 そのような試験戦略に必要なデータが要求されない場合、本提案の段階的な試験方法は、理想的には新たな動物試験を行わずに、試験試料に関する既存情報をどのようにまとめるか、および有害性の評価および有害性の分類に証拠の重みの決定をどのようにするかについての、優れた手引きを示している。

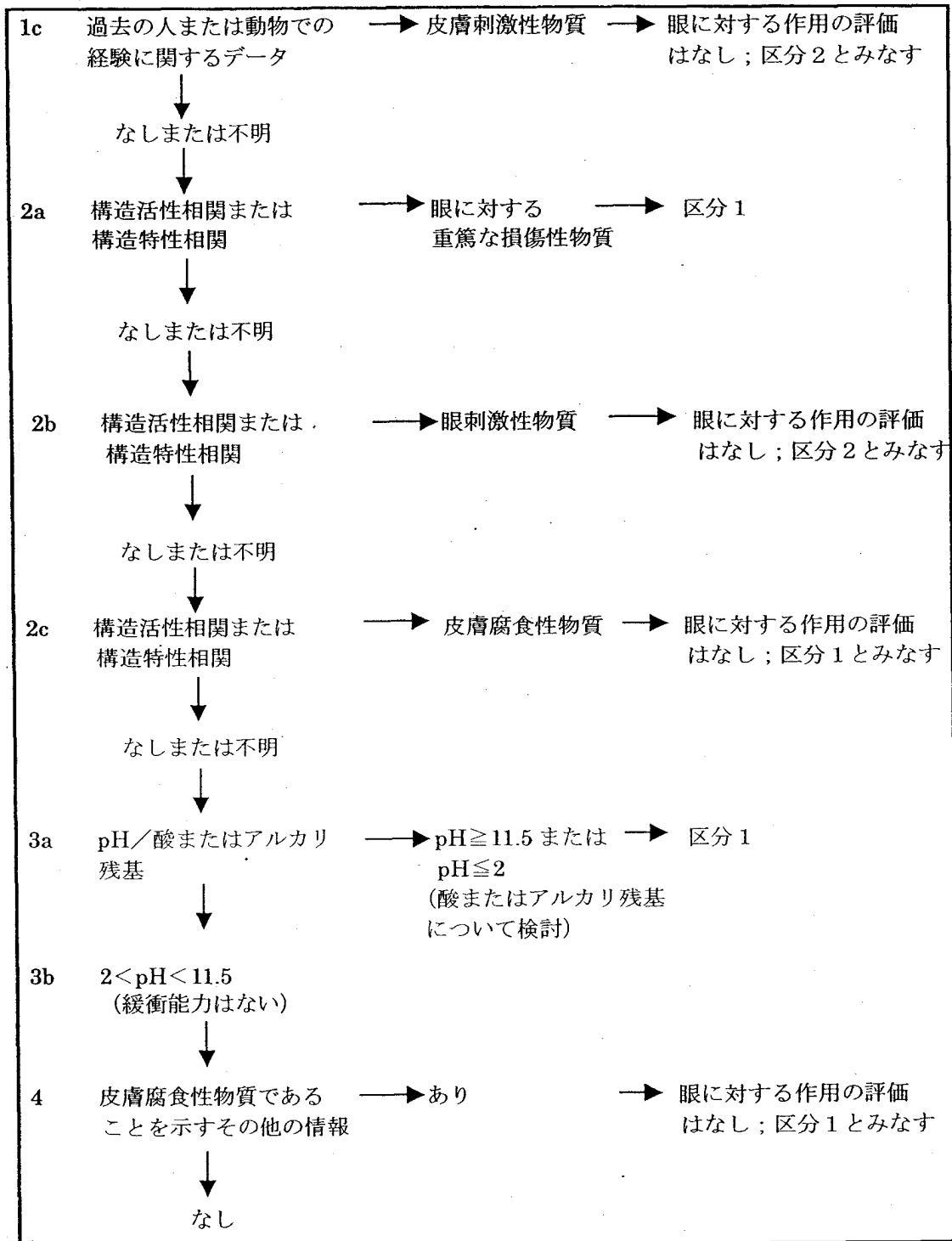
図 3.3.1 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性試験および評価の戦略
 （「皮膚刺激性/腐食性試験および評価の戦略」図 3.2.1 も参照のこと）



次ページに続く

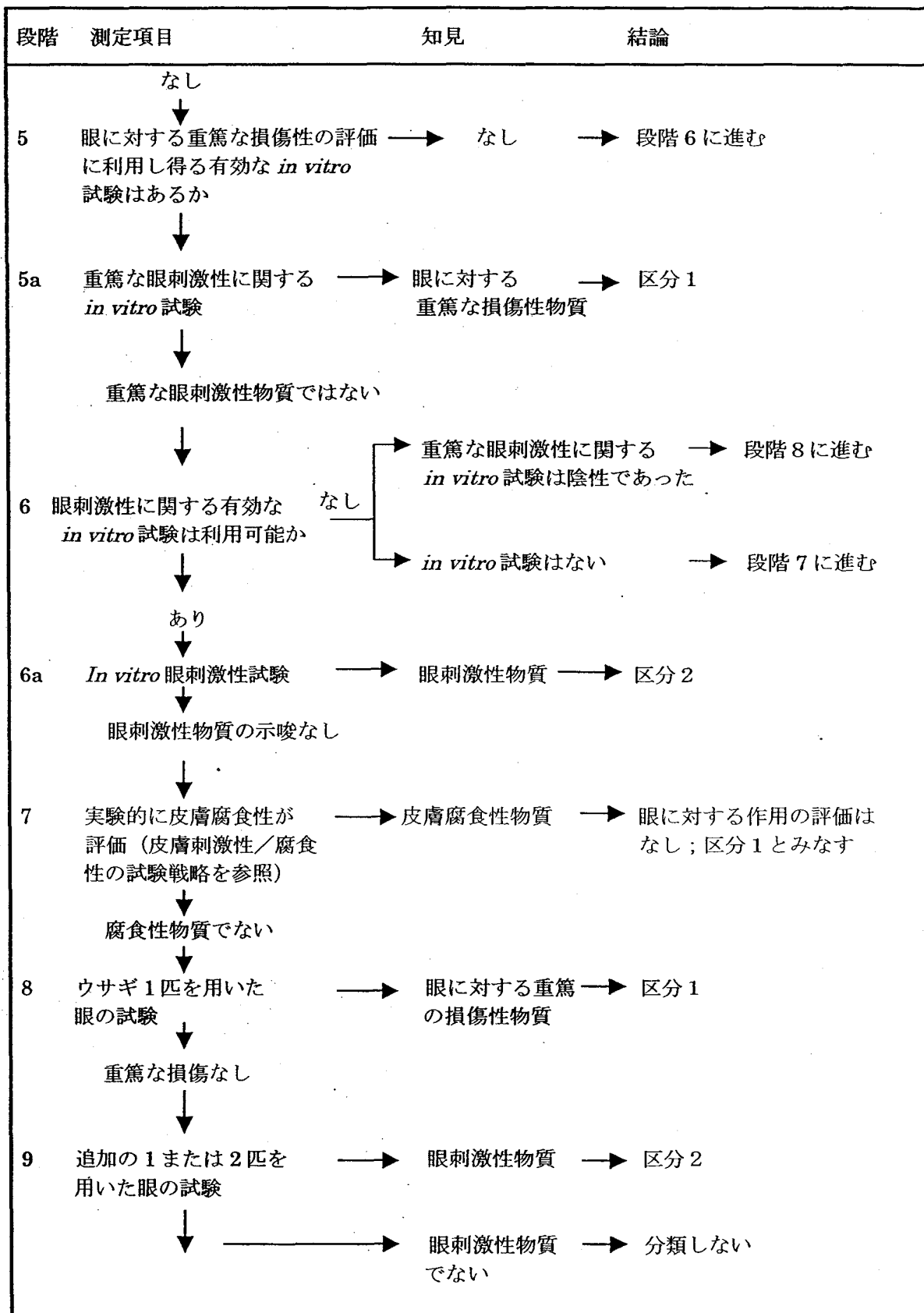
² OECD(1996) 毒性学的検査の代替案に対する検証と承認の判定基準に関する調和のためのOECDワークショップの最終報告書文書ENV/MC/TG(96)9(<http://www.oecd.ehs/background.htm>)

図 3.3.1 (続き) 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性試験および評価の戦略



次ページに続く

図 3.3.1 (続き) 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性試験および評価の方法



3.3.1 についての注記

第 1a/b 段階: 過去の人または動物での経験に関するデータ: 眼に対する局所作用に関する情報がない場合、皮膚腐食性の評価を考慮しなければならないため、眼刺激性および皮膚腐食性に関する既存情報は個別に示される。その化学物質を用いた既存の経験を分析すれば、皮膚および眼の両方に対する作用に関する重篤な損傷、腐食性と刺激性が特定されることもある。すなわち、

- i) 第 1a 段階 - 人または動物での経験にもとづいた眼刺激性の信頼できる決定 - 専門家の判断による。多くの場合、人での経験は事故発生の際の事象であるために、事故後に検出される局所作用を、動物試験データ評価のために作成された分類基準と比較する必要がある。
- ii) 第 1b 段階 - 皮膚腐食性に関するデータの評価 - 皮膚腐食性物質は動物の眼に滴下すべきではない。このような物質は眼に対する重篤な損傷につながると見なすべきである。(区分 1)

第 2a/b 段階: 眼刺激性および皮膚腐食性の SAR (構造活性相関) / SPR (構造特性相関) は個別に示されるが、おそらく実際には並行して行われる。この段階は、有効な承認された SAR / SPR 方法を用いて完了されるべきである。SAR / SPR 分析により、皮膚および眼両方に対する重篤な損傷、腐食性および刺激性が特定されるであろう。すなわち、i) 第 2a 段階 - 理論的評価だけによる眼刺激性の信頼できる決定 - 多くの場合、このことは特性が十分にわかっている物質の類似物質にのみあてはまることになる。ii) 第 2c 段階 - 皮膚腐食性の理論的評価 - 皮膚腐食性物質は動物の眼に滴下すべきでない。そのような物質は眼に対する重篤な損傷につながると見なすべきである。(区分 1)

第 3 段階: 2 より低いかまたは 11.5 より高い極端な pH は、特に酸またはアルカリ残基の評価と組合せると、強力な局所作用を示唆している。そのような物理化学的性質を示す物質は眼に対する重篤な損傷性物質であると見なすべきである。(区分 1)

第 4 段階: 人で考えられる経験も含めて、入手された情報をすべて用いるべきである。ただしこうした情報は既存のものだけに限定すべきである(例: 経皮 LD₅₀ 試験または過去の皮膚腐食性に関する情報)。

第 5 段階: これらは、国際的に合意された原則および判定基準(第 1.3 章 1.3.2 参照)に従って有効性が確認された、眼刺激性または重篤な損傷性(例: 角膜の不可逆的白濁)評価の代替法でなくてはならない。

第 6 段階: 現在、この段階は近い将来に達成できそうにない。(可逆的)眼刺激性の信頼できる評価のための有効な代替法を開発する必要がある。

第 7 段階: その他に何ら該当する情報がない場合には、ウサギ眼刺激性試験に進む前に、国際的に承認された腐食性/刺激性試験により、本情報を入手する事が不可欠である。これは段階的なやり方で実施されなければならない。可能であれば、有効でありかつ承認された *in vitro* 皮膚腐食性試験によりこれを達成するべきである。それが利用できないならば、次に動物試験により評価を完結すべきである(3.2.2「皮膚刺激性/腐食性の分類基準」参照)。

第 8 段階: 眼刺激性の段階的 *in vivo* 評価。ウサギ 1 匹を用いた限定試験で、眼に対する重篤な損傷が認められたならば、さらに試験を行う必要はない。

第 9 段階: (重篤な作用の評価に用いた 1 匹も含めて) 2 匹の動物を用いた刺激性試験で、その 2 匹で一致して、明らかな刺激性または明らかに刺激性でない反応が認められたならば、その 2 匹だけが採用されることもある。反応が異なるかまたは紛らわしい反応であるならば、3 匹目の動物が必要となる。この 3 匹目の動物の試験結果によって、分類が必要となることも、ならないこともある。