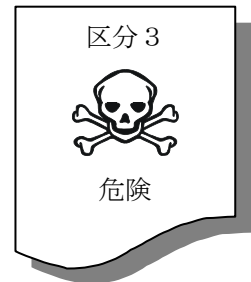


No

3.1.2 から 3.1.3.4 の判定基準で以下に該当するか？

- 経口 $LD_{50} > 50$ かつ ≤ 300 mg/kg 体重、または
- 経皮 $LD_{50} > 200$ かつ ≤ 1000 mg/kg 体重、または
- 吸入(気体) $LC_{50} > 500$ かつ ≤ 2500 ppm、または
- 吸入(蒸気) $LC_{50} > 2$ かつ ≤ 10.0 mg/l、または
- 吸入(粉塵/ミスト) $LC_{50} > 0.5$ かつ ≤ 1.0 mg/l

Yes



No

3.1.2 から 3.1.3.4 の判定基準で以下に該当するか？

- 経口 $LD_{50} > 300$ かつ ≤ 2000 mg/kg 体重、または
- 経皮 $LD_{50} > 1000$ かつ ≤ 2000 mg/kg 体重、または
- 吸入(気体) $LC_{50} > 2500$ かつ ≤ 5000 ppm、または
- 吸入(蒸気) $LC_{50} > 10$ かつ ≤ 20 mg/l、または
- 吸入(粉塵/ミスト) $LC_{50} > 1$ かつ ≤ 5 mg/l

Yes



No

3.1.2 から 3.1.3.4 の判定基準で以下に該当するか？

- 経口 $LD_{50} > 2000$ かつ < 5000 mg/kg 体重、または
- 経皮 $LD_{50} > 2000$ かつ < 5000 mg/kg 体重、または
- 吸入(気体、蒸気または粉塵/ミスト) LC_{50} が経口 および経皮 LD_{50} に相当する範囲 (すなわち $\square 2000-5000$ mg/kg 体重)にある

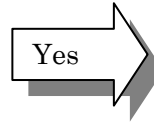
Yes



No

次ページに続く

- 人への有意な毒性影響を示す信頼できる情報があるか？
または
- 経口、吸入または皮膚での区分4の値までの試験で致死した動物がいたか？ または
- 区分4の値までの試験で、下痢、立毛、不十分な毛繕い以外の毒性の有意な徴候が専門家により判定されたか？
または
- 他の動物試験で、有意な急性影響の可能性を示す信頼できる情報を専門家が確認したか？



区分5
に分類 (警告)

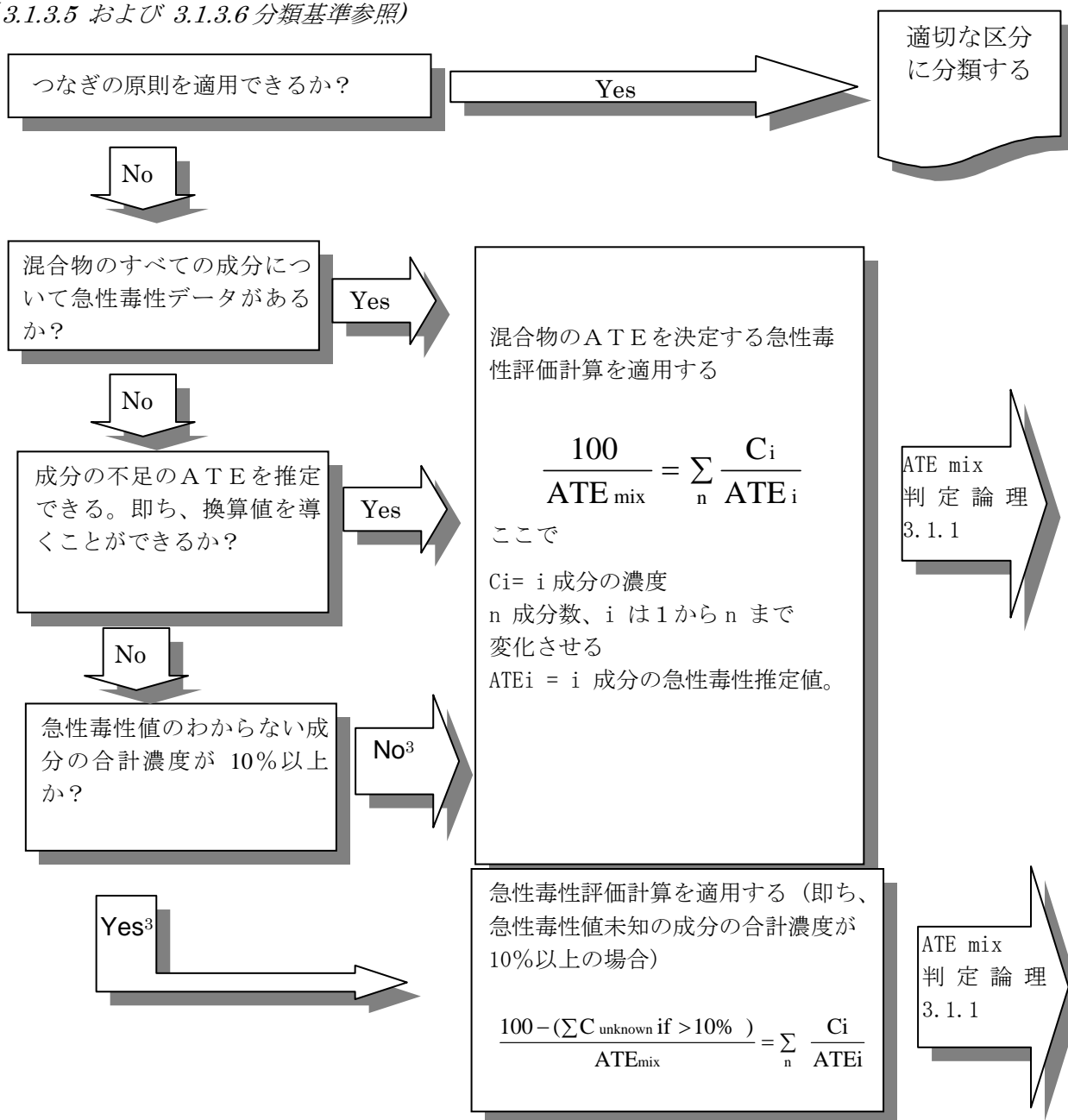
より危険度の高い
区分に分類する根
拠がない場合

No

分類しない

判定論理 3.1.2 急性毒性

(3.1.3.5 および 3.1.3.6 分類基準参照)



³ 利用できる情報がない成分が混合物中に $\geq 1\%$ の濃度で使用されている場合、分類は急性毒性が既知の成分のみに基づいて行われるべきであり、ラベルには追加の記述で混合物中のx%の成分について急性毒性が未知であることを明記すべきである。

第 3.2 章

皮膚腐食性／刺激性

3.2.1 定義

皮膚腐食性とは皮膚に対する不可逆的な損傷を生じさせることである。即ち、試験物質の 4 時間以内の適用で、表皮を貫通して真皮に至る明らかに認められる壊死である¹。腐食反応は潰瘍、出血、出血性痂皮により、また 14 日間の観察での、皮膚脱色による変色、付着全域の脱毛、および癬痕によって特徴づけられる。疑いのある病変部の評価には組織病理学的検査を検討すべきである。

皮膚刺激性とは、試験物質の 4 時間以内の適用で、皮膚に対する可逆的な損傷を生じさせることである¹。

3.2.2 物質の分類基準

3.2.2.1 調和システムには皮膚腐食性および刺激性に関する動物試験が実施される前に評価されるデータ要素を用いるための手引きが含まれる。また、腐食性および刺激性の有害性分類も含まれる。

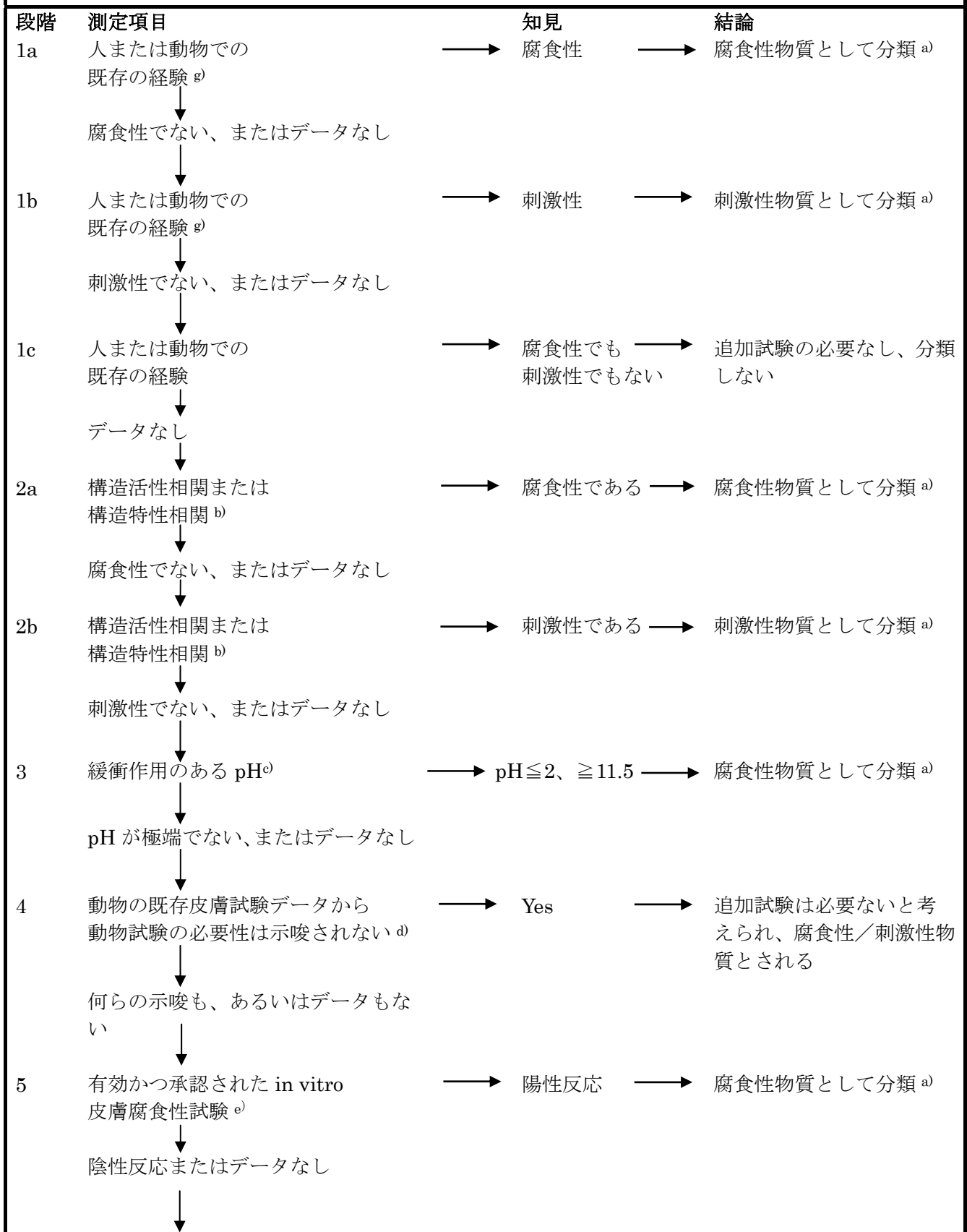
3.2.2.2 化学品の腐食性および刺激性の決定では、試験を実施する前にいくつかの要因を考慮すべきである。固体(粉)は、湿らせるか若しくは湿った皮膚または粘膜に接触すると、腐食物物質または刺激物物質になることがある。既存の人での経験、単回または反復暴露からのデータ、ならびに動物の観察やデータは、皮膚に対する作用に直接帰因し得る情報を与えるので、解析において第一に考慮すべきである。構造的に関連した化合物から、分類決定のための十分な情報が得られるような場合もある。同様に、 ≤ 2 または ≥ 11.5 のような極端な pH 値の場合、特に緩衝能力が知られている場合には、完全に相関するわけではないが、皮膚作用があると考えてよい。一般的にそのような物質は、皮膚に有意な作用を生じると予測される。また、もし化学品が経皮で毒性が高いならば、皮膚刺激性／腐食性試験で塗布される被験物質の量が毒性用量を著しく超過して、動物が死亡する原因となるので、このような試験は実施すべきでないとも当然の理である。急性毒性試験で皮膚刺激性／腐食性についての知見が得られ、またそれが限界用量までも観察される場合は、希釈法および試験動物種が同等であるならば、追加の試験は必要とされないであろう。有効性が確認され承認されている *in vitro* の代替試験法もまた、分類決定の手助けとして用いられる。

化学品に関して利用可能な上述のような情報はすべて、*in vivo* 皮膚刺激性試験が必要かどうかの決定に用いるべきである。例えば極端な pH の苛性アルカリは皮膚腐食性物質と考えられる場合のように、評価段階 (3.2.2.3 参照) で一つの要因の評価から得られる情報もあるが、既存情報を全体的に検討し、総合的な証拠の重みの決定をすることには利点がある。因子のいくつかに対して情報が入手されているだけで、全部に入手されていない場合には特にあてはまる。一般的に、まず既存の人での経験およびデータ、次に動物での経験および試験データ、そして他の情報源からのデータの順に重視すべきであるが、ケースバイケースでの判断が必要である。

3.2.2.3 該当する場合には、初期情報を評価する段階を追った方法 (図 3.2.1) が検討されるべきであるが、場合によっては、すべての要素が当てはまるとは限らない。

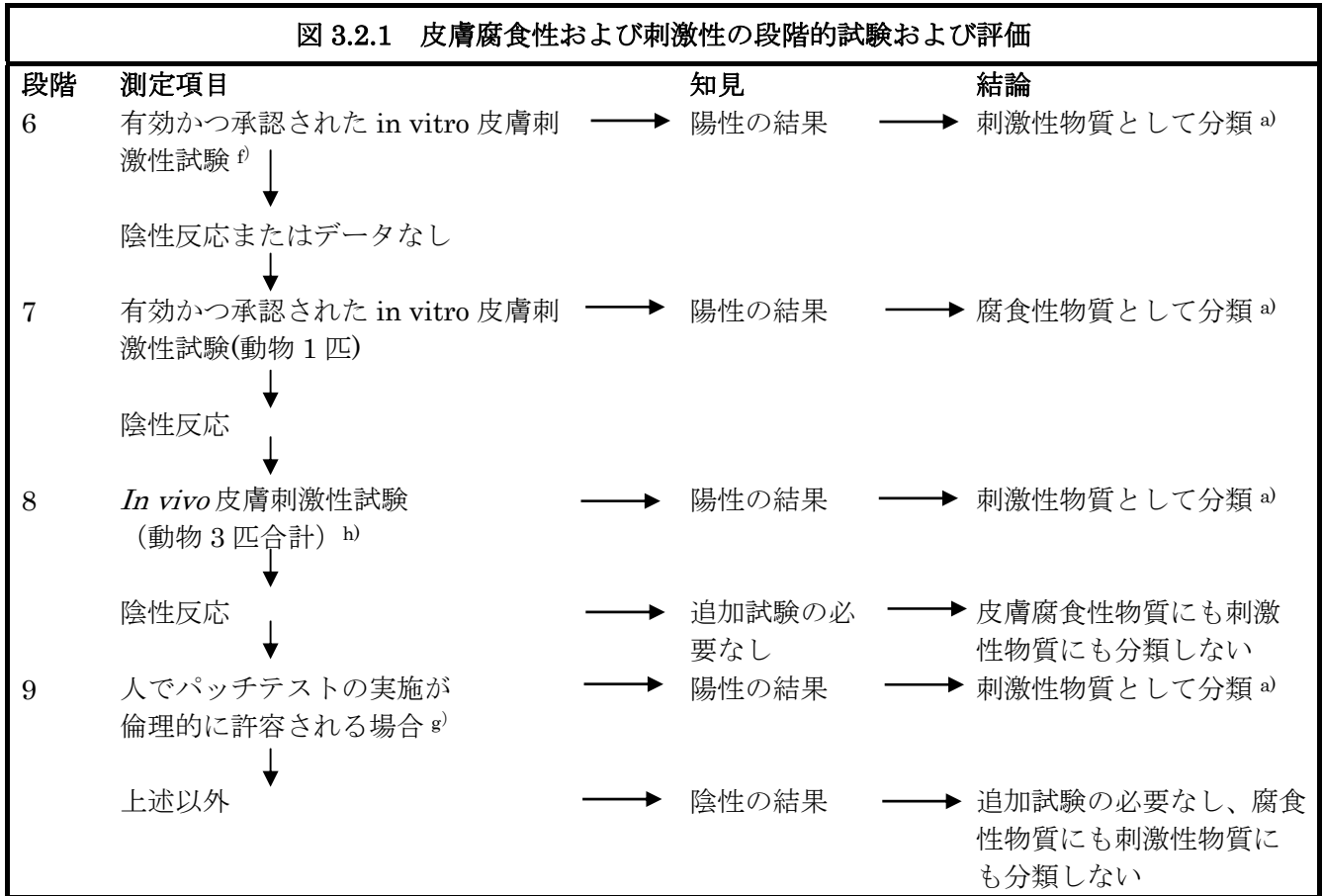
¹ これは本文書における定義である。

図 3.2.1 皮膚腐食性および刺激性の段階的試験および評価



次ページに続く

図 3.2.1 (続き) 皮膚腐食性および刺激性の段階的試験および評価



- (a) 3.2.1 に示した調和された区分で分類すること。
- (b) 構造活性相関と構造特性相関は分けて表示されるが平行して行われることになる。
- (c) pH のみの測定でもよいが、酸またはアルカリ予備の評価が望ましい。緩衝能力評価の方法が必要である。
- (d) すでに存在している動物データを詳しく見直し、*in vivo* 腐食性/刺激性試験が必要であるかどうかを決定すべきである。例えば、被験試料により、急性経皮毒性試験において限界用量で皮膚刺激が生じていない場合や、急性経皮毒性試験できわめて毒性の高い作用が生じている場合には、試験は必要でないと思われる。後者の場合、この試料は経皮経路による急性毒性では、きわめて有害であるとして分類されることになる。しかし、この試料が皮膚に対して刺激性または腐食性であるかどうかには議論の余地がある。急性経皮毒性情報を評価する際には、皮膚病変部の報告が不完全であったり、試験の実施や所見が得られたのがウサギ以外の動物種であったり、また動物種はその反応の感受性が異なったりすることを留意しておくべきである。
- (e) 皮膚腐食性物質の *in vitro* 試験法には、国際的に承認された実例として OECD テストガイドライン 430 および 431 がある。
- (f) 皮膚刺激性の *in vitro* 試験法には有効性が確認され国際的に承認された試験法は今のところまだない。
- (g) この証拠は単回または反復暴露により導くことも可能である。人皮膚刺激性試験法には国際的に承認された試験方法はないが、OECD ガイドラインが提案されている。
- (h) 試験は通常動物 3 匹を用いて実施される。うち 1 匹は腐食性試験で陰性となった動物を流用する。

3.2.2.4 腐食性

3.2.2.4.1 動物試験結果による、単一の調和された腐食性区分を表 3.2.1 に示す。腐食性物質とは、皮膚組織の破壊、すなわち最大で 4 時間暴露した後に試験動物 3 匹中 1 匹以上に、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる被験試料である。腐食性反応では、潰瘍、出血、出血性の痂皮、さらに 14 日間の観察期間終了時迄には、皮膚の脱色による変色や付着全域におよぶ脱毛および癒痕が特徴的に見られる。疑いのある病変部の評価には組織病理学的検査を検討すべきである。

3.2.2.4.2 腐食性について一つ以上の区分を望む所管官庁のために、腐食性区分(区分 1、表 3.2.1 参照)の中に 3 つの細区分を与えた。細区分 1A は 3 分間以内の暴露後、1 時間以内の観察期間で反応が認められる場合、細区分 1B は 3 分間から 1 時間までの暴露期間後、14 日以内の観察期間に反応が認められる場合、細区分 1C は 1 時間から 4 時間までの暴露後、14 日以内の観察期間に反応が認められる場合である。

表 3.2.1 皮膚腐食性の区分および細区分^a

腐食性 区分 1 (細区分を採用しない所管官庁に適用される)	腐食性 細区分 (限られた所管官庁に適用される)	動物 3 匹中 1 匹以上における腐食性	
		暴露時間	観察期間
腐食性	1A	≤ 3 分間	≤ 1 時間
	1B	> 3 分間 · ≤ 1 時間	≤ 14 日間
	1C	> 1 時間 · ≤ 4 時間	≤ 14 日間

- a. 人のデータを使用する場合については 3.2.2.1 および「有害物質および混合物の分類」1.3.2.4.7 で論じている。

3.2.2.5 刺激性

3.2.2.5.1 単一の刺激性区分が表 3.2.2 に示されている。これは、

- (a) 既存の分類方法の中で感度において中間的である、
- (b) 試験期間全体にわたって継続する作用のある被験物質も認められている、および
- (c) 試験中の動物の反応はきわめて多様性があることが認められている。皮膚刺激性物質の区分の一つ以上設けることを望む所管官庁は、さらにもう一つの軽度刺激性物質の区分を利用できる。

3.2.2.5.2 皮膚病変の可逆性は、刺激性反応評価において考慮すべきもう一つの事項である。試験動物 2 匹以上で炎症が試験期間終了時まで継続する場合には、脱毛(限定領域)、過角化症、過形成および落屑を考慮に入れて、試料を刺激性物質であると考えべきである。

3.2.2.5.3 試験中の動物の刺激性反応は、腐食性の場合と同様にきわめて多様である。有意な刺激性反応はあるが、陽性試験の平均スコア基準値よりも低いような例も加えられるようにするために、別の刺激性の判定基準も加えるべきである。例えば、試験動物 3 匹中 1 匹で、通常 14 日間の観察期間終了時においてもまだ病変が認められるなど、試験期間中を通じて平均スコアがきわめて上昇しているのが認められたならば、被験試料は刺激性物質としてよいかもしれない。他の反応でもこの判定基準が充足されることがある。ただし、その反応は化学品への暴露によるものであることを確認すべきである。この判定基準を加えれば、本分類システムの精度は高くなる。

3.2.2.5.4 動物試験結果から単一の刺激性区分(区分 2)が表に示されている。所管官庁(例:駆除剤)によっては、軽度の刺激性区分(区分 3)も利用できる。数種類の判定基準によって、この 2 種類の区分

が区別されている（表 3.2.2）。これらの区分は主として皮膚反応の重篤度に違いがある。刺激性区分の主な分類基準は、試験動物のうち少なくとも 2 匹で平均スコアが $\geq 2.3 - \leq 4.0$ となることである。軽度刺激性の区分では、少なくとも動物 2 匹で平均スコア・カットオフ値が $\geq 1.5 - < 2.3$ となることである。刺激性区分に分類されている試験試料は軽度刺激性区分への分類からは除外されることになる。

表 3.2.2 皮膚刺激性の区分^a

区分	判定基準
刺激性 (区分 2) (すべての所管官庁に適用される)	(1) 試験動物 3 匹のうち少なくとも 2 匹で、パッチ除去後 24、48 および 72 時間における評価で、または反応が遅発性の場合には皮膚反応発生後 3 日間連続しての評価結果で、紅斑/痂皮または浮腫の平均スコア値が $\geq 2.3 - < 4.0$ である、または (2) 少なくとも 2 匹の動物で、通常 14 日間の観察期間終了時まで炎症が残る、特に脱毛（限定領域内）、過角化症、過形成および落屑を考慮する、または (3) 動物間にかなりの反応の差があり、動物 1 匹で化学品暴露に関してきわめて決定的な陽性作用が見られるが、上述の判定基準ほどではないような例もある。
軽度刺激性 (区分 3) (限られた所管官庁のみに適用)	試験動物 3 匹のうち少なくとも 2 匹で、パッチ除去後 24、48 および 72 時間における評価で、または反応が遅発性の場合には皮膚反応発生後 3 日間連続しての評価結果で、紅斑/痂皮または浮腫の平均スコア値が $\geq 1.5 - < 2.3$ である（上述の刺激性区分には分類されない場合）

a. 人のデータを使用する場合については 3.2.2.1 および「有害物質および混合物の分類」1.3.2.4.7 で論じている。

3.2.3 混合物の分類基準

3.2.3.1 混合物そのもののデータが利用できる場合の混合物の分類

3.2.3.1.1 混合物は、物質に関する判定基準を用い、これらの有害性クラスについてデータを作成する試験および評価方法を考慮に入れて分類される。

3.2.3.1.2 他の有害性クラスと異なり、ある種の物質の皮膚腐食性に関しては、分類を目的にした場合に簡便で比較的安価に実行できるだけでなく、正確な結果を与える代替試験法が存在する。混合物の試験実施について検討する際には、正確に分類しかつ不必要な動物試験を回避するため、皮膚腐食性および刺激性に関する物質の分類基準に記載されているとおり、証拠の重み付けのための段階的な戦略をとることが推奨される。混合物の pH が 2 以下もしくは 11.5 以上の場合には腐食性物質（皮膚区分 1）に分類する。もし、pH がこれより低いあるいは高いにもかかわらず、アルカリ／酸予備により、物質や調剤が腐食性でないと考えられる場合には、*in vitro* の試験を用いて確認することが望ましい。

3.2.3.2 混合物そのものについてデータが利用できない場合の混合物の分類：つなぎの原則(*Bridging principle*)

3.2.3.2.1 混合物そのものは皮膚の刺激性／腐食性を決定する試験がなされていないが、各成分および試験された類似の混合物に関して十分なデータがあり、混合物の有害性が適切に特定できる場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの規則に従って利用される。これによって分類手順において、動物試験を追加する必要もなく、混合物の有害性判定に利用可能なデータを可能な限り最大限に用いられるようになる。

3.2.3.2.2 希釈

混合物が腐食性／刺激性の最も低い元の成分に比べて同等以下の腐食性／刺激性分類に属する物質で希釈され、その物質が他の成分の腐食性／刺激性に影響を与えないことが予想されれば、新しい混合物は元の混合物と同等として分類してもよい。あるいは、3.2.2.3 節で説明する方法も適用できる。

3.2.3.2.3 製造バッチ

混合物の製造バッチの刺激性／腐食性は、同じ製造業者によって、またはその管理下で生産された同じ商品の別のバッチの毒性と本質的に同等とみなすことができる。ただし、バッチ間の毒性が変化するような有意の変動があると考えられる理由がある場合はこの限りではない。このような場合には、新しい分類が必要である。

3.2.3.2.4 最も高い腐食性／刺激性区分の混合物の濃縮

腐食性について最も高い細区分に分類された試験混合物が濃縮された場合には、より濃度が高い混合物は追加試験なしで最も高い腐食性の細区分に分類するべきである。皮膚刺激性について最も高い区分に分類された試験混合物が濃縮され、腐食性成分を含まなければ、より濃度が高い混合物は追加試験なしで最高の刺激性区分に分類するべきである。

3.2.3.2.5 一つの毒性区分の中での内挿

3つの混合物が同じ成分をもっており、混合物 A と B が同じ刺激性／腐食性の区分で、混合物 C の毒性学的に活性な成分が混合物 A と B の中間の濃度である場合、混合物 C は、A および B と同じ刺激性／腐食性の区分であると推定される。

3.2.3.2.6 本質的に類似した混合物

次を仮定する：

- (a) 2つの混合物：(i) A+B
(ii) C+B

(b) 成分 B の濃度は、両方の混合物で本質的に同じである。

(c) 混合物(i)の成分 A の濃度は、混合物(ii)の成分 C の濃度に等しい。

(d) A と C の毒性に関するデータは利用でき、実質的に同等であり、すなわち A と C は同じ有害性区分に属し、かつ、B の毒性には影響を与えることは予想されない。

混合物(i)が既に試験によって分類されている場合には、混合物(ii)は同じ有害性区分に分類することができる。

3.2.3.2.7 エアゾール

エアゾール形態の混合物は、添加された噴射剤が噴霧時に混合物の刺激性または腐食性に影響しないという条件下では、試験された非エアゾール形態の混合物と同じ有害性区分に分類してよい。

3.2.3.3 混合物の全成分についてまたは一部の成分だけについてデータが利用できる場合の混合物の分類

3.2.3.3.1 混合物の皮膚の刺激性／腐食性を分類する目的のため利用可能なすべてのデータを使用するために、以下の前提が必要で、その際には、段階的な方法が適用される。

混合物の「考慮すべき成分」とは、1%以上の濃度（固体、液体、粉塵、ミストおよび蒸気については重量／重量、気体については体積／体積）で存在するものである。ただし、（特に腐食性の成分の場合に）1%より低い濃度で存在する成分が、なお皮膚腐食性あるいは刺激性についての分類に関する可能性はないという条件が必要である。

3.2.3.3.2 一般的に、各成分のデータは利用可能であるが、混合物そのもののデータがない場合、皮膚への刺激性あるいは腐食性として混合物を分類する方法は加成性の理論に基づいている。すなわち、刺激性あるいは腐食性の各成分は、その程度と濃度に応じて、混合物そのものの刺激性あるいは腐食性に寄与していると考える。腐食性成分が区分 1 と分類できる濃度以下で、しかし混合物を刺激性に分類するのに寄与する濃度で含まれる場合には、加重係数として 10 を用いる。各成分の濃度の合計が分類基準となるカットオフ値／限界濃度を超えた場合、その混合物は腐食性ないし刺激性として分類される。

3.2.3.3.3 表 3.2.3 に混合物が皮膚の刺激性あるいは腐食性に分類されると考えるべきかどうかを決定するためのカットオフ値／濃度限界値を示した。

3.2.3.3.4 酸、塩基、無機塩、アルデヒド類、フェノール類および界面活性剤のような特定の種類の化学品を分類する場合には特別の注意を払わなければならない。これらの化合物の多くは 1%以下の濃度であっても腐食性ないし刺激性を示す場合があるので、3.2.3.3.1 および 3.2.3.3.2 に記述した方法は機能しないであろう。強酸または強塩基を含む混合物に関して、pH は表 3.2.3 の濃度限界値よりも、腐食性のよりよい指標であるから、分類基準として使用すべきである（3.2.3.1.2 参照）。また、刺激性あるいは腐食性成分を含む混合物は、化学物質の特性により、表 3.2.3 に示された相加的方法で分類できない場合で 1%以

上の腐食性成分を含む場合には、皮膚区分1に、また3%以上の刺激性成分を含む場合は皮膚区分2または3に分類する。表3.2.3の方法が適用できない混合物の分類は表3.2.4にまとめられている。

3.2.3.3.5 時には、表3.2.3から3.2.4に示されている一般的なカットオフ濃度レベル以上の濃度であっても、成分の皮膚の刺激性/腐食性の影響を否定する信頼できるデータがある場合がある。この場合には、混合物はそのデータに基づき分類を行う（「有害な物質および混合物の分類－カットオフ値/濃度限界の活用」1.3.3.2参照）。また表3.2.3から3.2.4に示されている一般的なカットオフ濃度レベル以上の濃度であっても、成分の皮膚刺激性/腐食性がないと予想される場合は、混合物そのものでの試験実施を検討してもよい。これらの場合、3.2.3.1および図3.2.1に示した証拠の重み付けのための段階的な戦略を適用すべきである。

3.2.3.3.6 ある成分に関して腐食性の場合1%、刺激性の場合3%以下の濃度で刺激性/腐食性であることを示すデータがある場合には、その混合物はそれに従って分類されるべきである（「危険有害性物質および混合物の分類－カットオフ値/濃度限界値の活用」1.3.3.2参照）。

表 3.2.3 皮膚区分1、2または3として分類される成分の濃度、
これで混合物の分類が皮膚に有害性とされる（区分1、2または3）

各成分の合計による分類	混合物を分類するための成分濃度		
	皮膚腐食性	皮膚刺激性	
	区分1 (下記注参照)	区分2	区分3
皮膚区分1	≥5%	<5%、≥1%	
皮膚区分2		≥10%	<10%、≥1%
皮膚区分3			≥10%
(10×皮膚区分1)+ 皮膚区分2		≥10%	<10%、≥1%
(10×皮膚区分1)+ 皮膚区分2+ 皮膚区分3			≥10%

注記：皮膚区分1（腐食性）の細区分は限られた所管官庁のみが使用するであろう。この場合、混合物を1A、1B、1Cに分類するためには、皮膚区分1A、1B、1Cと分類されている混合物の成分の合計が、各々5%以上であるべきである。1Aの対象成分となる濃度が5%未満の場合で1A+1Bの濃度が5%以上の場合には1Bと分類すべきである。同様に1A+1Bの対象成分となる濃度が5%未満の場合でも1A+1B+1Cの合計が5%以上であれば1Cに分類する。

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 / 3）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、注意書きおよび所管官庁が許可した場合に使用可能な絵表示の例を記載する。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。

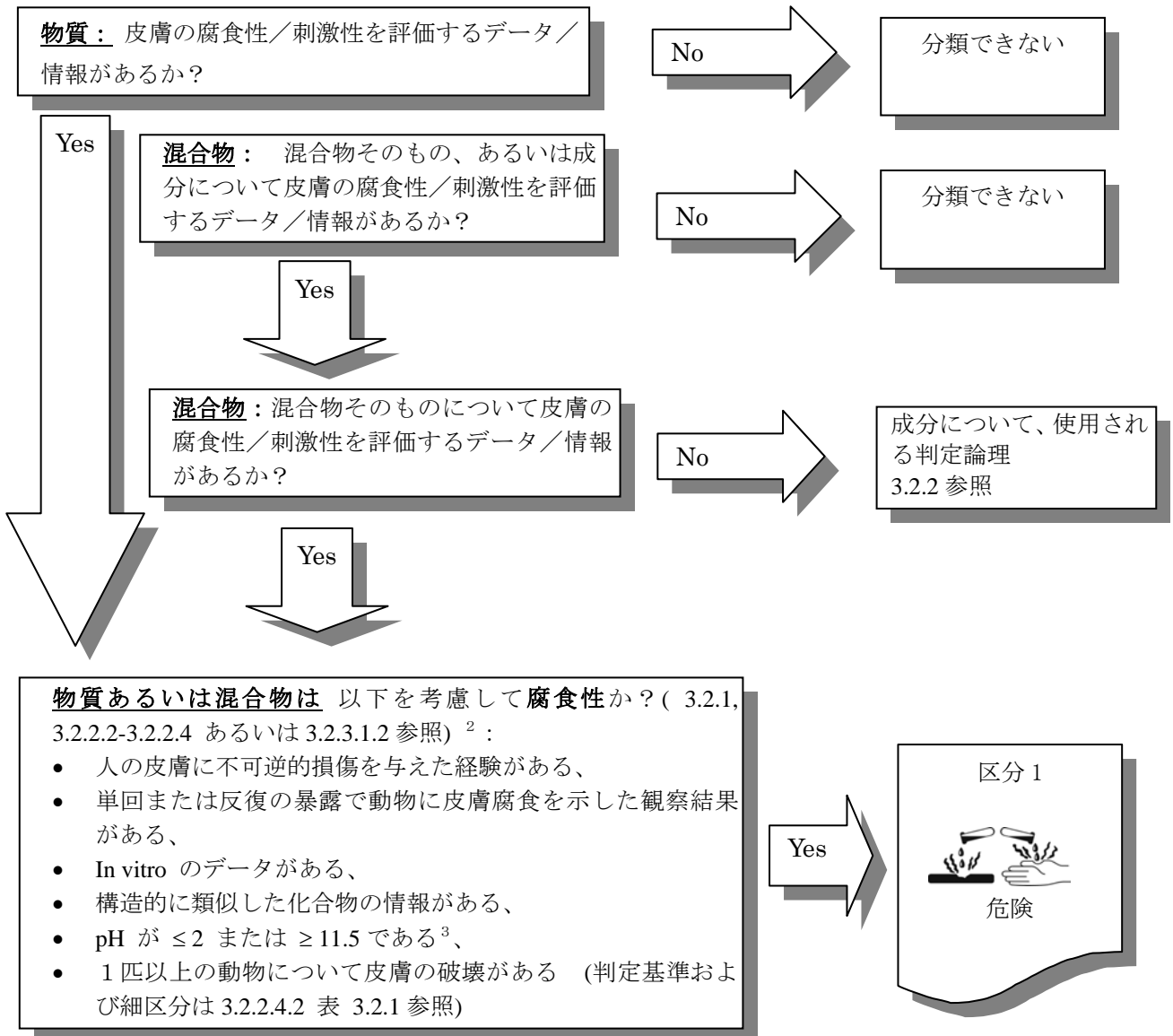
表 3.2.5 皮膚腐食性／刺激性のラベル要素

	区分 1			区分 2	区分 3
	1 A	1 B	1 C		
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	重篤な皮膚の薬傷・眼の損傷	重篤な皮膚の薬傷・眼の損傷	重篤な皮膚の薬傷・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。

判定論理 3.2.1 皮膚腐食性/刺激性



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



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



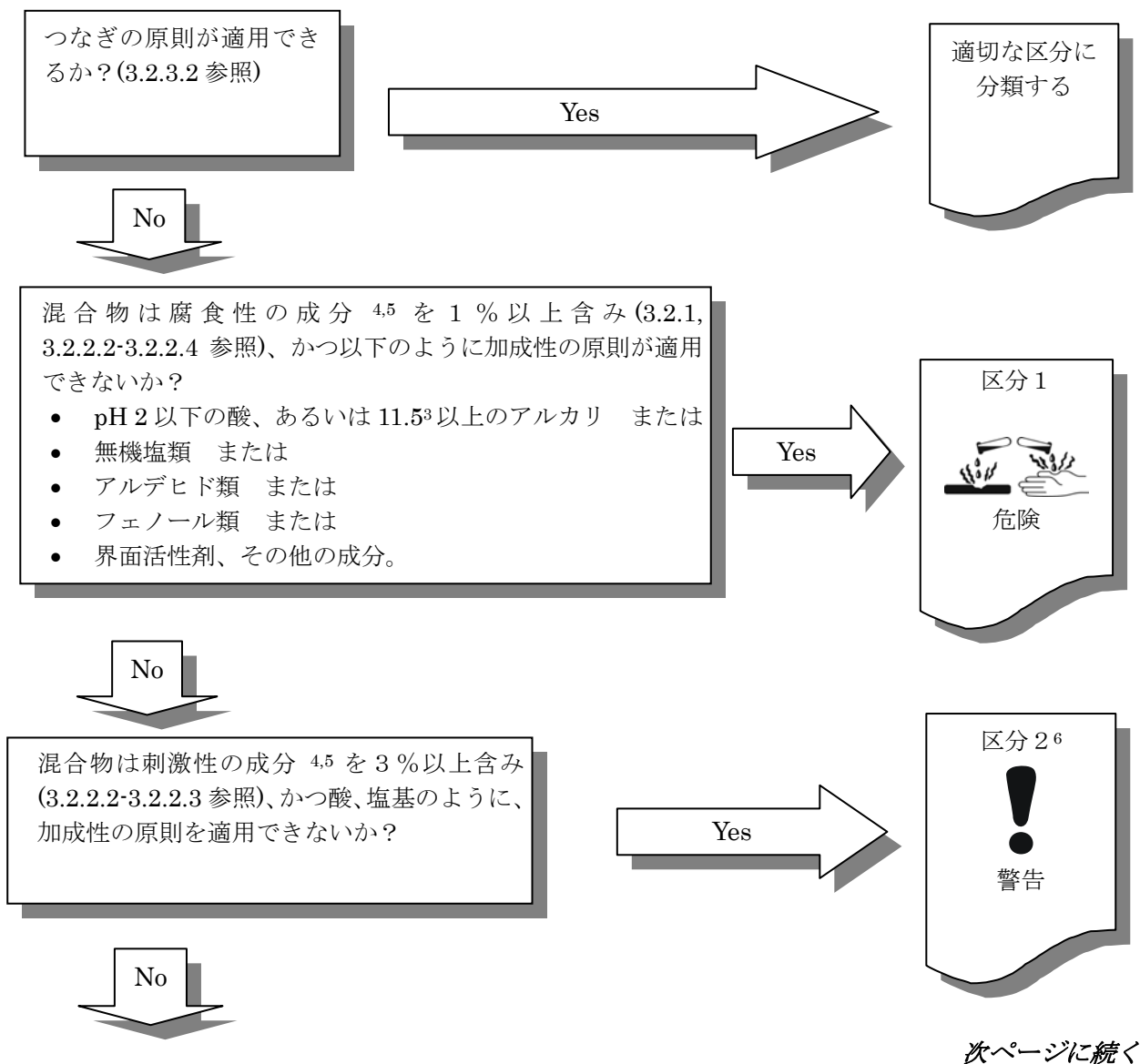
No

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。

判定論理 3.2.2 皮膚腐食性/刺激性
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

区分1⁷



危険

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

区分2



警告

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

区分3

警告

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 2 1 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 2 1 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、すべての所管官庁に採用されるようになる条項と同時に、限られた所管官庁（例：農薬を分類している規制所管官庁）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るべきである。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。

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

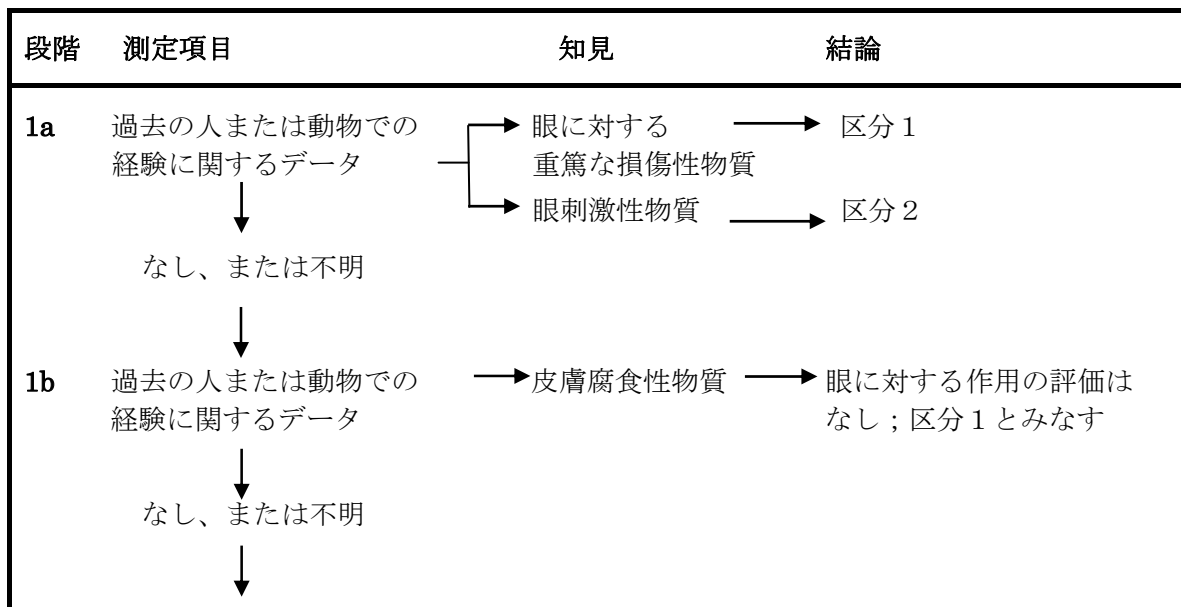
¹ これは本文書における定義である。

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。

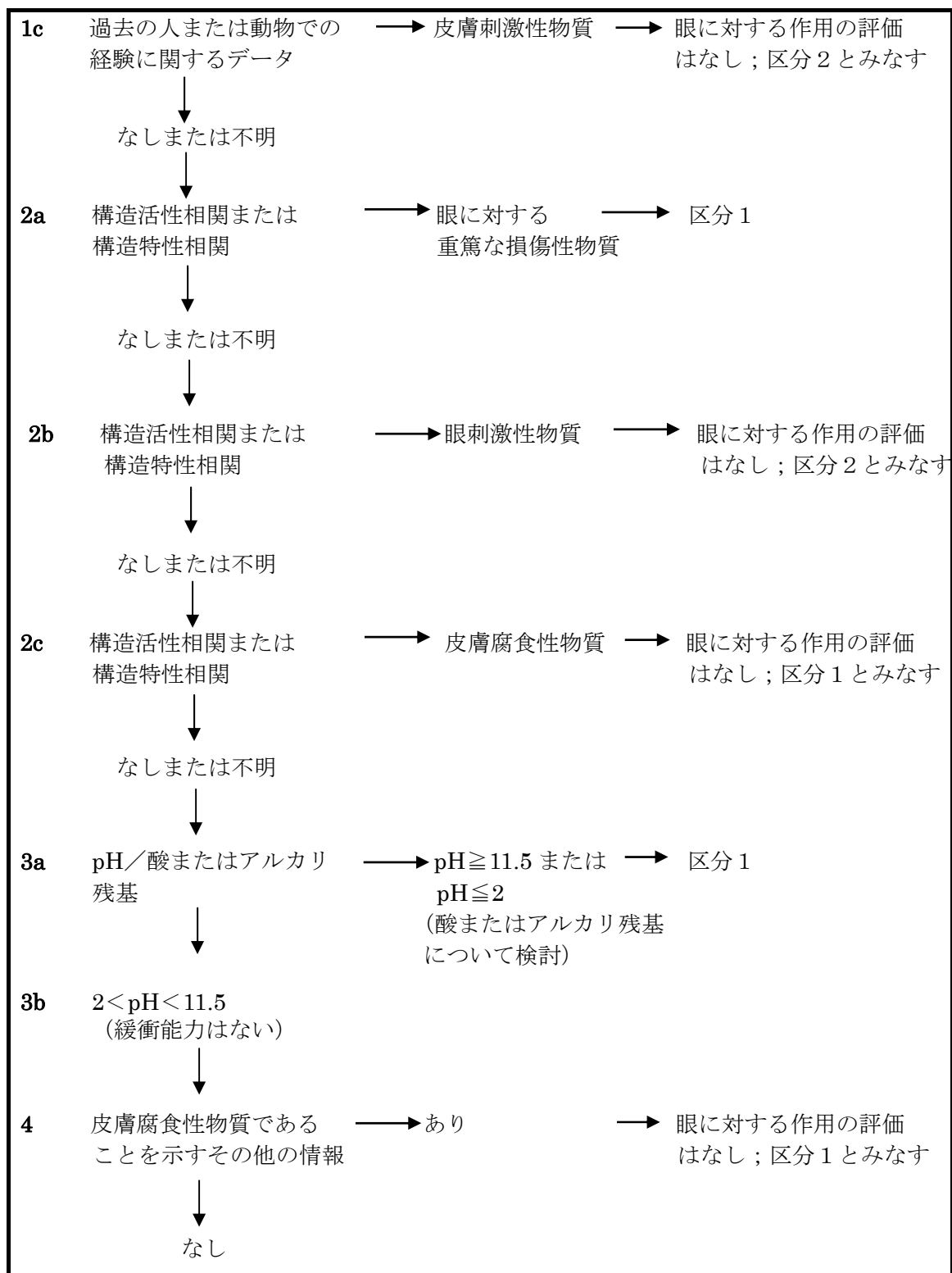
図 3.3.1 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性試験および評価の戦略
 （「皮膚刺激性/腐食性試験および評価の戦略」図 3.2.1 も参照のこと）



次ページに続く

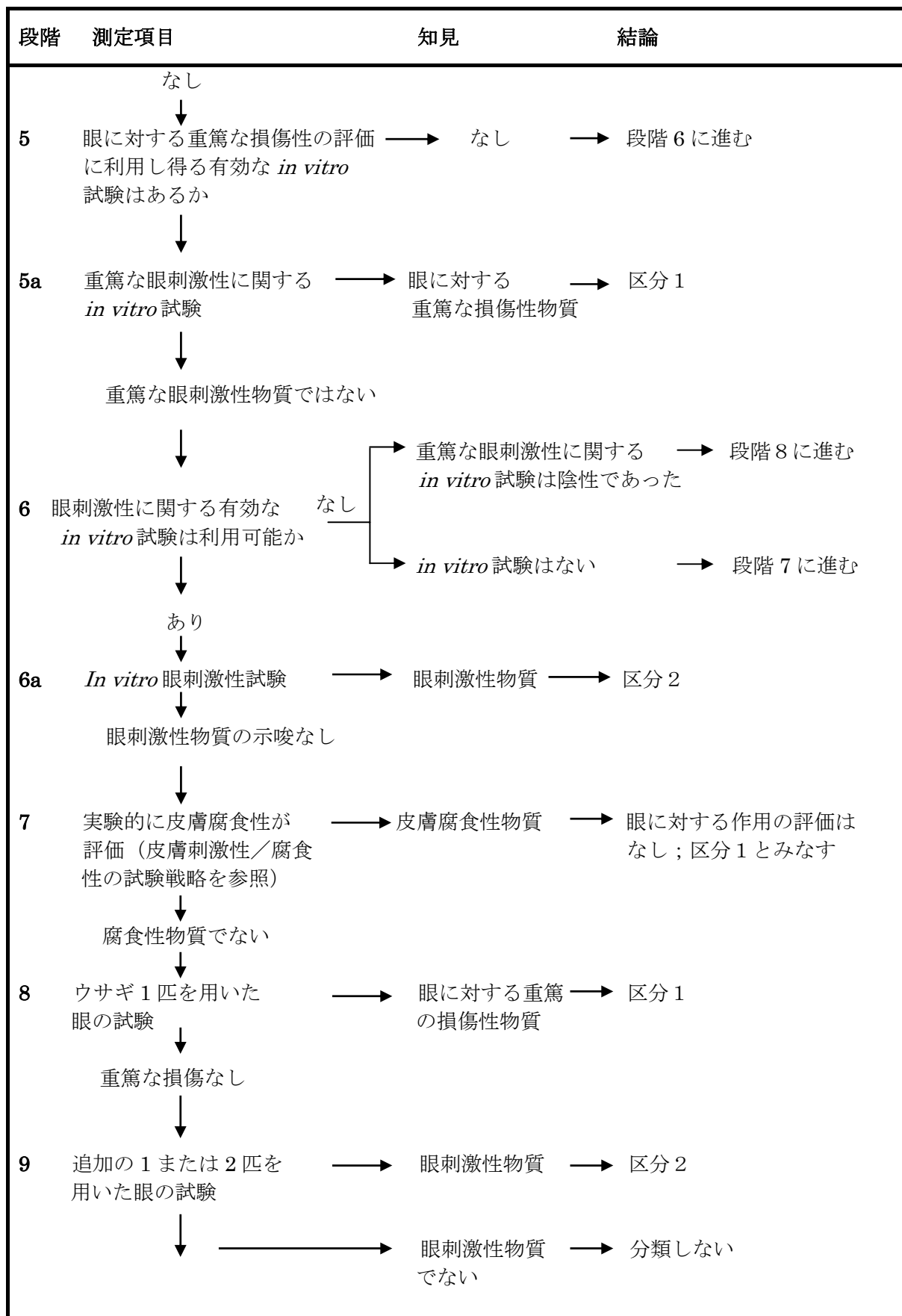
² OECD(1996) 毒性学的検査の代替案に対する検証と承認の判定基準に関する調和のための OECD ワークショップの最終報告書文書 ENV/MC/TG(96)9(<http://www.oecd.ghs/background.htm>)

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/c 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。

3.3.2.8 眼への不可逆的作用／眼に対する重篤な損傷（区分1）

眼を重篤に損傷する可能性を有する物質には、単一の調和された有害性区分が適用される。この有害性区分 - 区分1（眼への不可逆的作用）- には、下記に示した判定基準が含まれている。これらの所見には、試験中のどこかの時点で観察された第4段階の角膜病変およびその他の重篤な反応（例：角膜破壊）、持続性の角膜白濁、色素物質による角膜の着色、癒着、角膜の血管増殖、および虹彩機能の妨害、または視力を傷害するその他の作用を伴った動物が含まれる。ここで持続性の病変とは、通常21日間の観察期間内で完全に可逆的ではない病変をいう。有害性分類：区分1にはまた、ウサギを用いた Draize 法による眼の試験で、角膜白濁 ≥ 3 、または虹彩炎 > 1.5 が検出されるとする判定基準を充足する物質も含まれる。なぜなら、これらのような重篤な病変は、21日間の観察期間内には通常回復しないからである。

表 3.3.1 不可逆的な眼への影響に関する区分

眼刺激性物質区分1（眼に対する不可逆的影響）とは、下記の状況を生じる試験物質である。

- 少なくとも1匹の動物で角膜、虹彩または結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または通常21日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる、または
- 試験動物3匹中少なくとも2匹で、試験物質滴下後24、48および72時間における評価の平均スコア計算値が
角膜混濁 ≥ 3 または
虹彩炎 > 1.5
で陽性反応が得られる。

人のデータの使用については、第1.1章 1.1.2.5(c)「目的、領域および応用」ならびに第1.3章 1.3.2.4.7「有害物質および混合物の分類」で述べている。

3.3.2.9 眼に関する可逆的影響（区分2）

可逆的な眼刺激を誘発する可能性のある物質には、単一の区分が適用される。この単一の有害性区分には、任意選択できるものとして、この区分内で、7日間の観察期間内に回復する眼刺激性作用を誘発する物質についての一つの細区分を設けている。

「眼刺激性物質」の分類のために単一の区分を望む所管官庁は、この総合的に調和された区分2（眼に対して刺激性である）を用いてよい。また所管官庁によっては、区分2A（眼に対して刺激性である）と区分2B（眼に対して軽度の刺激性である）を区別する方を望むこともあろう。

表 3.3.2 可逆的な眼への影響に関する区分

眼刺激性物質区分2A（眼に対する刺激性作用）とは、下記の状況を生じる試験物質である。

- 試験動物3匹中少なくとも2匹で、試験物質滴下後24、48および72時間における評価の平均スコア計算値が
角膜混濁 ≥ 1 または
虹彩炎 ≥ 1 または
結膜発赤 ≥ 2
結膜浮腫 ≥ 2
で陽性反応が得られ、かつ
- 通常21日間の観察期間内で完全に回復する。

上記の区分について、上述の作用が7日間の観察期間内に完全に可逆的である場合には、眼刺激性は「軽度の眼刺激性」（区分2B）であると見なされる。

動物間で反応にきわめて多様性が認められる化学品に対しては、分類の決定において、その情報を考慮してもよい。

3.3.3 混合物の分類基準

3.3.3.1 混合物そのもののデータが利用できる場合の混合物の分類

混合物は、物質に関する判定基準を用い、これらの有害性クラスについてデータを作成する試験および評価方法を考慮に入れて分類される。

他の有害性クラスと異なり、ある種の物質の皮膚腐食性に関しては、分類の目的に対して正確な結果を与える、簡便で比較的安価に実行できる代替試験法が存在する。製造業者が混合物の試験実施について検討する際には、正確に分類しかつ不必要な動物試験を回避するため、皮膚腐食性、眼に対する重篤な損傷性および眼刺激性に関する物質の分類基準に記載されているとおり、証拠の重み付けのための段階的な戦略をとることが推奨される。混合物の pH が 2 以下もしくは 11.5 以上の場合には、重篤な眼損傷を起こす（眼区分 1）と推定する。もし、アルカリ／酸残基により pH がこれより低いあるいは高いにもかかわらず、物質や調剤が重篤な眼の損傷を起こさないと考えられる場合には、*in vitro* の試験を用いて確認することが望ましい。

3.3.3.2 混合物そのものについてデータが利用できない場合の混合物の分類：つなぎの原則(Bridging principle)

3.3.3.2.1 混合物そのものは皮膚腐食性、眼に対する重篤な損傷性ないし眼の刺激性を決定する試験がなされていないが、各成分および試験された類似の混合物に関して十分なデータがあり、混合物の有害性が適切に特定できる場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの規則に従って利用される。これによって分類手順において、動物試験を追加する必要もなく、混合物の有害性判定に利用可能なデータを可能な限り最大限に用いることができるようになる。

3.3.3.2.2 希釈

混合物が損傷性／刺激性の最も低い元の成分に比べて同等以下の損傷性／刺激性分類に属する物質で希釈され、その物質が他の成分の損傷性／刺激性に影響を与えないことが予想されれば、新しい混合物は元の混合物と同等として分類してもよい。あるいは、3.3.3.3 節で説明する方法も適用できる。

3.3.3.2.3 製造バッチ

混合物の製造バッチの眼刺激性／重篤な損傷性は、同じ製造業者によって、またはその管理下で生産された同じ商品の別のバッチの毒性と本質的に同等とみなすことができる。ただし、バッチ間の毒性が変化するような有意の変動があると考えられる理由がある場合はこの限りではない。このような場合には、新しい分類が必要である。

3.3.3.2.4 最も高い眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性区分の混合物の濃縮

眼に対する重篤な損傷について最も高い細区分に分類された試験混合物が濃縮された場合には、より濃度が高い混合物は追加試験なしで最も高い細区分に分類すべきである。皮膚／眼刺激性について最も高い区分に分類された試験混合物が濃縮され、重篤な眼損傷を起こす成分を含まなければ、より濃度が高い混合物は追加試験なしで最高の刺激性区分に分類すべきである。

3.3.3.2.5 一つの毒性区分の中での内挿

3つの混合物が同じ成分をもっており、混合物AとBが同じ眼刺激性／重篤な眼損傷性の毒性区分で、混合物Cも同じ毒性学的に活性な成分を含み、その濃度が混合物AとBの間である場合、混合物Cは、AおよびBと同じ眼刺激性／重篤な眼損傷性の区分であると推定される。

3.3.3.2.6 本質的に類似した混合物

次を仮定する：

- (a) 2つの混合物：(i) A+B
(ii) C+B

(b) 成分Bの濃度は、両方の混合物で本質的に同じである。

(c) 混合物(i)の成分Aの濃度は、混合物(ii)の成分Cの濃度に等しい。

(d) AとCの眼刺激性／重篤な眼損傷に関するデータが利用でき、実質的に同等であり、すなわち、混合物(i)が既に試験によって分類されている場合には、混合物(ii)は同じ有害性区分に分類することができる。

3.3.3.2.7 エアゾール

エアゾール形態の混合物は、添加された噴射剤が噴霧時に混合物の刺激性または腐食性に影響しないという条件下では、試験された非エアゾール形態の混合物と同じ有害性区分に分類してよい³。

3.3.3.3 混合物の全成分についてまたは一部の成分だけについてデータが入手された場合の混合物の分類

3.3.3.3.1 混合物の眼の刺激性／重篤な損傷性を分類する目的のため利用可能なすべてのデータを使用するために、以下の前提が必要で、その際には、段階的な方法が適用される。

混合物の「考慮すべき成分」とは、1%以上の濃度（固体、液体、粉塵、ミストおよび蒸気については重量／重量、気体については体積／体積）で存在するものである。ただし、（特に腐食性の成分の場合に）1%より低い濃度で存在する成分が、なお皮膚腐食性あるいは刺激性についての分類に関する可能性はないという条件が必要である。

3.3.3.3.2 一般的に、各成分のデータは入手されたが、混合物そのもののデータがない場合、眼の刺激性／重篤な損傷性として混合物を分類する方法は加成分の理論に基づく。すなわち、腐食性ないし刺激性の各成分がその程度と濃度に応じて、混合物そのものの刺激性、腐食性に寄与しているという理論である。腐食性成分が区分1と分類できる濃度以下であるが、混合物を刺激性に分類するのに寄与する濃度で含まれる場合には、加重係数として10を用いる。各成分の濃度の合計がカットオフ値／限界濃度を超えた場合、その混合物は眼に対する重篤な損傷性または眼刺激性として分類される。

3.3.3.3.3 表 3.3.3 に混合物を眼刺激性あるいは眼に対する重篤な損傷性に分類すべきかを決定するためのカットオフ値／濃度限界を示した。

³ つなぎの原則はエアゾールの本質的な有害性分類に適用されるが、スプレーの物理的な力による「機械的な」眼損傷の可能性も評価する必要があることが理解されている。