

毒物劇物の判定基準の改正について

1 判定基準改正の必要性

現在の毒物劇物の判定基準において、皮膚・粘膜に対する刺激性を有する物質については、「硫酸、水酸化ナトリウム、フェノールなどと同等以上の刺激性を有するもの」を劇物としている。今般、国連により「化学品の分類と表示に関する世界調和システム（GHS）」が勧告され、同勧告に定められた腐食性物質の分類基準との関係を明確化することが必要である。

また、現在の毒物劇物の判定基準においては、動物又はヒトにおける知見をもとに判定を行うこととなっているが、必ずしもそのような知見がない場合であっても、化学物質の物理化学的性質から判断可能と考えられる場合があり、より合理的な判定基準とする必要がある。

2 毒物劇物判定基準の改正（案）（資料 9 - 2, 3 参照）

- (1) 現行の劇物指定基準の基準物質である水酸化ナトリウム等の皮膚に対する作用及び国連勧告「化学品の分類と表示に関する世界調和システム（GHS）」を踏まえ、
 - ①皮膚に腐食性を有するもの又は眼等の粘膜に重篤な損傷を与えるものを劇物とする。（資料 9 - 4 参照）
 - ②in vitro 試験等のデータによっても判定可能とする。
- (2) 化学物質の反応性等の物理化学的性質から、明らかに急性毒性や皮膚・粘膜への腐食性があると推定される場合には、毒物劇物の指定の判断を可能とする。

資料 9 - 2 新判定基準案

資料 9 - 3 新判定基準新旧表

資料 9 - 4 劇物判定基準に係る基礎データ等

参考資料 9 - 1 化学品の分類と表示に関する世界調和システム（GHS）
について

参考資料 9 - 2 国連勧告「化学品の分類と表示に関する世界調和システム（GHS）」（邦訳抜粋）

参考資料 9 - 3 OECD テストガイドライン 404

参考資料 9 - 4 OECD テストガイドライン 405

参考資料 9 - 5 OECD テストガイドライン 430（ドラフト）

参考資料 9 - 6 OECD テストガイドライン 431（ドラフト）

※下線部改正部分

毒物劇物の新判定基準（案）

1. 毒物劇物の判定基準

毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする。

(1) 動物における知見

① 急性毒性

原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する。

(a) 経口 毒物：LD₅₀が50mg/kg以下のもの
劇物：LD₅₀が50mg/kgを越え300mg/kg以下のもの

(b) 経皮 毒物：LD₅₀が200mg/kg以下のもの
劇物：LD₅₀が200mg/kgを越え1,000mg/kg以下のもの

(c) 吸入 毒物：LC₅₀が500ppm(4hr)以下のもの
(ガス) 劇物：LC₅₀が500ppm(4hr)を越え2,500ppm(4hr)以下のもの

吸入 毒物：LC₅₀が2.0mg/L(4hr)以下のもの
(蒸気) 劇物：LC₅₀が2.0mg/L(4hr)を越え10mg/L(4hr)以下のもの

吸入 毒物：LC₅₀が0.5mg/L(4hr)以下のもの
(ガス、ミスト) 劇物：LC₅₀が0.5mg/L(4hr)を越え1.0mg/L(4hr)以下のもの

(d) その他

②皮膚に対する腐食性

劇物：最高4時間までのばく露の後試験動物3匹中1匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、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場合

③眼等の粘膜に対する重篤な損傷

眼の場合

劇物：ウサギを用いたDraize試験において少なくとも1匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、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、被験物質滴下後24、48及び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 で陽性応答が見られる場合。

なお、上記のほか次に掲げる項目に関して知見が得られている場合は、当該項目をも参考にして判定を行う。

- イ 中毒徴候の発現時間、重篤度並びに器官、組織における障害の性質と程度
- ロ 吸収・分布・代謝・排泄動態・蓄積性及び生物学的半減期
- ハ 生体内代謝物の毒性と他の物質との相互作用
- ニ 感作の程度
- ホ その他

(2) ヒトにおける知見

ヒトの事故例等を基礎として毒性の検討を行い、判定を行う。

(3) その他の知見

化学物質の反応性等の物理化学的性質、有効な in vitro 試験等における知見により、毒性、刺激性の検討を行い、判定を行う。

(4) 上記(1)、(2)又は(3)の判定に際しては次に掲げる項目に関する知見を考慮し、例えば、物性や製品形態から投与経路が限定されるものについては、想定しがたい暴露経路については判定を省略するなど現実的かつ効率的に判定するものとする。

- イ 物性（蒸気圧、溶解度等）
- ロ 解毒法の有無
- ハ 通常の使用頻度
- ニ 製品形態

(5) 毒物のうちで毒性が極めて強く、当該物質が広く一般に使用されるか又は使用されると考えられるものなどで、危害発生のおそれが著しいものは特定毒物とする。

2. 毒物劇物の製剤の除外に関する考え方

毒物又は劇物に判定された物の製剤について、普通物への除外を考慮する場合には、その判断は、概ね次に定めるところによるものとする。

ただし、毒物に判定された物の製剤は、原則として、除外は行わない。

(1) 急性毒性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、原則として、次の要件を満たす必要があること。

- ① 除外する製剤の急性毒性は弱く、基準で示された劇物の最も弱い物と比較して1/10程度以下と考えられるものであること。この場合において投与量、投与濃度の限界において安全が確認されたものについては、当該経路における急性毒性は現実的な危害の恐れがないものと考えること。

(例) 経口 2,000mg/kgの投与量において使用した動物すべてに投与物質に起因する毒性徴候が観察されないこと。

- ② 経皮毒性、吸入毒性が特異的に強いものではないこと。

(2) 皮膚・粘膜に対する刺激性が強いため劇物に判定された物の製剤を除外する場合は、当該製剤の刺激性は、劇物相当 (皮膚に対する腐食性、眼に対し重篤な損傷性又は同等の刺激性) より弱いものであること。

(例) 10%硫酸、5%水酸化ナトリウム、5%フェノールなどと同様以下の刺激性

(3) 上記(1)及び(2)の規定にかかわらず、当該物の物理的・化学的性質、用途、使用量、製品形態等からみて、当該物の製剤による保健衛生上の危害発生のおそれがある場合には、製剤の除外は行わない。

毒物劇物の新判定基準（新旧）

新基準（案）	旧基準
<p>1. 毒物劇物の判定基準</p> <p>毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見<u>又はその他の知見</u>に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特性等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする。</p> <p>(1) 動物における知見</p> <p>①急性毒性（略）</p> <p>②皮膚に対する腐食性</p> <p>劇物：最高4時間までのばく露の後、<u>試験動物3匹中1匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、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場合</u></p> <p>③眼等の粘膜に対する重篤な損傷</p> <p>眼の場合</p> <p>劇物：ウサギを用いたDraize試験に<u>おいて少なくとも1匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、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</u></p> <p>または</p> <p><u>試験動物3匹中少なくとも2匹で、被験物質滴下後24、48及び72時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≥ 3</u></p> <p>または</p> <p><u>虹彩炎> 1.5</u></p> <p><u>で陽性応答が見られる場合。</u></p> <p>なお、上記のほか次に掲げる項目に関して知見が得られている場合</p>	<p>1. 毒物劇物の判定基準</p> <p>毒物劇物の判定は、動物における知見<u>又はヒトにおける知見</u>に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特性等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする。</p> <p>(1) 動物における知見</p> <p>①急性毒性（略）</p> <p>②皮膚・粘膜に対する刺激性</p> <p>劇物：<u>硫酸、水酸化ナトリウム、フェノールなどと同等以上の刺激性を有するもの</u></p> <p>なお、上記のほか次に掲げる項目に関して知見が得られている場合</p>

は、当該項目をも参考にして判定を行う。

イ 中毒徴候の発現時間、重篤度並びに器官、組織における障害の性質と程度
ロ～ホ（略）

(2) ヒトにおける知見（略）

(3) その他の知見

化学物質の反応性等の物理化学的性質、有効な in vitro 試験等における知見により、毒性、刺激性の検討を行い、判定を行う。

(4) 上記(1)、(2)又は(3)

の判定に際しては次に掲げる項目に関する知見を考慮し、例えば物性や製品形態から投与経路が限定されるものについては、想定しがたい暴露経路については判定を省略するなど現実的かつ効率的に判定するものとする。

イ～ニ（略）

(5)（略）

2. 毒物劇物の製剤の除外に関する考え方

毒物又は劇物に判定された物の製剤について、普通物への除外を考慮する場合には、その判断は、概ね次に定めるところによるものとする。

ただし、毒物に判定された物の製剤は、原則として、除外は行わない。

(1)（略）

①（本文略）

(例) 経口 2,000mg/kg の投与量において使用した動物すべ

は、当該項目をも参考にして判定を行う。

イ 中毒症状の発現時間、重篤度並びに器官、組織における障害の性質と程度
ロ～ホ（略）

(2) ヒトにおける知見（略）

(3) 上記(1)又は(2)の判定に

際しては次に掲げる項目に関する知見を考慮し、例えば物性や製品形態から投与経路が限定されるものについては、想定しがたい暴露経路については判定を省略するなど現実的かつ効率的に判定するものとする。

イ～ニ（略）

(4)（略）

2. 毒物劇物の製剤の除外に関する考え方

毒物又は劇物に判定された物の製剤について、普通物への除外を考慮する場合には、その判断は、概ね次に定めるところによるものとする。

ただし、毒物に判定された物の製剤は、原則として、除外は行わない。

(1)（略）

①（本文略）

(例) 経口 2000mg/kg の投与量において使用した動物すべ

正確な表現に修正

数値の表現（コンマ付き）を統一

てに投与物質に起因する毒性
徴候が観察されないこと。

② (略)

(2) 皮膚・粘膜に対する刺激性が
強いため劇物に判定された物の
製剤を除外する場合は、当該製
剤の刺激性は、劇物相当（皮膚
に対する腐食性、眼に対し重篤
な損傷性又は同等の刺激性）よ
り弱いものであること。

(例) 10%硫酸、5%水酸化ナトリ
ウム、5%フェノールなどと同
等以下の刺激性

(3) (略)

てに投与物質に起因する毒性
徴候が観察されないこと。

② (略)

(2) 皮膚・粘膜に対する刺激性が
強いため劇物に判定された物の
製剤を除外する場合は、当該製
剤の刺激性は、劇物相当以下
であること。

(例) 10%硫酸、5%水酸化ナトリ
ウム、5%フェノールなどと同
等以下の刺激性

(3) (略)

< 現行判定基準（表 1）と国際基準（GHS）との関係 >

現在、10%以下の硫酸、5%以下の水酸化ナトリウム、5%以下の水酸化カリウム、5%以下のフェノールは劇物より除外されているが、それら3物質の皮膚・粘膜の刺激性は物質間で若干の差はあるものの、腐食性と刺激性の作用の境界付近の作用を有するものが劇物より除外されていると考えることができる。（表 2）

GHS（化学物質の分類及び表示に関する国際的調和システム）において、皮膚・粘膜に対する刺激性を有する物質は、刺激性の度合いに応じて、基本的には皮膚腐食性物質（カテゴリー 1）と皮膚刺激性物質（カテゴリー 2）、眼に対する重篤な損傷物質（カテゴリー 1）と目刺激性物質（カテゴリー 2）に分けられている（表 3-1、3-2、5-1、5-2）。

従って、劇物はGHSにおける皮膚腐食性物質（カテゴリー 1）又は眼に対する重篤な損傷物質（カテゴリー 1）と考えることができる。

表 1 皮膚・粘膜に対する刺激性に関する劇物判定基準（現行基準）

劇物の基準	製剤を劇物から除外する場合の基準
硫酸、水酸化ナトリウム、フェノールなど と同等以上の刺激性を有するもの	製剤の刺激性が、劇物相当以下であること。 (例) 10%硫酸、5%水酸化ナトリウム 5%フェノールなどと同等以下の刺激性

表 2 劇物判定基準物質の皮膚・粘膜に対する刺激性
(別紙のデータを整理したもの)

(1) 皮膚

物質名	皮膚の反応別の濃度（暴露時間）		
	腐食性（GHS分類）	刺激性（GHS分類）	刺激性なし
硫酸			10%
水酸化ナトリウム	4% (24hr) 8% (30min) 16% (30min, 8hr) 24% (30min, 8hr)	4% (24hr) 1.0% (4hr) 0.5% (1hr)	0.5% (1hr) 未満
水酸化カリウム	2% (4hr) 5% (1hr, 4hr, 24hr) 10% (1hr) <u>10% (4hr)</u>	<u>5% (4hr)</u>	1% (4hr)

下線：OECD404 試験法ガイドラインに基づく試験

(2) 眼

物質名	眼の反応別の濃度		
	眼に対する重篤な損傷性 (GHS分類)	眼刺激性 (GHS分類)	刺激性なし
硫酸	10% (非洗眼及び30秒後洗眼) △	5% (非洗眼及び30秒後洗眼) △	10%
水酸化ナトリウム	1.2% (非洗眼) ※ 3% (非洗眼及び30秒後洗眼) △ <u>10%</u>	0.4% (非洗眼) ※ 1% (非洗眼及び30秒後洗眼) △ <u>1%</u> <u>2%</u>	0.2% (非洗眼) ※ <u>1%</u>
水酸化カリウム	5% (5分後洗眼)	1% (5分後洗眼, 24時間後洗眼) 0.5% (24時間後洗眼)	1%未満 (24時間後洗眼)
フェノール		5% (非洗眼及び30秒洗眼) △	

下線：OECD405 試験法ガイドラインに基づく試験(結膜嚢に試験物質を投与)

※：結膜嚢に投与

△：角膜に投与

無印：投与部位不明

表3-1 GHSにおける皮膚腐食性分類カテゴリー

カテゴリー	クライテリア
腐食性 (カテゴリー1)	最高4時間までのばく露の後、試験動物3匹中1匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち表皮及び表皮から真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合

表3-2 GHSにおける皮膚刺激性分類カテゴリー

カテゴリー	クライテリア
刺激性 (カテゴリー2) (すべての当局に適用される)	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及び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/痂皮または浮腫のスコア値が ≥ 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、過形成及び落屑を考慮する。 または 3) 動物間にかなりの応答の差があり、動物1匹で化学物質ばく露に関してきわめて決定的な陽性作用が見られるが、上述のクライテリアほどではないような例もある。
軽度の刺激性 (カテゴリー3) (いくつかの当局のみに適用される)	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及び72時間における評価で、又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/痂皮又は浮腫の平均スコア値が、 ≥ 1 、 $5 < 2$ 、 3 である。(上述の刺激性カテゴリーには分類されない場合)

表 4 OECD 試験ガイドライン 404 における皮膚刺激性の評価尺度

	反 応 の 程 度	評 点
紅斑と 痂皮形成	紅斑なし	0
	ごく軽度の紅斑(やっと認める程度)	1
	明らかな紅斑	2
	中程度から強い紅斑	3
	深紅色の強い紅斑から、紅斑の評価ができない痂皮形成まで	4
浮腫形成	浮腫なし	0
	ごく軽度の浮腫(やっと認める)程度)	1
	明らかな浮腫(周囲と明らかに区別可能)	2
	中程度の浮腫(1mm程盛り上がっている)	3
	強い浮腫(1mm以上盛り上がり、周囲にも広がる)	4

* ドレイズにより提案され、OECD 試験ガイドライン 404 に採用されている。

表 5-1 GHS における目に対する重篤な損傷分類カテゴリー

目刺激性カテゴリー 1 (目に対する非可逆的作用)
<p>目刺激性物質カテゴリー 1 (目に対する非可逆的作用) とは、下記の状況を生じる被験物質である。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 少なくとも 1 匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、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 および/または - 試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁≥ 3、および/または虹彩炎> 1.5で陽性応答が見られる。(ウサギを用いた Draize 試験)

表 5-2 GHS における目に対する刺激性分類カテゴリー

目刺激性カテゴリー 2 (目に対する可逆的作用)
<p>規制当局が、単一のカテゴリー 2 のみとするか、カテゴリー 2 A 及びカテゴリー 2 B に分けるか選択する。</p> <p>目刺激性物質カテゴリー 2 A (目に対する刺激作用) とは、下記の状況を生じる被験物質である。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、被験物質滴下後 24、48 及び 72 時間における評価の平均スコア計算値が <ul style="list-style-type: none"> 角膜混濁≥ 1、および/または 虹彩炎≥ 1、および/または 結膜発赤≥ 2 結膜浮腫≥ 2 で陽性応答が得られ、かつ - 通常 21 日間の観察期間内で完全に回復する。 <p>上記カテゴリー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である場合には、目刺激性は、「軽度の目刺激性」(カテゴリー 2 B) であると見なされる。</p> <p>(ウサギを用いた Draize 試験)</p>

表6 OECD 試験ガイドライン405における眼粘膜刺激性の評価尺度

部 位	反 応 の 程 度	評 点
(I) 角膜	混濁の程度（最も濃い領域を判定する）	
	透明、混濁なし	0
	散在性および慢性混濁、虹彩は明瞭に認める	1
	半透明で容易に識別可、虹彩はやや不明瞭	2
	乳濁、虹彩紋理認めず、瞳孔の大きさをやっとな認める	3
白濁、虹彩は認めない	4	
	最高点：4	
(II) 虹彩	正常	0
	正常以上のひだ、うっ血、腫脹、角膜周囲充血の1つ	1
	またはいくつかを認めるが、多少とも対光反応はある	
	対光反応なし、出血、著しい組織破壊の1つまたは	2
いくつかを認む		
	最高点：2	
(III) 結膜	眼瞼結膜および球結膜の発赤	
	血管は正常	0
	明らかに血管充血	1
	瀰漫性、深紅色で個々の血管は識別しにくい	2
	び慢性の牛肉様の赤色	3
	最高点：3	
(IV) 浮腫	結膜の浮腫	
	腫脹なし	0
	いく分腫脹（瞬膜を含む）	1
	明らかな腫脹、眼瞼が少し外反	2
	腫脹、眼瞼半分閉じる	3
	腫脹、眼瞼半分以上閉じる	4
	最高点：4	

別紙

1 皮膚刺激性データ

(1) 硫酸

硫酸の皮膚刺激性試験				
動物種、試験の種類	文献	プロトコール	投与量	結果
ウサギ、モルモット、人間	Nixonら (1975)	健康皮膚と擦り傷のある皮膚 FDA、FSHA、Federal register V37,1972	10%の硫酸 0.5ml	刺激性なし
ウサギ、人	Nixonら (1990)	標準皮膚刺激性試験と Hill Top Chambers Test ・ウサギの場合 CFR, DOT 1986 ・人の場合 Hill Top Chamber	標準試験においては 10%硫酸 0.5 又は 0.4ml Chamber においては 10%硫酸 0.2ml	刺激性なし

(2) 水酸化ナトリウム

水酸化ナトリウムの皮膚刺激性試験				
動物種、試験の種類	文献	プロトコール	投与量	結果
人	Griffithsら (1997)	・上外腕のパッチテスト (Webril pad 付きの 25mm Plain Hill Top Chamber 使用) ・暴露 1時間 ・観察 除去後 24,48,72 時間	0.5%の水酸化ナトリウム 0.2ml	被験者の 55% において刺激性あり
人	Yorkら (1996)	・上外腕のパッチテスト ・暴露 15,30,60 分 ・観察 除去後 24,48,72 時間	0.5%の水酸化ナトリウム 0.2ml	60 分暴露において、被験者の 61%において刺激性あり
人	Yorkら (1995)	・損傷のない皮膚パッチテスト (Finn and Van der Bend chamber 使用) ・暴露 4時間 ・観察 除去後 0,1,24,48,72 時間	1.0%の水酸化ナトリウム ・Finn chamber の場合 0.04ml ・Van der Bend chamber の場合 0.03ml	Finn chamber の場合 被験者 5/14 において刺激性あり Van der Bend chamber の場合 被験者 7/14 において刺激性あり
人	Dykesら	・背中と前腕のパッチテスト (Finn chamber 使用)	0.5%と 1.0%の水酸化ナトリウム 70 μ l	刺激性あり 暴露時間の増加に伴い紅斑が増

	(1995)	<ul style="list-style-type: none"> ・暴露 3,15,60 分 ・観察 除去後 1,24,48 時間 		加
人、	Seidenariら (1995)	<ul style="list-style-type: none"> ・前腕の手のひら側のパッチテスト (Finn chamber 使用) ・暴露 24 時間 ・観察 除去後 0.5,48,72 時間 	4%の水酸化ナトリウム 40 μ l	通常の反応の人 (25/33) と過敏な反応がでる人 (9/34) に分かれた。過敏な反応の人の中には紅斑と浮腫 (激しい腐食とかさぶたを伴う) がでた人もいた。
乳離れしたてのヨークシャー豚 (Yorkshire weanling pig)	Srikrishnaら (1991)	<ul style="list-style-type: none"> ・下腹部の 5cm² の領域 ・暴露 30min 	8%,16%,24%の水酸化ナトリウム 200 μ l	15 分以内に水ふくれができ、8%と 16%ではすべての表皮層に著しい壊死 24%では、皮下組織層までの著しい壊死を伴う多数の著しい水ぶくれ
in vitro 試験 (乳離れしたてのヨークシャー豚 (Yorkshire weanling pig) の皮膚片使用)	Srikrishnaら (1991)	<ul style="list-style-type: none"> ・5cm² の領域 ・暴露 8 時間 	16%、24%の水酸化ナトリウム 200 μ l	両濃度においてすべての表皮細胞層と真皮の著しい壊死時に、この病変は皮下組織層まで及んだ

(3) 水酸化カリウム

水酸化カリウムの皮膚刺激性試験				
動物種、試験の種類	文献	プロトコール	投与量	結果
ウサギ	Nixonら (1990)	<ul style="list-style-type: none"> ・伝統的なガーゼを使用するドレイズ法 ・暴露 4 時間 ・観察 30min,24,48,72 時間 	5%、10%の水酸化カリウム 0.5ml	<ul style="list-style-type: none"> ・5% PDII 指数 4.8 (中程度の刺激性) ・10% 著しい刺激性
ウサギ	Nixonら (1990)	<ul style="list-style-type: none"> ・19mm の Hill Top Chamber ・暴露 1 及び 4 時間 ・観察 除去後 30min,24,48,72 時間 	5%、10%の水酸化カリウム 0.2ml	全ての濃度、暴露時間について著しい刺激性
ウサギ	Johnsonら (1975)	<ul style="list-style-type: none"> ・ガーゼによるドレイズ試験 ・暴露 24 時間 ・観察 除去後 	5%の水酸化カリウム 0.1ml	<ul style="list-style-type: none"> ・無傷の皮膚で中程度の刺激性 ・擦り傷のある

		24,48 時間		皮膚で高度な刺激性
ウサギ、モルモット	Nixon ら (1975)	<ul style="list-style-type: none"> ・ドレイズ試験 ・暴露 4 時間 ・観察 除去後 4,24,48 時間 	10%の水酸化カリウム 0.5ml	腐食性あり <ul style="list-style-type: none"> ・ウサギの場合 無傷の皮膚 平均スコア 6.9 以上 擦り傷のある皮膚 平均スコア 7.0 以上 PII 6.9 以上 ・モルモットの場合 無傷の皮膚 平均スコア 7.6 以上 擦り傷のある皮膚 平均スコア 7.6 以上 PII 7.6 以上
ウサギ	Vernot ら (1977)	<ul style="list-style-type: none"> ・ガーゼによるドレイズ試験 ・暴露 4 時間 	1%、2%の水酸化カリウム 0.5ml	1%腐食性はない。 2%腐食性あり 腐食性の判断基準：少なくとも6匹中2匹において目に見える皮膚の破壊が認められる。
ウサギ 詳細は別添 1	Mallinkrodt (ECETOC Technical Report No. 66)	OECD ガイドライン 404 <ul style="list-style-type: none"> ・暴露 4 時間 ・観察 除去後 4.5 時間及び 1,2,3 日 	5%、10%の水酸化カリウム 0.5ml	<ul style="list-style-type: none"> ・5%の場合 PII 指数 5.22 (中程度刺激物) ・10%の場合 著しい刺激性のために PII 指数は計算不可能

*一時刺激性インデックス (PII)

$$= \{ \Sigma \text{紅班}(24/48/72\text{hrs}) + \Sigma \text{浮腫}(24/48/72\text{hrs}) \} / (3 \times \text{動物数})$$

(ただし、PII は、上記と同様に計算されない場合がある。)

0 ≤ PII ≤ 2 弱い刺激物

3 ≤ PII ≤ 5 中程度刺激物

6 ≤ PII ≤ 8 強い刺激物

2 眼刺激性データ

(1) 硫酸

硫酸の眼刺激性試験				
動物種、試験の種類	文献	プロトコール	投与量	結果
ウサギ	Jacobs ら (1992)	OECD 405	10%の硫酸 0.1ml	刺激性なし
ウサギ	Jacobs ら (1989)	Directive 79/831/EEC Annex V, partB	10%の硫酸 0.1ml	刺激性なし
ウサギ	Griffith ら (1980)	U.S. F.H.S.A (CFR,1979)及び N.A.S. 1138 Committee(1977)	10%の硫酸 0.01ml 0.05ml 0.1ml	0.01ml かすかに刺激性 0.05ml 激しい刺激性 0.1ml 激しい刺激性
ウサギ 洗浄と非洗浄眼 詳細は別添2	Murphy ら (1982)	US. F.H.S.A Fed. Reg. Vol. 38 (187) PartII 及び 16 CFR 1500.42 (1973) 及び ドレイズ法(1944)	10%の硫酸 0.1ml 又は 5%の硫酸 0.1ml	10% 激しい刺激性 5% 中程度の刺激性

(2) 水酸化ナトリウム

水酸化ナトリウムの眼刺激性試験				
動物種、試験の種類	文献	プロトコール	投与量	結果
ウサギ	Morgan ら (1987)	・左眼の下部の結膜囊に投与 ・観察 投与後1,2,3,4,7日及び21日後まで3-4日毎	0.004,0.04,0.2,0.4, 1.2%の水酸化ナトリウム 0.1ml	EPAクライテリアによると 0.004-0.2:刺激性なし 0.4%:中程度の刺激性 1.2%:腐食性
ウサギ 詳細は別添2	Murphy ら (1982)	・投与 30秒後洗浄群と非洗浄群 ・観察 投与後1時間,1,2,3,7日	0.1,0.3,1.0,3.0%の水酸化ナトリウム 0.1ml	0.1,0.3%:結膜炎及び虹彩炎なし 1.0,3.0%:結膜炎、虹彩炎(7日間継続)
ウサギ	Jacobs ら (1992)	・下部の結膜囊に投与 ・OECDガイドライン405	1,2%の水酸化ナトリウム 0.1ml	ECクライテリアによると 1%:刺激性なし 2%:刺激性あり (中程度の角膜障害平均スコア2.0、96時間までに角膜障害は

				本質的に変化はなかったが、範囲は減少した。著しい結膜の刺激も4から96時間の間に観察された)
ウサギ 詳細は別添3	Fisher (ECETOC Technical Report No. 48 (2))	・ OECD ガイドライン 405	1.0%及び 10.0%水酸化ナトリウム 0.1ml	1%の場合 MMAS : 25.8 (刺激物) 10%の場合 MMAS : 108 (強度刺激物)

(3) 水酸化カリウム

水酸化カリウムの眼刺激性試験				
動物種、試験の種類	文献	プロトコール	投与量	結果
ウサギ	Johnson ら (1975)	・ 投与後5分又は24時間後に300mlの蒸留水で洗眼 ・ 観察 投与後1,2,4,8,72時間、及び7, 14, 21日後 ・ 評価：修正ドレイズ法による点数化	0.1,0.5,1.0,5.0%の水酸化カリウム 0.1ml	5%・5分：腐食性 1%・5分：刺激性 1%/24時間：刺激性 0.5%/24時間：刺激性の有無の境界 0.1%/24時間：陰性

別添1 Mallinkrodt の報告

1 10%水酸化カリウムのデータ

動物1	4.5時間
紅斑	壊死、塗布面以外にも拡大
浮腫	激しく評価不能

動物2	4.5時間
紅斑	壊死、塗布面以外にも拡大
浮腫	激しく評価不能

動物3	4.5時間
紅斑	壊死、塗布面以外にも拡大
浮腫	激しく評価不能

2 5%水酸化カリウムのデータ

動物1	4.5時間	1日	2日	3日
紅斑	2	3	3	3
浮腫	1	2	2	2

動物2	4.5時間	1日	2日	3日
紅斑	2	3	3	3
浮腫	1	2	2	2

*すべての時間において塗布面外に拡大

動物3	4.5時間	1日	2日	3日
紅斑	3	3	4	4
浮腫	2	2	2	2

*すべての時間において塗布面外に拡大

2 10. 0%水酸化ナトリウムのデータ

Animal No.1		判 定 時 間 (日 数)											
		1h	4h	1	2	3	4	7	9	10	12	14	21
角膜	混濁 A	-	-	4	4	4	-	4	-	4	-	4	4
	混濁面積 B	-	-	4	4	4	-	4	-	4	-	4	4
	(A × B) × 5	-	-	80	80	80	-	80	-	80	-	80	80
虹彩	C	-	-	2a	2a	2a	-	2a	-	2a	-	2a	2a
	C × 5	-	-	10	10	10	-	10	-	10	-	10	10
結膜	発赤 D	-	-	3b	3b	3b	-	3	-	3	-	3	3
	浮腫 E	-	-	3	3	3	-	3	-	3	-	3	3
	分泌物 F	-	-	3c	3c	3c	-	3	-	3	-	3	3
	(D+E+F) × 2	-	-	18	18	18	-	18	-	18	-	18	18
合 計		-	-	108	108	108	-	108	-	108	-	108	108

MMAS (Modified Maximum Average Score) : 1 0 8

- * a 虹彩に対する評価の最大
b まぶたの火傷
c 血紅色の分泌物

別添2 Murphy らの報告

ドレイズスコアの平均値

	角膜混濁					虹彩炎				
	1 時間	1 日	2 日	3 日	7 日	1 時間	1 日	2 日	3 日	7 日
非洗眼										
10%硫酸	1.0	3.3	3.3	3.2	3.2	0.8	2.0	2.0	2.0	1.8
5%硫酸	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.3	0.7	0.8	0.1	0.0
5%フェノール	0.0	0.1	0.2	0.3	0.3	1.7	1.3	0.7	0.7	0.0
3%水酸化ナトリウム	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
1%水酸化ナトリウム	0	1.0	1.0	0.8	0.2	1.0	1.5	0.8	0.3	0.0
洗眼										
10%硫酸	1.2	2.2	3.2	3.2	3.0	0.2	2.0	2.0	1.8	0.5
5%硫酸	0.4	0.2	0.0	0.0	0.0	1.0	0.8	0.6	0.0	0.0
5%フェノール	0.2	0.2	0.5	0.7	0.0	1.8	1.0	1.8	1.0	0.0
3%水酸化ナトリウム	3.5	4.0	3.8	3.8	3.3	2.0	2.0	1.8	1.6	1.5
1%水酸化ナトリウム	0.8	0.8	1.2	0.6	0.0	0.4	2.0	1.5	0.8	0.2

別添3 Fisher の報告

1 1. 0%水酸化ナトリウムのデータ

Animal No.1		判 定 時 間 (日 数)											
		1h	4h	1	2	3	4	7	9	10	12	14	21
角膜	混濁 A	-	-	1	0	0	-	0	-	-	-	-	-
	混濁面積 B	-	-	1	0	0	-	0	-	-	-	-	-
	(A × B) × 5	-	-	5	0	0	-	0	-	-	-	-	-
虹彩	C	-	-	0	1	0	-	0	-	-	-	-	-
	C × 5	-	-	0	5	0	-	0	-	-	-	-	-
結膜	発赤 D	-	-	2	2	2	-	0	-	-	-	-	-
	浮腫 E	-	-	3	3	1	-	0	-	-	-	-	-
	分泌物 F	-	-	1	1	1	-	0	-	-	-	-	-
	(D+E+F) × 2	-	-	12a	12	8	-	0	-	-	-	-	-
合 計		-	-	17	17	8	-	0	-	-	-	-	-

Animal No.2		判 定 時 間 (日 数)											
		1h	4h	1	2	3	4	7	9	10	12	14	21
角膜	混濁 A	-	-	2	2	2	-	0	-	-	-	-	-
	混濁面積 B	-	-	2	2	1	-	0	-	-	-	-	-
	(A × B) × 5	-	-	20	20	10	-	0	-	-	-	-	-
虹彩	C	-	-	0	0	0	-	0	-	-	-	-	-
	C × 5	-	-	0	0	0	-	0	-	-	-	-	-
結膜	発赤 D	-	-	2	2	1	-	0	-	-	-	-	-
	浮腫 E	-	-	3	3	2	-	0	-	-	-	-	-
	分泌物 F	-	-	3	3	2	-	0	-	-	-	-	-
	(D+E+F) × 2	-	-	16a	16	10	-	0	-	-	-	-	-
合 計		-	-	36	36	20	-	0	-	-	-	-	-

Animal No.3		判 定 時 間 (日 数)											
		1h	4h	1	2	3	4	7	9	10	12	14	21
角膜	混濁 A	-	-	1	0	0	-	0	-	-	-	-	-
	混濁面積 B	-	-	1	0	0	-	0	-	-	-	-	-
	(A × B) × 5	-	-	5	0	0	-	0	-	-	-	-	-
虹彩	C	-	-	0	0	0	-	0	-	-	-	-	-
	C × 5	-	-	0	0	0	-	0	-	-	-	-	-
結膜	発赤 D	-	-	2	2	2	-	0	-	-	-	-	-
	浮腫 E	-	-	2	2	1	-	0	-	-	-	-	-
	分泌物 F	-	-	2	3	1	-	0	-	-	-	-	-
	(D+E+F) × 2	-	-	12a	14	8	-	0	-	-	-	-	-
合 計		-	-	17	14	8	-	0	-	-	-	-	-

Animal No.4		判 定 時 間 (日 数)											
		1h	4h	1	2	3	4	7	9	10	12	14	21
角膜	混濁 A	-	-	2	1	0	-	0	-	0	-	-	-
	混濁面積 B	-	-	1	1	0	-	0	-	0	-	-	-
	(A × B) × 5	-	-	10	5	0	-	0	-	0	-	-	-
虹彩	C	-	-	1	1	0	-	0	-	0	-	-	-
	C × 5	-	-	5	5	0	-	0	-	0	-	-	-
結膜	発赤 D	-	-	3	3	2	-	1	-	0	-	-	-
	浮腫 E	-	-	3	3	2	-	1	-	0	-	-	-
	分泌物 F	-	-	3a	2	1	-	1	-	0	-	-	-
	(D+E+F) × 2	-	-	18	16	10	-	6	-	0	-	-	-
合 計		-	-	33	26	10	-	6	-	0	-	-	-

MMAS : (17 + 36 + 17 + 33) / 4 = 25.8

* a 血紅色の分泌物

眼粘膜刺激性の評価尺度（ドレイズ）

部 位	反 応 の 程 度	評 点
(I) 角膜	(A) 混濁の程度（最も濃い領域を判定する）	
	透明、混濁なし	0
	散在性および慢性混濁、虹彩は明瞭に認める	1
	半透明で容易に識別可、虹彩はやや不明瞭	2
	乳濁、虹彩紋理認めず、瞳孔の大きさをやっとな認める	3
	白濁、虹彩は認めない	4
	(B) 該当する角膜混濁部の面積	
	0～1／4	1
	1／4～1／2	2
	1／2～3／4	3
3／4～4／4	4	
	評点 (A × B) × 5 最高点 80	
(II) 虹彩	(A) 正常	
	正常以上のひだ、うっ血、腫脹、角膜周囲充血の1つ	1
	またはいくつかを認めるが、多少とも対光反応はある	
	対光反応なし、出血、著しい組織破壊の1つまたは	2
	いくつかを認む	
	評点 C × 5 最高点 10	
(III) 結膜	(A) 眼瞼結膜および球結膜の発赤	
	血管は正常	0
	明らかに血管充血	1
	瀰漫性、深紅色で個々の血管は識別しにくい	2
	び慢性の牛肉様の赤色	3
	(B) 結膜の浮腫	
	腫脹なし	0
	いく分腫脹（瞬膜を含む）	1
	明らかな腫脹、眼瞼が少し外反	2
	腫脹、眼瞼半分閉じる	3
	腫脹、眼瞼半分以上閉じる	4
	(C) 分泌物	
	認めず	0
少し認める	1	
分泌物で眼瞼とそのすぐ近くの毛を濡らす	2	
分泌物で眼瞼と周囲の毛のかなりの部分を濡らす	3	
	評点 (D × E × F) × 2 最高点 20	
MMA Sの最高点数 = 80 + 10 + 20 = 110		

修正最高平均指数 (MMAS) =

$$\text{角膜の } A \times B \times 5 + \text{虹彩の } A \times 5 + \text{結膜の } (A \times B \times C) \times 2$$

$0 \leq \text{MMAS} \leq 5$ 無刺激物; $5 < \text{MMAS} \leq 15$ 軽度刺激物
 $15 < \text{MMAS} \leq 30$ 刺激物; $30 < \text{MMAS} \leq 60$ 中等度刺激物
 $60 < \text{MMAS} \leq 80$ 中から強度刺激物; $80 < \text{MMAS} \leq 110$ 強度刺激物

化学品の分類および表示に関する世界調和システム（GHS）

化学品の危険有害性に関して世界共通の分類と表示を行い、正確な情報伝達を実現し、人の健康を確保し、環境を保護することを目的として作成され、平成15年7月に国連において勧告されたシステムである。APEC加盟国では2006年までの導入が目標とされている。

【GHSにおける表示：ラベル表示とSDS】

ラベル表示について

GHSに基づいて化学品の有害性を分類し、世界共通のそれぞれの有害性の程度を表すシンボルや取扱いに係る注意書きを記載したラベルを化学品に貼付する。

GHSに基づく有害性のシンボルの例



急性毒性

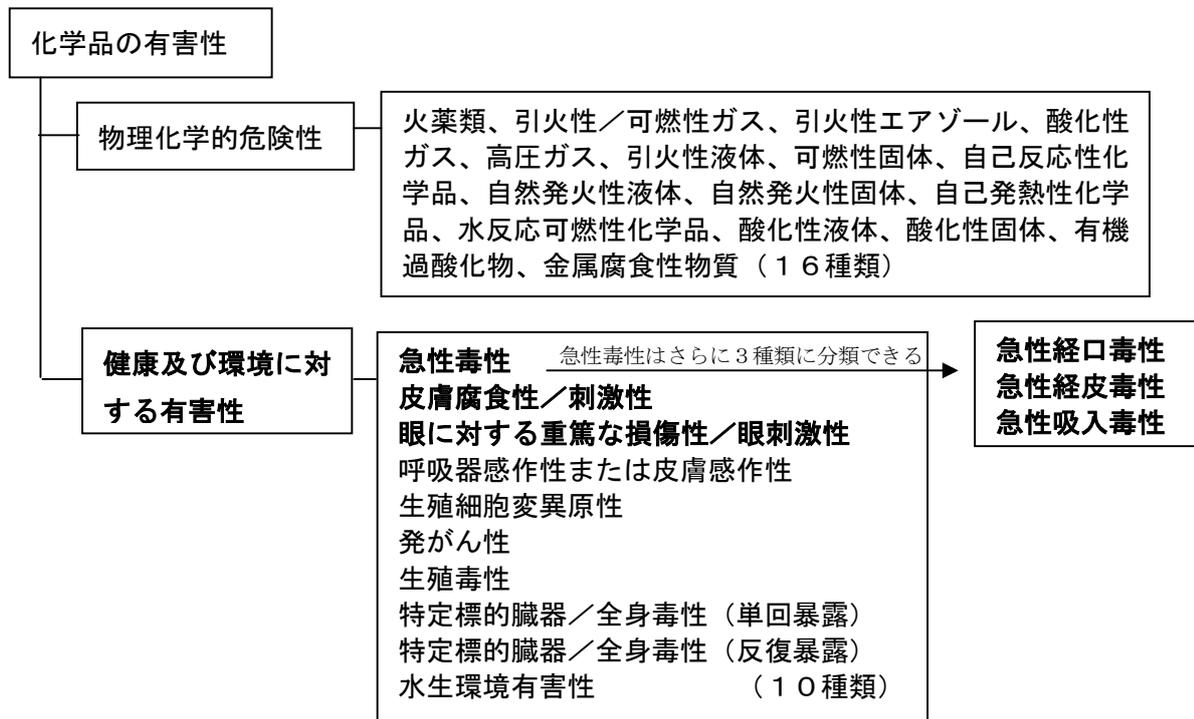


腐食性

SDSについて

GHSに基づく世界共通の様式に従ったSDS（安全性データシート）を作成し、使用者に交付する。

【GHSにおける危険有害性の分類】



※ 有害性の分類については、今後国連内の専門家委員会の議論により追加されることがある。