OECD/OCDE

2002/04/24

試験ガイドライン No.404

急性皮膚刺激性／腐食性

ご利用に関する注意事項

本文書および本文書に掲載している翻訳は OECD による公式文書**ではありません**。本文書における翻訳と原文の間に用語ないし表現等の齟齬がある場合、**原文のみが有効とみなされます**。内容について疑義が生じた場合、もしくは研究に公的な認証を必要とする場合は、原文に準拠してください。
本翻訳を使用したことに起因する如何なる損害について、当所は一切責任を負いません。
This document and translation are NOT official work by OECD. In the event of any discrepancy between the original work and the translation, **only the text of the original work should be considered valid**. Refer to the original document when there is any doubt about the translation, or legal or official verification is needed for your study. NIHS takes no responsibility even if you get any damage by using this translation.

Original work:

OECD (2002), Test No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/topics/policy-sub-issues/testing-of-chemicals/previous-test-guidelines/section-4/replaced-test-guidelines/replaced-test-guideline-404-2002.pdf.

©OECD (2002)

You are free to use this material subject to the terms and conditions available at http://www.oecd.org/termsandconditions/

経済協力開発機構 （OECD）の化学物質の 試験に関するガイドライン Section 4 Health effects
邦訳: 国立医薬品食品衛生研究所(NIHS) 安全性予測評価部

2002 年 4 月 24 日採択

経済協力開発機構（OECD）の化学物質の試験に関するガイドライン

急性皮膚刺激性／腐食性

はじめに

1. 経済協力開発機構（OECD）の化学物質の試験に関するガイドラインは、利用可能で最高の科学を反映するように定期的に点検される。本ガイドラインの点検においては、動物福祉の問題に関する可能な改善や実験動物での不必要な試験を回避するために被験物質に関するすべての既存情報の評価について、特別の注意が払われた。ガイドライン 404（1981 年採択および 1992 年第一回改訂）のこの更新版は、物質の腐食性／刺激性について記載された *in vivo* 試験を行う前に、既存の関連データに関して証拠の重み分析を実施するという勧告を含む。利用可能なデータが不十分である場合は、データは連続的試験の適用によって整備してもよい(1)。試験戦略は有用性を評価され容認された *in vitro* 試験の実施を含み、本ガイドラインの補遺として提供される。加えて、必要に応じて、初回 *in vivo* 試験における動物への 3 つの試験パッチの、同時ではなく連続的な使用が本ガイドラインで勧告される。

2. 皮膚刺激性および腐食性の定義を、本ガイドラインの補遺に示す。

ガイドラインの目的

3. 健全な科学および動物福祉の両方の利益のために、証拠の重み分析において物質の潜在的皮膚腐食性／刺激性に関するすべての利用可能なデータが評価されるまで、*in vivo* 試験は実施されるべきでない。そのようなデータは、ヒトまたは実験動物における既存の研究からの証拠、構造的に関連する一つ以上の物質またはそのような物質の混合物の腐食性／刺激性の証拠、物質の強い酸性またはアルカリ性を示すデータ(2)(3)、および有用性を評価され容認された *in vitro* または *ex vivo* 試験からの結果(4)(5)(6)を含む。この分析は、物質の皮膚腐食性／刺激性に関して、これらの二つの評価項目に関する別の試験からの十分な証拠が既に存在する物質について、*in vivo* 試験の必要性を減少させるべきである。

4. 望ましい連続的試験戦略は、腐食性／刺激性に関する有用性を評価され容認された *in vitro* または *ex vivo* 試験の実施を含め、本ガイドラインの補遺として含められる。当該戦略は OECD ワークショップ(7)にて開発され、その参加者により全会一致で勧告され、化学品の分類および表示に関する世界調和システム（GHS）(8)において推奨試験戦略として採用されている。*in vivo* 試験を行う前に、この試験戦略に従うよう勧告されている。新規物質については、それは物質の腐食性／刺激性について科学的に健全なデータを生み出すために推奨される段階的試験手法である。皮膚腐食性／刺激性についてデータが不十分である既存物質については、欠けたデータギャップを埋めるために当該戦略を使用すべきである。試験戦略または手順からの大きな逸脱、ならびに段階的試験手法を用いないという決定には根拠を示すべきである。

5. 腐食性または刺激性の決定が証拠の重み分析を用いて実施され得ない場合は、連続的試験戦略と共に、*in vivo* 試験を考慮すべきである（補遺を参照）。

***in vivo* 試験の概要**

6. 試験すべき物質を単回用量で実験動物の皮膚に塗布する。被験動物の未処理の皮膚部分が対照となる。刺激性／腐食性の程度を規定の間隔で読み取り、採点し、さらに作用の完全な評価を提供するために記載する。試験期間は、観察された作用の可逆性または不可逆性を評価するのに十分な長さとすべきである。

7. 試験のいずれかの段階で重度の障害または苦痛の継続的徴候を示す動物は、人道的に屠殺し、物質は相応に評価する。瀕死または重度の苦痛を受けている動物を屠殺する決定を行うための判定基準は、別途ガイドライン文書の主題である(9)。

***in vivo* 試験の準備**

動物種の選択

8. アルビノウサギが望ましい実験動物であり、健康な若齢成熟ウサギを使用する。別の種を使用するためには、理由を提示する。

動物の準備

9. 試験の約 24 時間前に、動物の胴体背部をごく短く毛刈りして被毛を除去する。皮膚の擦過を回避するよう注意し、健康で無傷の皮膚を持つ動物のみを使用する。

10. 一部の系統のウサギは、一年の特定時期に顕著となる被毛の密な部分を持つ。そのような被毛の密な発生範囲は、試験部位として使用しない。

飼育および給餌条件

11. 動物は個別に飼育する。動物飼育室の温度は、ウサギでは 20°C ± 3°C とする。相対湿度は目標値を 50%～60%とし、30%以上、70%を超えないこと（飼育室清掃時を除く）が望ましい。照明は人工照明で 12 時間明期、12 時間暗期とする。飼料は、通常の実験動物用飼料を用いてよい。飲水は自由に摂取させる。

試験手順

被験物質の塗布

12. 被験物質を皮膚の小区画（約 6 cm^2）に塗布し、ガーゼパッチで被覆し、非刺激性テープで固定する。直接塗布が不可能な場合は（たとえば、液体またはある種のペースト）、まず被験物質をガーゼパッチに塗布、次いでそれを皮膚に付ける。パッチは暴露期間にわたって、適切な半密閉性の包帯材により皮膚に緩く接触させて保持する。被験物質をパッチに付ける場合は、皮膚上で物質の良好な接触と均一な分布がある方法でパッチを皮膚に付着させる。動物がパッチに触れたり被験物質の誤飲、または吸入を防ぐこと。

13. 液体被験物質は、通常は非希釈で使用する。固体（必要と考えられる場合は、微粉砕してもよい）で試験する場合は、被験物質を良好な皮膚接触を確実にするのに十分な最小量の水（または必要に応じて別の適当な媒体）で湿らせる。水以外の媒体を使用する場合は、被験物質による皮膚刺激に対する媒体の潜在的な影響があれば最小とすべきである。

14. 暴露期間は通常は 4 時間とし、その終了時に残存する被験物質を実行可能な場合は既存の反応または表皮の完全性を変化させることなく、水または適切な溶媒を用いて除去する。

用量

15. 液体 0.5 mL または固体かペースト 0.5 g の用量を、被験部位に塗布する。

初回試験（動物 1 例を用いる *in vivo* 皮膚刺激性／腐食性試験）

16. 特に物質が潜在的腐食性を有すると疑われる場合は、*in vivo* 試験はまず動物 1 例を用いて実施することが強く推奨される。これは連続的試験戦略に準拠する（補遺）。

17. 証拠の重み分析に基づいて物質が腐食性であると判断される場合は、その後の動物実験は不要である。腐食性であることが疑われる大部分の物質については、その後の *in vivo* 試験は通常、不要である。しかし、証拠が不十分であるために追加データが正当化されると思われる場合は、下記の手法を用いて限定的な動物実験を実施してもよい。最大 3 つの試験パッチを、連続して動物に塗布する。第 1 のパッチは、3 分後に除去する。重度の皮膚反応が観察されない場合は、第 2 のパッチを別の部位に塗布し、1 時間後に除去する。この段階の観察で暴露が 4 時間まで人道的見地から延長可能と考えられる場合は、第 3 のパッチを塗布し、4 時間後に除去し、反応を等級づける。

18. 3 つの連続した暴露のいずれかの後に腐食作用が観察される場合は、試験を直ちに終了する。最後のパッチを除去後に腐食作用が観察されない場合で、腐食が 14 日より早期の時点で生じなければ、動物を 14 日間観察する。

19. 被験物質が腐食を生じないと予測されるが刺激性である可能性の場合は、動物 1 例にパッチ 1 つを 4 時間塗布する。

確認試験（追加動物を用いる *in vivo* 皮膚刺激性試験）

20. 初回試験で腐食作用が観察されない場合は、最大 2 例の追加動物で、それぞれ 1 パッチを用いて暴露期間 4 時間で刺激反応の有無を確認する。初回試験で刺激作用が観察される場合は、確認試験を連続的な方法か、2 例の追加動物を同時に暴露することによって実施することができる。初回試験が実施されない例外的な場合には、2 または 3 例の動物を 1 パッチで処理することができ、パッチを 4 時間後に除去する。動物 2 例を使用する場合には、両方が同一の反応を示すならば以降の試験は不要である。そうでなければ、3 例目の動物もまた試験する。あいまいな反応は、追加動物を用いて評価する必要が生じる場合がある。

観察期間

21. 観察期間の長さは、観察された作用の可逆性を完全に評価するのに十分なものとすべきである。しかし、動物が重度の苦痛または障害の継続的徴候を示す場合は、その時点で実験を終了する。作用の可逆性を決定するために、パッチ除去後に動物を最大 14 日間観察する。可逆性が 14 日以前に見られた場合は、実験をその時点で終了する。

臨床観察および皮膚反応の類別

22. すべての動物を紅斑および浮腫の徴候について調べ、反応をパッチ除去後 60 分、次いで 24、48、72 時間で採点する。1 例での初回試験については、試験部位はパッチを除去した直後にも調べる。皮膚反応は下記に示す表の等級に従って類別し、記録する。72 時間で刺激または腐食とは同定できない皮膚への損傷があれば、その作用の可逆性を決定するために観察は 14 日目まで必要かもしれない。刺激性の観察に加えて、たとえば皮膚の脱脂といったすべての局所毒性作用および何らかの全身性有害作用（たとえば、毒性の臨床徴候および体重に対する作用）を詳細に記載し、記録する。あいまいな反応を解明するためには、病理組織学的検査を考慮する。

23. 皮膚反応の等級は、必然的に主観的となる。皮膚反応の類別における調和を促進し、試験施設および関係者が観察を実施・解釈するのを助けるために、使用する採点システム（下記の表を参照）について観察を行う人員を適切に訓練する必要がある。皮膚刺激およびその他の病変を類別するための図解手引きが有用かもしれない(10)。

データおよび報告

24. 試験結果は、最終試験報告書において表に要約し、段落 27 に列記するすべての項目を含む。

結果の評価

25. 皮膚刺激スコアは病変の性質および重症度、ならびにその可逆性または可逆性の欠如に関して評価する。被験物質の別の作用も評価されるため、個別のスコアは物質の刺激性についての絶対的な基準を表さない。その代わり個別スコアは参照値と見なし、試験からのすべての他の観察と組み合わせて評価する必要がある。

26. 皮膚病変の可逆性は、刺激反応の評価において考慮されるべきである。脱毛（限定範囲）、角質増殖、肥厚化、落屑といった反応が 14 日間の観察期間の終了まで持続する場合は、被験物質は刺激性物質と考えなくてはならない。

試験報告書

27. 試験報告書には、以下の情報を含まなければならない。

in vivo 試験の妥当性：連続的試験戦略からの結果を含む、既存の試験データの証拠の重み分析

- 先行試験から利用可能な関連データの記載
- 試験戦略の各段階で得られたデータ
- 手順の詳細、被験物質／参照物質を用いて得られた結果を含む、実施した *in vivo* 試験の記載
- *in vivo* 試験を実施するための証拠の重み分析

被験物質
- 特定データ（たとえば、CAS 番号、供給元、純度、既知不純物、ロット番号）
- 物理的性質および物理化学的特性（たとえば、pH、揮発性、溶解性、安定性）
- 混合物の場合は、組成および成分の相対割合

溶媒
- 特定、濃度（必要に応じて）、使用容量
- 選択の妥当性

供試動物
- 使用した動物種／系統、アルビノウサギ以外の動物を使用する妥当性
- 性別ごとの動物数
- 試験開始時および終了時の個体ごとの体重
- 試験開始時の年齢
- 供給元、飼育条件、飼料など

試験条件
- パッチ部位の調整方法
- 使用したパッチ材料およびパッチ方法の詳細
- 被験物質調製、塗布、および除去の詳細

結果
- 測定全時点における各個体についての刺激性／腐食性応答スコアの表
- 観察されたすべての病変の記載
- 観察された刺激または腐食の性質および程度の記載、およびすべての病理組織学的知見
- 皮膚刺激または腐食に加えて、他の有害局所（たとえば、皮膚の脱脂）および全身作用の記載

結果の考察

参考文献

(1) Barratt, M.D., Castell, J.V., Chamberlain, M., Combes, R.D., Dearden, J.C., Fentem, J.H., Gerner, I., Giuliani, A., Gray, T.J.B., Livingston, D.J., Provan, W.M., Rutten, F.A.J.J.L., Verhaar, H.J.M., Zbinden, P. (1995). The Integrated Use of Alternative Approaches for Predicting Toxic Hazard. ECVAM Workshop Report 8. ATLA 23, 410 - 429.

(2) Young, J.R., How, M.J., Walker, A.P., Worth W.M.H. (1988). Classification as Corrosive or Irritant to Skin of Preparations Containing Acidic or Alkaline Substance Without Testing on Animals. Toxicol. *In Vitro*, 2, 19 - 26.

(3) Worth, A.P., Fentem, J.H., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Esdail, D.J., Liebsch, M. (1998). Evaluation of the proposed OECD Testing Strategy for skin corrosion. ATLA 26, 709-720.

(4) ECETOC (1990). Monograph No. 15, "Skin Irritation", European Chemical Industry, Ecology and Toxicology Centre, Brussels.

(5) Fentem, J.H., Archer, G.E.B., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Edsail, D.J., Holzhutter, H.G. and Liebsch, M. (1998). The ECVAM international validation study on in vitro tests for skin corrosivity. 2. Results and evaluation by the Management Team. Toxicology in Vitro 12, pp.483 – 524.

(6) EU (2000). Official Journal of The European Communities L136/91 of 8 June 2000, Method B.40 Skin Corrosion.

(7) OECD (1996). OECD Test Guidelines Programme: Final Report of the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Held in Solna, Sweden, 22 - 24 January 1996 (http://www1.oecd.org/ehs/test/background.htm).

(8) OECD (1998). Harmonized Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances, as endorsed by the 28th Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, November 1998 (http://www1.oecd.org/ehs/Class/HCL6.htm).

(9) OECD (2000). Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation. OECD Environmental Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 19 (http://www1.oecd.org/ehs/test/monos.htm).

(10) EPA (1990). Atlas of Dermal Lesions, *(20T-2004).* United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticides and Toxic Substances, Washington, DC, August 1990. [Available from OECD Secretariat upon request].

表：皮膚反応の類別

紅斑および痂皮形成

紅斑なし……0
ごく軽度の紅斑（かろうじて識別できる）……1
明瞭な紅斑……2
中等度から高度の紅斑……3
高度の紅斑（肉赤色）から紅斑の類別を妨げる痂皮形成……4

最大値：4

浮腫形成

浮腫なし……0
ごく軽度の浮腫（かろうじて識別できる）……1
軽度の浮腫（領域の端が明瞭な隆起で定義される）……2
中等度の浮腫（約1 mm隆起）……3
高度の浮腫（1 mmを上回り、暴露範囲を越えて隆起）……4

最大値：4

あいまいな反応を解明するためには、病理組織学的検査が実施される可能性がある。

補遺

定義

1. 皮膚刺激とは、最大4時間にわたる被験物質の塗布後の皮膚の可逆的障害の生成である。

2. 皮膚腐食とは、最大4時間にわたる被験物質の塗布後の皮膚の非可逆的障害、すなわち表皮から真皮に至る目視可能な壊死の発生である。腐食性反応は、潰瘍、出血、血性痂皮、および14日目の観察終了時までに、皮膚の漂白のための脱色、完全な脱毛部位、および瘢痕に代表される。不確かな病変を評価するためには、病理組織学的検査を考慮する。

試験ガイドライン 404 への補遺

皮膚刺激性および腐食性のための連続的試験戦略

全般的考察

1. 健全な科学および動物福祉の両方の利益のために、動物の不必要な使用を避けること、および動物に重度の反応を生じる可能性が高い試験を最小化することが重要である。*in vivo*試験を考慮する前に、物質の潜在的皮膚腐食性／刺激性に関するすべての情報を評価すべきである。実験動物で試験を実施する必要がなく、皮膚腐食または刺激潜在性に関して被験物質を分類するために十分な証拠が既に存在する可能性がある。したがって、証拠の重み分析および連続的試験戦略を用いて、特に物質が重度の反応を生じる可能性が高い場合、*in vivo*試験の必要性を最小化する。

2. 物質の皮膚刺激性および腐食性に関する既存の情報を評価する場合、そのような潜在性を特徴づけるのを助けるために *in vivo* 皮膚試験以外の追加試験を実施すべきかどうかを決定するため、証拠の重み分析を使用することが推奨される。さらに試験が必要である場合は、関係する実験データを得るために連続的試験戦略を用いることが推奨される。試験歴のない物質については、物質の皮膚腐食／刺激潜在性を評価するのに必要なデータセットを得るために、連続的試験戦略を利用すべきである。この補遺に記載された試験戦略は、OECD ワークショップ(1)にて開発され、1998 年 11 月に第 28 回化学品委員会および化学品作業部会統合会議によって承認された通り、ヒトの健康および環境作用に関する化学品の分類および表示に関する世界調和システムで後に確認され、拡充された(2)。

3. この連続的試験戦略は試験ガイドライン 404 の一体化された一部ではないが、これは皮膚刺激／腐食特性の決定のための推奨される手法を示す。この手法は、*in vivo* 試験の皮膚刺激性／腐食性のための最良の手順および倫理的基準を示す。ガイドラインは *in vivo* 試験の実施のための手引きを提供し、そのような試験を開始する前に対処すべき因子を要約する。当該戦略は、被験物質の皮膚刺激性／腐食性に関する既存データの評価のための手法および追加試験が必要であるか、または試験が実施されていない物質についての関連データの生成のための段階的手法を提供する。当該戦略はまた、特定の状況下では皮膚腐食性／刺激性について有用性を評価され容認された *in vitro* または *ex vivo* 試験の実施を推奨する。

評価および試験戦略の記載

4. 連続的試験戦略（図）の一部として試験を行う前に、*in vivo*皮膚試験の必要性を決定するためにすべての利用可能な情報を評価する。重要な情報が単一パラメーターの評価から得られる可能性はあるが（たとえば、極端なpH）、既存の情報の全体を考慮すべきである。証拠の重み分析の決定を行うに当たっては、問題の物質またはその類縁物質の作用に関するすべての関連データを評価し、その決定の妥当性を示すべきである。主要な重点は物質についての既存のヒトおよび動物データに置かれ、次いで*in vitro*または*ex vivo*試験の結果に置かれる。腐食性物質の*in vivo*試験は、可能な限り回避する。試験戦略で考慮される因子は、下記を含む。

5. 既存のヒトおよび動物データの評価（段階1）。たとえば、臨床試験または職業に関する試験および症例報告といった既存のヒトデータ、または単回あるいは反復皮膚暴露毒性試験に由来する動物試験データをまず考察するが、なぜならそれらは皮膚に対する作用に直接関係する情報を提供するゆえである。刺激性または腐食性を有する既知の物質および非腐

食性または非刺激性の明らかな証拠を有する物質を、*in vivo*試験で試験する必要はないかもしれない。

6. 構造活性相関（SAR）の分析（段階2）。利用可能であれば、構造的に関連する物質の試験結果を考慮すべきである。構造的に関連する物質またはそのような物質の混合物について、その皮膚腐食／刺激潜在性を示すために十分なヒトまたは動物データを利用可能である場合、評価されている被験物質が同様の反応を生じると推定することができる。それらの場合には、被験物質を試験しなくてもよい。構造的に関連する物質またはそのような物質の混合物の試験からの陰性データは、段階的試験手法下にある物質の非腐食性／非刺激性の十分な証拠を構成しない。皮膚腐食および刺激潜在性の両方を特定するために、有用性を評価され容認されたSAR手法を使用する。

7. 物理化学的特性および化学反応性（段階3）。2.0以下または11.5以上の極端なpHを示す物質は、強い局所作用を有する可能性がある。極端なpHが、物質を皮膚に対して腐食性であると特定する基礎であるならば、その酸／アルカリ予備量（あるいは、緩衝能）もまた考慮する必要があろう(3)(4)。緩衝能から、物質が皮膚に対して腐食性ではない可能性が示唆されるならば、これを確認するために、望ましくは有用性を評価され容認された*in vitro*または*ex vivo*試験による追加試験を行う（段落9を参照）。

8. 皮膚毒性（段階4）。化学物質が皮膚経路によって高毒性と証明されている場合、通常塗布される被験物質の量が当該毒性用量を超え、結果として動物の死亡または重度の苦痛を生じうるため、*in vivo*皮膚刺激性／腐食性試験は実施できない可能性がある。加えて、アルビノウサギを用いる皮膚毒性試験が既に2000 mg/kg体重の限界用量以上で実施されており、皮膚刺激性または腐食性が観察されていない場合、皮膚刺激性／腐食性についての追加試験は必要ないだろう。以前に実施された試験における急性皮膚毒性を評価する際には、いくつかの点に注意する。たとえば、皮膚病変に関して報告された結果は不十分かもしれない。試験および観察はウサギ以外の種について実施されている可能性があり、種において反応の感受性が大きく異なるかもしれない。また動物に塗布された被験物質の形態が、皮膚刺激性／腐食性の評価に適しない可能性がある（たとえば、皮膚毒性を試験するための物質の希釈）(5)。しかし、よく設計され、実施された皮膚毒性試験がウサギで行われている場合には、陰性知見を当該物質が腐食性または刺激性でないという十分な証拠と考えることができる。

9. *in vitro*または*ex vivo*試験からの結果（段階5および6）。これらの特定の作用の評価のために設計され、有用性を評価され容認された*in vitro*または*ex vivo*試験(6)(7)において実証された腐食性または重度の刺激性を有する物質は、動物で試験する必要はない。そのような物質は、*in vivo*で同様の重度の作用を生じると推定できる。

10. ウサギでの*in vivo*試験（段階7および8）。*in vivo*試験を実施するように証拠の重み分析の決定がなされた場合は、試験は動物1例を用いる初回試験から始める。この試験結果で当該物質が皮膚に対して腐食性であると示す場合は、その後に試験は実施すべきではない。初回試験で腐食作用が観察されない場合は、最大2例の追加動物を用いて暴露期間4時間で刺激反応の有無を確認する。初回試験で刺激作用が観察される場合は確認試験を連続的な方法か、または2例の追加動物を同時に暴露することによって実施することができる。

参考文献

(1) OECD (1996). Test Guidelines Programme: Final Report on the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods. Held on Solna, Sweden, 22 – 24 January 1996 (http://www1.oecd.org/ehs/test/background.htm)

(2) OECD (1998). Harmonized Integrated Hazard Classification System for Human Health and Environmental Effects of Chemical Substances, as endorsed by the 28th Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, November 1998 (http://www1.oecd.org/ehs/Class/HCL6.htm).

(3) Worth, A.P., Fentem J.H., Balls M., Botham P.A., Curren R.D., Earl L.K., Esdail D.J., Liebsch M. (1998). An Evaluation of the Proposed OECD Testing Strategy for Skin Corrosion. ATLA 26, 709-720.

(4) Young, J.R., How, M.J., Walker, A.P., Worth, W.M.H. (1988). Classification as Corrosive or Irritant to Skin of Preparations Containing Acidic or Alkaline Substances, Without Testing on Animals. Toxic In Vitro, 2 (1) pp 19-26.

(5) Patil, S.M., Patrick, E., Maibach, H.I. (1996) Animal, Human, and In Vitro Test Methods for Predicting Skin Irritation, in: Francis N. Marzulli and Howard I. Maibach (editors): Dermatotoxicology. Fifth Edition ISBN 1-56032-356-6, Chapter 31, 411-436.

(6) Fentem, J.H., Archer, G.E.B., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Edsail, D.J., Holzhutter, H.G. and Liebsch, M. (1998). The ECVAM international validation study on in vitro tests for skin corrosivity. 2. Results and evaluation by the Management Team. Toxicology in Vitro 12, pp.483 – 524.

(7) EU (2000). Official Journal of The European Communities L136/91 of 8 June 2000, Method B.40 Skin Corrosion.

図

皮膚刺激性／腐食性のための試験および評価戦略

	活性	知見	結論
1	皮膚または粘膜に対する作用を示す既存のヒトまたは動物データ	腐食性	最終的な評価項目：腐食性と考えられる。試験は不要である。
		刺激性	最終的な評価項目：刺激性物質と考えられる。試験は不要である。
		非腐食性／非刺激性	最終的な評価項目：腐食性でも刺激性でもないと考えられる。試験は不要である。
	↓ 利用可能な情報がないか、または利用可能な情報が決定的でない ↓		
2	皮膚腐食性／刺激性についてSAR評価を実施	皮膚への重度損傷を予測	腐食性と考えられる。試験は不要である。
		皮膚への刺激を予測	刺激性物質と考えられる。試験は不要である。
	↓ 予測が行えないか、予測が決定的でないか、または陰性である ↓		
3	pHを測定（該当する場合は、緩衝能を考慮する）	pH2.0以下または11.5以上（該当する場合は、高い緩衝能を有する）	腐食性と推定する。試験は不要である。
	↓ 2＜pH＜11.5、pH≦2.0または≧11.5で、該当する場合は緩衝能が小さいか、またはない ↓		
4	皮膚経路からの全身毒性データを評価(1)	高毒性	その後の試験は不要である。
		ウサギを用いて、2000 mg/kg体重の限界用量以上で試験した際に、腐食性でも刺激性でもない	腐食性でも刺激性でもないと推定する。その後の試験は不要である。
	↓		

(1) 段階2および3の前に考慮することができる。

	そのような情報が利用可能でないか、または決定的でない ↓		
5	有用性を評価され容認された皮膚腐食性についての*in vitro*または*ex vivo*試験を実施	腐食性反応	*in vivo*腐食性と推定する。その後の試験は不要である。
	↓ 物質が腐食性でないか、または国際的に有用性を評価された皮膚腐食性についての*in vitro*／*ex vivo*試験法が、まだ利用可能でない ↓		
6	有用性を評価され容認された皮膚刺激性についての*in vitro*または*ex vivo*試験を実施	刺激性反応	*in vivo*刺激性と推定する。その後の試験は不要である。
	↓ 物質が刺激性物質でないか、または国際的に有用性を評価された皮膚刺激性についての*in vitro*または*ex vivo*試験法が、まだ利用可能でない ↓		
7	1例を用いて、ウサギにおける初回*in vivo*試験を実施	皮膚への重度損傷	腐食性と考えられる。その後の試験は不要である。
	↓ 重度の損傷がない ↓		
8	1または2例の追加動物を用いて、確認試験を実施	腐食性または刺激性	腐食性または刺激性と考えられる。その後の試験は不要である。
		腐食性または刺激性でない	腐食性でも刺激性でもないと考えられる。その後の試験は不要である。