OECD/OCDE

2021/06/14

試験ガイドライン No.405

急性眼刺激性／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 (2021), Test No. 405: Acute Eye 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-405-2021.pdf.

©OECD(2021)

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

OECD/OCDE 405

採択：
2017 年 10 月 9 日
訂正：
2021 年 6 月 14 日
（はじめにの更新）

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

In vivo 眼刺激性/重篤な眼損傷

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。これまでの本試験ガイドライン（Test Guideline：TG）の点検においては、実験動物での不必要な試験を回避するために、またそれによって動物福祉の問題に対処するために、被験化学物質に関するすべての既存情報の評価による可能な改善について、特別の注意が払われた。TG 405（1981 年に初版が採択され、1987 年、2002 年、2012 年、2020 年および 2021 年に改訂された）に基づくこの改訂版は、眼刺激性および重篤な眼損傷に対するモジュール方式のアプローチを提案する重篤な眼損傷および眼刺激性の試験および評価に対して、統合的アプローチ（IATA）を用いたガイダンス文書（GD）263 (1)に言及する。IATA は、情報源および分析ツールをグループ化した複数のモジュールを記載しており、（i）化学物質の眼刺激性および重篤な眼損傷可能性の評価について、既存の試験および試験以外のデータを統合し用いる方法に関するガイダンスを示すほか、（ii）さらに試験を要する場合のアプローチについて提言している(1)。この *in vivo* ウサギ眼試験は、既存のデータすべてを考慮し、*in vitro* 試験を実施し、OECD GD 263 に記載されている重篤な眼損傷および眼刺激性に関する IATA の推奨に準拠して評価した後に、最終手段として実施するにとどめる。本更新版 TG 405 が草案の時点において、本試験ガイドラインの使用が一部規制当局によりなお必要または必須とされる場合がある。

2. 2012 年の更新版では、本試験ガイドラインの基本的な概念および構造には影響を与えず、鎮痛剤および麻酔剤の使用に主に焦点を当てた。米国動物実験代替法検証省庁間連絡委員会（Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods：ICCVAM）および独立した国際的な科学的第三者評価委員会が、眼刺激性の *in vivo* 安全性試験の際に定常的に用いる局所麻酔剤、全身鎮痛剤、人道的エンドポイントの有用性および限界について点検した(2)。点検の結果、委員会は局所麻酔剤および全身鎮痛剤の使用により、同試験の結果に影響を及ぼさずに、疼痛および苦痛のほとんどまたはすべてを回避可能であると結論づけ、これらの薬剤を常に使用すべきであると勧告した。本試験ガイドラインは、この点検結果を考慮に入れている。*In vivo* での眼刺激性および重篤な眼損傷の試験の際に、局所麻酔剤、全身鎮痛剤、人道的エンドポイントを定常的に用いるべきである。これらの使用に異を唱える場合には、その根拠を示すべきである。*In vivo* 眼安全性試験がなお必要とされる場合、本ガイドライン記載の改善点により、動物の疼痛および苦痛は、ほとんどの試験の実施状況において実質的に軽減または回避されることになる。

© OECD, (2021)

本資料は、http://www.oecd.org/termsandconditions/に掲載されている諸条件に従って自由に使用することができる。

3. 予防的苦痛管理のバランスをとるには、次の 4 項目を含めるべきである。(i)局所麻酔剤（たとえばプロパラカインまたはテトラカイン）および全身鎮痛剤（たとえばブプレノルフィン）による定常的な前処理。(ii)全身鎮痛剤（たとえばブプレノルフィンおよびメロキシカム）による後処理（後処置）の定常的なスケジュール。(iii)動物の疼痛や苦痛の臨床徴候に関する観察、モニタリング、記録のスケジュール化。(iv)眼の損傷すべての性質、重症度、進行に関する観察、モニタリング、記録のスケジュール化。このほかの詳細については、以下に記載した更新版手順に示す。被験化学物質投与後には、本試験の妨げとなるのを避けるため、「局所」麻酔剤または鎮痛剤を追加適用すべきではない。抗炎症活性を有する鎮痛剤（たとえばメロキシカム）は、局所的に適用すべきではない。また、全身に用いる場合、眼に対する作用の妨げとなる投与量にすべきではない。

4. 用語の定義を、本試験ガイドラインの補遺に示す。

ガイドラインの目的

5. 健全な科学および動物福祉の両方の利益のために、GD263 (1)、具体的にはこの GD の 3 つの部分とこれに対応するモジュール(1)に記載した通りに、エビデンスの重み付け（WoE）分析で被験化学物質の潜在的眼刺激性/重篤な眼損傷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* 試験は考慮されるべきでない。簡単に言うと、パート 1 では、以下に挙げる 8 つのモジュールに対して既存データを検討する。これは具体的には、ヒトでのデータ、*in vivo* データ、*in vitro/ex vivo* の眼または皮膚刺激性／腐食性データ、物理化学的特性データ（pH など）、試験以外の方法である。パート 2 では、WoE 解析を実施する。この WoE 法による解析でも結論が得られない場合は、*in vitro* 法(3)(4)(5)(6)(7)(8)または *in chemico* 法(9)から開始する追加の試験を行ってパート 3 を実施し、最後の手段として *in vivo* 試験を使用する。規制当局が求める場合などでは、次の場合に限り、*in vitro* 試験の実施後に *in vivo* 動物試験を検討する:i）現在採用されている *in vitro* 試験法と規定されたアプローチで、被験化学物質が UN GHS 区分 1、UN GHS 区分 2、または UN GHS 区分外に直接的に判定されない。ii）各国の規制要件に応じて、被験化学物質が区分 1、区分 2（または該当する場合は区分 2A または区分 2B）または区分外かどうかを、WoE 評価では十分な信頼性をもって決定することができない。iii）検査方法の限界や、検査方法またはアプローチの適用領域外に該当することが原因で、現在利用可能な *in vitro* 試験方法や規定されたアプローチで被験化学物質を試験することができない。

In vivo 試験の概要

6. 全身鎮痛剤による前処理および適切な局所麻酔剤点眼後、被験化学物質を単回用量で実験動物の片眼に適用する。投与しなかった眼を対照として用いる。眼刺激性/重篤な眼損傷の程度を、規定の間隔で結膜、角膜、および虹彩の病変を採点することにより評価する。眼における他の作用および全身性有害作用もまた、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、作用の可逆性または不可逆性を評価するのに十分なものとすべきである。

7. 試験のいずれかの段階で重度の疼痛および苦痛の徴候、あるいは本試験ガイドライン（段落 24 参照）記載の人道的エンドポイントと一致する病変を示す動物は、人道的に屠殺し、さらに多くの動物を用いて試験することなく、被験化学物質を相応に評価する。瀕死および重度の苦痛を受けている動物を人道的に屠殺する決定を行うための判定基準を、別の GD (10)で採り上げる。

©OECD 2021

In vivo 試験の準備

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。別の系統または種を使用するためには、理由を提示する。

動物の準備

9. 試験開始前 24 時間以内に、試験のために仮選抜された各実験動物の両眼を検査する。眼の刺激、眼の異常、または角膜損傷を示す動物は使用しない。

飼育および給餌条件

10. 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。相対湿度は少なくても 30%、できれば飼育室清掃時を除き 70%を超えないこととし、目標値を 50～60%とすべきである。照明は人工照明で 12 時間明期、12 時間暗期とする。過剰な光量は避けること。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

局所麻酔剤および全身鎮痛剤の使用

11. 眼安全性試験の手順では、以下の手順により疼痛および苦痛を回避または最小化することが推奨される。疼痛および苦痛の回避または軽減に、十分であるか優れていると判断された代替手順があれば代用してもよい。

- 被験化学物質適用（TCA）の 60 分前に、ブプレノルフィン 0.01 mg/kg を皮下注射（SC）し、全身鎮痛の治療レベルにする。全身投与されるブプレノルフィンおよびそれ以外の類似のオピオイド鎮痛剤は、眼反応を変えることが知られておらず予測されてもいない(2)。
- TCA の 5 分前に、点眼用局所麻酔剤（たとえば 0.5%塩酸プロパラカイン、または 0.5%塩酸テトラカイン）1～2 滴を両眼に点眼する。本試験の妨げとなる可能性を避けるため、防腐剤を含まない局所麻酔剤が推奨される。各動物の、被験化学物質を投与しない方の眼（ただし、局所麻酔剤は投与する）を対照とする。被験化学物質により、著しい疼痛および苦痛が生じると予測される場合、通常は in vivo 試験を行うべきではない。しかし、そうしたことが生じるかどうかわからない場合、または試験が必要である場合、TCA 前に 5 分間隔で局所麻酔剤を追加適用することを検討する。局所麻酔剤を何度も適用した場合、重症度のわずかな悪化や、化学的に誘導された病変の消失に要する時間のわずかな延長を生じ得ることを認識しておくべきである。
- TCA の 8 時間後、ブプレノルフィン 0.01 mg/kg（SC）およびメロキシカム 0.5 mg/kg（SC）を投与し、引き続き全身鎮痛の治療レベルにする。メロキシカムを 1 日 1 回 SC 投与する場合、眼に抗炎症作用があることを示唆するデータはないが、本試験の妨げとなる可能性を避けるため、メロキシカムは TCA から 8 時間以上経過するまで投与すべきではない(2)。

©OECD 2021

- TCA 処理後最初の 8 時間が経過したら、ブプレノルフィン 0.01 mg/kg（SC）を 12 時間ごと、同時にメロキシカム 0.5 mg/kg（SC）を 24 時間ごとに投与し、これを眼病変が回復し、苦痛および障害の臨床徴候がなくなるまで行うべきである。徐放性鎮痛剤を利用してもよい。これによって鎮痛剤の投与頻度を減らせる可能性がある。
- 予防的な鎮痛剤および局所麻酔剤が不十分な場合、TCA 直後に「レスキュー」鎮痛剤を投与すべきである。試験中動物が苦痛および障害の徴候を示した場合、ブプレノルフィン「レスキュー」用量 0.03 mg/kg（SC）を直ちに投与し、必要であれば、12 時間毎に 0.01 mg/kg を皮下投与することに代えて、8 時間毎に 0.03 mg/kg の皮下投与を繰り返す。ブプレノルフィン「レスキュー」投与と同時に、メロキシカム 0.5 mg/kg（SC）を 24 時間ごとに投与することが考えられるが、その場合 TCA 後 8 時間以上経過するまでは投与しない。

被験化学物質の適用

12. 下瞼を静かに眼球から離した後、各動物の片眼の結膜嚢に被験化学物質を付ける。被験化学物質の流出を防ぐため、その後数秒間、瞼を静かに閉じる。未処理のままの他眼が対照となる。

洗浄

13. 固体（段落 16 参照）および即時の重篤な眼損傷または眼刺激性作用の場合以外は、被験化学物質の滴下後少なくとも 24 時間にわたり、供試動物の眼を洗浄しない。適切と考えられる場合は、24 時間時点に洗浄してよい。

14. 科学的に正当化されない限り、洗浄の影響を調査するためのサテライト群の使用は推奨されない。サテライト群が必要な場合は、2 例のウサギを使用する。洗浄の条件、たとえば洗浄時間、洗浄液の組成および温度、使用時間、量および速度などは注意深く記録する。

用量

(1) 液体の試験

15. 液体の試験には、用量 0.1 mL を使用する。被験化学物質を直接点眼するために、ポンプスプレーは使用しない。液体スプレーは、噴出したものを容器に採取してから 0.1 mL をとり、点眼する。

(2) 固体の試験

固体、ペーストおよび粒子状物質を試験する場合、使用量は体積 0.1 mL か、重量 100 mg 以下とする。被験物質は磨砕して微粉塵とする。固体材料の体積 0.1 mL の重量は、たとえば測定容器を叩くことにより静かに圧縮後に記録する。使用重量が 100 mg を超えてはならない。粉末状の試験化学物質を眼に適用すると、まばたきが増加し、刺激の程度が高まる可能性がある。

16. 固体被験化学物質が処理後 1 時間の最初の観察時点で、生理的機構によって供試動物の眼から除去されていない場合、眼を生理食塩水または蒸留水で洗浄してよい。

(3) エアロゾルの試験

17. すべてのポンプスプレーおよびエアロゾルは、内容物を採取し点眼することが推奨される。気化するため採取できない加圧エアロゾル容器入りの被験化学物質だけは例外である。そのような場合は眼を開かせたまま、眼の直前 10 cm の距離から約 1 秒間 1 回の噴射で被験化学物質を眼に投与する。この

©OECD 2021

距離は、スプレーの圧およびその含量に応じて変化してもよい。スプレーの圧で眼を損傷しないように注意する。適切な場合、スプレーの圧力に起因する眼への「機械的」損傷の可能性について評価を要することがある。

18. エアロゾルからの用量は、試験を下記の通りシミュレートすることによって推定できる：被験化学物質を秤量用紙に対し、紙の直前に置いたウサギの眼のサイズの穴を通してスプレーする。紙の重量増加を用いて、眼にスプレーされる量を概算する。揮発性物質については、被験化学物質の除去前後に収納容器を秤量することによって用量を推定してもよい。

初回試験（動物 1 例を用いる in vivo での重篤な眼損傷/眼刺激性試験）

19. *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。観察は、第 2 の動物を用いた確認試験へ進む前に、重症度と可逆性の判断を考慮して行うべきである。

20. 記載の手順を用いて、この試験結果が被験化学物質の重篤な眼損傷性を示す場合には、眼刺激性についてさらに試験を実施しない。最初の動物が重篤な眼損傷を示した後に試験を終了するのは、動物福祉上の理由によるものであり、動物の反応のばらつきによる誤分類率を考慮に入れる。

確認試験（追加動物を用いる in vivo 眼刺激性試験）

21. 初回試験で重篤な眼損傷/不可逆性作用が観察されない場合は、最大 2 例の追加動物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た場合は、2 例の追加動物を同時に曝露するよりも一度に 1 例で確認試験を逐次的な方法で実施することが推奨される。第 2 の個体が重篤な眼損傷/不可逆性作用を示す場合は、試験を継続しない。第 2 の個体の結果から危険有害性分類の判定が十分に可能である場合、さらに試験を実施しないこと。

観察期間

22. 観察期間の長さは、観察された作用の大きさおよび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、動物が重度の疼痛や苦痛の徴候を示す場合は、いずれの時点であれ実験を終了する(11) (12)。作用の可逆性を決定するため、被験化学物質の投与後に動物を通常 21 日間観察する。可逆性が 21 日以前に見られた場合は、実験をその時点で終了する。

臨床観察および眼反応のグレード付け

23. TCA から 1 時間後、眼病変の有無について両眼を包括的に評価し、その後少なくとも 1 日 1 回評価すべきである。最初の 3 日間は 1 日数回動物を評価し、終了の判断時期を逃さないよう徹底すること。供試動物の疼痛や苦痛の臨床徴候（たとえば眼を繰り返し掻いたりこすったりする、過剰なまばたき、過剰な涙）(11) (12)については定常的に評価し、試験期間全体を通じ 1 日 2 回以上、最低 6 時間の観察間隔または必要であればさらに頻回に実施する。こうしたことは、(i)鎮痛剤の増量の必要性について情報に基づいた判断を行うため、動物の疼痛および苦痛の証拠を適切に評価し、(ii)動物の人道的安楽死が妥当か否か情報に基づいて判断し、その判断を時宜に即して行うよう徹底するため、確立された人道的エンドポイントの証拠について動物を評価するのに必要とされる。適切であると考えられる場合（たとえば角膜潰瘍存在時の傷害深度を評価する場合）には、フルオレセイン染色および細隙灯生体顕微鏡を、眼損傷の検出および測定の補助として、また人道的安楽死について既に確立された観点の基準が満

©OECD 2021

たされているか評価するため、定常的に用いるべきである。認められた病変については、参照のため、また眼損傷の程度を永久に記録するため、そのデジタル写真を撮影してもよい。一旦最終的な情報が得られたら、動物を必要以上に試験に留めておかないこと。重度の疼痛や苦痛を示す動物は人道的に直ちに屠殺し、追加の動物を用いてさらに試験を実施することなく、被験化学物質を評価する。

24. 滴下後に下記の眼病変を示す動物は人道的に屠殺する（病変のグレードの記載については表 1 参照）。すなわち、角膜穿孔またはぶどう腫を含む重度の角膜潰瘍、前眼房出血、グレード 4 の角膜混濁、72 時間持続する光反射消失（虹彩応答グレード 2）、結膜の潰瘍、結膜または瞬膜の壊死、または皮膚剥落である。これは、そのような病変が一般的に不可逆性であるためである。さらに、下記の眼病変については、予定された 21 日間の観察期間終了前に、試験終了の人道的エンドポイントとして用いることが推奨される。この病変とは、21 日間の観察期間終了までに完全な回復が見込めない重篤な眼損傷や障害が予想されるものである。このようなものに、重度の傷害深度（たとえば角膜実質表層を超え拡大した角膜潰瘍）、50%超の角膜縁の破壊（結膜組織の白化により証明）、重度の眼感染症（膿性分泌物）がある。また、角膜表面の血管新生（すなわちパンヌス）、毎日の評価に基づいて経時的に減少しないフルオレセイン染色範囲、あるいは被験化学物質適用から 5 日後の上皮再形成の欠如を併発した場合も、早期試験終了の臨床判断に影響を及ぼす可能性がある有用な基準であると考えられる。しかし、これらの所見を個別に見ると、早期試験終了を正当化するには不十分である。一旦眼に対する重篤な眼損傷/不可逆性作用が特定されたら、これらの作用の併発により早期試験終了が必要であるか判断するため、こうした臨床病変特定の訓練を受けた選任または資格を有する実験動物獣医師または職員に診察について相談すべきである。被験化学物質適用後 1、24、48、72 時間に眼反応（結膜、角膜、および虹彩）のグレードを記録する（表 1）。動物に眼病変が生じない場合、滴下から 3 日目以降に試験を終了する。重度でない眼病変を有する動物は病変が消失するまで、または試験終了時点の 21 日まで観察する。病変の状態およびその可逆性または不可逆性を決定するために、観察は最低 1 時間、24 時間、48 時間、72 時間、7 日、14 日、21 日後に実施および記録する。供試動物を人道的考慮から安楽死させるべきか、あるいは結果が陰性であるため試験から除外すべきか判断するため、必要であればさらに頻回に観察を実施する。

25. 眼病変のグレード（表 1）を各試験で記録する。それ以外の眼病変（たとえばパンヌス、着色、前眼房の変化）や全身性有害作用も報告する。

26. 反応の検査に、双眼ルーペ、手持ち細隙灯生体顕微鏡などの器具を使用してもよい。24 時間目の観察を記録後、フルオレセインを用いて眼をさらに検査してもよい。

27. 眼反応のグレードは必然的に主観的となる。眼反応のグレード付け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について観察を行う人員を適切に訓練する必要がある。

データおよび報告

結果の評価

28. 眼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不可逆性を評価する。被験物質の別の作用も評価するため、個々のスコアは物質の刺激性についての絶対的な基準を示すのではな

©OECD 2021

い。むしろ、個々のスコアは参照値とみなすべきであり、すべての観察結果の完全な記載および評価によって裏づけられる場合にのみ意味がある。

試験報告書

29. 試験報告書には、以下の情報を記載すること。

In vivo 試験の妥当性：逐次的試験戦略の結果を含む、既存の試験データのエビデンスの重み付け分析

- 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、被験化学物質/参照物質を用いて得られた結果を含む、実施した *in vitro* 試験の記載
- 得られた結果を含む、実施した *in vivo* 皮膚刺激性/腐食性試験の記載
- *In vivo* 試験を実施するためのエビデンスの重み付け分析

被験化学物質：

- 特定データ（たとえば化学名、入手可能であれば CAS 番号、純度、既知不純物、入手先、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、水との反応性）
- 混合物の場合は、構成する物質の特定データ（たとえば化学名、入手可能であれば CAS 番号）ならびにその濃度などにより構成成分を特定すること。
- 適用量

溶媒：

- 特定データ、濃度（必要に応じて）、使用容量
- 溶媒選択の妥当性

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
- 試験開始時の各個体の年齢
- 試験群および対照群（必要に応じて）の性別ごとの動物数
- 試験開始時および終了時の個体ごとの体重
- 供給元、飼育条件、飼料など

麻酔剤および鎮痛剤

- 局所麻酔剤および全身鎮痛剤を投与した場合、その用量および時刻
- 局所麻酔剤を用いる場合、特定データ、純度、タイプ、被験化学物質との相互作用の可能性

結果：

- 各測定時点で刺激性を採点するのに用いた方法の記載（たとえば、手持ち細隙灯生体顕微鏡、フルオレセイン）

©OECD 2021

- 試験から各個体を除外するまでの、各測定時点における各個体についての重篤な眼損傷/眼刺激性応答データの表
- 観察された重篤な眼損傷/眼刺激性の程度および性質の説明的記載
- 観察された何らかの他の眼病変の記載（たとえば、血管新生、パンヌス形成、癒着、着色）
- もしあれば、眼以外の局所および全身有害作用の記載、疼痛および苦痛の臨床徴候の記録、デジタル写真、病理組織学的所見
- 該当する場合、区分外を含む、被験化学物質の UNGHS 分類(13)。

結果の解釈

30. 実験動物における眼刺激試験結果をヒトに外挿できるのは、ある程度までである。多くの場合、アルビノウサギは重篤な眼損傷を生じる眼刺激性物質や化学物質に対してヒトよりも感受性が高い。

31. 二次感染の結果として生じる刺激を除外するために、データの解釈には注意を要する。

©OECD 2021

参考文献

(1) OECD (2019). Guidance Document on an Integrated Approaches on Testing and Assessment for Serious Eye Damage and Eye irritation. Series on Testing and Assessment No.263. ENV Publications, Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

(2) ICCVAM (2010), ICCVAM Test Method Evaluation Report: Recommendations for Routine Use of Topical Anesthetics, Systemic Analgesics, and Humane Endpoints to Avoid or Minimize Pain and Distress in Ocular Safety Testing, NIH Publication No. 10-7514, Research Triangle Park, NC, USA: National Institute of Environmental Health Sciences. Available: http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/ocutox/OcuAnest-TMER.htm

(3) OECD(2020), *Test No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage And ii) Chemicals Not Requiring Classification For Eye Irritation Or Serious Eye Damage*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing. https://doi.org/10.1787/9789264203846-en

(4) OECD (2018), *Test No. 438: Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage And ii) Chemicals Not Requiring Classification For Eye Irritation Or Serious Eye Damage*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. https://doi.org/10.1787/9789264203860-en

(5) OECD (2017), *Test No. 460: Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants*. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. https://doi.org/10.1787/9789264185401-en

(6) OECD (2020), *Test No. 491: Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage*. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing. https://doi.org/10.1787/9789264242432-en

(7) OECD (2019), *Test No. 492: Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage*. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing. https://doi.org/10.1787/9789264242548-en

(8) OECD (2019), *Test No. 494: Vitrigel-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals Not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage*. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing. https://doi.org/10.1787/9f20068a-en

(9) OECD (2019), *Test No. 496: In vitro Macromolecular Test Method for Identifying Chemicals Inducing Serious Eye Damage and Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage*. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing. https://doi.org/10.1787/970e5cd9-en

(10) 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://www.oecd.org/ehs/test/monos.htm).

(11) Wright EM, Marcella KL, Woodson JF. (1985), Animal pain: evaluation and control, Lab Animal, May/June: 20-36.

(12) National Research Council (NRC) (2009), Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals, Washington, DC: The National Academies Press.

©OECD 2021

(13) United nations (UN) (2019). Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). Eight revised edition, UN New York and Geneva, 2019. Available at: https://unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev08/ST-SG-AC10-30-Rev8e.pdf

©OECD 2021

表 1：眼病変のグレード付け

角膜 グレード

混濁：濃さの程度（最も濃い部分から読み取る）*

潰瘍や混濁なし 0

散在性またはびまん性の混濁部分（正常な光沢の軽度な曇りを除く）、虹彩細部は明瞭 1

容易に識別可能な半透明部分、虹彩細部はやや不明瞭 2

真珠様光沢部位、虹彩細部は不明、瞳孔の大きさがかろうじて識別可 3

角膜混濁、混濁により虹彩の識別不可 4

考えられる最大値：4

* 角膜混濁の範囲を記録する

虹彩

正常 0

明瞭に深化した皺、鬱血、腫脹、中等度の角膜周辺充血；または充血；

虹彩は光に反応（緩慢な反応は作用と考えられる） 1

出血、肉眼的損傷、または対光反応消失 2

考えられる最大値：2

結膜

発赤（眼瞼および眼球結膜について、角膜および虹彩は除く）

正常 0

一部血管の充血（鬱血） 1

びまん性の濃赤色；個々の血管が容易に識別できない 2

びまん性の肉赤色 3

考えられる最大値：3

結膜浮腫

膨張（瞼や瞬膜について）

正常 0

正常を超える多少の膨張 1

明瞭な膨張、瞼の一部外転 2

膨張、瞼の約半分が閉じる 3

膨張、瞼が半分を超えて閉じる 4

考えられる最大値：4

©OECD 2021

補遺

定義

1. 区分外：UN GHS 分類に従って(13)、眼刺激性（UN GHS 区分 2）にも、重篤な眼損傷（UN GHS 区分 1）にも分類されない被験化学物質。「UN GHS 区分外」と言い換えることができる。

2. 眼刺激とは、眼が化学物質または混合物に曝露した後に生じる、完全に可逆的な眼の変化の発生を指す。このような化学物質は UN GHS 区分 2、2A または 2B に分類される(13)。

3. 重篤な眼損傷とは、眼が化学物質または混合物に曝露した後に生じる眼組織損傷発生または重篤な視力低下で、完全な可逆性を示さないもの。このような化学物質を GHS 区分 1 に分類する(13)。

4. エビデンス（評価）の重み付け：収集した情報の強弱を、個々のデータからは明らかにされないとの結論を導く基準として用いる。

5. IATA（試験および評価に関する統合的アプローチ）：ある化学物質または一群の化学物質の危険有害性の特定（可能性）、危険有害性の特徴付け（効力）、および／または安全性評価（可能性／効力および曝露）に用いられる体系的アプローチ。本アプローチでは、関連性があるデータをすべて戦略的に統合し重み付けを行うことにより、危険有害性の可能性、リスクや、追加試験が最小限になる的を絞った試験について規制上の意思決定情報を与える。

6. 確定方式（Defined Approach：DA）：DA は、規定のデータ解釈手順（統計モデル、数学的モデルなど）からなり、一連の定められた情報源を用いて得たデータ（*in silico* 予測、*in chemico* データ、*in vitro* データなど）に適用して予測を導く。

©OECD 2021