OECD/OCDE

2013/07/26

試験ガイドライン No.430

in vitro 皮膚腐食性:経皮電気抵抗試験（TER）

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 (2013), Test No. 430: In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER), 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-430-2013.pdf.

©OECD (2013)

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

2013 年 7 月 26 日採択

化学物質の試験に関する OECD ガイドライン

In vitro 皮膚腐食性：経皮電気抵抗試験（TER）

はじめに

1. 皮膚腐食性とは、（国連（UN）化学品の分類および表示に関する世界調和システム（GHS）(1)によって定義されるように）被験物質の適用後、表皮および真皮に視認できる壊死として認められる不可逆的な皮膚損傷が生じることをいう。この改訂版試験ガイドライン 430 では、UN GHS (1)に基づいた非腐食性および腐食性の物質ならびに混合物の識別を可能にする *in vitro* における手順を示す。

2. 皮膚腐食性の評価には通常、実験動物が使用されてきた（OECD 試験ガイドライン 404（TG 404）: 1981 年採択、1992 年および 2002 年改訂）(3)。動物福祉への懸念に関し、TG 404 では、動物の疼痛および苦痛を回避するためにバリデーション済みの *in vitro* または *ex vivo* 試験法を用いるなど、皮膚腐食性および刺激性の測定について階層的試験戦略の使用を推奨している。腐食性試験実施に関する *in vitro* 試験法では、TG 430（初版 2004 年採択）(4)に加え、それ以外に OECD 試験ガイドライン 431 (5)、435 (6)として複数の試験法が検証および採択されてきた。皮膚刺激性に関しては、いくつかのバリデーション済み *in vitro* 試験法が OECD TG 439 (7)に採択され、TG 404 (3)補遺で推奨されている階層的試験戦略に用いられている。

3. 本試験ガイドラインが取り扱うのは、ヒトの健康有害性の評価項目に当たる皮膚腐食性である。本試験ガイドラインはラット経皮電気抵抗（TER）測定法に基づいている。本測定法では皮膚ディスクを用いて、正常*角質層*の持つ健全性とバリア機能を失わせる能力により腐食性物質を特定する。本試験ガイドラインには、ガイダンス文書 34（Guidance Document No. 34）(9)の原則に従って、類似および改変 TER 準拠測定法(8)を評価するための一連の性能標準（PS）（補遺 1）も掲載されている。

4. 規制目的の *in vitro* 皮膚腐食性試験を評価するため、皮膚腐食性を評価するラット TER 測定法の先行バリデーション試験(10)に続き、正式なバリデーション試験が実施された

© OECD, (2013)
本資料は、個人的な非営利目的であれば、出典を適切に明記するという条件で、OECD に事前の承諾を得ることなく自由に使用してよい。本資料を商業的に利用する場合は、必ず OECD の書面による承諾を得なければならない。

(11)(12)(13)(14)。これらの試験結果から、（バリデーション済み参照試験法（VRM）指定の）TER 測定法は、*in vivo* 皮膚腐食性を評価する規制目的に使用可能であるという勧告に至った(15)(16)(17)。

5. 提唱される類似または改変 *in vitro* 皮膚腐食性 TER 測定法が、VRM 以外の試験法でも規制目的で使用可能となるには、その前に、提唱される使用に対する試験法の信頼性、妥当性（正確性）、限界が本ガイドライン掲載の PS（補遺 1）の要件に従って、VRM との類似性の確保について判断する必要がある。本試験ガイドラインの PS に従って提唱される新規または更新試験法は、いずれも再検討されて本試験ガイドラインに収載されることにより、初めてデータの相互受け入れが保証されることになる。

定義

6. 用いた定義を補遺 2 に示す。

最初に考慮すべき事項

7. バリデーション試験(12)および他に公表された試験(18)(19)の報告では、ラット TER 測定法により既知の皮膚腐食性物質と非腐食性物質との識別が可能であり、122 種類の物質からなるデータベースでは、全体の感度が 94%（51/54）、特異度が 71%（48/68）を示している。

8. 本試験ガイドラインでは、皮膚腐食性／刺激性について TG 404 (3)補遺で推奨されている階層的試験戦略のうち、*in vitro* 皮膚腐食性の内容を取り扱う(20)。本試験ガイドラインにより、UN GHS (1)に従って非腐食性および腐食性の物質ならびに混合物の識別が可能になる。本試験ガイドラインは、バリデーション試験(11)(12)(13)(14)により示されているとおり、UN GHS (1)に従って腐食性の物質ならびに混合物の細区分化を行えないことに限界がある。本試験ガイドラインの使用法については、各 OECD 加盟国の規制の枠組みの中で決定されることになる。本試験ガイドラインは皮膚刺激性について十分な情報を示さないが、OECD TG 439 が *in vitro* において健康に影響を及ぼす皮膚刺激性を特異的に取り扱う(7)ことに留意されたい。単回の皮膚曝露後に生じる局所的な皮膚への影響を完全に評価するには、TG 404 (3)補遺の一連の試験戦略に従うことが推奨される(20)。本試験戦略は、生きた動物による試験を考慮する前に（例えば本ガイドライン記載の）*in vitro* 皮膚腐食性および皮膚刺激性試験を行うものである。

9. 主な物質を代表する広範な化学物質が本試験ガイドラインの根拠となるバリデーション試験を受けており、本バリデーション試験のデータベースは、広範な化学物質クラスからの合計 60 種類の物質である(11)(12)。入手可能なデータ全体に基づくと、本試験ガイドラインは、広範な化学物質のクラスならびに液体、半固体、固体、ワックスなどの物理的状態に適用可能である。ただし、特定の物理的状態では適切な参照データを持つ試験品目が直ちに入手でき

© OECD, (2013)

ないため、少数の類似したワックスおよび腐食性固体がバリデーションの過程で評価されたことに留意されたい。液体は水溶性でも非水溶性でもよく、固体は水に可溶でも不溶でもよい。特定の化学物質区分に属す物質には本試験ガイドラインを適用できないとの根拠が示され得る場合、本試験ガイドラインは、そうした特定の化学物質区分に属す物質に用いないこと。さらに、本試験ガイドラインは各物質への適用の延長として、混合物に対しても適用可能であることが想定される。しかし、混合物は化学物質区分および組成が広範囲で、混合物の試験実施に関する現在入手可能な公表情報は限られている。そのため、（例えば、Eskes ら（2012 年）(21)が提唱した戦略の検討後）特定の化学物質区分に属す混合物には、本試験ガイドラインを適用できないとの根拠が示され得る場合、本試験ガイドラインは、そうした特定の化学物質区分に属す混合物に用いないこと。ガスおよびエアロゾルは、未だバリデーション試験で評価されていない(11)(12)。ガスおよびエアロゾルは TER 測定法を用いて検討可能であると考えられるが、現行の試験ガイドラインではこれらの試験を行えない。

10. ガイダンス文書 34 (9)の原則に従って、ラット TER 測定法(8)と構造的および機構が同様の類似および改変皮膚腐食性試験法のバリデーション状態（信頼性および妥当性）を判定するため、本試験ガイドラインには、性能標準（PS）（補遺 1）一式も掲載されている。この PS には、試験法の性能を評価する 24 種類の参照物質一覧表、新たに提唱される試験法の構造、機構、手順の類似性を評価する試験法に必須の要素、ならびに VRM に匹敵するとみなされる試験法に必要な信頼性および正確性の値などが掲載されている。参照物質一覧表中、その一部に当たる 12 種類が習熟度確認物質（表 1）であり、施設によるラット TER 測定法使用時の習熟度確認に用いることができる（段落 13 参照）。

試験の概要

11. 2 コンパートメント試験システムでは、皮膚ディスクはコンパートメント間を分離する機能を果たすが、その皮膚ディスクの表皮面に最長 24 時間にわたって被験物質を適用する。人道的に屠殺した 28～30 日齢のラットから皮膚ディスクを採取する。腐食性化学物質は、正常*角質層*の持つ健全性とバリア機能を失わせる能力（TER を閾値よりも下げる能力として測定できる）により確認される(18)（段落 34 参照）。ラット TER については、5 kΩ のカットオフ値が選択された。この値は、広範囲にわたる物質についての詳細なデータに基づくもので、大多数の物質はこの値より明らかに上（しばしば 10 kΩ 超）か、かなり下の値（しばしば 3 kΩ 未満）であった(18)。通常、動物に対して非腐食性化学物質は刺激性の有無を問わず、TER をこのカットオフ値より低下させない。さらに、他の皮膚試料または他の装置を使用する場合カットオフ値が変化し得るので、さらなるバリデーションが必要になることがある。

12. 5 kΩ 付近値を含め、TER 陽性結果を確認する試験として色素結合ステップが試験手順に組み込まれる。色素結合ステップは、イオン透過性の増加が*角質層*の物理的破壊によるものかど

© OECD, (2013)

うかを確定する。ラット皮膚を用いる TER 法の結果は、OECD ガイドライン 404(3)で評価されるウサギによる *in vivo* 腐食性を予見することが示されている。

習熟度確認

13. 本試験ガイドラインを遵守してラット TER 測定法を日常的に用いるのに先立ち、施設は、表 1 の推奨される 12 種類の習熟度確認物質を正しく分類することにより専門技術の習熟について確認する。

表 1：習熟度確認一覧表

化学物質[1]	CASRN	化学物質クラス[2]	*In vivo* 試験結果に基づく UN GHS 区分[3]	*In vitro* 試験結果に基づく VRM 区分	物理的状態	pH[4]
***In vivo* における腐食性物質**						
N,N'-ジメチルジプロピレントリアミン	10563-29-8	有機塩基	1A	6×腐食性	液体	8.3
1,2-ジアミノプロパン	78-90-0	有機塩基	1A	6×腐食性	液体	8.3
硫酸（10%）	7664-93-9	無機酸	(1A/)1B/1C	5×腐食性 1×非腐食性	液体	1.2
水酸化カリウム（10% aq.）	1310-58-3	無機塩基	(1A/)1B/1C	6×腐食性	液体	13.2
オクタン酸（カプリル酸）	124-07-2	有機酸	1B/1C	4×腐食性 2×非腐食性	液体	3.6
2-tert-ブチルフェノール	88-18-6	フェノール	1B/1C	4×腐食性 2×非腐食性	液体	3.9
***In vivo* における非腐食性物質**						
イソステアリン酸	2724-58-5	有機酸	非腐食性	6×非腐食性	液体	3.6
4-アミノ-1,2,4-トリアゾール	584-13-4	有機塩基	非腐食性	6×非腐食性	固体	5.5
臭化フェネチル	103-63-9	求電子物質	非腐食性	6×非腐食性	液体	3.6
4-（メチルチオ）-ベンズアルデヒド	3446-89-7	求電子物質	非腐食性	6×非腐食性	液体	6.8
1,9-デカジエン	1647-16-1	中性有機物質	非腐食性	6×非腐食性	液体	3.9
テトラクロロエチレン	127-18-4	中性有機物質	非腐食性	6×非腐食性	液体	4.5

略語 : aq.=水溶液、CASRN=CAS 登録番号、UN GHS=国連化学品の分類および表示に関する世界調和システム(1)、VRM=バリデーション済み参照試験法、ND=未決定。

[1] これらの物質は、最初に腐食性物質と非腐食性物質、次に腐食性の細区分、さらに化学物質クラスの順で分類され、欧州代替法評価センター（ECVAM）によるラット TER 測定法のバリデーション試験に用いられる物質から選択されたものである(11)(12)。特に断りがない限り、掲載した物質は市販品購入時の純度で試験を行った(11)。可能な限り、次の基準を満たす物質を選択した。(i)VRM による測定または予測を行える、腐食性反応の範囲を代表する物質であること（例えば、非腐食性物質、腐食性物質のうち反応が弱い物質から強い物質まで）。(ii)バリデーション試験に用いられる化学物質クラスを代表する物質であること。(iii)VRM の性能特性を反映する物質であること。(iv)明確に定義された化学構造を持つ物質であること。(v) *In vivo* における参照試験法で決定的な結果を導く

© OECD, (2013)

物質であること。(vi)市販品であること。(vii)極端に高額な廃棄費用を伴わない物質であること。
[2] Barratt ら（1998 年）(11)により指定された化学物質クラスとした。
[3] UN GHS の 1A、1B、1C に相当する国連容器等級はそれぞれ I、II、III である。
[4] pH 値は Fentem ら（1998 年）(12)および Barratt ら（1998 年）(11)の文献から得た。

手順

14. ラット TER による皮膚腐食性試験法の標準操作手順書（SOP）が入手可能である(2)。本試験ガイドラインが対象とするラット TER 測定法では、下記事項を遵守する。

動物

15. ラットを用いる。その理由は、本測定法においてラット皮膚の物質に対する感受性が以前に示されており(15)、正式にバリデーションされた唯一の皮膚供給源であるからである(11)(12)。（皮膚を採取する際、）毛包が成体で発毛を開始する以前の休止期にあることを確保するために、ラットの週齢および系統が特に重要である。

16. 約 22 日齢の若齢雄または雌ラット（Wister 系または同等の系統）の背面および側面の毛を、小さいクリッパーで慎重に刈り取る。次に、毛刈りした領域を抗生物質溶液（例えば、微生物の増殖を阻害するのに効果的な濃度のストレプトマイシン、ペニシリン、クロラムフェニコールおよびアムホテリシンを含む）に浸し、慎重に拭きながら洗浄する。1 回目の洗浄後、3 日目または 4 日目に再び動物を抗生物質溶液で洗浄し、2 回目の洗浄から 3 日以内に使用する。このとき*角質層*が除毛から回復している。

皮膚ディスクの準備

17. 28～30 日齢（この日齢が非常に重要）の動物を人道的に屠殺する。次に、各動物の背側皮膚を採取し、過剰な皮下脂肪を皮膚から慎重に剥離し、除去する。1 つにつき直径約 20 mm の皮膚ディスクを取り出す。陽性および陰性対照データが、新鮮皮膚で得られたものに等しいことが示される場合には、ディスクを使用するまで皮膚を保存してもよい。

18. 各皮膚ディスクは PTFE（ポリテトラフルオロエチレン）チューブの一端に配置し、表皮面をチューブと確実に接触させる。配置した皮膚を保持するためチューブの端にゴム製の O リングを装着し、過剰な組織を取り除く。次に、ゴム製 O リングを PTFE チューブの末端までワセリンで慎重に密封する。チューブは $MgSO_4$ 溶液（154 mM）を含むレセプター室内で、バネクリップで支持される（図 1）。皮膚ディスクは $MgSO_4$ 溶液に完全に浸す。10～15 もの皮膚ディスクが 1 匹のラット皮膚から得られる。チューブと O リングの寸法を図 2 に示す。

19. 試験を始める前に、各動物の皮膚の品質管理手順として 2 つの皮膚ディスクの TER を測定する。残りのディスクが本測定法に使用できるためには、両ディスクは 10 kΩ を超える電気抵

© OECD, (2013)

抗値を示す必要がある。抵抗値が 10 kΩ より低い場合、その皮膚由来の残りのディスクは廃棄する。

被験物質および対照物質の適用

20. 実験モデルが適切な性能であることを確認するため、実行（実験）ごとに陽性対照および陰性対照を必ず同時に設置する。1 回の実行（実験）単位で 1 匹の動物からの皮膚ディスクを使用する。陽性および陰性対照の被験物質として、10 M 塩酸と蒸留水がそれぞれ推奨される。

21. 液体被験物質（150 µL）を、チューブの内側の表皮面に均一に適用する。固形物の試験の場合、十分量の固体を表皮面の全てが確実に覆われるように均一にディスクに適用する。脱イオン水（150 µL）をこの固体の表面に加え、チューブを穏やかに攪拌する。皮膚との接触を最大にするために、固体を 30°C に温めて被験物質を溶融もしくは軟化させるか、または挽いて粒状または粉末にする必要を生じることがある。

22. 各被験物質および対照物質に対して、1 回の試験実行（実験）単位で 3 つの皮膚ディスクを用いる。被験物質を 20～23°C で 24 時間適用する。室温以下の水道水を噴射し、物質をさらに除去できなくなるまで洗浄することにより、被験物質を除去する。

***TER* の測定**

23. 皮膚インピーダンスは、低電圧交流ホイートストンブリッジを用いることにより、TER として測定される(19)。ブリッジは一般的仕様として作動電圧 1～3 ボルト、50～1000 Hz の正弦波または矩形波交流で、少なくとも 0.1～30 kΩ の測定範囲である。バリデーション試験に用いられたデータブリッジでは、直列型または並列型値を用い、100 Hz または 1 kHz の周波数でインダクタンス（誘導係数）、キャパシタンス（容量）およびレジスタンス（抵抗）がそれぞれ 2000 H、2000 µF および 2 MΩ の値まで測定された。TER 測定法による腐食性検討のため、測定結果は 100 Hz の周波数、直列型値を用いて、抵抗を単位にして記録する。電気抵抗を測定するのに先立って、表皮を十分量の 70%エタノールで覆うことにより皮膚の表面張力を低減する。数秒後にエタノールをチューブから除去し、3 mL の $MgSO_4$ 溶液（154 mM）を組織に加えて水和する。データブリッジ電極は抵抗（kΩ/皮膚ディスク）を測定するために、皮膚ディスクの両側に配置する（図 1）。電極の寸法およびワニロクリップの下に露出する電極の長さは、図 2 で示される。内側電極に取り付けられるクリップは、抵抗を測定する間、PTFE チューブの最上部にセットし、電極の一定の長さを $MgSO_4$ 溶液に浸した状態に保つ。外側の電極は、レセプター室の内底に静置するように配置する。バネクリップと PTFE チューブの底面の距離は一定に維持する（図 2）。それは、この距離が得られた抵抗値に影響をおよぼすからである。したがって、内側電極と皮膚ディスクの間の距離は一定かつ最小限にする必要がある（1～2 mm）。

© OECD, (2013)

24. 測定された抵抗値が 20 kΩ を超える場合、これは皮膚ディスクの表皮面を覆っていた被験物質が残存していることに起因する可能性がある。その場合、残存物質をさらに除去するよう試みることができる。例えば、手袋をした親指で PTFE チューブを密封して、約 10 秒間それを振とうする。次に、$MgSO_4$ 溶液を廃棄し、新鮮な $MgSO_4$ により抵抗の測定を繰り返すことが挙げられる。

25. 用いられた試験装置と実験手順の特性や特質が、得られた TER 値に影響を与える可能性がある。5 kΩ という腐食性の閾値は、本試験ガイドラインに記載されている特定の装置と手順に従って得られたデータから設定されたものであり、試験条件の変更または異なる装置の使用があった場合、異なる閾値と対照値を適用してもよい。したがって、バリデーション試験に使用されている物質(11)(12)、または検討中の物質に類似の化学物質クラスから選んだ一連の習熟度確認物質を試験することによって、方法論および抵抗閾値を校正する必要がある。一連の適切な習熟度確認物質は、補遺 1 の表 1 に特定されている。

色素結合法

26. 特定の非腐食性物質に曝露すると抵抗は 5 kΩ のカットオフ値よりも低下するので、イオンは*角質層*を通過できるようになり、これにより電気抵抗は低下する可能性がある(12)。例えば、中性有機物質および表面活性を持つ物質（洗剤、乳化剤およびそれ以外の界面活性剤など）は皮膚の脂質を除去するためバリアのイオン透過性がより増加する可能性がある。よって、こうした化学物質により生じる TER 値が 5 kΩ 未満または 5 kΩ 付近で、皮膚ディスクに視認可能な損傷がない場合には、対照および処理組織の色素透過性を評価し、得られた TER 値が皮膚の透過性増加によるものか、あるいは皮膚腐食性によるものかを決定する必要がある(10)(12)。後者、すなわち*角質層*が破壊された場合には、色素スルホローダミン B を皮膚表面に適用すると速やかに浸透して下部の組織を染色する。この特殊な色素は広範にわたる物質に対して安定であり、以下に述べる抽出手順の影響を受けない。

スルホローダミン B 色素の適用と除去

27. TER 評価の後、硫酸マグネシウムをチューブから廃棄し、皮膚に明らかな損傷がないかどうか慎重に調べる。大きな損傷（例えば穿孔）が認められない場合には、スルホローダミン B 色素（アシッドレッド 52、C.I. 45100、CAS 番号 3520-42-1）の 10%（w/v）蒸留水希釈液 150 µL を各皮膚ディスクの表皮面に 2 時間、適用する。次に、室温以下の水道水で約 10 秒間、これらの皮膚ディスクを洗浄し、過剰な色素または結合しなかった色素を除去する。各皮膚ディスクを慎重に PTFE チューブから取り外し、脱イオン水（8 mL）を含むバイアル（例えば 20 mL のガラスシンチレーションバイアル）に移す。バイアルを 5 分間穏やかに攪拌し、さらに結合しなかった色素を除去する。続いて、この洗浄手順を繰り返した後、皮膚ディス

© OECD, (2013)

クを取り出し、蒸留水希釈 30%（w/v）ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）5 mL を含むバイアルに入れ、60°C で一晩培養する。

28. 培養後、各皮膚ディスクを取り出して廃棄し、残留溶液を 21°C で 8 分間遠心分離する（相対遠心力約 175 x g）。上清試料 1 mL に蒸留水希釈 30%（w/v）SDS 4 mL を加えて 5 倍（v/v）に希釈する。溶液の光学濃度（OD）を、565nm で測定する。

色素含有量の算出

29. ディスクあたりのスルホローダミン B 色素含有量は、OD 値（565 nm におけるスルホローダミン B 色素のモル吸光係数を 8.7×10^4、また分子量を 580 とする）から算出する(12)。適切な校正曲線を用い、各皮膚ディスクの色素含有量を決定する。次に、これら同型の皮膚ディスクに対する平均色素含有量を算出する。

許容基準

30. 試験施設での方法において同時に実施された陽性および陰性対照値が許容範囲に収まる場合には、TER の平均結果は受理される。上述の方法および装置による許容抵抗範囲を以下の表に示す。

対照	物質	抵抗範囲（kΩ）
陽性	10 M 塩酸	0.5～1.0
陰性	蒸留水	10～25

31. 同時に実施された対照値が本法の許容範囲に収まる場合には、色素結合の平均結果は受理される。上述の方法および装置による対照物質について示唆される許容色素含有範囲を以下に示す。

対照	物質	色素含有量範囲（µg/ディスク）
陽性	10 M 塩酸	40～100
陰性	蒸留水	15～35

結果の解釈

32. 被験物質の腐食性と非腐食性を識別する TER のカットオフ値は、試験法最適化の際に確立され、先行バリデーションの段階で検討を行い、正式なバリデーション試験において確認された。

© OECD, (2013)

33. UN GHS (1)分類系と関連付けられる、ラット TER による皮膚腐食性試験法の予測モデル(12)(2)について以下に示す。

以下の場合、被験物質は皮膚に非腐食性であると判断される。

i) 被験物質から得られた TER 平均値が 5 kΩ を超える場合。または、

ii) 被験物質から得られた TER 平均値が 5 kΩ 以下であり、かつ、
- 皮膚ディスクには明らかな損傷（例えば穿孔）が認められない。および、
- ディスクの平均色素含有量が同時に得られた 10 M 塩酸陽性対照ディスクの平均色素含有量よりも低値である場合（陽性対照値については段落 31 参照）。

以下の場合、被験物質は皮膚に対して腐食性であると判断される。

被験物質から得られた TER 平均値が 5 kΩ 以下で、皮膚ディスクに明らかな損傷（例えば穿孔）が認められる場合。または、

被験物質から得られた TER 平均値が 5 kΩ 以下であり、かつ、
- 皮膚ディスクには明らかな損傷（例えば穿孔）が認められないが、
- ディスクの平均色素含有量が同時に得られた 10 M 塩酸陽性対照のディスクの平均色素含有量以上である場合（陽性対照値については段落 31 を参照）。

34. 腐食性の分類が明確である場合、3 つ以上の同型の皮膚ディスクからなる試験実行（実験）は、1 被験物質に対し 1 回行えば十分であるとする。しかし、同型のディスク測定結果が一致しない、および／または TER 平均値が 5±0.5 kΩ であるなど結果が境界線上にある場合、別途 2 回目の試験実行（実験）を検討する。さらに、試験実行（実験）の結果が 1 回目と 2 回目とで一致しない場合、3 回目を検討する。

データおよび報告

データ

35. 該当する場合には、被験物質および陽性／陰性対照の抵抗値（kΩ）および色素含有量（μg/ディスク）を、試験実行（実験）ごとにそれぞれ同型のディスク別にしたデータおよび平均値±標準偏差を含む表形式にして報告する。繰り返し実験の結果は全て報告する。皮膚ディスクに認められた損傷は、被験物質ごとに報告する。

試験報告書

36. 試験報告書は、以下の情報を含まなければならない。

© OECD, (2013)

被験物質および対照物質

- 国際純正･応用化学連合（IUPAC）または CAS などの物質名、およびわかっている場合は CAS 番号
- 被験物質または混合物の純度および組成（重量%）
- 試験の実施に関連する物理的･化学的性状（わかっている場合、物理的状態、安定性、揮発性、pH、水溶性など）
- 試験前の被験物質／対照物質に対する処理（例えば、保温、粉砕など）（該当する場合）
- 保存条件

供試動物

- 使用する系統および性
- 供試動物として使用される時点の週齢
- 供給元、飼育条件、飼料など
- 皮膚の準備の詳細

試験条件

- 試験装置の較正曲線
- 該当する場合、色素結合試験成績の校正曲線、OD 値測定に用いた通過帯域、および測定機器（例えば分光光度計）の OD の直線範囲
- TER 測定に用いた試験手順の詳細
- 該当する場合、色素結合評価に用いた試験手順の詳細
- 使用された被験物質の用量、曝露時間、および曝露温度
- 曝露時間終了後に用いた洗浄手順の詳細
- 被験物質および対照物質（陽性対照および陰性対照）当たりに用いた同型の皮膚ディスク数
- 試験手順の修正についての説明
- 本モデルの背景データに対する言及。内容には下記事項を含むべきであるが、これに限定されるものではない。
  - i) 陽性および陰性対照の抵抗範囲に基づいた、陽性および陰性対照の TER 値（単位 kΩ）の許容性
  - ii) 陽性および陰性対照の色素含有量範囲に基づいた、陽性および陰性対照の色素含有量（単位 µg/ディスク）の許容性
  - iii) 同型の皮膚ディスク間における背景データのばらつきに基づいた、試験結果の許容性
- 適用した判定基準／予測モデルの説明

© OECD, (2013)

結果

- 被験物質および対照別、試験実行（実験）ごと、ならびに同型の皮膚ディスク（個体別および皮膚試料別）ごとの TER および色素結合法（該当する場合）から得られたデータ、平均値、標準偏差、変動係数の表
- 認められた影響の記載
- 用いた予測モデル／判定基準に基づいて得られた分類

結果の考察

結論

参考文献

(1) United Nations (UN) (2007), Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), Second revised edition, UN New York and Geneva, 2007. Available at: [http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev02/02files_e.html].

(2) TER SOP, *INVITTOX* Protocol No. 115 (December 2008), Rat Skin Transcutaneous Electrical Resistance (TER) Test. Available at: [http://ecvam.jrc.ec.europa.eu].

(3) OECD (2002), OECD Guideline for Testing of Chemicals. No. 404: Acute Dermal Irritation, Corrosion,revised version, as adopted on 24 April 2002, 7 pp plus Annex and Supplement.

(4) OECD (2004), Test Guideline 430. OECD Guideline for the Testing of Chemicals. In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance (TER). Adopted April 13, 2004. Available at: [http://www.oecd.org/document/22/0,2340,en_2649_34377_1916054_1_1_1_1,00.html].

(5) OECD (2004), Test Guideline 431. OECD Guideline for the Testing of Chemicals. In Vitro Skin Model.Adopted April 13, 2004. Available at: [http://www.oecd.org/document/22/0,2340,en_2649_34377_1916054_1_1_1_1,00.html].

(6) OECD (2006), Test Guideline 435. OECD Guideline for the Testing of Chemicals. In Vitro Membrane Barrier Test Method.Adopted July 19, 2006. Available at: [http://www.oecd.org/document/22/0,2340,en_2649_34377_1916054_1_1_1_1,00.html].

(7) OECD (2010), *In vitro* skin irritation: reconstructed human epidermis test method. OECD Guideline for the Testing of Chemicals No. 439, OECD, Paris. Available at: [http://www.oecd.org/env/testguidelines].

(8) ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods)(2004), Recommended Performance Standards for *In Vitro* Test Methods for Skin Corrosion. NIH

© OECD, (2013)

Publication Number 04-4510. Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences. Available at:
[http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/dermal_docs/ps/ps044510.pdf].

(9) OECD (2005), OECD Series on Testing and Assessment No. 34. Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment. Available at:
[http://www.oecd.org/document/30/0,3343,en_2649_34377_1916638_1_1_1_1,00.html].

(10) Botham, P.A., Chamberlain, M., Barratt, M.D., Curren, R.D., Esdaile, D.J., Gardner, J.R., Gordon, V.C., Hildebrand, B., Lewis, R.W., Liebsch, M., Logemann, P., Osborne, R., Ponec, M., Regnier, J.F., Steiling, W., Walker, A.P., and Balls, M. (1995), A prevalidation study on in vitro skin corrosivity testing. The report and recommendations of ECVAM Workshop 6.*ATLA* 23, 219-255.

(11) Barratt, M.D., Brantom, P.G., Fentem, J.H., Gerner, I., Walker, A.P., and Worth, A.P. (1998), The ECVAM international validation study on *in vitro* tests for skin corrosivity. 1. Selection and distribution of the test chemicals. *Toxic.in Vitro* 12, 471-482.

(12) Fentem, J.H., Archer, G.E.B., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Esdaile, D.J., Holzhütter, 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. *Toxic.in Vitro*12, 483-524.

(13) Balls, M., Blaauboer, B.J., Fentem. J.H., Bruner. L., Combes, R.D., Ekwall, B., Fielder. R.J., Guillouzo, A., Lewis, R.W., Lovell, D.P., Reinhardt, C.A., Repetto, G., Sladowski. D., Spielmann, H., and Zucco, F. (1995), Practical aspects of the validation of toxicity test procedures. The report and recommendations of ECVAM workshops.*ATLA*23, 129-147.

(14) ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) (1997), Validation and Regulatory Acceptance of Toxicological Test Methods. NIH Publication No. 97-3981. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA.Available at: [http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/guidelines/validate.pdf].

(15) EC-ECVAM (1998), Statement on the scientific validity of the rat skin Transcutaneos Electrical Resistance (TER) test (an *in vitro* test for skin corrosivity), issued by the ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC10), 3 April 1998. Available at: [http://ecvam.jrc.ec.europa.eu].

(16) ECVAM (1998), ECVAM News & Views. ATLA 26, 275-280.

(17) ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) (2002), ICCVAM evaluation of EpiDerm™ (EPI-200), EPISKIN™ (SM), and the Rat Skin Transcutaneous Electrical Resistance (TER) assay: In Vitro test methods for assessing dermal corrosivity potential of chemicals. NIH Publication No. 02-4502. National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA.Available at:
[http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/epiddocs/epis_brd.pdf].

(18) Oliver, G.J.A., Pemberton, M.A., and Rhodes, C. (1986),An*in vitro* skin corrosivity test - modifications and validation. *Fd. Chem. Toxicol.*24, 507-512.

© OECD, (2013)

(19) Botham, P.A., Hall, T.J., Dennett, R., McCall, J.C., Basketter, D.A., Whittle, E., Cheeseman, M., Esdaile, D.J., and Gardner, J. (1992),The skin corrosivity test *in vitro:* results of an interlaboratory trial. *Toxic.in Vitro*6,191-194.

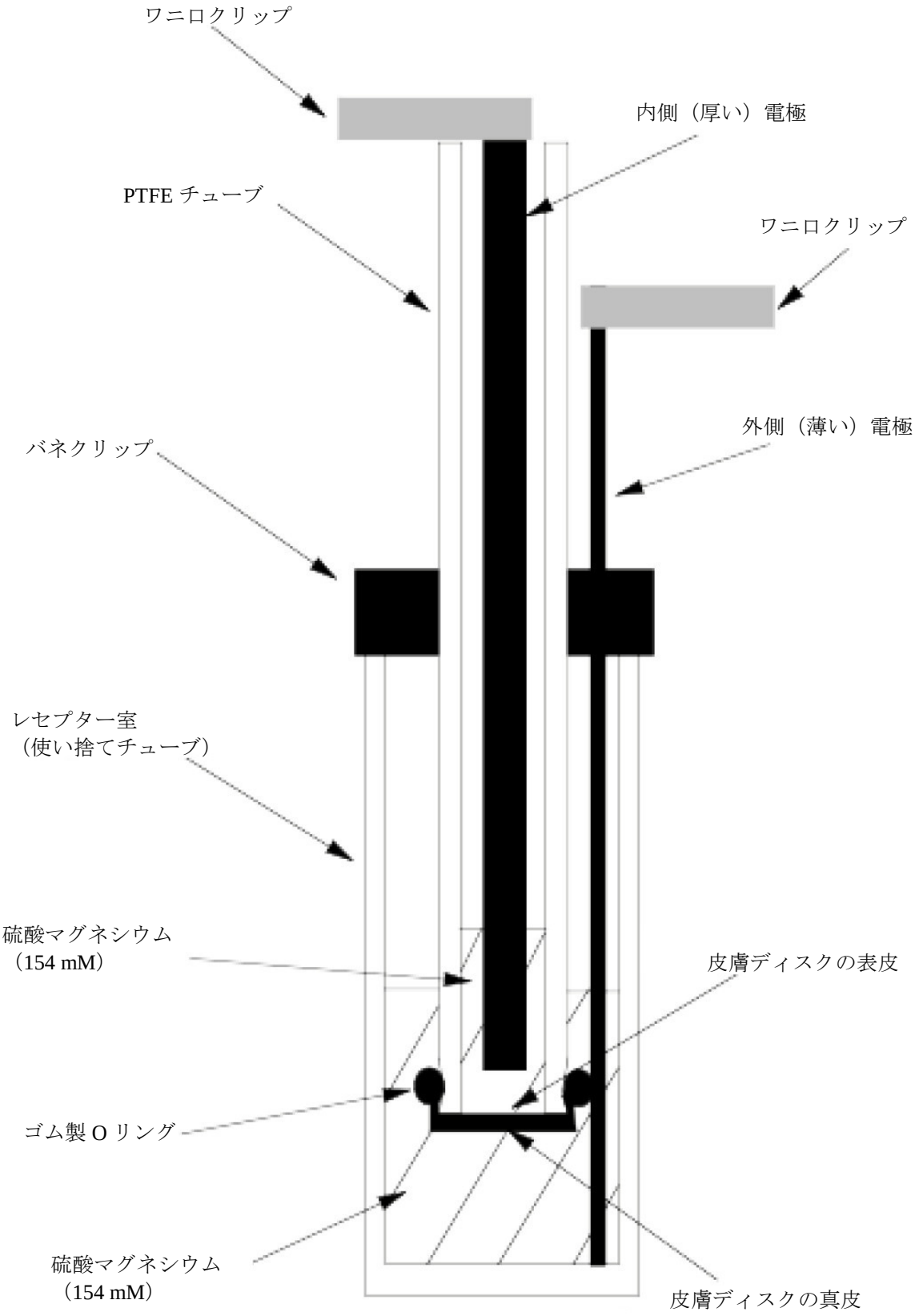
(20) Worth AP, Fentem JH, Balls M, Botham PA, Curren RD, Earl LK, Esdaile DJ, Liebsch M (1998), An Evaluation of the Proposed OECD Testing Strategy for Skin Corrosion. *ATLA* 26, 709-720.

(21) Eskes, C., Detappe, V., Koëter, H., Kreysa, J., Liebsch, M., Zuang, V., Amcoff, P., Barroso, J., Cotovio, J., Guest, R., Hermann, M., Hoffmann, S., Masson, P., Alépée, N., Arce, L.A., Brüschweiler, B., Catone, T., Cihak, R., Clouzeau, J., D'Abrosca, F., Delveaux, C., Derouette, J.P., Engelking, O., Facchini, D., Fröhlicher, M., Hofmann, M., Hopf, N., Molinari, J., Oberli, A., Ott, M., Peter, R., Sá-Rocha, V.M., Schenk, D., Tomicic, C., Vanparys, P., Verdon, B., Wallenhorst, T., Winkler, G.C., Depallens, O. (2012),Regulatory assessment of *in vitro* skin corrosion and irritation data within the European framework: Workshop recommendations. *Regul.Toxicol.Pharmacol.* 62, 393-403.

(22) Davies DJ, Ward RJ, Heylings (2004), Multi-species assessment of electrical resistance as a skin integrity marker for in vitro percutaneous absorption studies, JR.Toxicol In Vitro.;18(3):351-8.

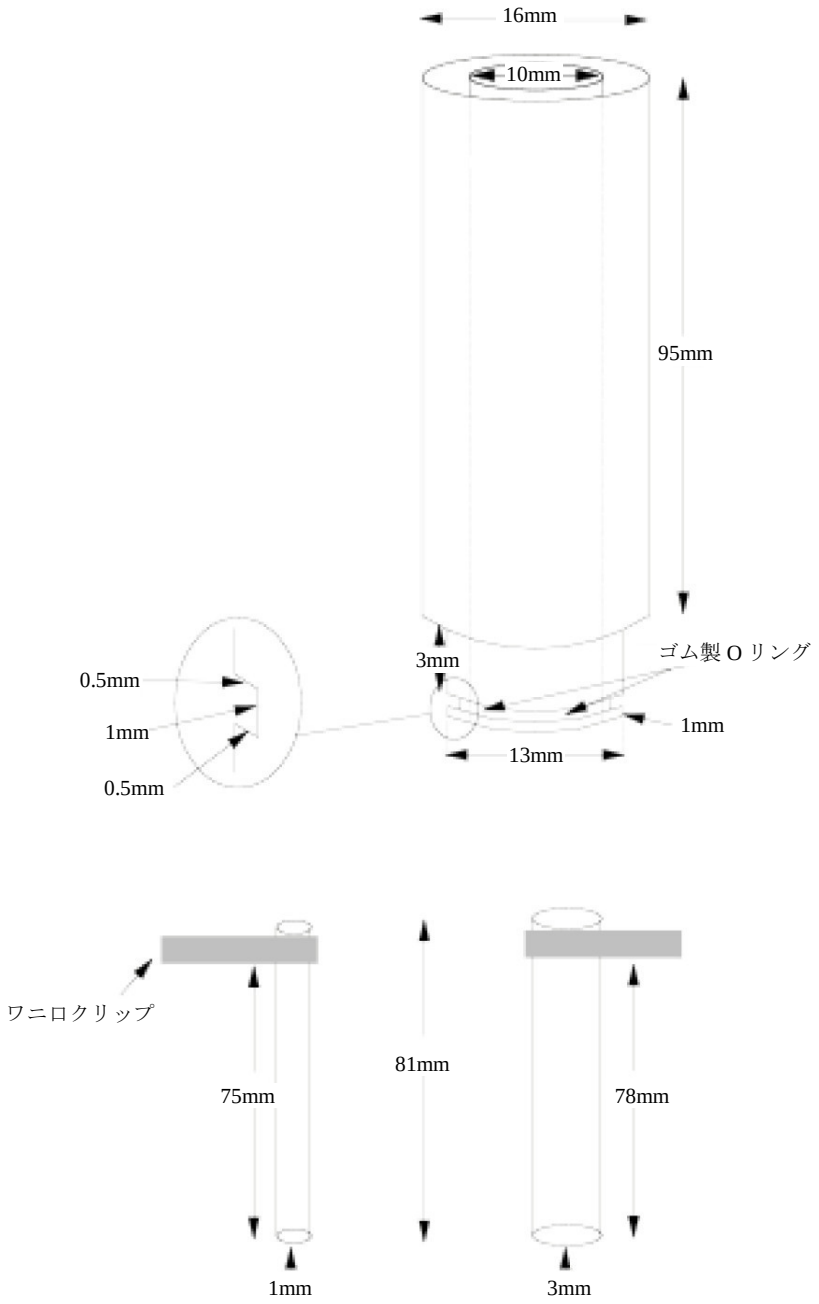
© OECD, (2013)

図 1：ラット TER 測定のための装置



© OECD, (2013)

図 2 : 使用するポリテトラフルオロエチレン（PTFE）チューブ、レセプターチューブおよび電極の寸法



上記装置の重要因子

- PTFE チューブの内径
- PTFE チューブとレセプターチューブに対する電極の長さ。皮膚ディスクが電極に接触しないよう、$MgSO_4$ 溶液と接触する電極の長さが標準に保たれるようにする。
- レセプターチューブの $MgSO_4$ 溶液量は、その液面が PTFE チューブの液面に対して図 1 に示すような深さとなるようにする。
- 皮膚ディスクは PTFE チューブにしっかり固定し、電気抵抗が正確に皮膚の性状を測定するようにする。

© OECD, (2013)

補遺 1

提唱される類似または改変 *in vitro* 皮膚腐食性経皮電気抵抗（TER）測定法の評価に関する性能標準 [1]

はじめに

1. 性能標準（PS）の目的は、新規の類似または改変試験法が所有権（すなわち著作権、登録商標、登録）の有無に関わらず、特定の試験目的に合った十分な信頼性および妥当性を有すると立証可能な基準を示すことにある。この PS はバリデーション試験法に基づいており、これと類似の科学的原則に基づいて、同一の生物学的作用または毒性作用を測定または予測する他の類似試験法（「模倣的」試験法ともいわれる）の信頼性および妥当性を評価することに用いることができる(9)。さらに、承認済み試験法に改善点の可能性を提唱する改変試験法では、提唱される変更がその試験法の性能に及ぼす影響、およびバリデーション過程の他の部分で利用可能な情報にこの変更が及ぼす影響の範囲について、評価を受けるべきである。改変試験法は、提唱される変更の数および性質、生成されたデータ、ならびにこの変更の根拠となる文章に応じて、新規試験法に記載されたものと同じバリデーション過程を受けるか、あるいは適切である場合には、すでに確立された PS を用いることにより信頼性および妥当性（正確性）の限定的な評価のいずれかを受ける(9)。

2. 本試験ガイドラインの下で使用が提唱される類似（模倣的）または改変試験法は、参照物質（表 1）によりその信頼性および正確性の測定評価を受ける。参照物質は、TG 404 の *in vivo* における腐食性のスコア全て、すなわち腐食性化学物質（UN GHS 区分 1A、1B、1C）および非腐食性化学物質を代表する(1)。提唱される類似または改変試験法は信頼性、感度、特異度、正確性の値が、VRM 由来の試験法に匹敵するかそれより優れ、本補遺の段落 6～10 記載どおりとなる必要がある(12)。新規の類似または改変試験法の信頼性は、その試験法が UN GHS 区分 1 の腐食性化学物質および非腐食性化学物質を正しく識別できるかと同様に、新たな化学物質を試験に使用する前に、決定されるべきである。

3. 本 PS は、新規または改変 TER 測定法のバリデーション評価のため、米国動物実験代替法検証省庁間連絡委員会（US-ICCVAM）の PS に基づいている(8)。本 PS は、(i)試験法に必須の要素、(ii)推奨される参照物質、(iii)提唱される試験法が同等か優れているべき信頼性および正確性の値の定義からなる(9)。

[1] 本試験ガイドラインの PS 検討後、提唱される新規の類似または改変試験法を規制目的で用いる場合、その前に本試験ガイドラインに採用および導入するよう OECD に提示されたい。

© OECD, (2013)

試験法に必須の要素

4. 試験法に必須の要素として、バリデーション済み試験法に必須の構造的、機能的、手順の要素からなり、提唱される機構上および機能上の類似または改変試験法のプロトコルに掲載される。これらの要素には、その試験法特有の特徴、きわめて重要な手順の詳細、品質管理の尺度が挙げられる。試験法に必須の要素を遵守すれば、提唱される類似または改変試験法が、対応する VRM と同じ発想に基づいていることを保証する一助になると考えられる(9)。試験法に必須の要素の詳細は、以下のとおり、本試験ガイドラインの段落 15～34 に記載されている。

- 実験動物、動物種、系統の使用に関連する手順（段落 15、16）
- 皮膚インピーダンス測定装置、皮膚ディスク作成物など試験法の物理的要素（段落 17～19）
- 被験物質および対照化学物質の適用（段落 20～22）
- 膜のバリア透過性の測定（段落 23～25）
- 色素結合手順（段落 26～29）
- 許容基準（段落 30、31）
- 結果の解釈（段落 32～34）

特定のパラメータについては、適切な値を新規の類似または改変試験法に示す。この特定の値は、特定の試験法に応じて変わることがある。TER 測定法の場合、被験物質の腐食性と非腐食性を識別するカットオフ値は、皮膚試料（供試動物）の性質および使用した装置により大きく左右される(2)(22)。

最低限評価すべき参照物質の一覧表

5. 提唱される類似または改変試験法が、構造的および機能的に VRM との十分な類似性が証明され、あるいは VRM の小規模な改変であることが示されると、その試験法の信頼性および妥当性が VRM と同等かそれより優れているかを判定するため、参照物質が用いられる(12)。表 1 に収載した 24 種類の推奨される参照物質には、さまざまな化学物質クラス（すなわち官能基に基づく化学物質の区分）、および TG 404 の *in vivo* におけるスコア全てを代表する物質が含まれる。本一覧表に掲載されているのは、UN GHS 区分 1A の物質が 5 種類、UN GHS 区分 1B/1C（上記 *in vivo* データでは両区分間の識別を行えない）の物質が 7 種類、非腐食性物質が 12 種類である。表 1 収載の物質は、化学官能性および物理的状態について、VRM のバリデーション試験に用いられた物質から選択されている(11)(12)。これらの参照物質は、提唱される類似または改変試験法の信頼性および妥当性の評価に用いられるべき最低限の化学物質数を示すものである。新規の類似試験法の開発／最適化に向けこれらの参照物質を用いることは、可能な限り避けること。収載されている物質が入手不能である場合、それ以外に適切な *in vivo* 参照データを入手可能な物質があれば、使用することが考えられる。参照デー

© OECD, (2013)

タは、VRM のバリデーション試験に使用された物質から主に得られる。要望があれば、提唱される試験法の正確性をさらに評価するため、別の化学物質クラスを示し、適切な *in vivo* 参照データを入手可能な追加物質が、参照物質に関する最低限の一覧表に加えられることがある。

表 1 : 類似または改変 *in vitro* TER による皮膚腐食性試験法の信頼性、感度、特異度、正確性の値を判定する参照物質に関する最低限の一覧表

化学物質 [1]	CASRN	化学物質クラス [2]	*In vivo* 試験結果に基づく UN GHS 区分 [3]	*In vitro* 試験結果に基づく VRM 区分	物理的状態	pH [4]
***In vivo* における腐食性物質**						
三臭化リン	7789-60-8	無機酸	1A	6×腐食性	液体	1.0
三フッ化ホウ素 2 水塩	13319-75-0	無機酸	1A	6×腐食性	液体	1.5
五塩化リン	10026-13-8	無機酸	1A	6×腐食性	固体	ND
N,N'-ジメチルジプロピレントリアミン	10563-29-8	有機塩基	1A	6×腐食性	液体	8.3
1,2-ジアミノプロパン	78-90-0	有機塩基	1A	6×腐食性	液体	8.3
硫酸（10%）	7664-93-9	無機酸	(1A/)1B/1C	5×腐食性 1×非腐食性	液体	1.2
水酸化カリウム（10% aq.）	1310-58-3	無機塩基	(1A/)1B/1C	6×腐食性	液体	13.2
ヘキサン酸	142-62-1	有機酸	(1A/)1B/1C	6×腐食性	液体	3.9
オクタン酸（カプリル酸）	124-07-2	有機酸	1B/1C	4×腐食性 2×非腐食性	液体	3.6
N,N-ジメチルイソプロピルアミン	996-35-0	有機塩基	1B/1C	6×腐食性	液体	8.3
n-ヘプチルアミン	111-68-2	有機塩基	1B/1C	6×腐食性	液体	8.4
2-tert-ブチルフェノール	88-18-6	フェノール	1B/1C	4×腐食性 2×非腐食性	液体	3.9

化学物質 [1]	CASRN	化学物質クラス [2]	*In vivo* 試験結果に基づく UN GHS 区分 [3]	*In vitro* 試験結果に基づく VRM 区分	物理的状態	pH [4]
***In vivo* における非腐食性物質**						
スルファミン酸	5329-14-6	無機酸	非腐食性	5×腐食性 1×非腐食性	固体	1.5
炭酸ナトリウム（50% aq.）	467-19-8	無機塩基	非腐食性	6×腐食性	液体	11.7
イソステアリン酸	2724-58-5	有機酸	非腐食性	6×非腐食性	液体	3.6
ドデカン酸（ラウリン酸）	143-07-7	有機酸	非腐食性	6×非腐食性	固体	ND
4-アミノ-1,2,4-トリアゾール	584-13-4	有機塩基	非腐食性	6×非腐食性	固体	5.5
オイゲノール	97-53-0	フェノール	非腐食性	1×腐食性 5×非腐食性	液体	3.6
2-メトキシフェノール	90-05-1	フェノール	非腐食性	6×非腐食性	液体	3.9

© OECD, (2013)

化学物質[1]	CASRN	化学物質クラス[2]	*In vivo* 試験結果に基づく UN GHS 区分[3]	*In vitro* 試験結果に基づく VRM 区分	物理的状態	pH[4]
臭化フェネチル	103-63-9	求電子物質	非腐食性	6×非腐食性	液体	3.6
4-（メチルチオ）-ベンズアルデヒド	3446-89-7	求電子物質	非腐食性	6×非腐食性	液体	6.8
1,9-デカジエン	1647-16-1	中性有機物質	非腐食性	6×非腐食性	液体	3.9
テトラクロロエチレン	127-18-4	中性有機物質	非腐食性	6×非腐食性	液体	4.5
ラウリル硫酸ナトリウム（20% aq.）	151-21-3	界面活性剤	非腐食性	6×腐食性	液体	3.9

略語：aq.=水溶液、CASRN=CAS 登録番号、UN GHS=国連化学品の分類および表示に関する世界調和システム(1)、VRM=バリデーション済み参照試験法、ND=未決定。

[1] これらの物質は、最初に腐食性物質と非腐食性物質、次に腐食性の細区分、さらに化学物質クラスの順で分類され、欧州代替法評価センター（ECVAM）によるラット TER 測定法のバリデーション試験に用いられる物質から選択されたものである(11)(12)。特に断りがない限り、掲載した物質は市販品購入時の純度で試験を行った(11)。可能な限り、次の基準を満たす物質を選択した。(i)VRM による測定または予測を行える、腐食性反応の範囲を代表する物質であること（例えば、非腐食性物質、腐食性物質のうち反応が弱い物質から強い物質まで）。(ii)バリデーション試験に用いられる化学物質クラスを代表する物質であること。(iii)VRM の性能特性を反映する物質であること。(iv)明確に定義された化学構造を持つ物質であること。(v) *In vivo* における参照試験法で決定的な結果を導く物質であること。(vi)市販品であること。(vii)極端に高額な廃棄費用を伴わない物質であること。

[2] Barratt ら（1998 年）(11)により指定された化学物質クラスとした。

[3] UN GHS の 1A、1B、1C に相当する国連容器等級はそれぞれ I、II、III である。

[4] pH 値は Fentem ら（1998 年）(12)および Barratt ら（1998 年）(11)の文献から得た。

© OECD, (2013)

信頼性および正確性の値の定義

6. 提唱される類似または改変 TER 測定法が、複数の独立した施設により用いられる場合、その信頼性および妥当性を確立するには、表 1 収載の 24 種類の参照物質全てについて、3 施設以上で試験を行う。ただし、PS に基づいたバリデーション試験全てを、国際的に認識されているバリデーション機関が国際ガイドラインに従って、個別に評価することが必要不可欠である(9)。各施設では、24 種類の参照物質全てについて、異なる個体から得た皮膚ディスクを用い十分に間隔をあけた時点で、3 回独立した試験を実行する。試験の実行ごとに、各被験物質、陰性対照、陽性対照（PC）の少なくとも 3 つの同時試験用皮膚ディスクを用い、いずれも同一個体から得たディスクとする。

7. 提唱される試験法の信頼性、感度、特異度、正確性の値の算出は下記ルールに従って行い、必ず予め定義された一貫性のある方法を用いる。

    1. 施設内再現性（WLR）については、参照物質に対し要件を満たす試験を 2 回以上実行し、その分類結果の一致度に基づいて算出される。

    2. 施設間再現性（BLR）の算出については、要件を満たす個別試験実行結果全体の TER および色素結合の算術平均値を用いて、各参加施設の各参照物質の最終的な分類結果を得る。BLR は、要件を満たす試験実行結果のみ用い、その分類結果の一致度に基づいて算出される。なお、実行に用いる参照物質は、施設あたり少なくとも 1 回要件を満たす試験実行結果が入手可能な物質とする。

    3. 感度、特異度、正確性の値は、各施設の各参照物質により得られる、要件を満たす試験実行結果を全て用いることにより算出される。各施設の各参照物質についてそれぞれ要件を満たす試験を実行し、実行結果個々の予測に基づいて算出し、要件を満たす個別試験実行結果全体の TER および色素結合の算術平均値に基づく算出は行わない。

こうした背景から、対応する SOP に定義されているとおり、要件を満たす試験実行とは、少なくとも 3 つの同型の皮膚ディスクについて、陰性対照および陽性対照の許容基準を満たす要件実行の範囲内で同時に試験を行うこととする。そうでない場合、試験の実行は要件を満たさないものとみなす。

施設内再現性

8. 施設内再現性の評価では、単一施設内で 24 種類の参照物質について、個別の独立した実行により得られた分類（腐食性または非腐食性）の一致度が 90%以上を示すべきである（ラット TER の実測値：各施設それぞれ 87.5%、91.7%、100%）。

© OECD, (2013)

施設間再現性

9. 類似または改変試験法の場合、24 種類の参照物質から得られる分類（腐食性または非腐食性）について、最低 3 施設間の一致度が 80%以上であるべきである（ラット TER の実測値：95.8～79.2%、1～5 種類の化学物質が不一致）。

予測能

10. 提唱される類似または改変 TER 測定法の感度、特異度、正確性は、VRM と同等かそれより優れていること。表 1 収載の 24 種類の重要な関連化学物質により得られる感度および特異度は、それぞれ 90%以上、75%以上、一致度は 82.5%以上であるべきである（表 2）。

表 2：化学物質の腐食性と非腐食性（C 対 NC）を識別する妥当性があるとみなされるが、腐食性化学物質のサブ区分化を行えない類似または改変 TER による皮膚腐食性試験法に必要な感度、特異度、一致度

感度	特異度	一致度
90%以上 （ラット TER 実測値：93.1%）	75%以上 （ラット TER 実測値：75%）	82.5%以上 （ラット TER 実測値：84%）

© OECD, (2013)

補遺 2

定義

正確性：試験法による結果と、一般に認められた参照値との一致の近さ。正確性は試験法の性能の尺度であり、妥当性の一側面にあたる。この用語は、試験法の正しい結果が占める割合を意味する「一致度」の代わりに用いられることが多い(9)。

C：腐食性

化学物質：物質または混合物の意。

一致度：各種試験法により区分化の結果が得られる場合、一致度はその試験法の性能を示す尺度であり、妥当性の一側面にあたる。この用語は、時に正確性の代わりに用いられることがあり、陽性または陰性に正しく分類される全ての被験物質の割合と定義される。一致度は、検討中の各種被験物質の陽性率に大きく左右される(9)。

GHS（国連（UN）化学品の分類および表示に関する世界調和システム）：物理学的危険有害性ならびに健康および環境上の危険有害性の標準的種類および程度に従った化学物質（物質および混合物）の分類を提唱し、絵表示、注意喚起語、危険有害性情報、注意書き、安全データシートなど、対応する情報要素に対処するシステムのことである。これにより、人々（雇用者、労働者、輸送業者、消費者、緊急要員など）および環境を保護する観点から、危険有害作用に関する情報が伝達される(1)。

模倣的試験法：バリデーション済みかつ一般に認められた参照試験法と、構造的および機能的に類似した試験法。本試験法は、追走的バリデーションの候補になることが考えられる。類似試験法と言い換えて用いられる(9)。

混合物：互いに反応しない 2 つ以上の物質からなる混合物または溶液の意。

NC：非腐食性

OD：光学濃度

PC：陽性対照

© OECD, (2013)

性能標準（PS）: バリデーション済み試験法に基づき、機構上および機能上類似している提唱される試験法が、バリデーション済み試験法に匹敵することの評価根拠となる基準。含まれる内容は次のとおりである。(i)試験法に必須の要素。(ii) バリデーション済み試験法で許容可能な性能の立証に用いられる化学物質の中から選択された、最低限の参照物質一覧表。(iii)提唱される試験法が最低限の参照物質一覧表により評価された際、バリデーション済み試験法で得られた結果に基づき立証すべき信頼性および正確性の類似を示す水準。

要件を満たす実行（実験）: 対応する SOP に定義されているとおり、陰性対照および陽性対照の許容基準を満たす実行のこと。そうでない実行は、要件を満たさないものとみなす。

参照物質: バリデーション過程で使用するために選択された化学物質であり、*in vitro* または *in vivo* 参照試験系または対象動物種における反応が既知であるもの。参照物質は、試験法での使用が予測される化学物質クラスを代表するものであり、本物質の使用から予測され得る反応は強弱、陰性まで全ての範囲を示す。バリデーション過程の段階が異なる場合、および試験法や試験用途が異なる場合、異なる一連の参照物質を要することがある(9)。

妥当性： 試験法と対象になる作用との関係、およびその試験法が特定の目的に対し意味を持ち、有用であるか否かの関係を示す用語。試験法が対象の生物学的作用を、正しく測定または予測する度合いのことである。妥当性には、試験法の正確性（一致度）の検討が含まれる(9)。

信頼性： 同一プロトコルを用いて試験法を実施した場合、施設内および施設間で経時的に再現可能な度合いを示す尺度。信頼性は、施設内および施設間再現性の算出により評価される(9)。

感度： 全ての陽性／活性化学物質のうち、試験法によって正しく分類される割合のこと。区分化の結果が得られる試験法の正確性を示す尺度であり、試験法の妥当性を評価する際の重要な検討項目である(9)。

***In vivo* 皮膚腐食性:** 皮膚の不可逆的損傷が生じること。すなわち、被験物質を最長 4 時間適用後、表皮から真皮に視認できる壊死である。腐食性反応の代表例は、潰瘍、出血および血痂皮で、14 日の観察期間終了までに、皮膚の白化による変色、全域に及ぶ脱毛および瘢痕が現れる。疑わしい損傷を評価するためには、病理組織診断を考慮する。

特異度： 全ての陰性／不活性化学物質のうち、試験法によって正しく分類される割合のこと。区分化の結果が得られる試験法の正確性を示す尺度であり、試験法の妥当性を評価する際の重要な検討項目である(9)。

物質： 自然状態または製造過程で得られる化学元素およびその化合物の意。特定の製品の安定性維持に必要な添加物、および用いられた製造過程由来の不純物はこれに含まれるが、物質の安定

© OECD, (2013)

性に影響を与える事なく、または、物質の組成に変化ももたらさずに分離可能な溶媒は除外される。

（試験）実行：単一の被験物質を対象に、最低 3 つの同型の皮膚ディスクで同時に試験を行うこと。

被験物質：試験において評価対象となる物質。

階層的試験戦略：複数の試験法を順次用いて試験を行うこと。それぞれ次段階で選択される試験法は、その前段階の試験結果に基づいて決定する(9)。

経皮電気抵抗（TER）：抵抗値をキロオームで表した皮膚の電気インピーダンスの尺度のこと。皮膚を透過するイオンをホイートストンブリッジ装置で記録することにより、そのバリア機能を評価する単純かつ頑健な方法。

© OECD, (2013)