OECD/OCDE

2015/07/28

試験ガイドライン No.435

皮膚腐食性に関する*in vitro* 膜バリア試験法

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 (2015), Test No. 435: In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, https://doi.org/10.1787/9789264242791-en.

©OECD (2015)

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 435

2015 年 7 月 28 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

皮膚腐食性に関する *in vitro* 膜バリア試験法

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）の定義どおり、被験化学物質の適用後、表皮から真皮まで目視可能な壊死として示される不可逆的な皮膚損傷の発生を指す。本改訂版試験ガイドライン 435 では、腐食性化学物質の同定に使用可能な *in vitro* 膜バリア試験法について示す。本試験法では、腐食性化学物質に対し *in situ* における動物の皮膚と同様の方法で反応するよう設計された人工膜を用いる。

2. 皮膚腐食性の評価は、従来、被験化学物質を生きている動物の皮膚に適用し、一定期間後に組織損傷の程度を評価することにより行われてきた（2）。本試験ガイドラインに加え、腐食性化学物質の同定に用いられる標準的な *in vivo* ウサギ皮膚試験（OECD TG 404）（2）の代替として、他に複数の *in vitro* 試験法（3）（4）が採用されている。皮膚腐食性の評価および分類に関する UN GHS の階層的試験および評価戦略、ならびに「皮膚刺激性／腐食性の試験および評価に関する統合的アプローチ（IATA）についての OECD ガイダンス文書」は、モジュール 3 および 4 の下で、検証済みかつ容認されている *in vitro* 試験法の使用を推奨している（1）（5）。IATA には、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が記載され、（i）化学物質の皮膚刺激可能性および皮膚腐食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し、また、（ii）陰性結果が認められた場合を含め、さらなる試験を要する場合のアプローチについて提言している（5）。このモジュール方式のアプローチでは、*in vitro* 試験法の陽性結果を用い、動物試験を必要とせずに化学物質を腐食性物質に分類できるため、動物の使用を減少させ精緻化し、また、この目的に動物を用いた場合に生じると考えられる疼痛および苦痛を回避できる。

3. Corrositex®として市販されている *in vitro* 膜バリア試験法のバリデーション試験が完了しており（6）（7）（8）、163 種類の物質および混合物のデータベースについて皮膚腐食性を予測する全体的な正確性は 79%（128/163）、感度は 85%（76/89）、特異度は 70%（52/74）であることが示されている（7）。一般に認められているその妥当性に基づき、この検証済み標準試験法（VRM）は、化学物質の皮膚腐食に関するハザードの可能性を評価する階層的試験戦略の一環として使用することが推奨されている（5）（7）。皮膚腐食性に関する *in vitro* 膜バリア試験法を規制目的で使用可能にするには、使用前に、その提唱される使用に関する試験の信頼性、妥当性（正確性）および限界を予め定義された性能基準（PS）（10）に従って判定し、VRM との類似性を確保する（9）。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改訂版の

© OECD, (2015)
出典が正式に言及されている場合、OECD からの事前の同意を求めることなく、この資料を個人的な非営利目的で自由に使用できる。この資料の営利的使用は、OECD の書面による許可を受けること。

試験法が審査され、本試験ガイドラインに記載された場合に限り、「データの相互受け入れ」が保証されることになる。現在、本試験ガイドラインが対象としているのは 1 種類の *in vitro* 試験法のみであり、それは、市販の Corrositex®試験法である。

4. 皮膚腐食性試験にはこれ以外の試験法もあり、それらは、再構築されたヒト皮膚（OECD TG 431）（3）および分離したラット皮膚（OECD TG 430）（4）の使用に基づいている。本試験ガイドラインは、腐食性化学物質の 3 つの UN GHS 腐食性細区分への細区分化、および腐食性ハザードに関する 3 つの国連輸送包装等級についても提示する。本試験ガイドラインは 2006 年に初版が採択され、IATA ガイダンス文書を参照し習熟度確認物質一覧表を更新するため、2015 年に改訂された。

定義

5. 用いた定義を補遺 1 に示す。

最初に考慮すべき事項および限界

6. 本ガイドライン記載の試験では、腐食性の被験化学物質の識別、および、UN GHS に従った腐食性の被験化学物質の細区分が可能になる（表 1）（1）。さらに、この試験法を用いて、特定の輸送試験を目的として、特定のクラスの化学物質（例えば、有機酸、無機酸、酸誘導体[1]、塩基）の腐食性および非腐食性について判定できる（7）（11）（12）。本試験ガイドラインには、検証済み標準試験法（7）と同様の包括的な手順が記述されている。本試験ガイドラインが皮膚刺激性について提供する情報は十分ではないが、OECD TG 439 では、*in vitro* における皮膚刺激性の健康への影響に具体的に取り組んでいることに留意されたい（13）。単回皮膚曝露後の局所皮膚作用の完全な評価については、「試験および評価に関する統合的アプローチに関するガイダンス文書 No. 203」を参照すること（5）。

表 1. UN GHS による皮膚腐食性の区分および細区分（1）

腐食性区分（区分 1）（細区分を用いない当局に適用）	可能性としての腐食性細区分（一部の当局にのみ適用）	動物 3 匹中 2 匹以上で腐食性	
		曝露	観察
腐食性	腐食性細区分 1A	3 分未満	1 時間未満
	腐食性細区分 1B	3 分超／1 時間未満	14 日未満
	腐食性細区分 1C	1 時間超／4 時間未満	14 日未満

7. この検証済み標準試験法の限界（7）は、最初の適合性試験の結果に基づき、多くの非腐食性化学物質および一部の腐食性化学物質が試験に適格性なしとなりうることである（段落 13 参照）。pH 4.5～8.5 の範囲の水溶性化学物質は、試験に適格性なしであることが多い一方、

[1]「酸誘導体」は非特異的なクラスの名称で、化学物質から直接か、修飾または部分置換かのいずれかにより産生される酸として広く定義される。このクラスには無水物、ハロ酸、塩、およびそれ以外の種類の化学物質が挙げられる。

© OECD, (2015)

動物試験では、この範囲の pH で検討された化学物質の 85%が非腐食性であった（7）。*In vitro* 膜バリア試験法は、固体（水に可溶または不溶）、液体（水溶性または非水溶性）および乳剤の検討に使用できる。ただし、適合性試験において検出可能な変化（すなわち、検証済み標準試験法の化学物質検知システム（CDS）における色の変化）を生じなかった被験化学物質は、膜バリア試験法では検討できず、それ以外の試験法を用いて検討すべきである。

本試験の概要

8. 本試験システムは、合成高分子のバイオバリアと化学物質検知システム（CDS）の 2 つの構成要素からなり、本試験法では、合成高分子膜バリアの表面に被験化学物質適用後、腐食性の被験化学物質により生じる膜バリア損傷（生きている皮膚に作用する腐食の機序と同じと考えられる）について、CDS を介し検出する（7）。

9. 膜バリアの浸透（または破綻）は、バリアの下での pH 指示薬色素の色の変化、あるいは、指示薬溶液のそれ以外の一部特性の変化など、複数の手順または CDS により測定されると考えられる。

10. 膜バリアの目的とする使用の正当性、すなわち妥当性および信頼性について判定する。これには、様々な製剤のバリア特性に関する一貫性の確保が含まれ、例えば、非腐食性化学物質に対してはバリアを維持でき、化学物質の腐食性を UN GHS の様々な腐食性の細区分全体から区分できることが挙げられる（1）。割り当てられる分類は、化学物質が膜バリアを浸透し指示薬溶液に到達するまでの時間に基づく。

習熟度の立証

11. 本試験ガイドラインを遵守する *in vitro* 膜バリア試験法を定常的に用いる場合、その前に試験実施施設は、表 2 推奨の 12 種類の「習熟度確認物質」を正しく分類することにより、技術的な習熟度を立証する。収載した物質が入手できない状況や正当化可能な状況では、表 1 の記載と同じ選択基準が適用されれば、適切な *in vivo* および *in vitro* 参照データが入手可能な別の物質を使用できる（例えば、参照化学物質リスト（10）から）。

© OECD, (2015)

表 2：習熟度確認物質 [1]

物質名 [2]	**CAS 番号**	**化学物質分類**	***In Vivo* における *UN GHS* 細区分 [3]**	***In Vitro* における *UN GHS* 細区分 [3]**
三フッ化ホウ素二水和物	13319-75-0	無機酸	1A	1A
硝酸	7697-37-2	無機酸	1A	1A
五塩化リン	10026-13-8	無機酸の前駆物質	1A	1A
塩化バレリル	638-29-9	酸塩化物	1B	1B
水酸化ナトリウム	1310-73-2	無機塩基	1B	1B
1-（2-アミノエチル）ピペラジン	140-31-8	脂肪族アミン	1B	1B
塩化ベンゼンスルホニル	98-09-9	酸塩化物	1C	1C
N,N-ジメチルベンジルアミン	103-83-3	アニリン	1C	1C
テトラエチレンペンタミン	112-57-2	脂肪族アミン	1C	1C
オイゲノール	97-53-0	フェノール類	NC	NC
アクリル酸ノニル	2664-55-3	アクリル酸／メタクリル酸	NC	NC
炭酸水素ナトリウム	144-55-8	無機塩類	NC	NC

[1] 上記 12 物質は、腐食性物質に関する 3 つの各 UN GHS 細区分から 3 種類の物質、および 3 種類の非腐食性物質を包含し、市販の供給元から容易に入手でき、UN GHS 細区分は高品質の *in vivo* 試験結果に基づいている。これらの物質は、検証済み標準試験法と構造的および機能的に類似した試験法の正確性および信頼性を立証するため同定された、最小限の化学物質リスト記載の 40 種類の参照物質リストから取得されており、これらは、元来、標準試験法（Corrositex®）の検証に用いた 163 種類の参照化学物質から選択されたものである（7） （10） （14）。物質の選択プロセスでは、可能な限り以下の化学物質を含めることを目標とした。検証済み標準試験法により、測定または予測可能な腐食性反応の範囲を代表する物質（例えば、非腐食性物質、国連包装等級 I、II、III の
腐食性物質）；検証プロセスの間に用いられる化学物質分類を代表する物質；明確に定義された化学構造を有する物質；検証済み標準試験法において再現性の高い結果を導く物質；*In vivo* 標準試験で最終的な結果を導く物質；市販されている物質；法外な廃棄費用を伴わない物質 （14）。

[2] 溶媒なしか純度 90%以上で検討された物質

[3] UN GHS 細区分 1A、1B および 1C に対応する国連包装等級は、それぞれ I、II および III である。NC：非腐食性物質。

手順

12. 以下の段落では、現行の VRM、すなわち市販の Corrositex®に基づく腐食性評価用の人工膜バリア試験法の構成要素および手順について記述する（7） （15）。膜バリアならびに適合

© OECD, (2015)

性／指示薬および区分に関する溶液は、作製、調製、または市販品の入手（VRM である Corrositex®の場合など）が可能である。検証済み標準試験法のサンプルとしての試験法プロトコールが入手可能である（7）。試験は環境温度（17～25ºC）で実施し、構成要素は以下の条件に従う。

被験化学物質適合性試験

13. 膜バリア試験の実施前に適合性試験を実施し、被験化学物質が CDS により検出可能か判定する。CDS が被験化学物質を検出しない場合、膜バリア試験法は、この特定の被験化学物質の潜在的腐食性の評価には適しておらず、別の試験法を用いる。適合性試験に用いる CDS および曝露条件は、その後の膜バリア試験の曝露に反映させる。

被験化学物質時間尺度区分試験

14. 本試験法に適している場合、適合性試験により適格性が認められた被験化学物質について、時間尺度区分試験、すなわち、弱酸と強酸または弱塩基と強塩基を識別するスクリーニング試験を受ける。例えば、検証済み標準試験法では、時間尺度区分試験を用い、相当量の酸予備かアルカリ予備の検出に基づき、2 つの時間尺度のいずれを用いるべきかを示す。腐食性および UN GHS 皮膚腐食性細区分の判定には、被験化学物質の酸予備またはアルカリ予備に基づき、破綻する 2 種類の時間尺度を用いる。

膜バリア試験法の構成要素

膜バリア

15. 膜バリアは、高分子タンパク質の水性ゲルと浸透性支持膜の 2 つの構成要素からなる。このタンパク質ゲルは液体および固体に不浸透性のはずであるが、腐食により浸透性となりうる。完全に構築された膜バリアは、ゲルの性能を低下させると考えられるゲルの劣化（例えば、乾燥、微生物の増殖、移行、亀裂）防止が示されている所定の条件下で保存する。許容可能な保存期間を決定し、この期間を過ぎた膜バリア準備品は使用しないこと。

16. 浸透性支持膜は、ゲル化のプロセスおよび被験化学物質への曝露の間、タンパク質ゲルを機械的に支持する。支持膜はゲルのたるみや移行を防ぎ、すべての被験化学物質を容易に浸透可能とすること。

17. タンパク質（例えば、ケラチン、コラーゲン）またはゲルマトリックスを形成するタンパク質混合物からなるタンパク質ゲルは、被験化学物質の標的として機能する。このタンパク性物質を支持膜の表面に置き、ゲル化できてから指示薬溶液の上に膜バリアを置く。タンパク質ゲルの厚さおよび密度は全体にわたり同等で、機能的な完全性に影響を及ぼすと考えられる気泡および欠陥がないものとする。

化学物質検知システム（CDS）

18. 適合性試験に用いたものと同じ溶液である指示薬溶液は、被験化学物質の存在に反応

© OECD, (2015)

するはずである。被験化学物質の存在に反応する pH 指示薬色素または色素の組み合わせ（例えば、色の変化を示すクレゾールレッドおよびメチルオレンジ）を用いる。測定システムは、目視か電子機器が可能である。

19. 被験化学物質のバリア膜通過の検出用に開発された検知システムでは、検出可能な化学物質の範囲および定量検出限界を立証するため、その妥当性および信頼性について評価する。

試験の実施

試験法構成要素の構築

20. 膜バリアを指示薬溶液含有バイアル（またはチューブ）に配置させ、支持膜が指示薬溶液と完全に接触し、気泡が存在しないようにする。バリアの完全性の維持を確保するよう注意すること。

被験化学物質の適用

21. 適量の被験化学物質（例えば、液体 500 µL または微細な粉末固体 500 mg）（7）を、膜バリア上面に慎重に重ね均一に分布させる。各被験化学物質およびその対応する対照物質について、適切な数の複製（例えば、4 例）（7）を準備する（段落 23～25 参照）。被験化学物質の膜バリアへの適用時間を記録する。短い腐食時間の正確な記録を確保するため、複製バイアルへの被験化学物質の適用時間をずらす。

膜バリア浸透の測定

22. 各バイアルを適切に監視し、指示薬溶液の最初の変化（すなわち、バリア浸透）を認めた時間を記録し、膜バリアに対する適用から浸透までの経過時間を判定する。

対照

23. 溶媒または溶剤と被験化学物質との使用に関わる試験では、その溶媒または溶剤は膜バリアシステムとの適合性があり（すなわち、膜バリアシステムの完全性に変化がなく）、被験化学物質の腐食性を変化させないこと。該当する場合、溶剤（または溶媒）対照を被験化学物質と同時に検討し、その溶剤と膜バリアシステムとの適合性を立証する。

24. 中等度の腐食活性を有する陽性（腐食性）対照（例えば、水酸化ナトリウム 110 ± 15 mg（UN GHS 腐食性細区分 1B）（7））を、被験化学物質と同時に検討し、試験システムが許容可能な方法で実施中か評価する。被験化学物質と同じ化学物質分類に属す第 2 の陽性対照を用いれば、腐食性の被験化学物質に関する相対的な腐食可能性の評価に有用であると考えられる。浸透時間の変化について、確立された基準値より許容不能なほど長時間か短時間になりうることが検出され、したがって、試験システムが適切に機能していないことを示すため、腐食性が中等度の陽性対照（例えば、UN GHS 細区分 1B）を選択する。この目的では、極度の腐食性（UN GHS 細区分 1A）または非腐食性の化学物質の有用性は限定的である。UN GHS 細区分 1B の腐食性化学物質であれば、極度に速いか極度に遅い破綻時間を検出できると考えられる。弱腐食性物質（UN GHS 細区分 1C）を陽性対照として採用し、弱腐食性化学物質と非腐食性化学物質を

© OECD, (2015)

一貫して識別する試験法の能力を測定することが考えられる。用いるアプローチ法とは無関係に、陽性対照の許容可能な反応範囲は、採用した陽性対照の過去の破綻時間の範囲（平均±標準偏差2～3 など）に基づいて作成する。各試験において、許容可能な範囲外の逸脱を検出できるよう、陽性対照の正確な破綻時間を測定する。

25. 陰性（非腐食性）対照（例えば、10%クエン酸、6%プロピオン酸（7））も、膜バリアの機能的な完全性を立証するもう 1 つの品質管理基準として、被験化学物質と同時に検討する。

試験の許容基準

26. UN GHS 腐食性細区分ごとに確立された時間パラメータに従い、被験化学物質を膜バリアに適用してからバリアを浸透するまでの経過時間（分単位）を用い、被験化学物質の腐食性について予測する。試験を許容可能とみなすには、同時の陽性対照が予測される浸透反応時間（例えば、水酸化ナトリウムを陽性対照として用いた場合、破綻時間は 8～16 分）を示し、同時の陰性対照が腐食性を示さず、また、同時の溶剤対照が含まれる場合、腐食性も示さず被験化学物質の腐食可能性も変化させないこと。本試験ガイドラインを遵守する試験法を定常的に用いる場合、その前に試験実施施設は、表 2 推奨の 12 種類の物質を用い技術的な習熟度を立証する。本試験ガイドラインの下で開発され、検証済み標準試験法と構造的および機能的に類似している新規の“me-too”試験法（14）については、規制目的の試験に用いる前に予め定義された性能基準を用い、その新規試験法の信頼性および正確性を立証する（10）。

結果の解釈および被験化学物質の腐食性分類

27. 被験化学物質を膜バリアに適用してからバリアを浸透するまでの経過時間（分単位）を用い、UN GHS 腐食性細区分
（1）、および該当する場合、国連包装等級（16）に照らして被験化学物質を分類する。3 つの腐食性細区分ごとのカットオフ時間の値を、提唱される試験法ごとに確立する。カットオフ時間の最終決定では、腐食性ハザードの過小分類（すなわち偽陰性）を最小化する必要性について考慮する。本試験ガイドラインでは、表 3 記載の Corrositex®のカットオフ時間がこれまでのところ本試験ガイドラインの範囲内にある唯一の試験法に当たることから、このカットオフ時間を用いる（7）。

表 3. Corrositex®による予測モデル

破綻時間の平均値（分）		**UN GHS による予測 [3]**
カテゴリー1 の被験化学物質 [1]（本試験法の分類試験による判定）	**カテゴリー2 の被験化学物質 [2]**（本試験法の分類試験による判定）	
0～3 分	0～3 分	**腐食性物質：任意の細区分 1A**
3 分超～60 分	3 分超～30 分	**腐食性物質：任意の細区分 1B**
60 分超～240 分	30 分超～60 分	**腐食性物質：任意の細区分 1C**
240 分超	60 分超	**非腐食性物質**

[1] 高い酸／アルカリ予備の被験化学物質（6）

© OECD, (2015)

[2] 低い酸／アルカリ予備の被験化学物質（6）

[3] UN GHS 細区分 1A、1B、1C は、それぞれ国連包装等級 I、II、III に対応する。

データおよび報告

データ

28. 被験化学物質および陽性対照の適用からバリア浸透までの経過時間（分単位）について、試験ごとに個別の複製データおよび平均±標準偏差として、表形式で報告する。

試験報告書

29. 試験報告書は、以下の情報を含む。

被験化学物質および対照物質

- 単一成分物質：必要に応じ、また実質的に実行可能な場合など、国際純正・応用化学連合（IUPAC）名または CAS 名、CAS 番号、SMILES 記法または InChI コード、構造式、純度、不純物の化学的同一性などでの化学物質の識別。
- 多成分物質、UVCB、および混合物：可能な限り成分の化学的同一性（上記参照）、発生量、関連する物理化学的特性により特徴付ける。
- 物理的外観、水溶性、およびさらに関連する物理化学的特性。
- 入手可能であれば、供給元、ロット番号。
- 該当する場合、試験前の被験化学物質／対照物質の処理（例えば、加温、粉砕）。
- 既知の場合、被験化学物質の安定性、使用期限または再分析日。
- 保管条件。

溶媒：

- 識別、濃度（適切な場合）、使用量。
- 溶媒選択の正当性。

立証された正確性および信頼性を含め、用いた in vitro 膜バリアモデルおよびプロトコール

試験条件：

- 用いた装置および準備手順の記述。
- 用いた *in vitro* 膜バリアの供給元および構成。
- 指示薬溶液の組成および性状。
- 検出方法。
- 被験化学物質および対照物質の量。
- 複製の数。
- 時間尺度区分試験の記述および正当化。
- 適用方法。
- 観察時間。

© OECD, (2015)

- 適用した評価および分類基準の記述。
- 試験法実施の際、定常的に用いる前の習熟度確認物質の試験による習熟度の立証。

結果：

- 複製ごとの個々の試験試料および対照試料から得られた個別生データの表。
- それ以外に観察された影響の記述。
- 用いた予測モデル／判定基準を参照して得られた分類。

結果の考察

結論

© OECD, (2015)

参考文献

(1) United Nations (UN) .(2013). Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), First Revised Edition, UN New York and Geneva, 2013. Available at: [http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev05/05files_e.html].

(2) OECD.(2015).Guideline for Testing of Chemicals. (No. 404.): Acute Dermal Irritation, Corrosion. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris..

(3) OECD. (2015). Guideline for the Testing of Chemicals (No. 431.): *In Vitro* Skin Model.. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

(4) OECD. (2015). Guideline for the Testing of Chemicals (No. 430.): *In Vitro* Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance (TER). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

(5) Guidance Document on Integrated Approaches to Testing and Assessment of Skin Irritation/Corrosion.Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, (No. 203.). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

(6) Fentem, J.H., Archer, G.E.B., Balls, M., Botham, P.A., Curren, R.D., Earl, L.K., Esdaile, 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, 483-524.

(7) ICCVAM. (1999). Corrositex®. An *In Vitro* Test Method for Assessing Dermal Corrosivity Potential of Chemicals. The Results of an Independent Peer Review Evaluation Coordinated by ICCVAM, NTP and NICEATM. NIEHS, NIH Publication (No. 99-4495.)

(8) Gordon V.C., Harvell J.D. and Maibach H.I. (1994). Dermal Corrosion, the Corrositex® System: A DOT Accepted Method to Predict Corrosivity Potential of Test Materials. *In vitro* Skin Toxicology-Irritation, Phototoxicity, Sensitization. Alternative Methods in Toxicology 10, 37-45.

(9) OECD. (2005). Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment. Environmental, Health and Safety Publications. Series on testing and Assesment (No. 34.).

(10) Performance Standards for the Assessment of Proposed Similar or Modified *In Vitro* Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion in Relation to TG 435. Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

(11) ECVAM. (2001). Statement on the Application of the CORROSITEX® Assay for Skin Corrosivity Testing. 15th Meeting of ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC), Ispra, Italy. ATLA 29, 96-97.

(12) U.S. DOT. (2002). Exemption DOT-E-10904 (Fifth Revision). (September 20, 2002). Washington, D.C., U.S. DOT. Available at: [http://www.hazmat.dot.gov/exemptions/E10904.pdf].

(13) OECD. (2015). OECD Guideline for the Testing of Chemicals (No. 439.). *In Vitro* Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method. . Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

© OECD, (2015)

(14) ICCVAM. (2004). ICCVAM Recommended Performance Standards for *In Vitro* Test Methods for Skin Corrosion. NIEHS, NIH Publication No. 04-4510. Available at: [http://www.ntp.niehs.nih.gov/iccvam/docs/dermal_docs/ps/ps044510.pdf].

(15) U.S. EPA. (1996). Method 1120, Dermal Corrosion. Available at: [http://www.epa.gov/osw/hazard/testmethods/sw846/pdfs/1120.pdf].

(16) United Nations (UN). (2013). UN Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations, 18th Revised Edition (Part, Chapter 2.8), UN, 2013. Available at: [http://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/unrec/rev18/English/Rev18_Volume1_Part2.pdf]..

© OECD, (2015)

補遺 1

定義

正確性：試験法の結果と許容される基準値との一致の近さ。試験法の性能を示す尺度であり、妥当性の捉え方の 1 つに当たる。この用語は、試験法の正しい結果の割合を意味する「一致」としばしば置換可能な使用が行われる（9）。

化学物質：物質または混合物を意味する。

化学物質検知システム（CDS）：被験化学物質の存在に反応する、指示薬溶液を用いた目視または電子機器による測定システムのことで、例えば、被験化学物質の存在に対する反応、あるいは別の種類の化学反応や電気化学反応で色の変化を示す、pH 指示薬色素または色素の組み合わせの変化により測定する。

一致：分類結果をもたらす試験法について、その試験法の性能を示す尺度であり、妥当性の捉え方の 1 つに当たる。この用語は「正確性」と時に置換可能な使用が行われ、陽性か陰性に正しく分類されるすべての被験化学物質の割合と定義される。一致は、検討中の被験化学物質の種類における陽性の発現率に大きく左右される（9）。

GHS（化学品の分類および表示に関する世界調和システム）：ヒト（雇用者、作業員、輸送業者、消費者、緊急時対応者など）および環境の保護を目的として、その悪影響に関する情報伝達のため、化学物質（物質および混合物）を物理、健康、環境上のハザードの標準化された種類およびレベルに従って分類することを提唱し、ピクトグラム、信号語、ハザードの声明、注意書き、安全データシートなど対応する情報伝達要素に取り組むシステム（1）。

IATA：試験および評価に関する統合的アプローチ。

混合物：2 種類以上の、互いに反応しない物質からなる混合物または溶液を意味する。

単一成分物質：定量的組成により定義され、1 つの主成分が 80%（w/w）以上存在する物質。

多成分物質：定量的組成により定義され、複数の主成分が 10%（w/w）以上 80%（w/w）未満の濃度で存在する物質。多成分物質は、製造工程の結果生じる。混合物と多成分物質との差異は、混合物の場合、化学反応なしに 2 種類以上の物質を混合して得られるのに対し、多成分物質の場合、化学反応が結果生じることにある。

NC：非腐食性物質。

性能基準：検証済みの試験法に基づく複数の基準からなり、機械的および機能的に類似している提案された試験法の同等性評価の基盤となる。基準に挙げられているのは以下のとおりである。（i）試験法で必須の構成要素。（ii）検証済みの試験法について、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、参照化学物質に関する最低限のリスト。（iii）検証済みの試験法で得られた結果に基づき提案された試験法について、この参照化学物質に関する最低限のリストを用いて評価した場合、立証すべき信頼性および正確性が同程度のレベルであること

© OECD, (2015)

（9）。

妥当性：試験法と目的とする作用との関係、およびその試験法が特定の目的に示す意義および有用性の有無に関する記述のこと。当該の試験法が目的とする生物学的作用について、正しく測定または予測する程度を示す。妥当性には、試験法の正確性（一致）に関する検討が含まれる（9）。

信頼性：同一プロトコールを用いて試験法を実施した場合、試験実施施設内および試験実施施設間で経時的に高い再現性で実施可能な程度を表す尺度。試験実施施設内および試験実施施設間の再現性を算出することにより評価される（9）。

感度：当該の試験法により正しく分類される、すべての陽性／活性化学物質の割合。分類結果をもたらす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事項である（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、被験化学物質を最長 4 時間適用後に認められる、*表皮*から真皮までの目視可能な壊死である。腐食性反応では潰瘍、出血、血性痂皮が典型的にみられ、また、14 日目の観察終了までに皮膚の脱色に起因する変色、完全な脱毛領域、および瘢痕が典型的に生じる。疑わしい病変を評価するには、病理組織検査を検討する。

特異度：当該の試験法により正しく分類される、すべての陰性／不活性化学物質の割合。分類結果をもたらす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事項である（9）。

物質：自然状態における、または製造工程で得られる化学元素およびその化合物を意味し、その製品の安定性の保持に必要な添加物や、用いる製造工程から得られる不純物をいずれも含むが、当該の物質の安定性に影響を及ぼすことも、その組成を変化させることもなく分離されうる溶剤はいずれも除く。

被験化学物質：検討中の化学物質を意味する。

UVCB：組成が未知または変化する物質、複雑な反応生成物または生物材料。

© OECD, (2015)