

第 3.2 章

皮膚腐食性／刺激性

3.2.1 定義

皮膚腐食性とは皮膚に対する不可逆的な損傷を生じさせることである。即ち、試験物質の 4 時間以内の適用で、表皮を貫通して真皮に至る明らかに認められる壊死である¹。腐食反応は潰瘍、出血、出血性痂皮により、また 14 日間の観察での、皮膚脱色による変色、付着全域の脱毛、および瘢痕によって特徴づけられる。疑いのある病変部の評価には組織病理学的検査を検討すべきである。

皮膚刺激性とは、試験物質の 4 時間以内の適用で、皮膚に対する可逆的な損傷を生じさせることである¹。

3.2.2 物質の分類基準

3.2.2.1 調和システムには皮膚腐食性および刺激性に関する動物試験が実施される前に評価されるデータ要素を用いるための手引きが含まれる。また、腐食性および刺激性の有害性分類も含まれる。

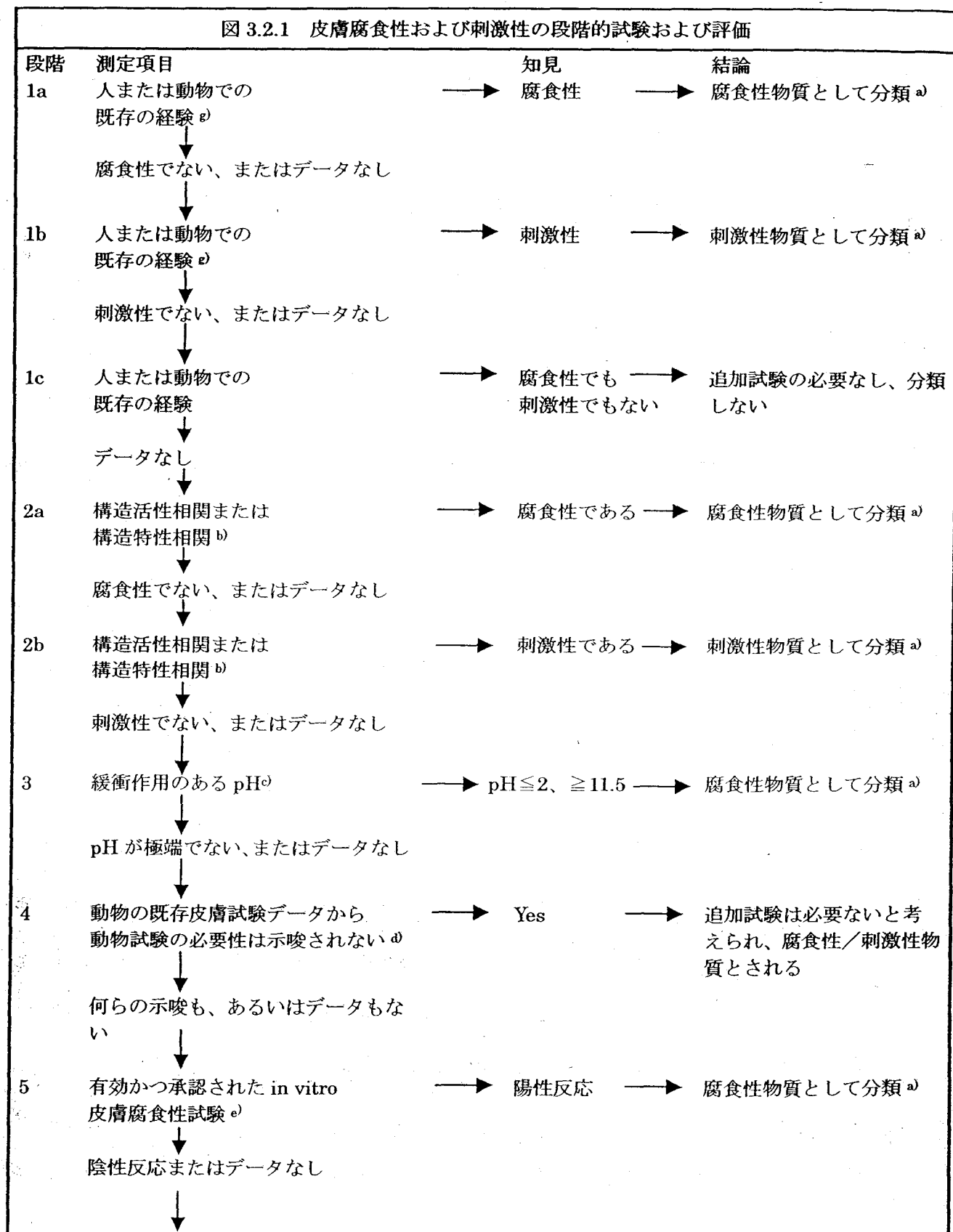
3.2.2.2 化学品の腐食性および刺激性の決定では、試験を実施する前にいくつかの要因を考慮すべきである。既存の人での経験、単回または反復暴露からのデータ、ならびに動物の観察やデータは、皮膚に対する作用に直接帰因し得る情報を与えるので、解析において第一に考慮すべきである。構造的に関連した化合物から、分類決定のための十分な情報が得られるような場合もある。同様に、 ≤ 2 または ≥ 11.5 のような極端な pH 値の場合、特に緩衝能力が知られている場合には、完全に相関するわけではないが、皮膚作用があると考えてよい。一般的にそのような物質は、皮膚に有意な作用を生じると予測される。また、もし化学品が経皮で毒性が高いならば、皮膚刺激性／腐食性試験で塗布される被験物質の量が毒性用量を著しく超過して、動物が死亡する原因となるので、このような試験は実施すべきでないとも当然の理である。急性毒性試験で皮膚刺激性／腐食性についての知見が得られ、またそれが限界用量までも観察される場合は、希釈法および試験動物種が同等であるならば、追加の試験は必要とされないであろう。有効性が確認され承認されている *in vitro* の代替試験法もまた、分類決定の手助けとして用いられる。

化学品に関して利用可能な上述のような情報はすべて、*in vivo* 皮膚刺激性試験が必要かどうかの決定に用いるべきである。ある段階にある単一の因子 (3.2.2.3 参照) の評価から情報が得られることもある。例えば、極端な pH の苛性アルカリは皮膚腐食性物質と考えるべきであるが、既存情報を全体的に検討し、総合的な証拠の重みの決定をすることには利点がある。因子のいくつかに対して情報が入手されているだけで、全部に入手されていない場合には特にあてはまる。一般的に、まず既存の人での経験およびデータ、次に動物での経験および試験データ、そして他の情報源からのデータの順に重視すべきであるが、ケースバイケースでの判断が必要である。

3.2.2.3 該当する場合には、初期情報を評価する段階を追った方法(図 3.2.1) が検討されるべきであるが、場合によっては、すべての要素が当てはまるとは限らない。

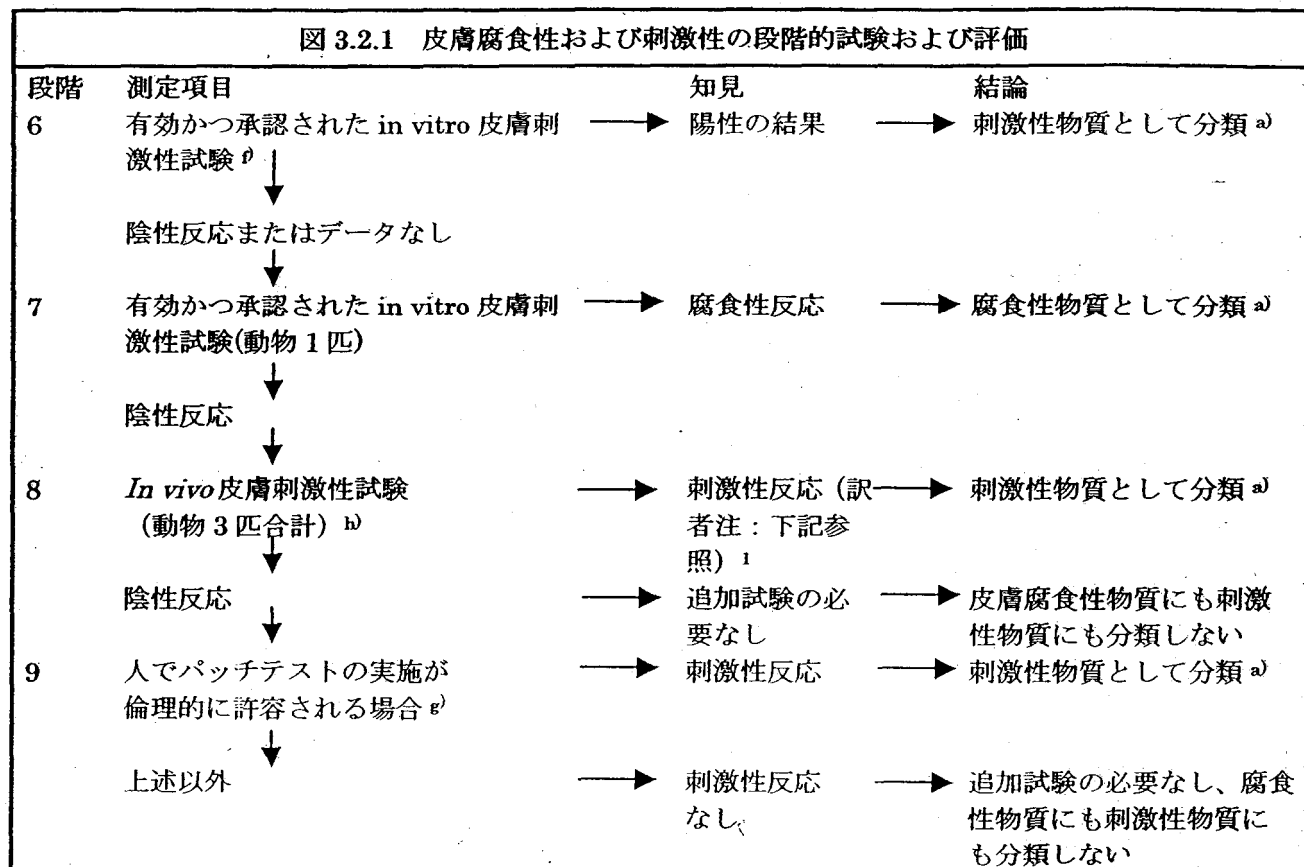
¹ これはこの文書のための作業定義である。

図 3.2.1 皮膚腐食性および刺激性の段階的試験および評価



次ページに続く

図 3.2.1 (続き) 皮膚腐食性および刺激性の段階的試験および評価



- a. 3.2.1 に示した調和された区分で分類すること。
- b. 構造活性相関と構造特性相関は分けて表示されるが平行して行われることになる。
- c. pH のみの測定でもよいが、酸またはアルカリ予備の評価が望ましい。緩衝能力評価の方法が必要である。
- d. すでに存在している動物データを詳しく見直し、in vivo 腐食性/刺激性試験が必要であるかどうかを決定すべきである。例えば、被験試料により、急性経皮毒性試験において限界用量で皮膚刺激が生じていない場合や、急性経皮毒性試験できわめて毒性の高い作用が生じている場合には、試験は必要でないと思われる。後者の場合、この試料は経皮経路による急性毒性では、きわめて有害であるとして分類されることになる。しかし、この試料が皮膚に対して刺激性または腐食性であるかどうかには議論の余地がある。急性経皮毒性情報を評価する際には、皮膚病変部の報告が不完全であったり、試験の実施や所見が得られたのがウサギ以外の動物種であったり、また動物種はその反応の感受性が異なったりすることを留意しておくべきである。
- e. 皮膚腐食性物質の in vitro 試験法には、国際的に承認された実例として OECD テストガイドライン 430 および 431 がある。
- f. 皮膚刺激性の in vitro 試験法には有効性が確認され国際的に承認された試験法は今のところまだない。
- g. この証拠は単回または反復暴露により導くことも可能である。人皮膚刺激性試験法には国際的に承認された試験方法はないが、OECD ガイドラインが提案されている。
- h. 試験は通常動物 3 匹を用いて実施される。うち 1 匹は腐食性試験で陰性となった動物を流用する。

¹ 訳者注: 原文は non-irritant となっているが、前後の関係から誤りであるため irritant として訳した。国連 GHS 小委員会に誤りであることを確認中。

3.2.2.4 腐食性

3.2.2.4.1 動物試験結果による、単一の調和された腐食性区分を表 3.2.1 に示す。腐食性物質とは、皮膚組織の破壊、すなわち最大で 4 時間暴露した後に試験動物 3 匹中 1 匹以上に、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被験試料である。腐食性反応の代表的なものには、潰瘍、出血、出血性の痂皮があり、14 日間の観察期間終了時迄には、皮膚の脱色による変色や付着全域におよぶ脱毛および癬痕によって特徴づけられる。疑いのある病変部の評価には組織病理学的検査を検討すべきである。

3.2.2.4.2 腐食性について一つ以上の区分を望む当局のために、腐食性区分(区分 1、表 3.2.1 参照)の中に 3 つの細区分を与えた。細区分 1A は 3 分間以内の暴露後、1 時間以内の観察期間で反応が認められる場合、細区分 1B は 3 分間から 1 時間までの暴露期間後、14 日以内の観察期間に反応が認められる場合、細区分 1C は 1 時間から 4 時間までの暴露後、14 日以内の観察期間に反応が認められる場合である。

表 3.2.1 皮膚腐食性の区分および細区分^a

腐食性 区分 1 (細区分を採用しない当局に適用される)	腐食性 細区分 (限られた当局に適用される)	動物 3 匹中 1 匹以上における腐食性	
		暴露時間	観察期間
腐食性	1A	≤ 3 分間	≤ 1 時間
	1B	> 3 分間 · ≤ 1 時間	≤ 14 日間
	1C	> 1 時間 · ≤ 4 時間	≤ 14 日間

- a. 人のデータを使用する件については 3.2.2.1 および「有害物質および混合物の分類」1.3.2.4.7 で論じている。

3.2.2.5 刺激性

3.2.2.5.1 単一の刺激性区分が表 3.2.2 に示されている。これは、

- (a) 既存の分類方法の中で感度において中間的である、
- (b) 試験期間全体にわたって継続する作用のある被験物質も認められている、および
- (c) 試験中の動物の反応はきわめて多様性があることが認められている。皮膚刺激性物質の区分を一つ以上設けることを望む当局は、さらにもう一つの軽度刺激性物質の区分を利用できる。

3.2.2.5.2 皮膚病変の可逆性は、刺激性反応評価において考慮すべきもう一つの事項である。試験動物 2 匹以上で炎症が試験期間終了時まで継続する場合には、脱毛 (限定領域)、過角化症、過形成および落屑を考慮に加えてから、試料を刺激性物質であると考えべきである。

3.2.2.5.3 試験中の動物の刺激性反応は、腐食性の場合と同様にきわめて多様である。有意な刺激性反応はあるが、陽性試験の平均スコア基準値よりも低いような例も加えられるようにするために、別の刺激性の判定基準も加えるべきである。例えば、試験動物 3 匹中 1 匹で、通常 14 日間の観察期間終了時においてもまだ病変が認められるなど、試験期間中を通じて平均スコアがきわめて上昇しているのが認められたならば、被験試料は刺激性物質としてよいかもしれない。他の反応でもこの判定基準が充足されることがある。ただし、その反応は化学品への暴露によるものであることを確認すべきである。この判定基準を加えれば、本分類システムの精度は高くなる。

3.2.2.5.4 動物試験結果から単一の刺激性区分(区分2)が表に示されている。当局(例:農薬)によっては、軽度の刺激性区分(区分3)も利用できる。数種類の判定基準によって、この2種類の区分が区別されている(表 3.2.2)。これらの区分は主として皮膚反応の重篤度に違いがある。刺激性区分の主な分類基準は、試験動物のうち少なくとも2匹で平均スコアが $\geq 2.3 - \leq 4.0$ となることである。軽度刺激性の区分では、少なくとも動物2匹で平均スコア・カットオフ値が $\geq 1.5 - < 2.3$ となることである。刺激性区分に分類されている試験試料は軽度刺激性区分への分類からは除外されることになる。

表 3.2.2 皮膚刺激性の区分

区分	判定基準
刺激性 (区分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および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/痂皮または浮腫の平均スコア値が $\geq 2.3 - < 4.0$ 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、過形成および落屑を考慮する、または (3) 動物間にかんがりの反応の差があり、動物1匹で化学品暴露に関してきわめて決定的な陽性作用が見られるが、上述の判定基準ほどではないような例もある。
軽度刺激性 (区分3) (限られた当局のみに適用)	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および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/痂皮または浮腫の平均スコア値が $\geq 1.5 - < 2.3$ である(上述の刺激性区分には分類されない場合)

- a. 人のデータを使用する件については3.2.2.1 および「有害物質および混合物の分類」1.3.2.4.7で論じている。

3.2.3 混合物の分類基準

3.2.3.1 混合物そのもののデータが利用できる場合の混合物の分類

3.2.3.1.1 混合物は、物質に関する判定基準を用い、これらの有害性クラスについてデータを作成する試験および評価方法を考慮に入れて分類される。

3.2.3.1.2 他の有害性クラスと異なり、ある種の物質の皮膚腐食性に関しては、分類を目的にした場合に簡便で比較的安価に実行できるだけでなく、正確な結果を与える代替試験法が存在する。混合物の試験実施について検討する際には、正確に分類しかつ不必要な動物試験を回避するため、皮膚腐食性および刺激性に関する物質の分類基準に記載されているとおり、証拠の重み付けのための段階的な戦略をとることが推奨される。混合物の pH が 2 以下もしくは 11.5 以上の場合には腐食性物質（皮膚区分 1）に分類する。もし、アルカリ/酸予備により pH がこれより低いあるいは高いにもかかわらず、物質や調剤が腐食性でないと考えられる場合には、in vitro の試験を用いて確認することが望ましい。

3.2.3.2 混合物そのものについてデータが利用できない場合の混合物の分類：つなぎの原則(Bridging principle)

3.2.3.2.1 混合物そのものは皮膚の刺激性/腐食性を決定する試験がなされていないが、各成分および試験された類似の混合物に関して十分なデータがあり、混合物の有害性が適切に特定できる場合、これらのデータは以下の合意されたつなぎの規則に従って利用される。これによって分類手順において、動物試験を追加する必要もなく、混合物の有害性判定に利用可能なデータを可能な限り最大限に用いられるようになる。

3.2.3.2.2 希釈

混合物が腐食性/刺激性の最も低い元の成分に比べて同等以下の腐食性/刺激性分類に属する物質で希釈され、その物質が他の成分の腐食性/刺激性に影響を与えないことが予想されれば、新しい混合物は元の混合物と同等として分類してもよい。あるいは、3.2.2.3 節で説明する方法も適用できる。

3.2.3.2.3 バッチ製造

混合物の製造バッチの刺激性/腐食性は、同じ製造業者によってまたはその管理下で生産された同じ商品の別のバッチの毒性と本質的に同等とみなすことができる。ただし、バッチ間の毒性が変化するような有意の変動があると考えられる理由がある場合はこの限りではない。このような場合には、新しい分類が必要である。

3.2.3.2.4 最も高い腐食性/刺激性区分の混合物の濃度

腐食性について最も高い細区分に分類された試験混合物が濃縮されたならば、より濃度が高い混合物は追加試験なしで最も高い腐食性の細区分に分類するべきである。皮膚刺激性について最も高い区分に分類された試験混合物が濃縮され、腐食性成分を含まなければ、より濃度が高い混合物は追加試験なしで最高の刺激性区分に分類するべきである。

3.2.3.2.5 一つの毒性区分の中での内挿

3つの混合物が同じ成分をもっており、混合物 A と B が同じ刺激性/腐食性の区分で、混合物 C の毒性的に活性な成分が混合物 A と B の中間の濃度である場合、混合物 C は、A および B と同じ刺激性/腐食性の区分であると推定される。

3.2.3.2.6 本質的に類似した混合物

次を仮定する：

- (a) 2つの混合物：(i) A+B
(ii) C+B

- (b) 成分 B の濃度は、両方の混合物で本質的に同じである。
- (c) 混合物(i)の成分 A の濃度は、混合物(ii)の成分 C の濃度に等しい。
- (d) A と C の毒性に関するデータは利用でき、実質的に同等であり、すなわち A と C は同じ有害性区分に属し、かつ、B の毒性には影響を与えることは予想されない。

混合物(i)が既に試験によって分類されている場合には、混合物(ii)は同じ有害性区分に分類することができる。

3.2.3.2.7 エアゾール

エアゾール形態の混合物は、添加された噴射剤が噴霧時に混合物の刺激性または腐食性に影響しないという条件下では、試験された非エアゾール形態の混合物と同じ有害性区分に分類してよい。

3.2.3.3 混合物の全成分についてまたは一部の成分だけについてデータが利用できる場合の混合物の分類

3.2.3.3.1 混合物の皮膚の刺激性/腐食性を分類する目的のため利用可能なすべてのデータを使用するために、以下の前提が必要で、その際には、段階的な方法が適用される。

混合物の「考慮すべき成分」とは、1%以上の濃度（固体、液体、粉塵、ミストおよび蒸気については重量/重量、気体については体積/体積）で存在するものである。ただし、（特に腐食性の成分の場合に）1%より低い濃度で存在する成分が、なお皮膚腐食性あるいは刺激性についての分類に関する可能性はないという条件が必要である。

3.2.3.3.2 一般的に、各成分のデータは利用可能であるが、混合物そのもののデータがない場合、皮膚への刺激性あるいは腐食性として混合物を分類する方法は加成性の理論に基づいている。すなわち、刺激性あるいは腐食性の各成分は、その程度と濃度に応じて、混合物そのものの刺激性あるいは腐食性に寄与していると考えられる。腐食性成分が区分 1 と分類できる濃度以下で、しかし混合物を刺激性に分類するのに寄与する濃度で含まれる場合には、加重係数として 10 を用いる。各成分の濃度の合計が分類基準となるカットオフ値/限界濃度を超えた場合、その混合物は腐食性ないし刺激性として分類される。

3.2.3.3.3 表 3.2.3 に混合物が皮膚の刺激性あるいは腐食性に分類されると考えるべきかどうかを決定するためのカットオフ値/濃度限界値を示した。

3.2.3.3.4 酸、塩基、無機塩、アルデヒド類、フェノール類および界面活性剤のような特定の種類の化学製品を分類する場合には特別の注意を払わなければならない。これらの化合物の多くは 1%以下の濃度であっても腐食性ないし刺激性を示す場合があるので、3.2.3.3.1 および 3.2.3.3.2 に記述した方法は機能しないであろう。強酸または強塩基を含む混合物に関して、pH は表 3.2.3 の濃度限界値よりも、腐食性のよりよい指標であるから、分類基準として使用すべきである（3.2.3.1.2 参照）。また、刺激性あるいは腐食性成分を含む混合物は、化学物質の特性により、表 3.2.3 に示された相加的方法で分類できない場合で 1%以上の腐食性成分を含む場合には、皮膚区分 1 に、また 3%以上の刺激性成分を含む場合は皮膚区分 2 または 3 に分類する。表 3.2.3 の方法が適用できない混合物の分類は表 3.2.4 にまとめられている。

3.2.3.3.5 時には、表 3.2.3 から 3.2.4 に示されている一般的なカットオフ濃度レベル以上の濃度であっても、成分の皮膚の刺激性／腐食性の影響を否定する信頼できるデータがある場合がある。この場合には、混合物はそのデータに基づき分類を行う（「有害な物質および混合物の分類－カットオフ値／濃度限界の活用」1.3.3.2 参照）。また表 3.2.3 から 3.2.4 に示されている一般的なカットオフ濃度レベル以上の濃度であっても、成分の皮膚刺激性／腐食性がないと予想される場合は、混合物そのものでの試験実施を検討してもよい。これらの場合、3.2.3.1 および図 3.2.1 に示した証拠の重み付けのための段階的な戦略を適用すべきである。

3.2.3.3.6 ある成分に関して腐食性の場合 1%、刺激性の場合 3%以下の濃度で刺激性／腐食性であることを示すデータがある場合には、その混合物はそれに従って分類されるべきである（「危険有害性物質および混合物の分類－カットオフ値／濃度限界値の活用」1.3.3.2 参照）。

表 3.2.3 皮膚区分 1、2 または 3 として分類される成分の濃度、
これで混合物の分類が皮膚に有害性とされる（区分 1、2 または 3）

各成分の合計による分類	混合物を分類するための成分濃度		
	皮膚腐食性	皮膚刺激性	
	区分 1 (下記注参照)	区分 2	区分 3
皮膚区分 1	≥ 5%	< 5%、≥ 1%	
皮膚区分 2		≥ 10%	< 10%、≥ 1%
皮膚区分 3			≥ 10%
(10×皮膚区分 1)+ 皮膚区分 2		≥ 10%	< 10%、≥ 1%
(10×皮膚区分 1)+ 皮膚区分 2 + 皮膚区分 3			≥ 10%

注：皮膚区分 1（腐食性）の細区分は限られた当局のみが使用するであろう。この場合、混合物を 1 A、1 B、1 C に分類するためには、皮膚区分 1 A、1 B、1 C と分類されている混合物の成分の合計が、各々 5% 以上であるべきである。1 A の対象成分となる濃度が 5% 未満の場合で 1 A + 1 B の濃度が 5% 以上の場合には 1 B と分類すべきである。同様に 1 A + 1 B の対象成分となる濃度が 5% 未満の場合でも 1 A + 1 B + 1 C の合計が 5% 以上であれば 1 C に分類する。

表 3.2.4 加算方式が適用できない混合物の成分の濃度
これらで混合物の分類が皮膚に有害性とされる

成分	濃度	混合物の分類：皮膚
酸 pH \leq 2	\geq 1%	区分 1
塩基 pH \geq 11.5	\geq 1%	区分 1
その他の腐食性（区分 1）成分で 加算計算の対象にならないもの	\geq 1%	区分 1
その他の刺激性（区分 2）成分で 加算計算の対象にならないもの、 酸、塩基を含む	\geq 3%	区分 2

3.2.4 危険有害性情報の伝達

表示要件についての一般のおよび考慮すべき事項は、第 1.4 章「危険有害性に関する情報の伝達：表示」に記載されている。附属書 2 には、分類と表示についての統括表がある。附属書 3 には、当局が許可すれば使用できる注意書きと絵表示の例が示されている。下の表には、本章で述べられた判定基準に基づいて、皮膚に腐食性ないし刺激性と分類された物質および混合物について、ラベル要素を示す。

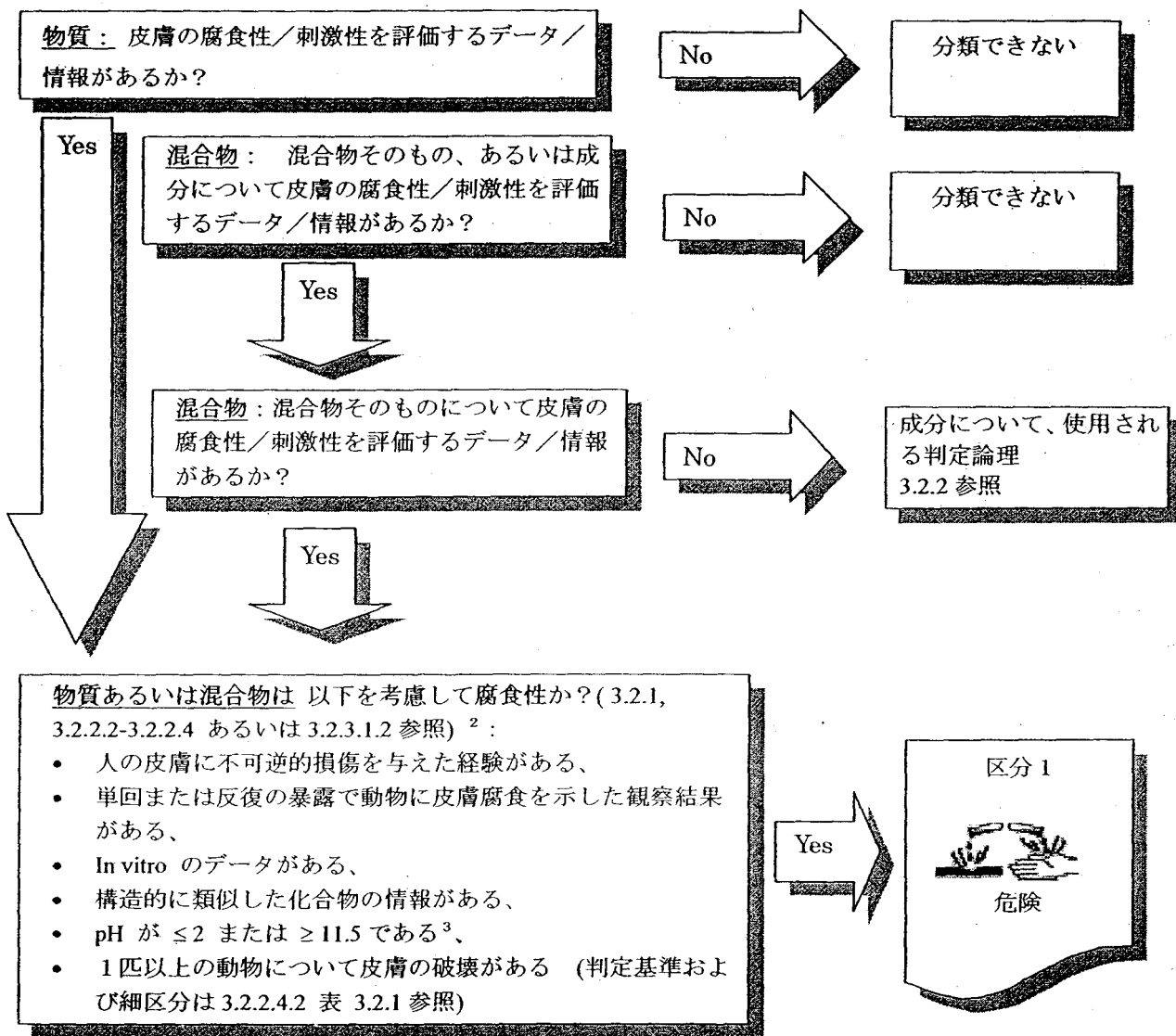
表 3.2.5 皮膚腐食性／刺激性のラベル要素

	区分 1			区分 2	区分 3
	1A	1B	1C		
シンボル	腐食性	腐食性	腐食性	感嘆符	なし
注意喚起語	危険	危険	危険	警告	警告
危険有害性情報	重篤な薬傷・眼の損傷	重篤な薬傷・眼の損傷	重篤な薬傷・眼の損傷	皮膚刺激	軽度の皮膚刺激

3.2.5 判定論理

以下に示す判定論理は、調和分類システムには含まれないが、追加の手引きとして、ここで述べる。分類の責任者に対し、この判定論理を使用する前および使用する際に判定基準についてよく調べ理解することを強く勧める。

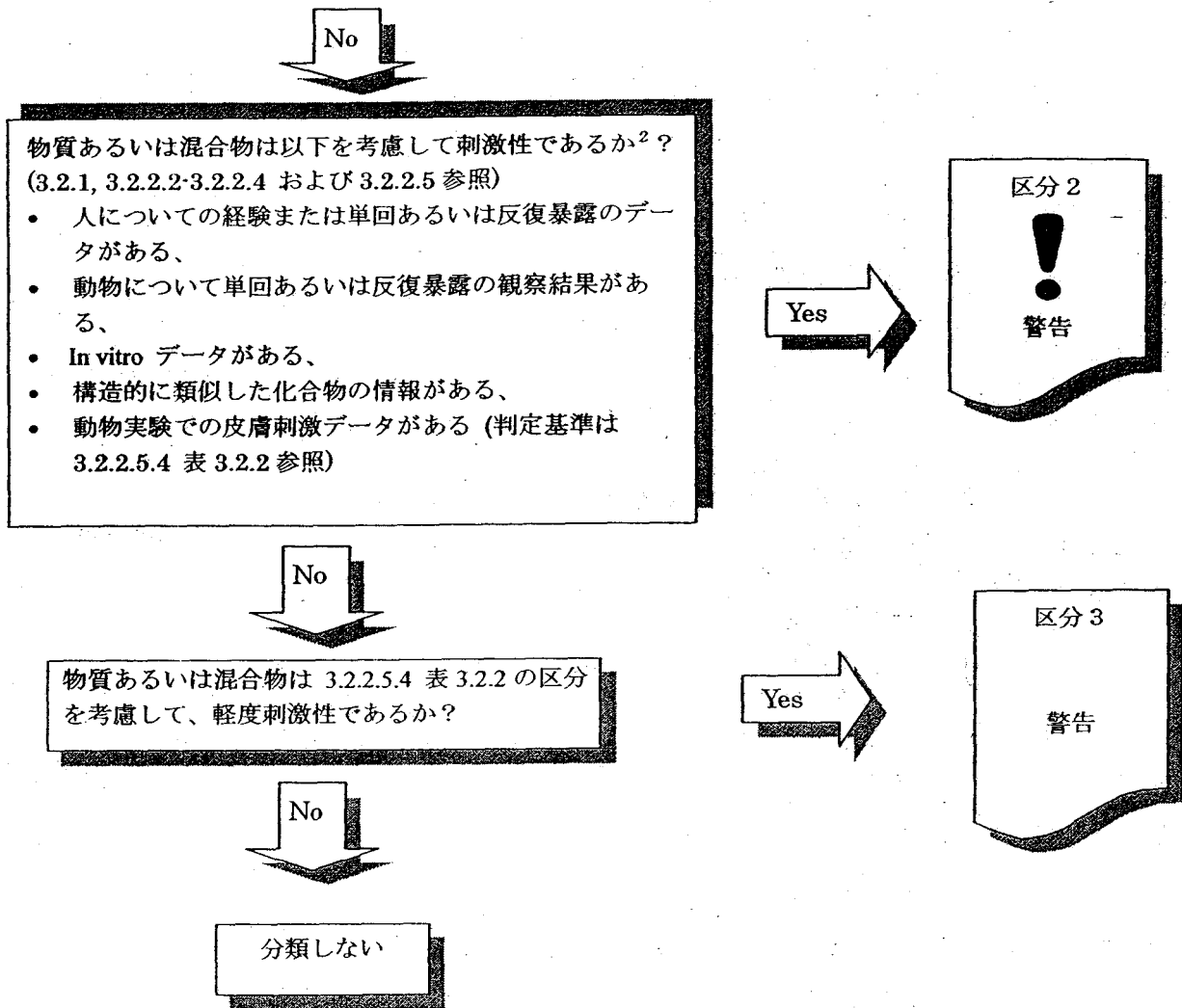
皮膚腐食性/刺激性の判定論理 3.2.1



次ページに続く

² 図 3.2.1 は試験法および評価の詳細を含んでいる。

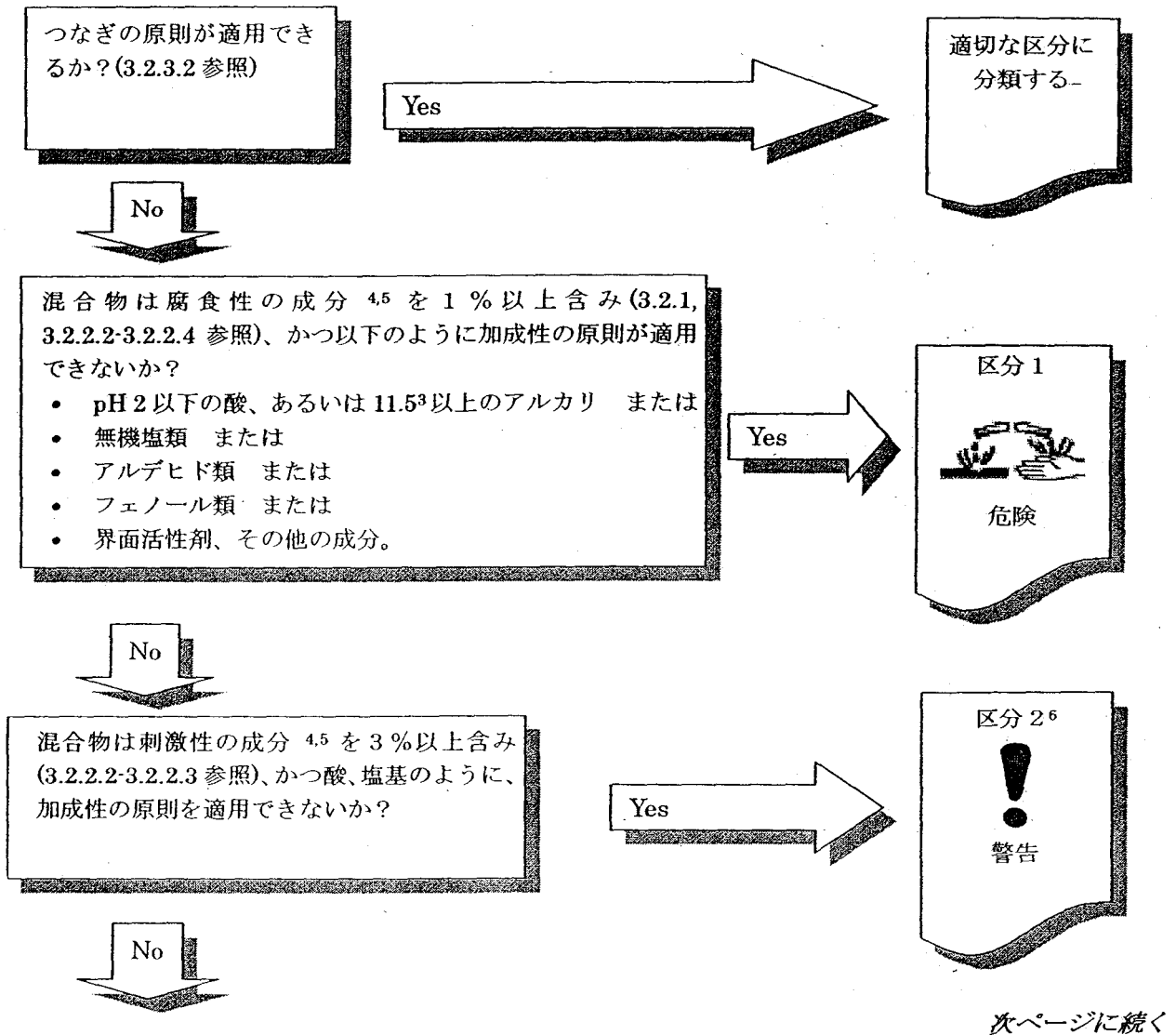
³ 必要なら、酸/アルカリの緩衝能力についての検討を含む。



次ページに続く

² 図 3.2.1 は試験法および評価の詳細を含む。

皮膚腐食性/刺激性の判定論理 3.2.2
成分の情報/データに基づく混合物分類



³ 必要なら、酸/アルカリの緩衝能力についての考察を含む。

⁴ あるいは1%以下の場合もある(3.2.3.3.1 参照)。

⁵ 特定の濃度限界については本章3.2.3.3.6、および1.3章「カットオフ値/濃度限界の利用」1.3.3.2を参照せよ。

⁶ 混合物が加成性の適用できる腐食性/刺激性の成分を含んでいるなら、下のボックスに移る。

No

混合物は加成性の適用できる腐食性の成分を1つ以上含み、成分濃度の合計が以下のように分類されるか⁵？

- 皮膚区分1 $\geq 5\%$

Yes

区分1⁷



危険

No

混合物は加成性の適用できる腐食性あるいは刺激性の成分を1つ以上含み、成分濃度の合計が以下のように分類されるか⁵？

- 皮膚区分1 $\geq 1\%$ かつ $\leq 5\%$ または
- 皮膚区分2 $\geq 10\%$ または
- $(10 \times \text{皮膚区分1}) + \text{皮膚区分2} \geq 10\%$

Yes

区分2



警告

No

混合物は加成性の適用できる腐食性あるいは刺激性の成分を1つ以上含み、成分濃度の合計が以下のように分類されるか⁵？

- 皮膚区分2 $\geq 1\%$ かつ $< 10\%$ または
- 皮膚区分3 $\geq 10\%$ または
- $(10 \times \text{皮膚区分1}) + \text{皮膚区分2} \geq 1\%$ かつ $< 10\%$ または
- $(10 \times \text{皮膚区分1}) + \text{皮膚区分2} + \text{皮膚区分3} \geq 10\%$

Yes

区分3

警告

No

分類しない

⁵ 特定の濃度限界については本章3.2.3.3.6、および1.3章「カットオフ値/濃度限界の利用」1.3.3.2を参照せよ。

⁷ 区分1の細区分の使用の詳細は表3.2.3の注を参照せよ。