

등록번호

안내서-0967-01

화장품 피부부식성 동물대체시험법
(장벽막을 이용한 피부부식 시험법)
가이드라인
(민원인 안내서)

2019. 9.



식품의약품안전처

식품의약품안전평가원

독성평가연구부 특수독성과

지침서 · 안내서 제 · 개정 점검표

명칭

**화장품 피부부식성 동물대체시험법(장벽막을 이용한 피부부식 시험법)
가이드라인(민원인 안내서)**

아래에 해당하는 사항에 체크하여 주시기 바랍니다.

등록대상 여부	<input type="checkbox"/> 이미 등록된 지침서 · 안내서 중 동일 · 유사한 내용의 지침서 · 안내서가 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 기존의 지침서 · 안내서의 개정을 우선적으로 고려하시기 바랍니다. 그럼에도 불구하고 동 지침서 · 안내서의 제정이 필요한 경우 그 사유를 아래에 기재해 주시기 바랍니다. (사유 : _____)	
	<input type="checkbox"/> 법령(법 · 시행령 · 시행규칙) 또는 행정규칙(고시 · 훈령 · 예규)의 내용을 단순 편집 또는 나열한 것입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 단순한 사실을 대외적으로 알리는 공고의 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 1년 이내 한시적 적용 또는 일회성 지시 · 명령에 해당하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 외국 규정을 번역하거나 설명하는 내용입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 신규 직원 교육을 위해 법령 또는 행정규칙을 알기 쉽게 정리한 자료입니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
☞ 상기 사항 중 어느 하나라도 '예'에 해당되는 경우에 지침서 · 안내서 등록 대상이 아닙니다. 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 적용하실 필요는 없습니다.		
지침서·안내서 구분	<input type="checkbox"/> 내부적으로 행정사무의 통일을 기하기 위하여 반복적으로 행정사무의 세부기준이나 절차를 제시하는 것입니까? (공무원용)	<input type="checkbox"/> 예(☞지침서) <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	<input type="checkbox"/> 대내외적으로 법령 또는 고시 · 훈령 · 예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것입니까? (민원인용)	<input checked="" type="checkbox"/> 예(☞안내서) <input type="checkbox"/> 아니오
기타 확인 사항	<input type="checkbox"/> 상위 법령을 일탈하여 새로운 규제를 신설 · 강화하거나 민원인을 구속하는 내용이 있습니까?	<input type="checkbox"/> 예 <input checked="" type="checkbox"/> 아니오
	☞ 상기 질문에 '예'라고 답하신 경우 상위법령 일탈 내용을 삭제하시고 지침서 · 안내서 제 · 개정 절차를 진행하시기 바랍니다.	
상기 사항에 대하여 확인하였음. <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> 2019년 9월 30일 <div style="text-align: right;"> 담당자 확 인(부서장) </div> <div style="text-align: right;"> 방 서 영 윤 혜 성 </div> </div>		

이 안내서는 화장품 피부부식성 동물대체시험법(장벽막을 이용한 피부부식 시험법) 가이드라인에 대하여 알기 쉽게 설명하거나 식품의약품안전처의 입장을 기술한 것입니다.

본 안내서는 대외적으로 법적 효력을 가지는 것이 아니므로 본문의 기술방식 ('~하여야 한다' 등)에도 불구하고 민원인 여러분께서 반드시 준수하셔야 하는 사항이 아님을 알려드립니다. 또한, 본 안내서는 2019년 월 현재의 과학적·기술적 사실 및 유효한 법규를 토대로 작성되었으므로 이후 최신 개정 법규 내용 및 구체적인 사실관계 등에 따라 달리 적용될 수 있음을 알려드립니다.

※ “민원인 안내서”란 대내외적으로 법령 또는 고시·훈령·예규 등을 알기 쉽게 풀어서 설명하거나 특정한 사안에 대하여 식품의약품안전처의 입장을 기술하는 것 (식품의약품안전처 지침서등의 관리에 관한 규정 제2조)

※ 본 안내서에 대한 의견이나 문의사항이 있을 경우 식품의약품안전평가원 독성평가연구부 특수독성과에 문의하시기 바랍니다.

전화번호: 043-719-5152, 5162

팩스번호: 043-719-5150

제·개정 이력

연번	제·개정번호	승인일자	주요내용
1			화장품 피부부식성 동물대체시험법 가이드라인(민원인 안내서) 제정

목 차

I. 개요	6
II. 시험원리	6
III. 제한점 및 고려사항	7
IV. 시험방법	7
V. 인정요건	10
VI. 시험결과 및 보고	10
- 별첨 1 : 번역본	
- 별첨 2 : 원문	

화장품 피부부식성 동물대체시험법 (장벽막을 이용한 피부부식 시험법) 가이드라인

I. 개요

본 시험법은 부식성 화학물질에 반응하도록 제작된 인공막(artificial membrane)을 활용하여 피부부식성을 평가하는 생체외(*in vitro*) 시험법인 장벽막(membrane barrier)을 이용한 피부부식 시험법이다. 본 가이드라인에서는 Corrositex[®]를 이용한 시험법을 설명한다.

장벽막을 이용한 피부부식 시험법은 합성 고분자 생체장벽과 화학물질 검출 시스템(Chemical Detection System, CDS)으로 구성되며 시험물질을 장벽막 표면에 적용 후 부식성 시험물질에 의한 화학물질 검출 시스템 장벽막 손상을 확인한다.

시험물질을 장벽막에 적용하고 각 장벽막에 침투하기까지 소요된 시간(분)은 UN GHS 부식성 하위분류 및 UN 포장등급에 따라 시험물질을 분류하는 기준으로 이용된다.

본 시험법을 수행하기 전, 화학물질 검출 시스템(CDS)의 시험물질 검출 여부를 확인하기 위한 적합성 시험을 수행하고, 적합성 시험에서 검증된 시험물질은 시간척도 분류시험을 수행해야 한다. 또한, 본 가이드라인을 이용하기 전에 실험실은 가이드라인(별첨 1의 표 2)에 제시된 12개의 숙련도 물질을 사용하여 기술적 숙련도를 입증해야 한다.

II. 시험원리

본 시험계는 합성 고분자 생체장벽(synthetic macromolecular bio-barrier)과 화학물질 검출 시스템(Chemical Detection System, CDS)으로 구성되며, 시험물질을 장벽막 표면에 적용 후 부식성 시험물질에 화학물질 검출 시스템 장벽막의 손상 정도를 확인한다. 이는 피부에서 일어나는 피부부식 기전과 같은 것으로 추정한다.

III. 제한점 및 고려사항

본 가이드라인에서는 피부자극에 대하여 충분히 정보를 제공하고 있지 않으며, 단회 노출 후 피부 국소적인 영향에 대해 충분히 평가하기 위해서는 통합독성평가전략(Integrated Approaches to Testing and Assessment, IATA) 지침서 203번을 참고한다.

본 시험법을 수행하기 전에 적합성 시험(compatibility test)을 통해 시험물질의 검출 여부를 확인해야 한다. 초기 적합성 시험결과로 볼 때 다수의 비부식성 화학물질과 일부 부식성 화학물질(pH 4.5~8.5의 수용성 화학물질 등)은 본 시험에 적합하지 않은 경우가 있으나, 이러한 화학물질 중 85%가 동물실험결과 비부식성 물질이었다.

IV. 시험방법

4.1. 적합성 시험(Compatibility Test)

장벽막 시험을 수행하기 전, 화학물질 검출 시스템(CDS)에 의한 시험물질 검출 여부를 확인하기 위해 적합성 시험을 수행한다. 화학물질 검출 시스템(CDS)에서 검출되지 않은 경우, 본 시험법에 적합하지 않으므로 다른 시험법을 이용해야 한다.

4.2. 시간척도 분류(Timescale Category) 시험

본 시험법에 적합한 경우, 적합성 시험에서 검증된 시험물질을 이용하여 시간척도 분류(timescale category)시험을 수행해야 한다. 시험물질의 산이나 알칼리 예비력의 가능성에 근거하여, 부식성과 UN GHS 피부부식성 하위분류를 결정하는데 있어서, 두 개의 다른 투과 시간척도(breakthrough timescale)를 사용한다.

4.3. 시험 구성요소

4.3.1. 장벽막(Membrane Barrier)

장벽막은 단백질성 고분자 수용성 겔(proteinaceous macromolecular aqueous gel)과 투과성 지지막(supporting membrane)으로 이루어진다. 제조 완성된 장벽막은 겔의 품질 저하(건조, 미생물 성장, 이동, 균열 등)를 방지하기 위해 정해진 조건에서 보관해야 한다.

투과성 지지막 층은 단백질성 겔을 기계적으로 지지하는 역할을 하며 겔의 처짐과 변형을 방지해야 하며, 모든 시험물질이 쉽게 침투할 수 있어야 한다. 또한 단백질성 겔은 전체적으로 두께와 밀도가 동일해야 하며 기능에 영향을 미칠 수 있는 기포나 결함이 없어야 한다.

4.3.2. 화학물질 검출 시스템 (Chemical Detection System, CDS)

지시용액은 적합성 시험에 사용용액과 동일한 것으로 시험물질의 유무에 따라 반응해야 한다. pH 지시염료나 염료의 조합(시험물질의 유무에 따라 반응하여 색 변화를 나타내는 크레졸 레드, 메틸 오렌지)을 사용하며, 측정은 육안 또는 전자기기로 가능하다.

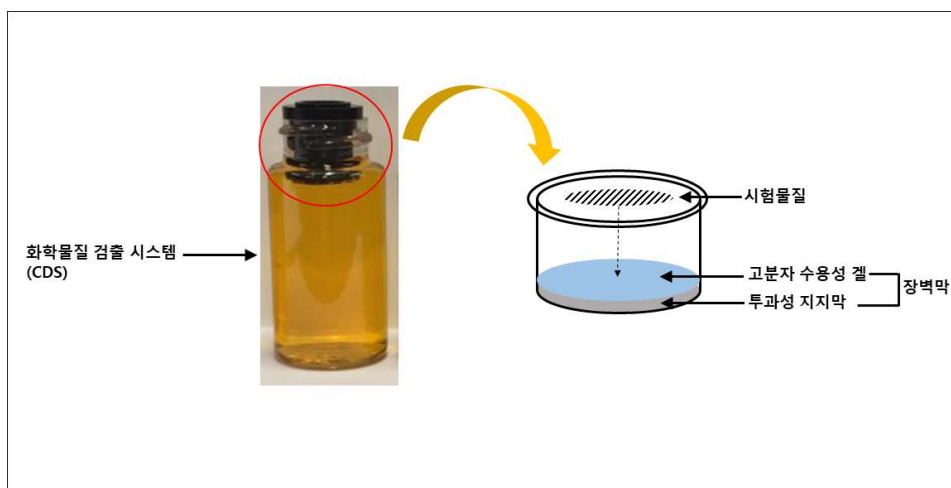


그림 1. 시험 구성요소에 대한 설명

4.4. 시험수행

4.4.1. 시험 구성요소의 결합

장벽막은 지지막이 지시용액과 완전히 접촉하여 기포가 발생하지 않도록 지시용액이 들어있는 바이알(혹은 튜브) 위에 놓는다. 장벽의 완전성을 유지할 수 있도록 주의해야 한다.

4.4.2. 시험물질의 적용

시험물질의 적정량(예를 들면, 액체의 경우 500 μ l, 고체의 경우 미세분말로 500 mg)을 장벽막 표면 위에 조심스럽게 놓고 고르게 분포시킨다. 각 시험물질과 대조군에 대해 적절한 수의 반복(n=4)시험을 준비한다. 시험물질을 장벽막에 적용한 시간을 기록한다. 짧은 부식시간을 정확하게 기록하기 위해, 시간차를 두어 시험물질을 바이알에 적용한다.

4.4.3. 장벽막 침투의 측정

각 바이알을 면밀히 관찰하여 장벽 침투에 의해 지시용액의 색이 처음으로 변한 시간을 기록하고, 시험물질 적용 후 장벽막의 침투까지 소요된 시간을 계산한다.

4.4.4. 대조군

시험물질을 부형제 또는 용매와 같이 사용하는 경우, 부형제나 용매가 장벽막 시스템에 적용이 가능해야 한다. 또한 용매 또는 부형제의 장벽막 시스템 사용 가능성을 확인하기 위해, 시험물질과 용매(또는 부형제) 대조군의 시험이 동시에 이루어져야 한다.

이 시험계가 적절하게 작용하는지를 평가하기 위해 중등도(intermediate)의 부식성(UN GHS 하위분류 1B)을 가진 양성대조군(예; 수산화나트륨 110 ± 15 mg)을 사용하여 시험물질과 동시에 시험해야 한다. 양성대조군의 허용 반응 범위는 기존의 양성대조군의 침투 시간 값의 범위에 근거하여 설정되어야 한다. 각 시험에서 허용범위를 벗어난 편차를 확인하기 위해, 양성대조군의 정확한 침투시간이 결정되어야 한다. 음성대조군(예; 10% 구연산, 6% 프로피온산)도 장벽막 기능의 완전성을 확인하기 위해 시험물질과 동시에 시험해야 한다.

4.5. 결과 해석 및 예측모델

시험물질을 장벽막에 적용하고 각 장벽막에 침투하기까지 소요된 시간(분)은 UN GHS 부식성 하위분류 및 UN 포장등급에 따라 시험물질을 분류하는 기준으로 이용된다. 본 가이드라인에서는 표 1에 기술된 Corrositex®의 기준시간(cut-off time value)을 따른다.

표 1. Corrositex® 예측 모델

평균 침투 시간(분)		UN GHS 예측 ³
카테고리 1 시험물질 ¹ (분류시험으로 결정)	카테고리 2 시험물질 ² (분류시험으로 결정)	
0-3분	0-3분	부식성 하위분류 1A
> 3 - 60분	> 3 - 30분	부식성 하위분류 1B
> 60 - 240분	> 30 - 60분	부식성 하위분류 1C
> 240분	> 60분	비부식성

¹ 산/알칼리 예비력이 높은 시험물질

² 산/알칼리 예비력이 낮은 시험물질

³ UN GHS 하위분류 1A, 1B 및 1C는 각각 UN 포장등급 I, II 및 III에 해당한다.

V. 인정요건

- 1) 시험물질과 동시에 수행되는 양성대조군은 예상되는 침투 반응시간(예를 들면, 수산화나트륨이 양성대조군으로 사용된 경우, 8~16분의 경과시간)을 나타내야 한다.
- 2) 음성대조군(10% 구연산 또는 6% 프로피온산)에서는 부식성이 나타나지 않아야 한다.
- 3) 용매 대조군을 사용하는 경우 부식성이 없고, 시험물질의 부식 가능성에 영향을 주어서는 안 된다.

- 4) 본 가이드라인에서 제시하는 12개의 숙련도 물질을 사용하여 기술적 숙련도를 입증해야 한다.

VI. 시험결과 및 보고

시험보고서는 다음의 사항을 포함한다.

시험물질과 대조물질

- 단일성분물질: IUPAC 또는 CAS 명칭, CAS 번호, SMILES 또는 InChI 코드와 같은 화학물질 식별구조, 구조식, 순도, 불순물에 대한 적절하고 실행 가능한 화학물질 정보 등
- 다성분물질, 정확한 화학구조와 분자구조를 알 수 없는 물질(UVCB) 및 혼합물: 화학물질 식별정보, 구성 성분의 비율과 성분의 물리화학적 성질
- 물리적 성상, 용해도, 그 밖의 물리화학적 특성
- 출처, 제품번호(있는 경우)
- 시험 전 시험물질/대조물질의 처리 여부(예, 가열, 분쇄)
- 시험물질의 안정성, 사용 기한, (기재된 경우)재분석 날짜
- 저장 조건

부형제

- 식별정보, 농도 (해당되는 경우), 사용용량
- 부형제 선택에 대한 근거 제시

생체외(*in vitro*) 장벽막 모델 및 프로토콜(확인된 정확성 및 신뢰도 포함)

시험조건

- 사용된 장치 및 준비절차 기술
- 사용된 생체외(*in vitro*) 장벽막의 출처 및 조성
- 지시용액의 조성 및 특성
- 검출 방법
- 시험물질 및 대조군 물질의 양

- 반복시험 수
- 시간척도 분류 시험에 대한 설명 및 근거 제시
- 적용 방법
- 관찰 시간
- 적용된 평가 및 분류 기준에 대한 설명
- 숙련도 물질의 통상적 시험 수행 전에 시험법의 숙련도를 입증

결과

- 각 반복시험에 이용된 시험물질 및 대조군 물질에서 얻은 원 데이터(raw data) 도표화
- 관찰된 기타 영향에 대한 설명
- 사용된 예측 모델과 결정기준에 근거한 분류

결과에 대한 고찰

결론

별첨 1. 번역본(OECD TG 435)

생체의 장벽막을 이용한 피부부식 시험법

In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion

개요

1. UN의 화학물질 분류 및 표시에 관한 국제조화시스템(Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals, GHS)⁽¹⁾의 정의에 따르면 피부 부식은 시험물질 적용 후 표피층과 진피층에 걸쳐 육안으로 관찰 가능한 피부괴사가 나타나는 비가역적 피부손상을 말한다. 본 시험 가이드라인(TG 435)은 부식성 화학물질 식별을 위해 이용되는 장벽막을 이용한 생체의(*in vitro*) 피부부식 시험법에 대해 설명하고 있으며, 이 시험법은 부식성 화학물질에 대해 동물 피부(*in situ*)와 유사하게 반응하도록 제작된 인공막(artificial membrane)을 활용한다.

2. 일반적으로 피부부식성 평가는 살아있는 동물 피부에 시험물질을 적용하고 일정 시간 후 조직 손상 정도를 평가하는 방식으로 이루어졌다⁽²⁾. 본 시험법 가이드라인 외에도 부식성 화학물질 식별을 위해 토끼 피부를 활용하는 표준 생체내(*in vivo*) 시험법(OECD TG 404)을 대체할 수 있는 상당수의 생체외(*in vitro*) 시험법⁽³⁾⁽⁴⁾들이 OECD 시험 가이드라인으로 채택되었다⁽²⁾. UN GHS 피부부식성 평가 및 분류를 위한 단계별 시험 및 평가 전략과 피부 자극/부식에 대한 통합독성평가(Integrated Approaches to Testing and Assessment, IATA)의 OECD 가이드런스 문서는 모듈 3과 모듈4 하에 검증 승인된 생체외(*in vitro*) 시험법의 이용을 권장한다⁽¹⁾⁽⁵⁾. IATA는 정보출처와 분석기법을 분류하는 여러 개의 모듈들에 대해 기술하며, i) 화학물질의 피부 자극 및 피부부식성 평가를 위한 기존의 시험 및 비시험 데이터(non-test data)를 통합하고 활용하는 방안과, ii) 음성 결과를 포함하여 시험이 추가로 필요한 경우, 그 접근

법에 대한 지침을 제공한다⁽⁵⁾. 이 모듈 접근 방식에서, 생체외(*in vitro*) 시험의 양성 결과는 동물 실험 없이도 부식성 화학물질로 분류하는 것을 가능하게 하며, 이는 동물 실험 시 유발될 수 있는 고통과 스트레스를 방지하고 동물 사용을 감소시킬 수 있다.

3. 생체외(*in vitro*) 장벽막을 이용한 피부부식 시험법(Corrositex^{®(6)(7)(8)})의 검증연구가 완료되었고 163개의 물질 및 혼합물의 결과로 구성된 데이터베이스는 피부 부식성 예측에 있어서 79%(128/163)의 정확성(overall accuracy), 85%(76/89)의 민감도(sensitivity), 70%(52/74)의 특이성(specificity)을 나타내었다⁽⁷⁾. 이러한 결과에 근거하여 이 검증된 참고 시험법(Validated Reference test Method, VRM)은 화학물질의 피부부식 유해 가능성 평가를 위한 단계별 시험 전략(a tiered testing strategy)의 일부분으로서 사용하는 것을 권장해왔다⁽⁵⁾⁽⁷⁾. 피부부식에 대한 생체외(*in vitro*) 장벽막 시험법은 규제 목적으로 이용하기 전에, 유사시험법평가기준(Performance Standards, PS)⁽¹⁰⁾에 따라 이 시험법의 신뢰성, 상관성(정확성), 제한점을 검증된 참고 시험법(Validated Reference Method, VRM)과 유사한지 여부를 확인해야 한다. 새로이 제안되거나 개정된 시험법은 유사시험법평가기준(PS)에 따라 검토되어 본 가이드라인에 포함된 경우에만 데이터 상호인증(Mutual Acceptance of Data)이 보장될 수 있다. 현재 이 가이드라인에서 다루는 유일한 생체외(*in vitro*) 시험법은 상업적으로 구입 가능한 Corrositex[®]를 이용한 시험법이다.

4. 피부부식성 평가를 위한 다른 시험법들은 인체피부모델(reconstituted human skin; OECD TG 431)⁽³⁾ 및 랫드 피부 (isolated rat skin; OECD TG 430)⁽⁴⁾의 사용을 기반으로 한다. 본 가이드라인은 부식성 화학물질을 3개의 UN GHS 하위분류와 부식위험성에 따라 3개의 UN 운송포장등급(UN Transport Packing Groups)으로 분류한다. 본 가이드라인은 2006년에 채택되었으며, 2015년에 IATA 가이드라인 문서를 참조하여 숙련도 물질 목록이 개정되었다.

5. 본 가이드라인에서 사용된 정의는 부록 1에 기술되어 있다.

초기 고려사항 및 제한점

6. 본 가이드라인에 기술된 시험을 통해 부식성 화학물질을 구별할 수 있으며,

이 부식성 화학물질을 UN GHS⁽¹⁾(표 1)를 따라 하위분류로 분류할 수 있다. 또한, 이 시험법은 특정 운송 시험 목적으로 특정한 분류의 화학물질(예를 들어, 유기 및 무기 산, 산 유도체 1))을 부식성 및 비부식성을 분류하기 위해 이용될 수 있다⁽⁷⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. 본 가이드라인은 검증된 참고 시험법(VRM)⁽⁷⁾과 유사하게 일반적인 절차를 기술하고 있다. 본 가이드라인에서는 피부자극에 대하여 충분히 정보를 제공하고 있지 않으나, OECD TG 439⁽¹³⁾에서 특별히 생체외(*in vitro*) 피부자극의 건강영향(health effect)에 대해 설명하고 있다. 화학물질의 단위 노출 후 피부 국소적인 영향에 대해 충분히 평가(full evaluation)하기 위해서는 통합독성평가(IATA) 지침서 203번(Guidance Document No.203)을 참고한다⁽⁵⁾.

표 1. UN GHS 피부 부식성 카테고리 및 하위분류⁽¹⁾

부식성 카테고리 (카테고리 1) (하위분류를 사용하지 않는 기관에 적용)	잠재적 부식성 하위분류 (일부 기관에만 적용)	3 마리 중 1 마리 이상에서 부식성	
		노출시간	관찰기간
부식성	부식성 하위분류 1A	≤3분	≤1시간
	부식성 하위분류 1B	>3분 / ≤1시간	≤14일
	부식성 하위분류 1C	>1시간 / ≤4시간	≤14일

7. 검증된 참고 시험법(VRM)⁽⁷⁾의 한계점은 초기 적합성 시험(제 13항 참조)의 결과로 볼 때, 다수의 비부식성 화학물질과 일부 부식성 화학물질 시험에 적합하지 않다는 것이다. pH 4.5 ~ 8.5의 수용성 화학물질이 시험에 적합하지 않은 경우가 있으나, 이러한 pH 범위에 속한 화학물질 중 85%가 동물시험결과 비부식성 물질이었다⁽⁷⁾. 생체외(*in vitro*) 장벽막 시험법은 고체(물에 용해되거나 불용성), 액체(수용성 또는 비수용성) 및 유화제 형태 시험물질에 사용할 수 있다. 그러나 적합성 시험(예, 검증된 참고 시험법(VRM)의 화학물질 검출 시스템(Chemical Detection System, CDS)의 색 변화)에서 변화가 나타나지 않는 화학물질은 장벽막 시험법을 적용할 수 없으므로 다른 시험법을 사용해야 한다.

시험원리

1) "산 유도체"는 비특정 카테고리에 속하며, 화학 물질로부터 직접 생성되거나, 변형 또는 부분 치환으로 생성된 산으로 광범위하게 정의된다. 이 카테고리에는 무수물, 할로산, 염 및 기타 화학물질들이 포함된다.

8. 이 시험계는 i) 합성 고분자 생체장벽(synthetic macromolecular bio-barrier)과 ii) 화학물질 검출 시스템(Chemical Detection System, CDS)으로 구성된다. 이 시험법은 시험물질을 합성 고분자 장벽막⁽⁷⁾ 표면에 적용 후 부식성 시험물질에 의한 화학물질 검출 시스템의 장벽막 손상을 확인하며, 이는 피부에서 일어나는 피부부식 기전과 같은 것으로 추정한다.

9. 장벽막의 침투(penetration 또는 breakthrough)는 화학물질 검출 시스템에서 pH 지시염료(indicator dye)의 색 변화 또는 장벽 아래(below) 지시용액(indicator solution)의 일부 다른 특성의 변화 등을 포함하는 여러 과정에 의해 측정될 수 있다.

10. 장벽막은 사용의 타당성이 확인되어야한다(예, 원래 사용용도를 위한 상관성 및 신뢰성). 여기에는 매번 준비된 비부식성 화학물질에 대한 장벽 유지능력, 다양한 UN GHS 부식성 하위분류⁽¹⁾에 해당되는 화학물질의 부식성 분류 가능 여부 등 장벽 특성에 대한 일관성 유지 여부를 확인하는 것을 포함한다.

숙련도 입증

11. 본 가이드라인의 생체외(*in vitro*) 장벽막 시험법을 일반적(routine)으로 이용하기 전에, 실험실은 표 2에서 권장하는 12개의 숙련도 물질을 정확하게 분류하여 기술적 숙련도를 입증해야 한다. 제시된 물질을 사용할 수 없거나 정당한 사유가 있는 경우, 생체내(*in vivo*) 및 생체외(*in vitro*) 참고 데이터를 충분히 가진 다른 물질을 사용할 수 있다(예: 참고 물질의 목록⁽¹⁰⁾). 단, 표 2에 기술된 것과 동일한 선정기준을 적용해야 한다.

절차

12. 다음 단락에서는 현재 검증된 참고 시험법(VRM)을 기반으로 하는 부식성 평

가 시험법인⁽⁷⁾⁽¹⁵⁾ 인공 장벽막 시험법(Corrositex[®])의 구성요소 및 절차를 설명한다. 장벽막(membrane barrier), 적합성(compatibility)/지시약(indicator) 그리고 분류용액(categorisation solutions)은 준비 구성되거나 또는 검증된 참고 시험법(VRM) Corrositex[®]의 경우와 같이 시중에서 구입할 수 있다. 검증된 참고 시험법(VRM) 예시 프로토콜이 참고 가능하다⁽⁷⁾. 실험은 주위온도(ambient temperature, 17~25℃)에서 수행해야 하며, 아래의 조건들을 준수해야 한다.

표 2 : 숙련도 물질 목록 ¹

물질 ²	CASRN	화학물질 분류	<i>In Vivo</i> UN GHS 하위 분류 ³	<i>In Vitro</i> UN GHS 하위 분류 ³
Boron trifluoride dihydrate	13319-75-0	무기산	1A	1A
Nitric acid	7697-37-2	무기산	1A	1A
Phosphorus pentachloride	10026-13-8	무기산의 전구체	1A	1A
Valeryl chloride	638-29-0	산 염화물	1B	1B
Sodium Hydroxide	1310-73-2	무기 염기	1B	1B
1 - (2 - Aminoethyl) piperazine	140-31-8	지방족 아민	1B	1B
Benzenesulfonyl chloride	98-09-9	산 염화물	1C	1C
<i>N</i> , <i>N</i> - D i m e t h y l benzylamine	103-83-3	아닐린	1C	1C
Tetraethylenepentamine	112-57-2	지방족 아민	1C	1C
Eugenol	97-53-0	페놀	NC	NC
Nonyl acrylate	2664-55-3	아크릴레이트/메타크릴레이트	NC	NC
Sodium bicarbonate	144-55-8	무기염	NC	NC

¹ 표 2의 12개 물질은 UN GHS 3개 하위분류로부터 각각 3개의 부식성 물질과 비부식성 물질 3개를 포함하며, 시중에서 구입 가능하다. 이 UN GHS 하위분류는 높은 수준의(high-quality) 명확한 *in vivo* 시험결과에 근거한다. 이 물질들은 유효성이 검증된 참고 시험법(VRM)과 구조적·기능적으로 유사한 시험법들에서 확인된 화학물질 목록에 포함된 40개의 참고물질 목록으로부터 유래되었으며, 참고시험법(Corrositex[®])⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁴⁾을 검증하기 위해 본래 사용되었던 163개의 참고화학물질(reference chemicals) 가운데 선정되었다. 이 선정과정의 목표는 다음과 같은 성질의 화학물질을 가능한 많이 포함하는 것이었다. i) 검증된 참고 시험법(VRM)을 통해 측정 또는 예측이 가능한 부식성 범위(비부식성, UN 포장등

급 I, II, III 부식성)에 해당하는 화학물질, ii) 검증과정에서 사용된 대표적인 화학물질, iii) 명확한 구조를 가진 화학물질, iv) 검증된 참고 시험법(VRM)에서 재현성 있는 결과가 나오는 화학물질, v) 생체내 (*in vivo*) 시험에서 명확한 결과가 있는 화학물질, vi) 시중에서 구매 가능한 화학물질, vii) 처리 비용이 높지 않는 화학물질들을 가능한 많이 충족하도록 선정하였다⁽¹⁴⁾.

² 원물질(substances tested neat) 또는 순도가 90 % 이상인 물질

³ UN GHS 하위분류 1A, 1B, 1C에 상응하는 UN 포장등급은 I, II, III임

NC; 비부식성.

시험물질 적합성 시험(Test Chemical Compatibility Test)

13. 장벽막 시험을 수행하기 전, 화학물질 검출 시스템(CDS)의 시험물질 검출 여부를 확인하기 위해 적합성 시험을 수행한다. 화학물질 검출 시스템(CDS)에서 검출되지 않은 경우, 장벽막 시험법은 해당 시험물질의 부식성을 평가하는데 적합하지 않으며, 다른 시험법을 이용해야 한다. 적합성 시험에 사용된 화학물질 검출 시스템(CDS)과 노출 조건은 이후에 수행되는 장벽막 시험에서의 노출(exposure)조건을 반영해야 한다.

시험물질 시간척도 분류 시험(Test Chemical Timescale Category Test)

14. 본 시험법에 적합한 경우, 적합성 시험에서 검증된 시험물질은 시간척도 분류 시험(즉 산과 염기의 강약을 구별하는 선별 시험)을 수행해야 한다. 예를 들어, 검증된 참고 시험법(VRM)에서 시간척도 분류시험은 산 또는 알칼리 예비력 가능성이 검출되는 것에 따라 두 개의 시간척도 중 어느 것을 사용해야 할지 알아내기 위해 수행한다. 시험물질의 산이나 알칼리 예비력의 가능성에 근거하여 부식성과 UN GHS 피부부식성 하위분류를 결정하는데 있어서, 두 개의 다른 투과 시간척도(breakthrough timescales)를 사용해야 한다.

장벽막 시험법 구성 요소

장벽막(Membrane Barrier)

15. 장벽막은 단백질성 고분자 수용성 겔(proteinaceous macromolecular aqueous gel)과 투과성 지지막(permeable supporting membrane)으로 구성된다. 단백질 겔은 액체나 고체에 대해 불침투성이나 부식되면서 침투성으로 변한다. 제조 완성된 장벽막

은 겔의 품질 저하(예를 들어 건조, 미생물 성장, 변형, 균열 등)를 방지하기 위해 정해진 조건에서 보관해야 한다. 사용 가능한 보관기간을 정하여 이 기간이 경과하면 사용하지 않도록 해야 한다.

16. 투과성 지지막 층은 겔화 과정(gelling process)과 시험물질을 처리하는 동안 단백질성 겔을 물리적으로 지지하는 역할을 한다. 이 지지막은 겔의 처짐(sagging)과 변형(shifting)을 방지해야 하며, 모든 시험물질이 쉽게 침투할 수 있어야 한다.

17. 케라틴, 콜라겐 또는 단백질의 혼합물과 같이 겔 매트릭스를 형성하는 단백질성 겔은 시험물질을 처리하는 타겟이다. 이 단백질성 물질(material)을 지지막의 표면 위에 놓고, 지시용액 위에 놓기 전에 겔화되도록 한다. 단백질성 겔은 전체적으로 두께와 밀도가 동일해야 하며, 기능에 영향을 미칠 수 있는 기포나 결함이 없어야 한다.

화학물질 검출 시스템(Chemical Detection System, CDS)

18. 지시용액은 적합성 시험에 사용용액과 동일한 것으로 시험물질의 유무에 따라 반응해야 한다. pH 지시 염료나 염료의 조합(시험물질의 유무에 따라 반응하여 색 변화를 나타내는 크레졸 레드, 메틸 오렌지)을 사용하며. 측정은 육안 또는, 전자기기(electronic)로 가능하다.

19. 시험물질의 장벽막 통과를 검출하기 위해 개발된 검출 시스템(detection system)은 검출 가능한 시험물질의 범위와 검출 정량 한계를 확인하기 위해 시스템의 상관성과 신뢰성이 평가되어야 한다.

시험수행

시험 구성요소의 결합

20. 장벽막은 지지막이 지시용액과 완전히 접촉하여 기포가 발생하지 않도록 지시용액이 들어있는 바이알(혹은 튜브) 위에 놓는다. 장벽의 완전성(integrity)을 유지할 수 있도록 주의해야 한다.

시험물질의 적용

21. 시험물질의 적정량(예를 들면, 액체의 경우 500 μl , 고체의 경우 미세분말 형태로 500 mg⁽⁷⁾)을 장벽막 표면 위에 조심스럽게 놓고 고르게 분포시킨다. 각 시험물질과 대조물질에 대해 적절한 수의 반복시료를 준비한다(예: 각 시험물질 $n=4$, 대조군⁽⁷⁾)(제 23-25항 참조). 시험물질을 장벽막에 적용한 시간을 기록한다. 짧은 부식시간을 정확하게 기록하기 위해, 시간차를 두어 시험물질을 적용한다.

장벽막 침투의 측정

22. 각 바이알을 면밀히 관찰하여 장벽 침투에 의해 지시용액의 색이 처음으로 변한 시간을 기록하고, 시험물질 적용 후 장벽막의 침투까지 소요된 시간을 계산한다.

대조군

23. 시험물질을 부형제 또는 용매와 같이 사용하는 경우, 부형제나 용매가 장벽막 시스템에 적용 가능해야 한다(즉 장벽막 시스템 또는 시험물질의 부식성에 영향을 주어서는 안 된다). 용매 또는 부형제의 장벽막 시스템 사용 가능성을 확인하기 위해, 시험물질과 용매(또는 부형제) 대조군의 시험이 동시에 이루어져야 한다.

24. 중등도(intermediate)의 부식성을 가진 양성(부식성)대조군(예를 들어 110 \pm 15 mg 수산화나트륨 (UN GHS 부식 하위분류 1B)⁽⁷⁾)에 대해 시험계가 적절하게 작용하는지를 평가하기 위해 시험물질과 동시에 시험해야 한다. 시험물질과 동일한 화학적 분류에 속하는 두 번째 양성대조군의 사용은 시험물질의 상대적인 부식성을 평가하는데 유용할 수 있다. 이 시험계가 올바르게 작용하는지를 확인하기 위해 중등도의 부식성을 가진(UN GHS 하위분류 1B) 양성대조군을 선택해야 한다. 이러한 이유로 강부식성이나(UN GHS 하위분류 1A) 비부식성 화학물질은 사용에 제한이 있다. 부식성 UN GHS 하위분류 1B에 속하는 화학물질은 너무 빠르거나 너무 느린 침투 시간을 나타낸다. 약부식성 화학물질(UN GHS 하위분류 1C)은 비부식성 화학물질과 일관되게 구별할 수 있는지를 평가하기 위한 양성대조군으로 사용될 수 있다. 양성대조군의 허용 반응 범위는 기존의 양성대조군의 침투 시간 값의 범위에 근거하여 설정되어야 한다(예를 들어, 평균 \pm 2-3배의 표준편차). 각 시험에서 허용 범위를 벗어난 편차를 확인하기 위해, 양성대조군의 정확한 침투시간이 결정되어야 한다.

25. 10% 구연산, 6% 프로피온산⁽⁷⁾과 같은 음성(부식성이 없는) 대조군도 장벽

막 기능의 완전성을 확인하기 위한 또 하나의 품질관리 척도로서 시험물질과 동시에 시험해야 한다.

시험 인정요건

26. UN GHS 부식성 하위분류 각각에 대해 설정된 시간 매개변수(평균 침투 시간)에 따라, 시험물질을 장벽막에 적용하고 장벽의 침투까지의 경과 시간(time elapse)은 시험물질의 부식성을 예측하는데 이용된다. 이 시험결과가 인정받기 위해서는 양성대조군은 예상되는 침투 반응시간을 나타내야 하고(예: 수산화나트륨이 양성대조군으로 사용되는 경우 8-16 분의 경과시간), 음성 대조군에서는 부식성이 나타나지 않아야 하며, 용매 대조군이 포함되는 경우 부식성이 없고, 시험물질의 부식 가능성에 영향을 주어서는 안 된다. 본 가이드라인의 시험법을 일반적으로 사용하기 전에, 실험실은 표 2에서 권장하는 12개의 물질을 이용한 기술적 숙련도를 입증해야 한다. 본 가이드라인에 따라 개발된 새로운 “me-too”시험법이 검증된 참고 시험법(VRM)⁽¹⁴⁾과 구조적·기능적으로 유사한 경우, 규제 목적으로 이용하기 전에 사전에 유사시험법평가 기준(PS)을 통해 새로운 시험법의 신뢰성과 정확도를 입증해야한다⁽¹⁰⁾.

결과 해석 및 시험물질의 부식성 분류

27. 시험물질을 장벽막에 적용하고 각 장벽막에 침투하기까지 소요된 시간(분)은 UN GHS 부식성 하위분류⁽¹⁾ 및 UN 포장등급⁽¹⁶⁾(해당되는 경우)에 따라 시험물질을 분류하는 기준으로 이용된다. 3개의 부식성 하위분류 각각에 대한 기준시간 값(cut-off time value)은 제안된 시험법에 따라 설정된다. 최종 결정을 하는데 있어 부식 위험성이 과소평가될 가능성(예: 위음성)을 최소화해야 한다. 본 가이드라인에서는 표 3에 기술된 Corrositex[®]의 기준시간을 따른다⁽⁷⁾.

표 3. Corrositex[®] 예측 모델

평균 침투 시간 (분)		UN GHS 예측 ³
카테고리 1 시험물질 ¹ (분류 시험으로 결정)	카테고리 2 시험물질 ² (분류 시험으로 결정)	
0-3 분	0-3 분	부식성 하위분류 1A
> 3 ~ 60 분	> 3 ~ 30 분	부식성 하위분류 1B

> 60 ~ 240 분	> 30 ~ 60 분	부식성 하위분류 1C
> 240 분	> 60 분	비부식성

¹ 산/알칼리 예비력이 높은 시험물질⁽⁶⁾

² 산/알칼리 예비력이 낮은 시험물질⁽⁶⁾

³ UN GHS 하위분류 1A, 1B 및 1C는 각각 UN 포장등급 I, II 및 III에 해당한다.

시험결과 및 보고

데이터

28. 시험물질 및 양성대조군의 적용 시간과 장벽막 침투 사이에 소요된 시간(분)은 개별 반복 데이터(individual replicate data)와 각 시험의 평균 ± 표준편차로 하여 표의형태로 보고되어야 한다.

시험 결과 보고서

29. 시험 결과 보고서는 다음 사항을 포함해야 한다.

시험물질과 대조물질

- 단일성분물질: IUPAC 또는 CAS 명칭, CAS 번호, SMILES 또는 InChI 코드와 같은 화학물질 식별구조, 구조식, 순도, 불순물에 대한 적절하고 실행 가능한 화학물질 정보 등
- 다성분물질, 정확한 화학구조와 분자구조를 알 수 없는 물질(UVCB) 및 혼합물: 화학물질 식별정보, 구성 성분의 비율과 성분의 물리화학적 성질
- 물리적 성상, 용해도, 그 밖의 물리화학적 특성
- 출처, 제품번호(있는 경우)
- 시험 전 시험물질/대조물질의 처리 여부(예, 가열, 분쇄)
- 시험물질의 안정성, 사용 기한, (기재된 경우)재분석 날짜
- 저장 조건

부형제

- 식별정보, 농도 (해당되는 경우), 사용용량
- 부형제 선택에 대한 근거 제시

생체외(*in vitro*) 장벽막 모델 및 프로토콜(확인된 정확성 및 신뢰도 포함)

시험조건

- 사용된 장치 및 준비절차 기술
- 사용된 생체외(*in vitro*) 장벽막의 출처 및 조성
- 지시용액의 조성 및 특성
- 검출 방법
- 시험물질 및 대조군 물질의 양
- 반복시험 수
- 시간척도 분류 시험에 대한 설명 및 근거 제시
- 적용 방법
- 관찰 시간
- 적용된 평가 및 분류 기준에 대한 설명
- 숙련도 물질의 통상적 시험 수행 전에 시험법의 숙련도를 입증

결과

- 각 반복시험에 이용된 시험물질 및 대조군 물질에서 얻은 원 데이터(raw data) 도표화
- 관찰된 기타 영향에 대한 설명
- 사용된 예측 모델과 결정기준에 근거한 분류

결과에 대한 고찰

결론

부록 1. 용어정의

정확도(Accuracy) : 시험 결과와 허용한 참고치의 일치 정도로, 시험법 성과를 측정하는 기준이자 상관성(relevance)의 요소에 해당됨. 시험결과의 정확도를 의미하는 “일치성(concordance)”과 같은 의미로 혼용되어 사용됨⁽⁹⁾

화학물질(Chemical) : 물질 또는 혼합물을 의미함

화학물질 검출 시스템(Chemical Detection System) : 시험물질에 반응하는 지시용액 (예; pH 지시염료 또는 염료 조합)을 사용하는 시각적 또는 전자적 측정 시스템. 시험물질 또는 다른 유형의 화학물질 또는 전기 화학적 반응에 대한 반응으로 색 변화를 나타냄

일치도(Concordance) : 상관성의 한 측면을 보여주고 시험법이 시험물질을 자극성, 비자극성 등의 카테고리로 나누는 수행에 대한 평가 척도. 이 용어는 정확성과 같은 의미로 사용되며 시험에 사용한 모든 시험물질이 양성 또는 음성으로 정확하게 분류되는 비율로 정의된다. 시험법의 특이성 또는 민감도를 우선시하는 척도에 따라 시험에 사용 될 양성물질 비율이 조절되는데, 일치성 또한 이에 따라 달라짐⁽⁹⁾

UN의 화학물질 분류 및 표시에 관한 국제조화시스템(UN Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals, GHS) : 물리적, 보건적, 환경적 유해성의 수준 및 표준화된 유형에 따른 화학물질(화합물 또는 혼합물)의 분류체계로, 그림문자, 표시방법, 유해 사항, 사전 주의사항, 안전정보지 등의 소통 방식을 통해 화학물질의 유해 정보를 전달하여, 사람(고용주, 근로자, 운송자, 소비자, 응급처치자 등)과 환경을 보호하고자 제시된 체계⁽¹⁾

통합독성평가(Integrated Approach to Testing and Assessment, IATA) : 통합적인 독성 평가 접근법

혼합물(Mixture) : 서로 반응하지 않는 두 개 이상의 물질로 구성된 혼합물 또는 용액

단일성분물질(Mono-constituent substance) : 정량적인 구성 정의에 의하면, 하나의 주요 성분이 적어도 80%(w/w) 이상인 물질

다성분물질(Multi-constituent substance) : 두 가지 이상의 주요성분의 양이 $\geq 10\%$ (w/w) 및 $< 80\%$ (w/w)인 물질. 다성분물질은 생산과정의 산물이며, 혼합물과

다성분물질의 차이는 혼합물은 두 가지 이상의 물질을 화학반응 없이 섞어서 얻고, 다성분 물질은 화학반응의 산물임

NC(Non corrosive) : 비부식성

유사시험법평가기준(Performance standards, PS) : 검증된 시험방법을 기반으로 기전적, 기능적으로 유사한 시험방법의 비교 가능성을 평가하는 기준으로 다음 사항을 포함함.

- (1) 필수적 시험 방법 구성요소;
- (2) 검증된 시험방법의 허용 가능한 수행 검증을 위해 사용된 화학물질들 중에서 선택된 최소한의 기준 물질 리스트;
- (3) 검증된 시험 방법에서 얻은 내용을 기반으로 정확성과 신뢰도의 비교 수준. 이는 제시된 시험 방법이 기준 화학물질의 최소한의 리스트를 이용해 평가했을 때 증명되어야 함⁽⁹⁾

상관성(Relevance) : 시험과 관심 효과의 관련성 및 시험이 특정 목적에 의미 있고 유용한지에 대한 설명. 상관성은 시험이 얼마나 관심 생물학적 효과를 정확하게 측정하고 예측하는지 나타내며, 상관성은 시험법의 정확도(일치성)를 내포함⁽⁹⁾

신뢰도(Reliability) : 동일한 시험방법에 따라 반복 시행하였을 때 동일 실험실과 다른 실험실에서 시험 결과를 재현할 수 있는 정도. 신뢰도는 실험실 내, 실험실 간 재현성(reproducibility)과 실험실 내 반복성(repeatability)으로 평가됨⁽⁹⁾

민감도(Sensitivity) : 시험법으로 모든 양성/활성 화학물질이 정확하게 분류되는 비율. 민감도는 시험법의 범주 결정에 대한 정확도의 척도이며 시험법의 상관성을 평가하는 중요 고려사항임⁽⁹⁾

생체내 피부부식(Skin corrosion *in vivo*) : 비가역적인 피부손상으로, 시험물질 도포 후 최대 4시간 경과한 후 육안으로 관찰 가능한 피사가 표피층에서 진피층에 이르기까지 나타난다. 부식 반응은 궤양, 출혈, 피딱지, 14일째 되는 관찰 마지막 시점에 발생하는 피부열(blanching)로 인한 변색, 완전 탈모 부분 발생, 흉터를 특징으로 한다. 의심스러운 병변을 평가하기 위한 조직병리검사의 시행을 고려해야 함

특이도(Specificity) : 시험법으로 모든 음성/비활성 화학물질이 정확하게 분류되는 비율. 특이도는 시험법의 범주 결정에 대한 정확도의 척도이며 시험법의 상관성을 평가하는 중요 고려사항임⁽⁹⁾

물질(Substance) : 생산과정을 통해 얻어지거나 또는 자연상태로 얻어진 화학원소들 (elements)과 이들로 이루어진 혼합물(compounds). 생산품의 안정성을 유지시키는데 필요한 첨가제와 생산과정에서 유래하는 불순물을 포함하지만 해당 물질의 안정성이나 조성의 변화에 영향을 주지 않고 분리될 수 있는 용매는 제외함

시험물질(Test chemical) : "시험물질"은 시험대상이 되는 물질을 의미.

정확한 화학구조와 분자구조를 알 수 없는 물질(Substances of unknown or variable composition, complex reaction products or biological materials, UVCB) : 조성이 알려져 있지 않거나 다양한 조성으로 이루어진 화합물, 복잡한 반응산물 또는 생물학적 물질

OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion

INTRODUCTION

1. Skin corrosion refers to the production of irreversible damage to the skin, manifested as visible necrosis through the epidermis and into the dermis, following the application of a test chemical as defined by the United Nations (UN) Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) (1). This updated Test Guideline 435 provides an *in vitro* membrane barrier test method that can be used to identify corrosive chemicals. The test method utilizes an artificial membrane designed to respond to corrosive chemicals in a manner similar to animal skin *in situ*.

2. Skin corrosivity has traditionally been assessed by applying the test chemical to the skin of living animals and assessing the extent of tissue damage after a fixed period of time (2). Besides the present Test Guideline, a number of other *in vitro* test methods have been adopted as alternatives (3) (4) to the standard *in vivo* rabbit skin procedure (OECD TG 404) used to identify corrosive chemicals (2). The UN GHS tiered testing and evaluation strategy for the assessment and classification of skin corrosivity and the OECD Guidance document on Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Skin Irritation/Corrosion recommend the use of validated and accepted *in vitro* test methods under modules 3 and 4 (1) (5). The IATA describes several modules which group information sources and analysis tools and provides guidance on (i) how to integrate and use existing the test and non-test data for the assessment of the skin irritation and skin corrosion potentials of chemicals and (ii) proposes an approach when further testing is needed, including when negative results are found (5). In this modular approach, positive results from *in vitro* test methods can be used to classify a chemical as corrosive without the need for animal testing, thus reducing and refining the use of animals in and avoiding the pain and distress that might occur if animals were used for this purpose.

3. Validation studies have been completed for the *in vitro* membrane barrier test method commercially available as Corrositex® (6)(7)(8), showing an overall accuracy to predict skin corrosivity of 79% (128/163), a sensitivity of 85% (76/89), and a specificity of 70% (52/74) for a database of 163 substances and mixtures (7). Based on its acknowledged validity, this validated reference test method (VRM) has been recommended for use as part of a tiered testing strategy for assessing the dermal corrosion hazard potential of chemicals (5) (7). Before an *in vitro* membrane barrier test method for skin corrosion can be used for regulatory purposes, its reliability, relevance (accuracy), and limitations for its proposed use should be determined to ensure that it is similar to that of the VRM (9), in accordance with the pre-defined performance standards (PS) (10). The Mutual Acceptance of Data will only be guaranteed after any proposed new or updated test method following the PS of this Test Guideline have been reviewed and included in this Test Guideline. Currently, only one *in vitro* test method is covered by this Test Guideline, the commercially available Corrositex® test method.

4. Other test methods for skin corrosivity testing are based on the use of reconstituted human skin (OECD TG 431) (3) and isolated rat skin (OECD TG 430) (4). This Test Guideline also provides for subcategorisation of corrosive chemicals into the three UN GHS Sub-categories of corrosivity and the three UN Transport Packing Groups for corrosivity hazard. This Test Guideline was originally adopted in 2006 and updated in 2015 to refer to the IATA guidance document and update the list of proficiency substances.

DEFINITIONS

5. Definitions used are provided in Annex 1.

INITIAL CONSIDERATIONS AND LIMITATIONS

6. The test described in this Guideline allows the identification of corrosive test chemicals and allows the sub-categorisation of corrosive test chemicals according to the UN GHS (Table 1) (1). In addition, such a test method may be used to make decisions on the corrosivity and non-corrosivity of specific classes of chemicals, e.g., organic and inorganic acids, acid derivatives¹, and bases for certain transport testing purposes (7)(11)(12). This Test Guideline describes a generic procedure similar to the validated reference test method (7). While this Test Guideline does not provide adequate information on skin irritation, it should be noted that OECD TG 439 specifically addresses the health effect skin irritation *in vitro* (13). For a full evaluation of local skin effects after a single dermal exposure, the Guidance Document No. 203 on Integrated Approaches for Testing Assessment should be consulted (5).

Table 1. The UN GHS Skin Corrosive Category and Subcategories (1)

Corrosive Category (category 1) (applies to authorities not using subcategories)	Potential Corrosive Subcategories (only applies to some authorities)	Corrosive in ≥1 of 3 animals	
		Exposure	Observation
Corrosive	Corrosive subcategory 1A	≤3 minutes	≤1 hour
	Corrosive subcategory 1B	>3 minutes / ≤1 hour	≤14 days
	Corrosive subcategory 1C	>1 hour / ≤4 hours	≤14 days

7. A limitation of the validated reference test method (7) is that many non-corrosive chemicals and some corrosive chemicals may not qualify for testing, based on the results of the initial compatibility test (see paragraph 13). Aqueous chemicals with a pH in the range of 4.5 to 8.5 often do not qualify for testing; however, 85% of chemicals tested in this pH range were non-corrosive in animal tests (7). The *in vitro* membrane barrier test methods may be used to test solids (soluble or insoluble in water), liquids (aqueous or non-aqueous), and emulsions. However, test chemicals not causing a detectable change in the compatibility test (i.e., colour change in the Chemical Detection System (CDS) of the validated reference test method) cannot be tested with the membrane barrier test method and should be tested using other test methods.

¹ "Acid derivative" is a non-specific class designation and is broadly defined as an acid produced from a chemical either directly or by modification or partial substitution. This class includes anhydrides, halo acids, salts, and other types of chemicals.

PRINCIPLE OF THE TEST

8. The test system comprises two components: a synthetic macromolecular bio-barrier and a chemical detection system (CDS); this test method detects via the CDS membrane barrier damage caused by corrosive test chemicals after the application of the test chemical to the surface of the synthetic macromolecular membrane barrier (7), presumably by the same mechanism(s) of corrosion that operate on living skin.

9. Penetration of the membrane barrier (or breakthrough) might be measured by a number of procedures or CDS, including a change in the colour of a pH indicator dye or in some other property of the indicator solution below the barrier.

10. The membrane barrier should be determined to be valid, *i.e.*, relevant and reliable, for its intended use. This includes ensuring that different preparations are consistent in regard to barrier properties, *e.g.*, capable of maintaining a barrier to non-corrosive chemicals, able to categorize the corrosive properties of chemicals across the various UN GHS Sub-categories of corrosivity (1). The classification assigned is based on the time it takes a chemical to penetrate through the membrane barrier to the indicator solution.

DEMONSTRATION OF PROFICIENCY

11. Prior to routine use of the *in vitro* membrane barrier test method, adhering to this Test Guideline, laboratories should demonstrate technical proficiency by correctly classifying the twelve Proficiency Substances recommended in Table 2. In situations where a listed substance is unavailable or where justifiable, another substance for which adequate *in vivo* and *in vitro* reference data are available may be used (*e.g.* from the list of reference chemicals (10)) provided that the same selection criteria as described in Table 1 is applied.

Table 2: Proficiency Substances¹

Substance ²	CASRN	Chemical Class	<i>In Vivo</i> UN GHS Sub-category ³	<i>In Vitro</i> UN GHS Sub-category ³
Boron trifluoride dihydrate	13319-75-0	Inorganic acids	1A	1A
Nitric acid	7697-37-2	Inorganic acids	1A	1A
Phosphorus pentachloride	10026-13-8	Precursors of inorganic acids	1A	1A
Valeryl chloride	638-29-9	Acid chlorides	1B	1B
Sodium Hydroxide	1310-73-2	Inorganic bases	1B	1B
1-(2-Aminoethyl) piperazine	140-31-8	Aliphatic amines	1B	1B
Benzenesulfonyl chloride	98-09-9	Acid chlorides	1C	1C
<i>N,N</i> -Dimethyl benzylamine	103-83-3	Anilines	1C	1C
Tetraethylenepentamine	112-57-2	Aliphatic amines	1C	1C
Eugenol	97-53-0	Phenols	NC	NC
Nonyl acrylate	2664-55-3	Acrylates/methacrylates	NC	NC
Sodium bicarbonate	144-55-8	Inorganic salts	NC	NC

¹The twelve substances listed above contain three substances from each of the three UN GHS subcategories for corrosive substances and three non-corrosive substances, are readily available from commercial suppliers, and the UN GHS subcategory is based on the results of high-quality *in vivo* testing. These substances are taken from the list of 40 reference substances that are included in the minimum list of chemicals identified for demonstrating the accuracy and reliability of test methods that are structurally and functionally similar to the validated reference test method, and were selected from the 163 reference chemicals that were originally used to validate the reference test method (Corrositex®) (7) (10) (14). The goal of this selection process was to include, to the extent possible, chemicals that: were representative of the range of corrosivity responses (e.g., non-corrosives; UN Packing Groups I, II, and III corrosives) that the validated reference test method is capable of measuring or predicting; were representative of the chemical classes used during the validation process; have chemical structures that were well-defined; induced reproducible results in the validated reference test method; induced definitive results in the *in vivo* reference test; were commercially available; and were not associated with prohibitive disposal costs (14).

²Substances tested neat or with purity ≥ 90%

³The corresponding UN Packing groups are I, II and III, respectively, for the UN GHS Sub-categories 1A, 1B and 1C. NC; Non-corrosive.

PROCEDURE

12. The following paragraphs describe the components and procedures of an artificial membrane barrier test method for corrosivity assessment (7) (15), based on the current VRM, i.e., the commercially available Corrositex®. The membrane barrier and the compatibility/indicator and categorisation solutions can be constructed, prepared or obtained commercially such as in the case of the VRM Corrositex®. A sample test method protocol for the validated reference test method is available (7). Testing should be performed at ambient temperature (17-25°C) and the components should comply with the following conditions.

Test Chemical Compatibility Test

13. Prior to performing the membrane barrier test, a compatibility test is performed to determine if the test chemical is detectable by the CDS. If the CDS does not detect the test chemical, the membrane barrier test method is not suitable for evaluating the potential corrosivity of that particular test chemical and a different test method should be used. The CDS and the exposure conditions used for the compatibility test should reflect the exposure in the subsequent membrane barrier test.

Test Chemical Timescale Category Test

14. If appropriate for the test method, a test chemical that has been qualified by the compatibility test should be subjected to a timescale category test, *i.e.*, a screening test to distinguish between weak and strong acids or bases. For example, in the validated reference test method a timescale categorization test is used to indicate which of two timescales should be used based on whether significant acid or alkaline reserve is detected. Two different breakthrough timescales should be used for determining corrosivity and UN GHS skin corrosivity Sub-category, based on the acid or alkali reserve of the test chemical.

Membrane Barrier Test Method Components

Membrane Barrier

15. The membrane barrier consists of two components: a proteinaceous macromolecular aqueous gel and a permeable supporting membrane. The proteinaceous gel should be impervious to liquids and solids but can be corroded and made permeable. The fully constructed membrane barrier should be stored under pre-determined conditions shown to preclude deterioration of the gel, *e.g.*, drying, microbial growth, shifting, cracking, which would degrade its performance. The acceptable storage period should be determined and membrane barrier preparations not used after that period.

16. The permeable supporting membrane provides mechanical support to the proteinaceous gel during the gelling process and exposure to the test chemical. The supporting membrane should prevent sagging or shifting of the gel and be readily permeable to all test chemicals.

17. The proteinaceous gel, composed of protein, *e.g.*, keratin, collagen, or mixtures of proteins, forming a gel matrix, serves as the target for the test chemical. The proteinaceous material is placed on the surface of the supporting membrane and allowed to gel prior to placing the membrane barrier over the indicator solution. The proteinaceous gel should be of equal thickness and density throughout, and with no air bubbles or defects that could affect its functional integrity.

Chemical Detection System (CDS)

18. The indicator solution, which is the same solution used for the compatibility test, should respond to the presence of a test chemical. A pH indicator dye or combination of dyes, *e.g.*, cresol red and methyl orange that will show a colour change, in response to the presence of the test chemical, should be used. The measurement system can be visual or electronic.

19. Detection systems that are developed for detecting the passage of the test chemical through the barrier membrane should be assessed for their relevance and reliability in order to demonstrate the range of chemicals that can be detected and the quantitative limits of detection.

TEST PERFORMANCE

Assembly of the Test Method Components

20. The membrane barrier is positioned in a vial (or tube) containing the indicator solution so that the supporting membrane is in full contact with the indicator solution and with no air bubbles present. Care should be taken to ensure that barrier integrity is maintained.

Application of the Test Chemical

21. A suitable amount of the test chemical, *e.g.*, 500 µL of a liquid or 500 mg of a finely powdered solid (7), is carefully layered onto the upper surface of the membrane barrier and evenly distributed. An appropriate number of replicates, *e.g.*, four (7), is prepared for each test chemical and its corresponding controls (see paragraphs 23 to 25). The time of applying the test chemical to the membrane barrier is recorded. To ensure that short corrosion times are accurately recorded, the application times of the test chemical to the replicate vials are staggered.

Measurement of Membrane Barrier Penetrations

22. Each vial is appropriately monitored and the time of the first change in the indicator solution, *i.e.*, barrier penetration, is recorded, and the elapsed time between application and penetration of the membrane barrier determined.

Controls

23. In tests that involve the use of a vehicle or solvent with the test chemical, the vehicle or solvent should be compatible with the membrane barrier system, *i.e.*, not alter the integrity of the membrane barrier system, and should not alter the corrosivity of the test chemical. When applicable, solvent (or vehicle) control should be tested concurrently with the test chemical to demonstrate the compatibility of the solvent with the membrane barrier system.

24. A positive (corrosive) control with intermediate corrosivity activity, *e.g.*, 110 ± 15 mg sodium hydroxide (UN GHS Corrosive Sub-category 1B) (7), should be tested concurrently with the test chemical to assess if the test system is performing in an acceptable manner. A second positive control that is of the same chemical class as the test chemical may be useful for evaluating the relative corrosivity potential of a corrosive test chemical. Positive control(s) should be selected that are intermediate in their corrosivity (*e.g.*, UN GHS Sub-category 1B) in order to detect changes in the penetration time that may be unacceptably longer or shorter than the established reference value, thereby indicating that the test system is not functioning properly. For this purpose, extremely corrosive (UN GHS Sub-category 1A) or non-corrosive chemicals are of limited utility. A corrosive UN GHS Sub-category 1B chemical would allow detection of a too rapid or too slow breakthrough time. A weakly corrosive (UN GHS Sub-category 1C) might be employed as a positive control to measure the ability of the test method to consistently distinguish between weakly corrosive and non-corrosive chemicals. Regardless of the approach used, an acceptable positive control response range should be developed based on the historical range of breakthrough times for the positive control(s) employed, such as the mean ± 2 -3 standard deviations. In each study, the exact breakthrough time should be determined for the positive control so that deviations outside the acceptable range can be detected.

25. A negative (non-corrosive) control, *e.g.*, 10% citric acid, 6% propionic acid (7), should also be tested concurrently with the test chemical as another quality control measure to demonstrate the functional integrity of the membrane barrier.

Study Acceptability Criteria

26. According to the established time parameters for each of the UN GHS corrosivity Sub-categories, the time (in minutes) elapsed between application of a test chemical to the membrane barrier and barrier penetration is used to predict the corrosivity of the test chemical. For a study to be considered acceptable, the concurrent positive control should give the expected penetration response time (e.g. 8-16 min breakthrough time for sodium hydroxide if used as a positive control), the concurrent negative control should not be corrosive, and, when included, the concurrent solvent control should neither be corrosive nor should it alter the corrosivity potential of the test chemical. Prior to routine use of a test method that adheres to this Test Guideline, laboratories should demonstrate technical proficiency, using the twelve substances recommended in Table 2. For new “me-too” test methods developed under this Test Guideline that are structurally and functionally similar to the validated reference test method (14) the pre-defined performance standards should be used to demonstrate the reliability and accuracy of the new test method prior to its use for regulatory testing (10).

Interpretation of Results and Corrosivity Classification of Test Chemicals

27. The time (in minutes) elapsed between application of the test chemical to the membrane barrier and barrier penetration is used to classify the test chemical in terms of UN GHS corrosive Sub-categories (1) and, if applicable, UN Packing Group (16). Cut-off time values for each of the three corrosive subcategories are established for each proposed test method. Final decisions on cut-off times should consider the need to minimize under-classification of corrosive hazard (*i.e.*, false negatives). In the present Test Guideline, the cut-off times of Corrositex[®] as described in table 3 should be used as it represents the only test method currently falling within the test guideline (7).

Table 3. Corrositex[®] prediction model

Mean breakthrough time (min.)		UN GHS prediction ³
Category 1 test chemicals ¹ (determined by the method's categorization test)	Category 2 test chemicals ² (determined by the method's categorization test)	
0-3 min.	0-3 min.	Corrosive optional Sub-category 1A
> 3 to 60 min.	> 3 to 30 min.	Corrosive optional Sub-category 1B
> 60 to 240 min.	> 30 to 60 min.	Corrosive optional Sub-category 1C
> 240 min.	> 60 min.	Non-corrosive

¹ Test chemicals with high acid/alkaline reserve (6)² Test chemicals with low acid/alkaline reserve (6)³ UN GHS Subcategories 1A, 1B and 1C correspond to UN packing groups I, II and III respectively

DATA AND REPORTING**Data**

28. The time (in minutes) elapsed between application and barrier penetration for the test chemical and the positive control(s) should be reported in tabular form as individual replicate data, as well as means \pm the standard deviation for each trial.

Test Report

29. The test report should include the following information:

Test Chemical and Control Substances:

- Mono-constituent substance: chemical identification, such as IUPAC or CAS name, CAS number, SMILES or InChI code, structural formula, purity, chemical identity of impurities as appropriate and practically feasible, etc;
- Multi-constituent substance, UVCB and mixture: characterised as far as possible by chemical identity (see above), quantitative occurrence and relevant physicochemical properties of the constituents;
- Physical appearance, water solubility, and additional relevant physicochemical properties;
- Source, lot number if available;
- Treatment of the test chemical/control substance prior to testing, if applicable (e.g. warming, grinding);
- Stability of the test chemical, limit date for use, or date for re-analysis if known;
- Storage conditions.

Vehicle:

- Identification, concentration (where appropriate), volume used;
- Justification for choice of vehicle.

In vitro membrane barrier model and protocol used, including demonstrated accuracy and reliability

Test Conditions:

- Description of the apparatus and preparation procedures used;
- Source and composition of the *in vitro* membrane barrier used;
- Composition and properties of the indicator solution;
- Method of detection;
- Test chemical and control substance amounts;
- Number of replicates;
- Description and justification for the timescale categorisation test;
- Method of application;
- Observation times.
- Description of the evaluation and classification criteria applied;
- Demonstration of proficiency in performing the test method before routine use by testing of the proficiency chemicals.

Results:

- Tabulation of individual raw data from individual test and control samples for each replicate;
- Descriptions of other effects observed;
- The derived classification with reference to the prediction model/decision criteria used.

Discussion of the results

Conclusions

LITERATURE

- (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 Assessment (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.

- (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].

ANNEX 1

DEFINITIONS

Accuracy: The closeness of agreement between test method results and accepted reference values. It is a measure of test method performance and one aspect of relevance. The term is often used interchangeably with "concordance" to mean the proportion of correct outcomes of a test method (9).

Chemical: means a substance or a mixture.

Chemical Detection System (CDS): A visual or electronic measurement system with an indicator solution that responds to the presence of a test chemical, *e.g.*, by a change in a pH indicator dye, or combination of dyes, that will show a colour change in response to the presence of the test chemical or by other types of chemical or electrochemical reactions.

Concordance: This is a measure of test method performance for test methods that give a categorical result, and is one aspect of relevance. The term is sometimes used interchangeably with accuracy, and is defined as the proportion of all chemicals tested that are correctly classified as positive or negative. Concordance is highly dependent on the prevalence of positives in the types of test chemical being examined (9).

GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals): a system proposing the classification of chemicals (substances and mixtures) according to standardized types and levels of physical, health and environmental hazards, and addressing corresponding communication elements, such as pictograms, signal words, hazard statements, precautionary statements and safety data sheets, so that to convey information on their adverse effects with a view to protect people (including employers, workers, transporters, consumers and emergency responders) and the environment (1).

IATA: Integrated Approach on Testing and Assessment.

Mixture: means a mixture or solution composed of two or more substances in which they do not react.

Mono-constituent substance: A substance, defined by its quantitative composition, in which one main constituent is present to at least 80% (w/w).

Multi-constituent substance: A substance, defined by its quantitative composition, in which more than one main constituent is present in a concentration $\geq 10\%$ (w/w) and $< 80\%$ (w/w). A multi-constituent substance is the result of a manufacturing process. The difference between mixture and multi-constituent substance is that a mixture is obtained by blending of two or more substances without chemical reaction. A multi-constituent substance is the result of a chemical reaction.

NC: Non corrosive.

Performance standards: Standards, based on a validated test method, that provide a basis for evaluating the comparability of a proposed test method that is mechanistically and functionally similar. Included are (i) essential test method components; (ii) a minimum list of Reference Chemicals selected from among the chemicals used to demonstrate the acceptable performance of the validated test method; and (iii) the similar levels of reliability and accuracy, based on what was obtained for the validated test method, that the proposed test method should demonstrate when evaluated using the minimum list of Reference Chemicals (9).

Relevance: Description of relationship of the test method to the effect of interest and whether it is meaningful and useful for a particular purpose. It is the extent to which the test method correctly measures or predicts the biological effect of interest. Relevance incorporates consideration of the accuracy (concordance) of a test method (9).

Reliability: Measures of the extent that a test method can be performed reproducibly within and between laboratories over time, when performed using the same protocol. It is assessed by calculating intra- and inter-laboratory reproducibility (9).

Sensitivity: The proportion of all positive/active chemicals that are correctly classified by the test method. It is a measure of accuracy for a test method that produces categorical results, and is an important consideration in assessing the relevance of a test method (9).

Skin corrosion *in vivo*: The production of irreversible damage of the skin; namely, visible necrosis through the *epidermis* and into the *dermis*, following the application of a test chemical for up to four hours. Corrosive reactions are typified by ulcers, bleeding, bloody scabs, and, by the end of observation at 14 days, by discoloration due to blanching of the skin, complete areas of alopecia, and scars. Histopathology should be considered to evaluate questionable lesions.

Specificity: The proportion of all negative/inactive chemicals that are correctly classified by the test method. It is a measure of accuracy for a test method that produces categorical results and is an important consideration in assessing the relevance of a test method (9).

Substance: means chemical elements and their compounds in the natural state or obtained by any production process, including any additive necessary to preserve the stability of the product and any impurities deriving from the process used, but excluding any solvent which may be separated without affecting the stability of the substance or changing its composition.

Test chemical: means what is being tested.

UVCB: substances of unknown or variable composition, complex reaction products or biological materials.

“화장품 피부감작성 동물대체시험법
(장벽막을 이용한 피부부식 시험법) 가이드라인(민원인 안내서)”

발 행 일 2019 년 9 월

발 행 인 식품의약품안전평가원장

편 집 위 원 장 독성평가연구부장 정자영

편 집 위 원

도 움 주 신 분 김규봉, 김배환, 김보라, 배옥남, 안수선, 정미숙,
양성준, 권경진

문 의 처 식품의약품안전평가원, 특수독성과

Tel : 043-719-5153, 5155 Fax : 043-719-5150

주 소 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명 2로 187,
오송보건의료행정타운 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원
