欧米における農薬の皮膚感作性評価状況の調査

津田穂香*，原田日路香**，渡邊梨紗**，町野 諭**

* 独)農林水産消費安全技術センター　規格調査部
** 独)農林水産消費安全技術センター　農薬検査部

近年，欧米では試験データのない膨大な数の化学物質の安全性評価が大きな課題となっている．さらに，動物福祉の観点から動物実験削減も着実に進んでいる．こうした動向に対応するため，OECD では，*in chemico* / *in vitro* 代替試験法の開発，動物実験（*in vivo*）への依存度を軽減した化学物質の安全性評価方法の開発が進められている．

我が国の農薬の使用時安全性評価においても，「農薬の登録申請において提出すべき資料について（平成 31 年 3 月 29 日付け 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）」において，皮膚感作性に係る *in chemico* / *in vitro* 試験法による評価を導入した．また，平成 31 年以降も，OECD において，新たな皮膚感作性に関する *in chemico* / *in vitro* 試験法が検討されテストガイドラインが策定されているところである．

このため，我が国の農薬使用時安全性評価への *in chemico* / *in vitro* 試験法の更なる導入の検討に資するため，OECD における皮膚感作性に関する代替試験法の開発状況，欧米におけるデータ要求や評価法への代替試験法の採用動向を調査した．

Keywords ; 皮膚感作性試験，OECD テストガイドライン，*in chemico*，*in vitro*，*in silico*， IATA，Defined Approach

緒　　言

近年，欧米では試験データのない膨大な数の化学物質の安全性評価が大きな課題となっている．さらに，動物福祉の観点から動物実験削減も着実に進んでいる．こうした動向に対応するため，OECD（経済協力開発機構：Organization for Economic Co-operation and Development）では，*in chemico* / *in vitro* 代替試験法の開発，動物実験（*in vivo*）への依存度を軽減した化学物質の安全性評価方法の開発が進められている．

我が国の農薬の使用時安全性評価においても，「農薬の登録申請において提出すべき資料について（平成 31 年 3 月 29 日付け 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）」[1)]において，皮膚感作性に係る *in chemico* / *in vitro* 試験法による評価を導入した．また，平成 31 年以降も，OECD において，新たな皮膚感作性に関する *in chemico* / *in vitro* 試験法が検討され，テストガイドラインが策定されているところである．

このため，我が国の農薬使用時安全性評価への *in chemico* / *in vitro* 試験法の更なる導入の検討に資するため，OECD における皮膚感作性に関する代替試験法の開発状況，欧米におけるデータ要求や評価法への代替試験法の採用動向を調査し、整理を行った．

Ⅰ．皮膚感作性に関するテストガイドラインの概要

1.1 皮膚感作性に関する OECD テストガイドラインの作成状況

日本および EU（欧州連合：European Union）において，農薬の登録申請において提出すべき人に対する影響に関する試験成績は，OECD の Section 4 Health Effects[2)]に分類されるテストガイドラインに沿って実施することが求められている．

2024 年 7 月現在, Section 4 Health Effects の皮膚感作性に該当するテストガイドラインは表 1 のとおりである．

皮膚感作性試験を理解するためには，皮膚感作性の有害性発現経路（Addverse Outcome Pathway:AOP）を理解する必要がある．化学物質に暴露し，皮膚感作性反応が発現するまでの AOP には 4 つのキーイベントが含まれている．

近年は，各キーイベントに対応した *in chemico* / *in vitro* 試験法が作成されている．

キーイベント 1（以下「KE1」という.）は，皮膚細胞内のアミノ酸への化学物質の共有結合によるタンパク質付加物の形成である．KE1 は，TG 442C に記載されている 3 つの *in chemico* 試験法で取り上げられている．

キーイベント 2（以下「KE2」という.）は，皮膚で最も一般的な細胞である角化細胞（ケラチノサイト）における炎症反応の誘発である． KE2 は，TG 442D に記載されている 3 つの *in vitro* 試験法で取り上げられている．

キーイベント 3（以下「KE3」という.）は，樹状細胞の活性化である．

表 1. 皮膚感作性に関する OECD テストガイドライン

番号	試験名	試験方法（採択年）
406	Skin Sensitisation[3)]	・Maximization 法（1992） ・Buehler 法（1992）
429	Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay[4)]	・LLNA 法（2002）
442A	Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: DA[5)]	・LLNA: DA 法（2010）
442B	Skin Sensitisation: Local lymph node assay: BrdU - ELISA or – FCM[6)]	・LLNA:BrdU - ELISA 法（2010） ・LLNA:BrdU - FCM 法（2018）
442C	*In Chemico* Skin Sensitisation: Assays addressing the Adverse Outcome Pathway key event on covalent binding to proteins[7)]	・DPRA（2015） ・ADRA（2019） ・kDPRA（2021）
442D	*In Vitro* Skin Sensitisation: Assays addressing the Adverse Outcome Pathway Key Event on Keratinocyte activation[8)]	・KeratinoSens™ （2015） ・LuSens（2018） ・EpiSensA（2024）
442E	*In Vitro* Skin Sensitisation: *In Vitro* Skin Sensitisation assays addressing the Key Event on activation of dendritic cells on the Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation[9)]	・h-CLAT（2016） ・U-SENS™（2018） ・IL-8 Luc（2018） ・GARD™ skin（2022）
497	Defined Approaches for Skin Sensitisation[10)]	Defind Approach（DA）（2021） ・2 out of 3（2o3） ・統合的試験戦略（ITSv1, ITSv2）

KE3 は，TG 442E に記載されている 4 つの *in vitro* 試験法で取り上げられている．

キーイベント 4（以下「KE4」という．）は T 細胞の増殖であり，これはケラチノサイト（KE2）および/または樹状細胞（KE3）の活性化に依存し，LLNA 法によって測定される．現在，KE4 に対応する動物試験以外の代替手段は認められていない．

2018 年以降，*in chemico* / *in vitro* 試験法として TG 442C（ADRA, kDPRA），TG 442D（LuSens, EpiSensA）および TG 442E（U-SENS™, IL-8 Luc, GARD™ skin）が新たに作成されている．

また，専門家判断を要しない客観的評価手法として，複数の試験を用いた確定方式（Defined Approach : DA）が，TG 497 として作成されている．概要を 1.2 に記載する．

1.2 TG 497 の概要

皮膚感作性 AOP の最初の 3 つの KE を対象とする *in chemico* および *in vitro* 試験法（TG 442C, 442D, 442E）はいずれも，化学物質の皮膚感作性について結論を出すこと，および GHS（細区分 1A および 1B）に従った強度の細区分を単独では決定できないとされている．しかし，これらの試験法で得られたデータを DA に適用することで，動物試験の予測能と同じかそれ以上の予測能を，ヒトにおける反応の予測に発揮することができるとされている．

TG 497 には，2o3 および統合的試験戦略（ITSv1 または ITSv2）の 3 つのルールベースの DA が記載されている．

1.2.1 2o3

2o3 DA のデータ解釈手順では，AOP の最初の 3 つの KE のうち，DPRA（KE1），KeratinoSens™（KE2）および h-CLAT（KE3）の中から 2 つ以上を検討し，皮膚感作性ハザードを予測する．2 つの KE について試験を実施し，この 2 つの試験結果が同じであれば，被験物質は試験結果のとおりに，感作性物質または非感作性物質と予想される．最初の 2 つの試験の結果が同じでなければ，3 つ目の KE の試験を実施する．全体での結果は，2 つに一致して認めた結果となる（図 1）．

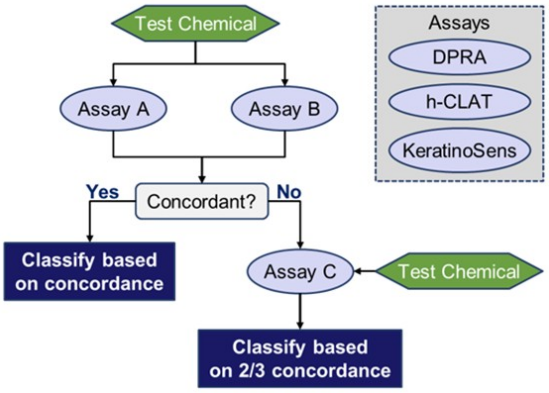

図 1. 2o3 のフローチャート

1.2.2 ITS

ITS DA のデータ解釈手順では，AOP の最初の 3 つの KE のうち，DPRA（KE1）および h-CLAT（KE3）のほか，皮膚感作性の *in silico* 予測（ITSv1 では Derek

Nexus v6.1.0, ITSv2 では OECD QSAR Toolbox v4.5）を組み込んでいる．これらの手法のいずれかから得た定量結果に割り当てられたスコアを使用して，被験物質を GHS 細区分 1A（強い感作性物質），細区分 1B（その他の感作性物質）または区分外（非感作性物質）に区別する（図 2）．

2. 皮膚感作性に関する OECD テストガイドラインの比較

OECD テストガイドラインにおける皮膚感作性に関する試験法について，系，被験物質として不適な物質，対応する KE および試験結果から得られる区分判定をとりまとめ，表 2 に示した．

テストガイドラインには，被験物質として不適な物質の例が記載されており，これらは被験物質として使用できない．また，現在採択されている OECD テストガイドラインのうち，*in chemico* / *in vitro* 試験法について，単独ですべての GHS 区分を判定可能とする試験方法はない．これらの試験法によって得られたデータは，皮膚感作性の 2 つ以上の KE を対象とした *in chemico* / *in vitro* 試験，ならびに *in silico* 試験および類似化学物質からの類推などの非実験的手法によって得られた他の関連補足情報と合わせて，試験および評価に関する統合的アプローチ（Integrated Approaches to Testing and Assessment：IATA）の範囲内で利用する必要がある．もしくは，TG 497 として作成されている DA に従い，2o3 または統合的試験戦略（ITSv1 または ITSv2）により GHS 区分判定を行う必要がある．

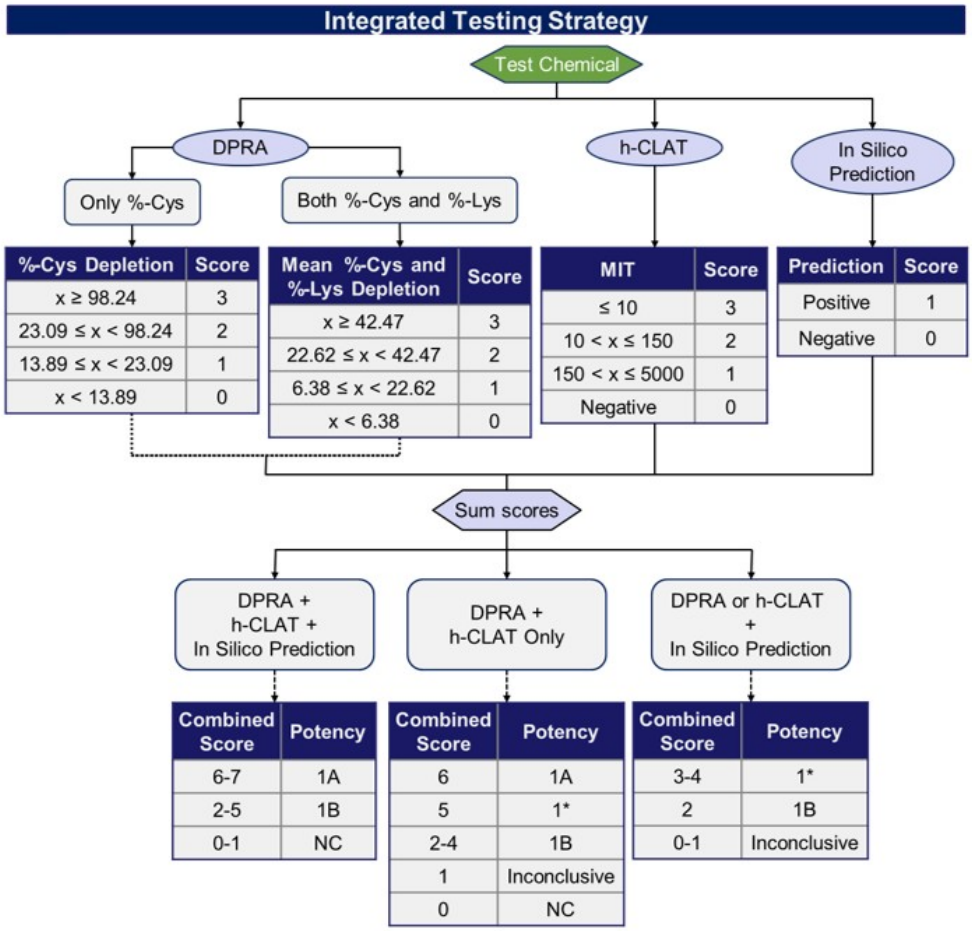

図 2. ITS のフローチャートおよび各試験結果に基づくスコア
（Cys：システイン，Lys：リジン，MIT：最小誘導閾値，NC：区分外）

表 2. 皮膚感作性に関する OECD テストガイドラインの比較

試験法	系	被験物質として不適な物質	対応 KE	判定可能な GHS 区分
Maximization 法	*in vivo*	－	－	すべての区分
Buehler 法	*in vivo*	－	－	すべての区分
LLNA 法	*in vivo*	・金属 ・一部の界面活性剤 ・溶解度の小さい被験物質 ・交絡因子の作用を示す可能性のある官能基をもつ被験物質	KE4	すべての区分
LLNA: DA 法	*in vivo*	・金属 ・一部の界面活性剤 ・溶解度の小さい被験物質 ・交絡因子の作用を示す可能性のある官能基をもつ被験物質	KE4	すべての区分
LLNA: BrdU-ELISA 法 LLNA: BrdU-FCM 法	*in vivo*	・金属 ・一部の界面活性剤 ・溶解度の小さい被験物質 ・交絡因子の作用を示す可能性のある官能基をもつ被験物質	KE4	すべての区分
DPRA	*in chemico*	・金属化合物 ・プロハプテン ・ペプチドの酸化を促進する被験物質	KE1	区分 1，区分外 2o3 および ITS に適用可
ADRA	*in chemico*	・金属化合物　　・プロハプテン ・N-アセチルシステイン試薬の酸化を促進する被験物質	KE1	区分 1，区分外
kDPRA	*in chemico*	・金属化合物　　・プロハプテン ・一部のハロゲン化アシル，フェノールエステル，アルデヒド ・ペプチドの酸化を促進する被験物質 ・第 1 級の SH 基を持つ被験物質	KE1	区分 1A, 区分 1A ではない
KeratinoSens™	*in vitro*	・リジン残基のみに反応性を有する被験物質 ・プロハプテン ・酸化速度が遅いプレハプテン ・植物性エストロゲンまたはルシフェラーゼレポーター遺伝子の過剰活性化をもたらすと疑われる類似化合物	KE2	区分 1，区分外 2o3 に適用可
LuSens	*in vitro*	・リジン残基のみに反応性を有する被験物質 ・プロハプテン ・酸化速度が遅いプレハプテン ・化学的ストレッサーとして作用する物質 ・ルシフェラーゼ酵素反応に干渉する被験物質	KE2	区分 1，区分外
EpiSensA	*in vitro*	・界面活性剤 ・高濃度の蒸留水（>50 %w/v） ・グリセルアルデヒド-3-リン酸脱水素酵素の発現に影響を及ぼす被験物質 ・RNA または RNA 分離系に影響を及ぼす被験物質	KE2	区分 1，区分外
h-CLAT	*in vitro*	・Log Kow>3.5 の被験物質 ・酸化速度が遅いプロ／プレハプテン ・一部の蛍光性の強い被験物質	KE3	区分 1* 2o3 および ITS に適用可
U-SENS™	*in vitro*	・細胞膜を破壊する被験物資 ・界面活性剤 ・一部の蛍光性の強い被験物質	KE3	区分 1*
IL-8 Luc	*in vitro*	・無水物 ・界面活性剤 ・ルシフェラーゼを阻害する被験物質	KE3	区分 1*
GARD™ skin	*in vitro*	・一部の蛍光性の強い被験物質 ・分子量が不明な被験物質 ・溶媒に不溶または反応性がある被験物質 ・細胞系で加水分解する被験物質	KE3	区分 1，区分外

* 試験の陽性結果のみを用いて分類した場合

なお、2o3 および ITS への適用可否については調査時点での情報であり，2025 年の TG 497 の改定内容を含んでいない。

Ⅱ．欧米における皮膚感作性のデータ要求

1. EU における皮膚感作性のデータ要求

EU における農薬の登録申請の際に提出が求められる資料について，「植物防疫剤の販売に関する欧州議会および理事会規則(EC)No 1107/2009 従い, 2013 年 3 月 1 日付欧州委員会規則（EU）No. 283/2013」[11]において有効成分のデータ要件が，また，「植物防疫剤の販売に関する欧州議会および理事会規則（EC）No 1107/2009 従い，2013 年 3 月 1 日付欧州委員会規則（EU）No. 284/2013」[12]において製剤のデータ要件が規定されている．皮膚感作性においては，農薬原体および製剤それぞれを被験物質とした試験成績が要求されており，OECD テストガイドライン（TG 406，429，442A および 442B）に沿った試験を実施するよう定められている．

試験法について，はじめに LLNA 法を検討し，実施できない場合には正当な理由を示し，Maximization 法または Buehler 法を選択することとされている．

なお，2024 年 7 月現在，*in chemico* / *in vitro* 試験法は規則には規定されていない．

2. 米国における皮膚感作性のデータ要求

米国において、農薬の登録申請の際に提出が求められる人に対する影響に関する試験成績は, Code of Federal Regulation（CFR）の CFR 40, Protection of Environment[13]（以下、40CFR）の Part158.500 に規定されている．皮膚感作性については，食用に利用される農作物等に利用するかどうかに関わらず，農薬原体および製剤それぞれを被験物質とした試験成績が要求されており，米国環境保護庁汚染防止農薬有害物質局（U.S. EPA OPPTS）から公表されている OPPTS 870.2600[14]に準じた試験を実施するよう定められている. 本ガイドラインでは, Maximization 法, Buehler 法および LLNA 法が使用可能であるが，LLNA 法を第 1 選択の試験法として推奨している．

一方，EPA は 2018 年 4 月 10 日，「暫定科学政策草案 : 実験動物試験の代替としての皮膚感作性の代替法の使用」を発表した．本文書では，皮膚感作性を特定するために現在使用できる動物実験代替法（*in vitro*，*in silico*，*in chemico*）の科学的根拠について説明されている．また，十分な科学的証拠と国際的な活動を考慮して, EPA は政策草案文書に記載されている条件下で，これらの代替法を直ちに受け入れ開始する旨が記されている．

さらに，2019 年 9 月，EPA の Andrew Wheeler 長官は，動物実験およびその資金を 2025 年までに 30 %削減し，2035 年までに廃止するように EPA に求める指令を発出した．EPA は当該指令を支持し，それ以降，動物実験要件を削減，代替および改善するために多くの措置を講じていることから，動物実験を削減しようという動きは今後さらに発展していくことが予想されるが，2024 年 7 月現在、*in chemico/in vitro* 試験法は規則には規定されていない．

Ⅲ　欧米における皮膚感作性評価状況

1. EU における皮膚感作性試験提出状況

EU において，農薬の登録申請の際に提出された試験は，EFSA（欧州食品安全機関 : European Food Safety Authority）で評価され，評価結果は農薬評価書として本機関のホームページ [15]上で公表されている．我々は，2015 年 1 月から 2024 年 3 月に評価された 148 有効成分および 190 製剤の農薬評価書について，皮膚感作性試験の実施状況を調査し，実際に選択された試験手法をとりまとめた（図 3）．

調査の結果，EFSA においては *in chemico* / *in vitro* 試験法の評価実績がなかった．一方で，有効成分に

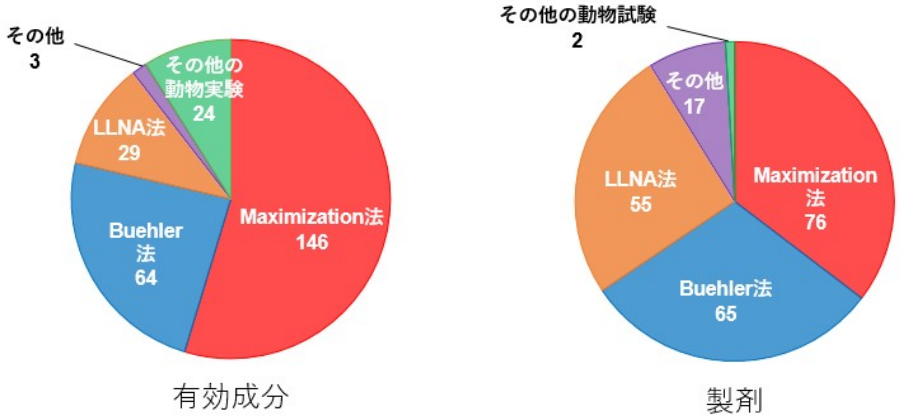

図 3. EFSA における農薬の皮膚感作性試験提出状況

おいてその他として分類した試験成績 3 件のうち，2 件については構造活性相関（SAR）解析結果が記載されており，これらは同一の評価書に収載されていた．なお，当該評価書には LLNA 法を用いた試験成績についても記載されており，SAR 解析結果は，LLNA 法で陽性の結果を裏付ける資料として使用されていた．また，残りの 1 件については，有効成分が天然に存在する食品および飼料であることから，Buehler 法を用いた試験成績とともに提出された，皮膚感作性が陰性であることを考察した Position Paper であった．

製剤においてその他として分類した試験成績は，有効成分および補助成分の皮膚感作性データから製剤の皮膚感作性を類推しているケースであった．

2. 米国における皮膚感作性試験提出状況

米国において，農薬の登録申請の際に提出された試験は，有効成分については EPA で評価され， 評価結果は農薬評価書として本機関のホームページ [16] 上で公表されている．我々は，2011 年から 2023 年に評価された 74 有効成分の農薬評価書について，皮膚感作性試験の実施状況を調査し，実際に選択された試験手法をとりまとめた（図 4）．

調査の結果，EPA においては *in chemico* / *in vitro* 試験法の評価実績がなかった．

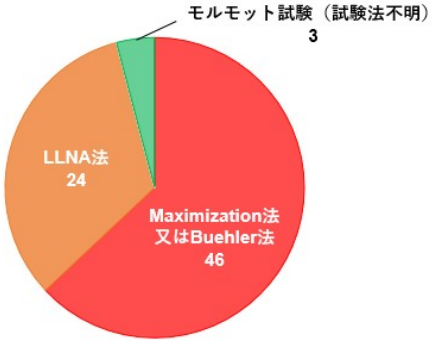

図 4．米国における
農薬の皮膚感作性試験提出状況

評価に用いられている試験はモルモット試験または LLNA 法のみであり，試験法不明のうちの 1 件を除いて，OPPTS 870.2600 に準じた試験であった．

3. 欧米における皮膚感作性試験提出状況のまとめ

EFSA および EPA において安全性評価で利用されていた試験法は，LLNA 法，Maximization 法または Buehler 法であり，*in chemico* / *in vitro* 試験法は利用されていなかった．

Ⅳ．皮膚感作性試験に関する今後の国際的な動向

1. 農薬製剤に利用できるテストガイドライン

皮膚感作性に関する *in chemico* / *in vitro* 試験法は，被験物質中の目的成分の純度が高く単一化学物質と考えられる被験物質（例えば農薬原体）に対して用いることが想定されており，農薬製剤に利用できる *in chemico* / *in vitro* 試験法はない．

この理由の 1 つとして，*in chemico* / *in vitro* 試験法の妥当性が確立できていないことが挙げられる．たとえば，TG 442E には各試験法と共に，LLNA 法の結果と比較した場合の正確度が記載されており，それぞれ, h-CLAT で 85 %, U-SENS™ で 86 %，IL-8 Luc で 83.6 %， GARD™ skin で 91.7 %であったと示されている．しかしながら，これらのバリデーション試験は単一の化学物質を対象にしており，単一成分としてではなく，複数の有効成分および様々な補助成分を含有する農薬製剤で同様の結果となるかは検討が必要であり，妥当性が確認できない場合が大半であると考えられる．この問題について，*in chemico* / *in vitro* 皮膚感作性試験への農薬製剤の適用を検討した論文 [17), 18), 19), 20), 21)] が報告されており，現在も妥当性の検討がなされている段階である．

2. TG 497 の改定の動き

WNT（テストガイドラインプログラム各国調整官作業部会：National Co-ordinators of the Test Guidelines programme）では，TG 497 に収載されている DA に適用できる試験法および *in silico* モデルの拡大に関する実現可能調査を行ってきた．本調査では，現行のテストガイドラインに含まれる DA と比較して，各 KE に対応する適用可能な試験法および *in silico* モデルを大幅に増加させることを検討しており，改定案が正式に採択されれば，皮膚感作性の評価手法として DA を選択しやすくなり，動物実験削減に寄与するものと考えられる．

なお，2025 年に行われた WNT において，TG497 の改定案が採択され，各 KE に対応する適用可能な試験法が新たに追加された．TG 442C，442D，442E に示されているほぼすべての試験法が適用可能となり，選択幅が拡大されている．

Ⅴ．調査結果をふまえた日本の膚感作性のデータ要求の改定検討

1. 日本における皮膚感作性のデータ要求

我が国において，農薬の登録申請の際に提出が求められる資料は，平成 31 年 3 月 29 日付け 30 消安

第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知（以下，6278 号通知）において規定されている．皮膚感作性においては，食用または飼料用に利用される農作物等に利用するかどうかに関わらず，農薬原体および製剤それぞれを被験物質とした試験成績が要求されており，OECD テストガイドライン（TG 406, 429, 442A，442B，442C，442D および 442E）に沿った試験を実施するよう定められている．

なお，*in chemico* / *in vitro* 試験法（TG 442C，442D および 442E）については，被験物質中の目的成分の純度が高く単一化学物質と考えられる被験物質（例えば農薬原体）に対して用いることが想定されている．また，これらの試験法で試験を実施する場合は，OECD の IATA ガイダンス文書（OECD GD No.256）[22)]の Annex I, Case study I または X に示された手順を参照し，区分判定を行うこととされている（表 3）．当該ガイダンス文書において，区分判定に利用できる試験法は，DPRA，KeratinoSens™ および h-CLAT に限定されている．

2. 今後の日本における皮膚感作性評価への検討

現在，我が国では，農薬登録の際に提出が求められる皮膚感作性試験には *in chemico* / *in vitro* 試験法を利用してもよいとされているが，実際には *in vivo* 試験による評価が大半である．今回の調査の結果，欧米のデータ要求には *in chemico* / *in vitro* 試験法に対する明確な規定はされておらず，実際の評価においても *in chemico* / *in vitro* 試験を活用した評価事例は確認できなかったため，現状としては海外と日本で大きく変わらないものと考えられた．

しかしながら，欧米では *in chemico* / *in vitro* 試験法を積極的に評価しようという取り組みが進んでいることや，OECD テストガイドラインにおける新たな *in chemico* / *in vitro* 試験法の作成と，それを含めた，動物実験を用いない方法での評価法の検討が進められていることから，国際的には *in chemico* / *in vitro* 試験法の利用拡大が予想される．

以上をふまえ，今後の我が国の皮膚感作性評価においては，まず，TG 497 の DA を用いた評価の受け入れを検討すべきである．2025 年に行われた改定の内容も踏まえた受け入れができれば，被験物質の種類によって適切な *in chemico* / *in vitro* 試験法を選択しやすくなり，動物実験の削減に繋がると考える．

Ⅵ. まとめ

本調査では，欧米における農薬の皮膚感作性のデータ要求状況および評価事例について調査を行った．また，調査結果の日本におけるデータ要求および評価法への反映について検討した．以下に調査結果の概要を示す．

- EU における農薬の登録申請の際に提出が求められる資料は，植物防疫剤の販売に関する欧州議会および理事会規則（EC）No 1107/2009 において規定されており，皮膚感作性においては，OECD テストガイドライン（TG 406，429，442A および 442B）に沿った試験を実施するよう定められている．
- 米国における農薬の登録申請の際に提出が求められる人に対する影響に関する試験成績は，40CFR の Part158.500 において規定されており，皮膚感作性においては，EPA ガイドライン OPPTS 870.2600 に沿った試験を実施するよう定められている．
- 2025 年 1 月現在，規則において *in chemico* / *in vitro* 試験法で実施した試験を受け入れ可能としている国は日本のみであり，EU および米国では規則における明確な規定はない．ただし，*in chemico* / *in vitro* 試験法で評価を進める動きは積極的である．
- EFSA および EPA の評価書を調査したところ，皮膚感作性試験について *in chemico* / *in vitro* 試験法で実施した例はなかった．

表 3. 日本における *in chemico*/ *in vitro* 試験法を実施した場合の皮膚感作性区分の判定基準

判定方法	区分	判定基準
A	区分 1	OECD テストガイドライン 442C，442D，442E に準拠した試験データの 2 試験以上で陽性
	区分外	OECD テストガイドライン 442C，442D，442E に準拠した試験データの 2 試験以上で陰性
B	区分 1	以下のいずれかに該当する場合： ・OECD テストガイドライン 442E に準拠した試験データで陽性 ・OECD テストガイドライン 442E に準拠した試験データが陰性の場合は，OECD テストガイドライン 442C に準拠した試験データを実施し，その結果が陽性
	区分外	OECD テストガイドライン 442E および 442C に準拠した試験データで両方とも陰性

・今後，TG 497 の改定などにより，皮膚感作性評価における *in chemico* / *in vitro* 試験法の導入がさらに加速していくと予想される．

今後も，国際的な動向に着目しながら，動物実験代替法について日本における現行のデータ要求や評価法への反映を検討していく予定である．

参照文献

1) 農薬の登録申請において提出すべき資料について(平成 31 年 3 月 29 日付け 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知)（最終改正：令和 6 年 4 月 1 日）
https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_touroku/attach/pdf/index-91.pdf

2) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 : Health Effects | OECD Guidelines for the Testing of Chemicals | OECD library (oecd-ilibrary.org)
https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788/datedesc#collectionsort

3) Test No. 406: Skin Sensitisation
https://www.oecd.org/en/publications/test-no-406-skin-sensitisation_9789264070660-en.html

4) Test No. 429: Skin Sensitisation
https://www.oecd.org/en/publications/test-no-429-skin-sensitisation_9789264071100-en.html

5) Test No. 442A: Skin Sensitization
https://www.oecd.org/en/publications/test-no-442a-skin-sensitization_9789264090972-en.html

6) Test No. 442B: Skin Sensitization
https://www.oecd.org/en/publications/test-no-442b-skin-sensitization_9789264090996-en.html

7) Test No. 442C: In Chemico Skin Sensitisation
https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-442c-in-chemico-skin-sensitisation_9789264229709-en

8) Test No. 442D: In Vitro Skin Sensitisation
https://www.oecd.org/en/publications/test-no-442d-in-vitro-skin-sensitisation_9789264229822-en.html

9) Test No. 442E: In Vitro Skin Sensitisation
https://www.oecd.org/en/publications/test-no-442e-in-vitro-skin-sensitisation_9789264264359-en.html

10) Guideline No. 497: Defined Approaches on Skin Sensitisation
https://www.oecd-ilibrary.org/environment/guideline-no-497-defined-approaches-on-skin-sensitisation_b92879a4-en

11) Commission Regulation (EU) No 283/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for active substances, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market Text with EEA relevance
https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2013/283/oj/eng

12) Commission Regulation (EU) No 284/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for plant protection products, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market Text with EEA relevance
https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2013/284/oj/eng

13) CFR 40, Protection of Environment
https://www.ecfr.gov/current/title-40

14) Health Effects Test Guidelines: OPPTS 870.2600 Skin Sensitization [EPA 712–C–03–197]
https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2009-0156-0008

15) EFSA – EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY
https://www.efsa.europa.eu/en

16) EPA – United States Environmental Protection Agency
https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances/series-870-health-effects-test-guidelines

17) Application of Defined Approaches for Skin Sensitization to Agrochemical Products
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35586187/

18) Characterization of dermal sensitization potential for

industrial or agricultural chemicals with EpiSensA
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33124094/

19) GARD™skin and GARD™potency: A proof-of-concept study investigating applicability domain for agrochemical formulations
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230024000369

20) Application of the KeratinoSens™ assay for assessing the skin sensitization potential of agrochemical active ingredients and formulations
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230015001051

21) Comparison of the predictive nature of the Genomic Allergen Rapid Detection (GARD) assay with mammalian assays in determining the skin sensitisation potential of agrochemical active ingredients
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887233320305671

22) Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches and Individual Information Sources to be Used within Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Skin Sensitisation
https://www.oecd.org/en/publications/guidance-document-on-the-reporting-of-defined-approaches-and-individual-information-sources-to-be-used-within-integrated-approaches-to-testing-and-assessment-iata-for-skin-sensitisation_9789264279285-en.html

（全 URL のリンクについての確認は，2025 年 9 月 17 日に実施.）