

1 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて（案）

2 （ 年 月 日 農薬専門調査会決定）

3 【林専門委員より（160826 幹事会向け）】（全体的なコメント）

- このガイダンスの目的が少々曖昧でしたので、部会間の公平な判断基準であることを明記しました。
- 部会で使われるということで、専門分野以外の委員にも読みやすいよう簡潔かつ単純化してみました。（ご専門の先生はおわかりだろうと思い、細かい点を削除してみました。）もちろん文献は残してありますので、そこに飛ぶことは可能です。

4 【事務局より】

“Adaptation”について、「適応反応」、「適応性変化」など用語が統一されていませんでしたので、全体を「適応性変化」に統一しました。

5 ~~1. はじめに~~

6 本資料は、食品安全委員会農薬専門調査会において毒性試験で認められた肝肥大
7 が生体の適応反応適応性変化であるか、毒性影響（有害作用）であるかをに関する
8 各部会がでの共通的な公平に判断できるようなため、現時点での考え方を整理した
9 ものである。
10

11 なお、この資料は、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を勘案し、
12 必要に応じて見直すこととする。
13

14 【事務局より】

第 139 回幹事会（8 月）の御審議で、「公平」の代わりに、「共通」といったニュアンスを出せないかとの御提案がありましたので、その旨の記載案を作成しました。御確認ください。

15 【小野専門委員コメント】

P.2、網掛け部分にあわせて「各部会で一貫性をもった判断を行うため」としてはどうか

16 【長野専門委員コメント】

修正案（共通的な）に同意します。

17 1. 背景

18 肝重量の増加や肝細胞肥大は、化学物質の投与による影響として毒性試験で最も
19 一般的に認められる変化であるが、これらの変化が肝障害や肝腫瘍形成へと続く変
20 化であるのか否かについては、長年にわたり議論されてきた。一方で肝臓はその機
21 能として化学物質の代謝を行う器官である。その代謝過程において、各種の薬物代
22 謝酵素が誘導され、それらの酵素が存在する細胞内小器官が増生した結果として、
23 肝臓重量や肝細胞肥大が起きることも知られている。

24 このため、これらの変化が生体にとって有害影響なのか、適用応反応適応性変化
であるかについては世界的にもこれまで数多くの議論が重ねられており、近年、国
際的には、生体の恒常性が維持されている限りにおいて化学物質投与による肝細胞

1 肥大は適応性変化であり毒性影響ではないが、肝臓の病理組織学的検査における肝
2 細胞傷害や血液生化学的検査における肝毒性関連項目の異常等、肝障害性が認めら
3 れた場合には、生体の恒常性が破たんした状態であるとして、肝細胞肥大を毒性と
4 判断すべきであると考えるのが一般的となりつつある。永田専門参考人修文（二重下
5 線部分）

6 食品安全委員会農薬専門調査会においては、数多くの農薬について、十分な科学的
7 的知見が得られない中で、一貫性をもった判断を行うため、これまで肝重量の絶対
8 重量及び比重量¹の双方が有意差をもって増加した場合並びに肝細胞肥大が認めら
9 れた場合には毒性所見と判断するという一定のルールを適用して判断してきたと
10 ころである。しかしながら、最新の科学的知見に照らし合わせると、このような考
11 え方は生物の生理的な反応をも毒性と判断している可能性もあることから、この判
12 断が、リスク評価のためのハザードのエンドポイントとして妥当であるかどうかを
13 検討する必要が生じている。

14
【西川専門委員コメント】
(網掛け部分について) 前頁との整合性をとるべきかもしれません。

15 16 2. 肝肥大とは

17 肝肥大とは、外的因子に応答して肝細胞の機能が亢進した結果、肝細胞の細胞質
18 が形態学的に肥大（肝細胞肥大：hepatocellular hypertrophy）し、結果として肝重量
19 が増加することをいう。

20 (1) 機能的変化

21 機能的には、肝肥大は、生体内に取り込まれた生体外異物に対して、生体こそ
22 の機能の恒常性を保持するため、肝細胞の薬物代謝酵素関連タンパク質（薬物代
23 謝酵素及びトランスポーター）を誘導し、生体外異物に対する代謝排泄能を上げ、
24 て対応したそれに適応するため結果生じたざるものである。永田専門参考人修文
25 このような適応反応適応性変化は、生体外異物応答性の核内受容体 [constitutive
26 androstane/active receptor (CAR)、pregnane X receptor (PXR) 及び peroxisome
27 proliferator-activated receptor alpha (PPARα)] や、核内転写因子 [aryl hydrocarbon
28 receptor (AhR) 及び NF-E2-related factor 2 (Nrf2)] の活性化を介することが多く、
29 関連遺伝子の発現亢進を経て代謝関連酵素タンパク質の合成亢進へと進む。中島
30 専門委員修文（二重下線部分）、永田専門参考人（波線部分）この反応は可逆性であ
31 り、生体にとって望ましい反応である有害な反応ではないと考えられる。小野專
32 門委員のコメントに基づき事務局修文

33
【西川専門委員コメント】
(網掛け部分について) AhR を介する経路は、ダイオキシンのように、肝細胞肥大に加
えて変性・壊死を伴う場合が多いことが知られている（文献5）ので、ここに加えない

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

方がよいと思います。また、Nrf2 は肝細胞肥大を促進するとする文献はありますが、Nrf2 単独で肝細胞肥大が誘導されるとする文献はあるのでしょうか。

【小野専門委員コメント】

(波下線部分)「望ましい」は書き過ぎではないでしょうか?「生体にとって有害な反応ではないと考えられる。」程度ではどうでしょうか?

AhR や Nrf2 の活性化が、望ましい反応とは思えないです。

【永田専門参考人コメント】

訂正部分は既に審議済みの所も含まれますが、「薬物代謝酵素」を「薬物関連タンパク質」に修正。

理由は、排出型トランスポーターも誘導されること、排出型のトランスポーターは、生体内に取り込まれた生体外異物に対して、生体はその機能の恒常性を保持するため代謝酵素と同時に誘導される。他の委員の先生方の意見を聞きたいと思います。

1

2 (2) 形態学的変化

3 肝細胞肥大は、光学顕微鏡レベルで個々の肝細胞の大きさが増大することを指
4 す。容積を増した肝細胞の細胞質は、正常と比較しすり硝子状あるいは微細顆粒
5 状の好酸性細胞質として認められることが多い。電子顕微鏡学的には肝細胞の細
6 胞質内の滑面小胞体 (smooth endoplasmic reticulum: sER) 又はマイクロボディ
7 (microbody) の増加として認められる。

8 薬物代謝酵素関連タンパク質の誘導を伴う肝細胞肥大では、小葉中心部から肝
9 細胞肥大が観察され、その程度の増加とともに中間帯へと広がり、最終的には小
10 葉全体にび漫性に認められることが多い。永田専門参考人修文ペルオキシゾーム
11 増殖による肝肥大では小葉全体にわたるび漫性の肝細胞肥大として認められる
12 ことが多い。

13 肝細胞肥大は、水腫性変性、肝細胞内の脂肪やグリコーゲン蓄積又はミトコン
14 ドリア増生による肝細胞の大型化とは区別される。

15

16 3. 食品健康影響評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方

17 1) 原則

18 外的因子への応答として、生体の恒常性を維持するために肝細胞の機能が亢進す
19 ることが肝細胞肥大であることから、生体の恒常性が維持されている限りにおいて、
20 肝肥大は適応性変化であり、毒性影響とはしない。

21 一方、生体の恒常性維持機能には限界があることから、この限界を越え生体の恒
22 常性が破たんした肝肥大はもはや適応ではなく、生体にとって悪影響が生じている
23 と考える。

24 肝肥大が毒性影響であるか適応性変化であるかは、それぞれの剤において認めら
25 れた所見等を総合的に判断し、個々に判断する。浅野専門委員修文

26

【西川専門委員コメント】

(波下線部分について) くだい様な気がします。

2) 各論

(1) 毒性影響ととらえるべき変化

① 肝細胞肥大のタイプ

病理組織学的に、門脈周囲性に肝細胞肥大が認められた場合、光学顕微鏡ですり硝子状や微細顆粒状の細胞質を伴う肝細胞肥大ではなく、風船様の大型肝細胞や水腫性変性が認められる場合、又は電子顕微鏡下において、sER やマイクロボディ増生以外の細胞内小器官の変化を主とする肝細胞肥大が観察された場合には、これらの肝細胞肥大が毒性影響である可能性を考慮すべきである。[永田専門]

[参考人修文]

タイプの異なる肝細胞肥大の見極めは、多くの場合病理組織学的手法によることから、肝肥大の判断に当たっては、肝細胞肥大が生じている部位や肝細胞の形態学的特徴が明示されていることが重要な情報となりうる。

ただし、部位が記載されていない場合であっても変化の程度等を総合的に判断し、毒性影響であるかどうかを検討する必要がある。

② 肝細胞の変性及び壊死（単細胞壊死を含む）並びにそれらに対する炎症性反応指標に変化が認められる場合

肝細胞内の恒常性維持機能が限界に達して破たんした場合、肝細胞は傷害され細胞死に陥る。破たんの結果は、形態学的には肝細胞の変性及び壊死（単細胞壊死を含む）並びにそれらに対する炎症性反応として認められる。また、炎症の慢性化により線維化、肉芽腫の形成等が認められることもある。

血液生化学的には、肝細胞機能の破たんにより細胞外へ逸脱する酵素であるアラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase : ALT）の増加が最も鋭敏な指標である。また、ALT 同様に逸脱酵素であるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase : AST）の増加及び肝細胞のミクロソーム酵素であるアルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase : ALP）の増加も肝細胞障害の指標となりうる。ただし、ALP は肝障害のみならず、肝臓以外のアイソザイムによっても変動する。特に毒性試験で使用するイヌは一般的には成長期（試験開始時に 4~6 か月齢）にあり、骨由来の ALP が変動する時期と一致するため、イヌにおける ALP の変化が肝毒性を反映しているかどうかについては慎重に見極める必要がある。

③ 胆道系の変化を伴う場合

肝肥大とともに、胆道系の変化を示す病理組織学的所見が認められることがある。この変化は、病理組織学的には胆管若しくは胆道系組織の変性/壊死、炎症反応、胆管過形成等として、血液生化学的にはビリルビン、 γ -グルタミルトランスペプチターゼ（ γ -glutamyltranspeptidase : GGT）の増加等として認められる。[西]

[川専門委員修文]

これらの変化と肝細胞肥大との直接的な関連性を通常の毒性試験検査で明ら

1 かにすることは難しいが、これらの変化が肝肥大とともに認められた場合には、
2 肝肥大が毒性影響である可能性を考慮すべきである。

3 ④ 脂質代謝系の変化を伴う場合

4 肝肥大とともに、肝細胞内の脂肪蓄積を示す病理組織学所見が認められること
5 がある。この変化は、血液生化学的検査項目では中性脂肪あるいはコレステロー
6 ルの増加といった脂質代謝系の関連項目の変化として認められる。西川専門委員、
7 浅野専門委員修文また、肝細胞の脂肪蓄積は肝細胞の変性/壊死、炎症反応ととも
8 に観察されることもある。

9 多くの場合、肝細胞肥大と脂質代謝異常の直接的な関連性を通常の毒性試験検
10 査で明らかにすることは困難であるが、これらの検査項目の変化は肝臓の脂質代
11 謝系の異常に基づくことが多いと考えられることから、肝肥大と同時にこれらの
12 検査値の増加や病理組織学的変化が観察された場合には、肝肥大が毒性影響であ
13 るに関連している可能性を考慮する必要がある。西川専門委員修文

14 ⑤ 肝肥大が色素沈着等を伴う場合

15 肝細胞、クッパー細胞等単球食細胞系の細胞質内の褐色色素沈着等の病理組織
16 学的変化が肝肥大とともに認められる場合がある。色素の種類によって沈着する
17 成因は様々であり、ポルフィリンの沈着は肝細胞内でのヘム代謝の変化、リポフ
18 スチン沈着は肝細胞の脂質過酸化の亢進による消耗あるいは加齢、ヘモジデリン
19 沈着増加は生体内で生じた溶血に対する反応を示唆することが多い。

20 多くの場合、通常の毒性試験検査で色素沈着と肝細胞肥大との関連性を明らか
21 にすることは困難であるが、生体内又は肝臓での毒性変化の結果として色素沈着
22 が増加することが多いと考えられることから、肝肥大と同時にこれらの変化が認
23 められた場合には、肝肥大が毒性影響であるに関連している可能性を考える必要
24 がある。西川専門委員修文

25 第 139 回幹事会（8 月）ではここまで審議

26 ⑥ 甲状腺の変化を伴う場合 林専門委員削除

27 【林専門委員より】 その他の項目とボリュームを揃えてみました。

28 ~~肝肥大を誘発する化学物質においては、甲状腺重量の増加及び/又はろ胞上皮
29 肥大/過形成を伴う場合がある。これらの評価に当たっては、認められた甲状腺の
30 変化が甲状腺に対する投与物質の直接的な作用の結果であるか、肝臓における第
31 二相薬物代謝酵素誘導を介した二次的な変化であるかを見極める必要がある。~~

32 甲状腺の変化が、肝臓における第二相薬物代謝酵素誘導による甲状腺ホルモン
33 代謝亢進に伴う二次的な甲状腺刺激ホルモンの増加、及び甲状腺ろ胞上皮肥大/
34 過形成である場合は、肝臓の恒常性維持機能が正常範囲を超えて肝臓のみならず
35 全身の恒常性を変調させ、下垂体及び甲状腺機能の異常として全身に及んだもの
36 と考えられる。永田専門参考人修文

37 したがって、肝障害指標の変化が何ら観察されない肝肥大であっても、甲状腺
38

1 機能への影響が観察された場合は、その試験において認められた肝肥大はが毒性
2 影響であると判断するか慎重に判断する必要がある。

3 ~~なお、肝臓における薬物代謝酵素誘導による二次的な甲状腺への影響は、血中
4 の結合タンパク質の種差と関係しており、げっ歯類では感受性が高いとされてい
5 ることから、げっ歯類のみで認められた甲状腺の変化をヒトに外挿できるかどうか
6 については、慎重に検討する。~~

7 ~~一方、これまで公表されている農薬評価書によれば、イヌにおいても肝肥大を
8 伴う甲状腺の変化（ろ胞上皮肥大・過形成又は甲状腺重量増加）が認められている
9 場合もある。~~

10 ~~種を超えて発現する肝肥大を介した甲状腺変化の機序については解明されて
11 いない点が残されている。したがって、甲状腺への影響を伴う肝肥大が種を超え
12 て誘発された場合、これらの影響のヒトへの外挿については、げっ歯類のみで甲
13 状腺への影響を伴う肝肥大が観察された場合とは区別して考えるべきである。~~

14 **【長野専門委員より】**

・網掛けの文章は「げっ歯類にのみ甲状腺への影響を伴う肝肥大が観察された場合、肝臓の薬物代謝酵素誘導による二次的な甲状腺への影響であるという証拠が示されれば、肝肥大や甲状腺への影響を毒性影響としない」という理解でよいですか。

【長野専門委員コメント】

「なお、肝臓における薬物代謝酵素誘導」以下が削除されたことにより、「げっ歯類にのみ甲状腺への影響を伴う肝肥大が観察された場合でも肝毒性を毒性影響とする」と理解しました。

15 **【長野専門委員より】（備忘）**

・「精巣の変化を伴う場合」について言及しなくてよいか議論しておいたほうが良いと思います。
→第139回幹事会（8月）において、精巣への変化については記載しなくてもよいとのご判断をいただきました。

16 **【西川専門委員コメント】**

前回の幹事会でコメントしたように、甲状腺機能への影響を肝肥大を毒性とするかの判断に用いない方が良いと考えます。⇒ 削除
むしろ、長野専門委員が指摘しているように、適応と考えられる場合の甲状腺への影響については、別個に検討する必要があるようです。

【小野専門委員コメント】

この項の必要性については、当日の議論に委ねます。

17
18 **（2）適応性変化と判断すべき肝肥大**

19 （1）に示すような肝障害に関連する指標の変化が認められず、甲状腺機能へ
20 の影響もない場合には、生体の恒常性は維持されていると考えられることから、
21 認められた肝肥大は毒性影響ではなく、適応性変化と判断する。

22 なお、核内受容体及びが検索転写因子の関与が示唆され[永田専門参考人修文]、活

1 性化が認められる場合には、適応性反応であることを示唆する根拠の1つとなり
2 うるが、核内受容体の活性化が認められない又は核内受容体の検索が行われてい
3 ない場合であっても、所見全体を総合的に判断することが重要である。林専門委
4 員削除

【西川専門委員コメント】
(網掛け部分について) 上記の⑥が削除されれば、併せて削除。

3) 留意すべき点

(1) 高用量群で肝障害が認められた場合

高用量投与群では肝障害が認められた場合であっても、同試験における低用量
投与群において肝細胞の変性/壊死や炎症性変化等の病理組織学的変化及び肝毒
性を示す血液生化学的指標の変化を伴わない場合には、低用量投与群で生じた肝
肥大は生体の恒常性維持機能の範囲内にあり、適応反応適応性変化であると判断
する。

このような判断のためには、病理形態学的所見の詳細や血液生化学的検査結果
に対する総合的な解析が必要である。

(2) 肝重量の増加を伴わない肝細胞肥大

毒性試験の評価において肝重量が増加しない用量で病理組織学的に認められ
る肝細胞肥大は軽微な変化であることが多い。肝障害を示す病理形態学的変化あ
るいは血液生化学的指標の変化がない場合には、肝細胞肥大は適応反応適応性変
化と考えられ、毒性影響とはしない。

【西川専門委員コメント】
(網掛け部分について) 意味がないので、削除。

(3) 一過性の肝肥大

肝肥大が、短期間投与の試験で観察されるが、長期間投与の試験では同じ用量
であっても観察されないことがある。これは肝肥大が適応反応適応性変化である
証拠の一つである。

~~ただし、肝肥大が短期間投与試験でのみ観察された場合でも、その肝肥大が肝
障害を示す変化を伴う場合には、肝肥大を毒性影響とみなすことが妥当である。~~

林専門委員削除

(4) 肝重量との関連

~~原則として、比重量の増加をもって肝重量の増加と判断する。しかしこともあ
るが、臓器重量の個体差が大きい非げっ歯類では、原則として絶対重量の変化が
肝重量の変化を反映する場合もあるので、注意が必要であることから、食品安全
委員会農薬専門調査会では、絶対重量及び比重量の両者が有意に増加した場合に、
肝重量が増加したと判断する。~~西川専門委員、小野専門委員のコメントに基づき事務

1 局追記（網掛け部分）

2 病理形態学的な肝細胞肥大を伴わない肝重量の増加が高用量投与群のみにお
3 いて認められた場合には、~~病理組織学的には確認できない肝細胞肥大の可能性も~~
4 ~~あるが、体重増加抑制が認められる場合には、~~体重増加抑制に対する二次的な影
5 響である可能性も考えられるため、毒性影響とする場合はその根拠を明確にする
6 必要がある。林専門委員修正案を事務局にて一部改変

7

【事務局より】

農薬専門調査会では、これまで肝重量について、「絶対重量及び比重量の両方が有意に増加」した場合に毒性所見としてきました。今回の事務局提案では、比重量の変化を重要視してはどうかというものでしたが、林先生から従来どおり絶対及び比重量双方の変化をもって毒性所見とすべきとのコメントをいただいています。ほかの先生方からは事務局案で特にコメントをいただいていることから、この点をどのように考えればよいか御検討いただければと思います。

【小野専門委員コメント】

従来通り、原則としては絶対重量及び比重量の両方が有意に増加した場合に毒性所見とするのが良いと思います

【長野専門委員コメント】

肝肥大が適応性変化であるか毒性影響であるかという判断の目的のためには、肝重量増加の判断は、従来の方針に沿って「①原則は絶対重量及び比重量の両者の有意な増加、②比重量の増加のみでも、肝臓の病理組織学的検査における肝細胞傷害や血液生化学的検査における肝毒性関連項目の異常等、肝障害性が認められた場合」でもよいように思います。

【浅野専門委員コメント】

従来判断どおり、比重量、絶対重量どちらかに有意差が認められた場合には、他の検査所見で肝障害を示唆する所見と合わせて判断することでよいと思います。

【西川専門委員コメント】

比重量がより重要であることは周知の事実であり、波線部分の「絶対重量」の前に、「原則として」を加えては如何でしょうか。

【小野専門委員コメント】

「原則として」と入れてはどうでしょう。

【長野専門委員コメント】

網掛け部分の「肝重量」は「比重量」のほうが良いと思います。

理由：「体重増加抑制に対する二次的な影響である可能性も考えられる」のは比重量のみが増加した場合と思います。

8

9 (5) 血液生化学的検査結果

10 毒性試験の血液生化学的検査では肝障害の指標を含め多くの項目が測定され
11 ている。各種検査項目の変化については、原則として有意差のみを判断基準根拠
12 とはせず、する。

13 ただし、いずれの項目もその週齢における正常範囲や、試験実施施設内での背
14 景データを十分考慮した上で、投与による影響の有無を評価することが望まれる
15 エキスパートジャッジにより判断することもある。林専門委員修正案を事務局にて

16 一部改変

1
2 **(6) 薬物代謝関連タンパク質薬物代謝酵素誘導の意義及び薬物代謝関連タンパク質**
3 **薬物代謝酵素誘導と肝肥大の関連性**永田専門参考人修文

4 薬物代謝関連タンパク質薬物代謝酵素誘導は、肝細胞肥大に先駆けてしばしば
5 認められる細胞内小器官での変化であり、これらの反応は CAR、PXR、PPARα 等
6 の核内受容体及び AhR や Nrf2 等の核内転写因子永田専門委員のコメントを踏ま
7 え事務局にて修正 (20160826)、中島専門委員修文 (波下線部分) の活性化を介した経
8 路で起こることが多い。薬物代謝関連タンパク質薬物代謝酵素誘導そのものは生
9 体の恒常性維持のための適応反応適応性変化であることから、一般的に毒性反応
10 とは考えない。永田専門参考人修文 (網掛け部分)

11 ~~化学物質による薬物代謝酵素誘導においては、ある特定の酵素 (分子種) のみ~~
12 ~~が誘導されることは稀で、数種類の酵素 (分子種) が同時に誘導されることが特~~
13 ~~徴である。主として誘導される薬物代謝酵素の種類 (分子種) は、化学物質によ~~
14 ~~って異なるほか、誘導される酵素 (分子種) の種類及び量は、投与量及び又は投~~
15 ~~与期間によっても異なる。また、薬物代謝酵素の誘導には種差が認められること~~
16 ~~が多い。~~

17 ~~したがって、~~林専門委員削除毒性評価において、複数の酵素 (分子種) を経時的
18 に検索することは、それぞれの化学物質の酵素タンパク質誘導の特徴を把握する
19 ために有用である。永田専門参考人修文ただし、あくまでもメカニズム解明の目的
20 で用いられるものであり、評価に当たっての必須要件ではなく、この変化のみを
21 用いて判断を行うことはできない点に留意する。

22
23 **【永田専門委員より】**

核内レセプターのみ議論されていますが、AhR や Nrf2 を活性化する化学物質もありますので、この点も考慮するべきと思います。

【事務局より】

第 139 回幹事会でも御説明しましたが、核内受容体とともに核内転写因子も薬物代謝酵素誘導に寄与する因子として並列する案を作成してみました。御検討ください。

24 **(7) 肝肥大が肝臓腫瘍の初期変化である可能性**本項記載の必要性含め要検討

25 肝肥大が肝臓腫瘍発生の初期変化となるかどうかについては、国際的にも議論が
26 行われているところである。~~が、農薬の食品健康影響評価に当たっては、別途発~~
27 ~~がん性試験が実施されていることから、ここでは問題として取り上げない。~~林專
28 門委員修正案を事務局にて一部改変

29 ~~肝臓腫瘍が認められる剤において、肝肥大の有無やそれに続く前腫瘍性病変の有~~
30 ~~無は腫瘍の発生機序を考察する上で重要な情報であるが、非腫瘍性病変の判断と~~
31 ~~発がん性の有無の判断は関連しつつも独立して行われるものである点に留意が~~
32 ~~必要である。~~林専門委員削除

33
34 **【小野専門委員コメント】**

この項目の記載は不要と思います。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

文献

- 1) 吉田緑、梅村隆志、小島弘幸、井上薫、高橋美和、浦丸直人、北村繁幸、安部賀央里、頭金正博、小澤正吾、吉成浩一 化学物質のリスク評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方 食衛誌, 56, 42-47 (2015)
- 2) Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Guidance on the Interpretation of Hepatocellular Hypertrophy. In Pesticide Residues in Food 2006, FAO Plant Production and Protection Paper, 187, 13-17 (2006), Available at http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/JM PRrepor2006.pdf
- 3) WHO (2015) Guidance document for WHO monographers and reviewers. Prepared by WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues, Available at http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/jmpr_guidance_document_1.pdf?ua=1
- 4) USEPA (2002) Hepatocellular Hypertrophy - HED Guidance Document #G0201. Prepared by the HED Toxicity Science Advisory Council, Health Effects Division, Office of Pesticide Programs
- 5) Hall, A.P., Elcombe, C. R., Foster, J. R., Harada, T., Kaufmann, W., Knippel, A., Küttler, K., Malarkey, D. E., Maronpot, R. R., Nishikawa, A., Nolte, T., Schulte, A., Strauss, V., York, M. J. Liver Hypertrophy: A Review of Adaptive (Adverse and Non-adverse) Changes – Conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop. Toxicologic Pathology, 40, 971-994 (2012)