

残留農薬に関する食品健康影響評価指針の関係資料の一部改訂について（案）

残留農薬に関する食品健康影響評価指針（令和元年10月1日食品安全委員会決定）新旧対照条文

（傍線の部分は改正部分）

現 行	改 正 案
<p>第5 評価に必要な資料、試験成績等の考え方 1・2（略）</p> <p>3 評価において、公表文献は、リスク管理機関から提出され、当該評価を行う専門調査会が使用可能と判断したもののみを用いる。</p> <p>第6 評価 1（略）</p> <p>2 毒性試験の解釈及び NOAEL の決定 (1)・(2)（略） (3) 毒性試験結果の共通的な解釈が必要となる考え方等については、農薬第一専門調査会において定める。<u>（関係資料 8、9 参照）</u></p> <p>3（略）</p> <p>4 ARfD の設定 短期間に特定の食品を多量消費することにより農薬を摂取した場合のヒトの健康に及ぼす影響を評価するため、その指標となる ARfD の設定を行う。<u>（関係資料 10 参照）</u></p> <p>5 ばく露評価対象物質の設定 動植物体内及び環境中での代謝・分解及び残留並びに毒性に関する試験結果を踏まえ、ばく露評価対象物質の設定を行う。さらに、可能な範囲で食品由来のばく露評価対象物質の推定摂取量を算出する。<u>（関係資料 11 参照）</u></p>	<p>第5 評価に必要な資料、試験成績等の考え方 1・2（略）</p> <p>3 評価において、公表文献は、リスク管理機関から提出され、当該評価を行う専門調査会が使用可能と判断したもののみを用いる。<u>（関係資料 8 参照）</u></p> <p>第6 評価 1（略）</p> <p>2 毒性試験の解釈及び NOAEL の決定 (1)・(2)（略） (3) 毒性試験結果の共通的な解釈が必要となる考え方等については、農薬第一専門調査会において定める。<u>（関係資料 9、10 参照）</u></p> <p>3（略）</p> <p>4 ARfD の設定 短期間に特定の食品を多量消費することにより農薬を摂取した場合のヒトの健康に及ぼす影響を評価するため、その指標となる ARfD の設定を行う。<u>（関係資料 11 参照）</u></p> <p>5 ばく露評価対象物質の設定 動植物体内及び環境中での代謝・分解及び残留並びに毒性に関する試験結果を踏まえ、ばく露評価対象物質の設定を行う。さらに、可能な範囲で食品由来のばく露評価対象物質の推定摂取量を算出する。<u>（関係資料 12 参照）</u></p>

第7 評価の見直し

評価を行った後に、評価の見直し又は再評価が要請され、新たに得られた試験結果、国際的な評価基準の動向等を勘案して、毒性影響に関する判断を見直す必要が生じたと判断する場合は、最新の水準の科学的知見に基づいて評価の見直しを行う。(関係資料12参照)

II 関係資料

1～7 (略)

(新設)

(新設)

8 残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて(令和2年5月20日農薬第一専門調査会決定)(第6の2関係)

9 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(平成28年10月31日農薬専門調査会決定)(第6の2関係)

10 農薬の急性参照用量設定における基本的考え方(平成26年2月14日農薬専門調査会決定)(第6の4関係)

11 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方(平成25年6月27日農薬専門調査会決定)(第6の5関係)

12 農薬の再評価における食品健康影響評価に必要なデータの考え方について(平成30年3月19日農薬専門調査会幹事会資料)(第7関係)

13 食品の安全性に関する用語集(<http://www.fsc.go.jp/yougoshu.html>)(参考)

第7 評価の見直し

評価を行った後に、評価の見直し又は再評価が要請され、新たに得られた試験結果、国際的な評価基準の動向等を勘案して、毒性影響に関する判断を見直す必要が生じたと判断する場合は、最新の水準の科学的知見に基づいて評価の見直しを行う。(関係資料13参照)

II 関係資料

1～7 (略)

8 残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて(令和3年3月18日農薬第一専門調査会決定)(第5の3関係)

9 残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方(令和3年2月22日農薬第一専門調査会決定)(第6の2関係)

10 残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて(令和2年5月20日農薬第一専門調査会決定)(第6の2関係)

(削除)

11 農薬の急性参照用量設定における基本的考え方(平成26年2月14日農薬専門調査会決定)(第6の4関係)

12 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方(平成25年6月27日農薬専門調査会決定)(第6の5関係)

13 農薬の再評価における食品健康影響評価に必要なデータの考え方について(平成30年3月19日農薬専門調査会幹事会資料)(第7関係)

14 食品の安全性に関する用語集(<http://www.fsc.go.jp/yougoshu.html>)(参考)

残留農薬に関する 食品健康影響評価指針

2019年10月
(2020年6月一部改訂)

食品安全委員会

目 次

	頁
第 1 はじめに.....	2
第 2 目的.....	2
第 3 定義.....	2
第 4 残留農薬の評価に関する基本的な考え方.....	3
第 5 評価に必要な資料、試験成績等の考え方.....	4
第 6 評価.....	5
第 7 評価の見直し.....	7
第 8 指針の見直し.....	7
▪ 別表 有効成分の評価に当たり評価書に記載する項目.....	8
▪ 参考.....	9

第1 はじめに

農薬は、農作物の病害虫、雑草の防除等のために、農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）等に基づき定められた使用方法で使用された結果、ヒトが摂取する食品（農産物、畜産物、魚介類等）に微量に残留し、食品を通じて摂取されることにより、健康に影響を及ぼす可能性がある。そのため、食品安全委員会（以下「委員会」という。）は、残留農薬の食品健康影響評価（以下「評価」という。）を行っている。

委員会では、これまでの残留農薬の評価結果及び国内外の安全性評価の考え方を基本に、残留農薬に関する評価指針を取りまとめたことから、今後は原則としてこれに基づき評価を行うこととする。

第2 目的

本指針は、評価に用いるデータの明確化、評価案件間及び評価分野間における評価方法の整合並びに国際的な評価方法との整合を可能な限り確保し、調査審議の透明性の確保及び円滑化に資することを目的とする。

第3 定義

1 農薬

農薬取締法第 2 条第 1 項の規定に基づく薬剤¹をいう。

2 有効成分

食品衛生法（昭和 22 年法律 233 号）の規定に基づく食品中の農薬等の規格基準の設定等に当たり、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条の規定に基づき、厚生労働大臣から評価について意見を求められる物質²をいう。

3 暫定基準

ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準の設定に当たり、委員会による評価を行っていないものの、国際機関、諸外国の基準等を参考にして、食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）

¹ 「農作物（樹木及び農林産物を含む。以下「農作物等」という。）を害する菌、線虫、だに、昆虫、ねずみ、草その他の動植物又はウイルス（以下「病害虫」と総称する。）の防除に用いられる殺菌剤、殺虫剤、除草剤その他の薬剤（その薬剤を原料又は材料として使用した資材で当該防除に用いられるもののうち政令で定めるものを含む。）及び農作物等の生理機能の増進又は抑制に用いられる成長調整剤、発芽抑制剤その他の薬剤（肥料取締法（昭和 25 年法律第 127 号）第 2 条第 1 項に規定する肥料を除く。）をいう。」と規定されている。

² 農薬の原料である農薬原体については、有効成分以外にも不純物（原体混在物）が含まれる。

によって暫定的に定められた基準をいう。

4 再評価

農薬取締法第 8 条第 1 項に規定する、国内登録のある農薬について、一定期間ごとに行う評価をいう。

第 4 残留農薬の評価に関する基本的な考え方

1 コーデックス委員会が作成した「政府が適用する食品安全に関するリスクアナリシスの作業原則」(CAC/GL 62-2007)では、「リスク評価は、4つの段階、すなわち、危害要因特定、危害要因判定、ばく露評価、リスク判定を含むべきである」としている。(関係資料 1 参照)

委員会は、農薬ごとにリスク管理の状況が大きく異なることから、当分の間、リスク評価のうち危害要因判定を中心に、可能な範囲でばく露評価を含む評価を行うこととする。

2 評価は、基本的に“Principle and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food”[食品中の化学物質のリスク評価の原則と方法、Environmental Health Criteria 240]に則って実施する。(関係資料 2 参照)
なお、本指針では判断困難な場合等は、その都度、個別に専門家が判断する。

3 評価に用いる試験成績等については、原則として以下のとおりとする。

(1) 農薬取締法に基づいて新規に登録申請される農薬に係る評価は、登録申請時に申請者から提出された安全性試験成績を用いて行う。

(2) 暫定基準が設定されている農薬に係る評価は、要請者から提出された試験成績の概要(農薬抄録又はドシエ)、海外評価書等を用いて行う。(関係資料 3、4 参照)

(3) インポートトレランス制度に基づき残留基準を設定するために申請された農薬に係る評価は、申請者から提出された安全性試験成績を用いて行う。

(4) 農薬取締法第 3 条第 1 項に規定されている特定農薬及び食品衛生法第 11 条第 3 項に基づいて定める残留基準が設定不要な品目(いわゆる対象外物質)については、当該物質が通常農薬として使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがあると考えられるか否かについての評価を行う。(関係資料 5、6 参照)

(5) 評価に当たり、追加の試験成績が必要と判断される場合又は提出された試験成績について追加データや要請者のコメントが必要と判断される場合は、

諮問したリスク管理機関に対して追加情報の提出を要求する。

- 4 遺伝毒性発がん物質³については、閾値の存在に関して国際的な議論が行われているものの、未だ合意に達していないことから、当分の間、原則として閾値が存在しないという考えに基づき評価を行う。なお、遺伝毒性発がん物質であるか否かの判断においては、作用機序等を考慮し、慎重に検討する。
- 5 農薬原体は、有効成分以外にも原体混在物を含み、また、動植物等において代謝・分解され、それらも食品を通じ摂取される可能性があることから、代謝・分解物及び原体混在物についても、評価の必要性を検討する。
- 6 ヒトを用いた安全性に関する試験成績がある場合には、それを重要な情報として取り扱うが、その試験の信頼性等を総合的に判断する。

第5 評価に必要な資料、試験成績等の考え方

- 1 評価に必要なとされる試験項目の範囲や留意事項については、原則として、農林水産省ガイドラインを基本とし、別表に掲げるとおりとする。また、具体的な試験の実施方法は、原則として、同ガイドラインに規定する試験方法又は国際的に認められた OECD 等のテストガイドラインに準拠するものとする。

ただし、以下の場合には試験の一部を省略することができる。

- ① 当該農薬が食品常在成分である場合又は食品若しくは消化管中で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかである場合
- ② 既に委員会での評価が終了している農薬と塩基部分のみが異なる等、科学的に合理的な理由がある場合

また、同一の農薬について複数の登録申請があることにより、複数の安全性試験成績のセットが存在している場合であって、それらの農薬原体の規格が同等であると判断された場合は、全ての安全性試験成績を総合的に判断できる。

- 2 評価に必要な資料は要請者がその責任において提出するものであり、資料の内容の信頼性は要請者が確保しなければならない。

要請者は、原則として、適正に運営管理されていると認められる GLP に対

³ 遺伝毒性発がん物質とは、当該物質又はその代謝物が DNA に直接作用し、DNA 損傷性、染色体異常誘発性、遺伝子突然変異誘発性等を示し、当該遺伝毒性に係わる作用が発がん機序の一部であると考えられるものをいう。当該遺伝毒性は *in vivo* で（可能であれば発がんの標的臓器で）確認されることが望ましい。

応した試験施設等において実施された試験成績、ガイドライン等で規定された試験方法によって実施された試験成績及び国際機関における評価書等の科学的に信頼できる資料を提出するものとする。

また、委員会は、農薬の安全性に懸念を示す資料及び別表に掲げる試験以外に得られている毒性、動態等に関する資料については、これらに加えて可能な限り提出を求める。

- 3 評価において、公表文献は、リスク管理機関から提出され、当該評価を行う専門調査会が使用可能と判断したもののみを用いる。

第6 評価

1 動植物の代謝試験の解釈

食品中に残留する農薬に関する健康影響評価を行うことから、動植物体内での代謝、残留性等に関する情報が重要であり、動物の代謝試験の成績は毒性の発現機序の解釈にも用いられる。農薬は動植物体内で吸収・分布・代謝・排泄され、親化合物とは異なる代謝・分解物もヒトが摂取する可能性があることから、農薬原体に加え、動植物体内等で生成する代謝・分解物の評価も必要に応じて行う。

2 毒性試験の解釈及び NOAEL の決定

- (1) 試験成績の解釈に当たっては、観察された影響等に対し、総合的に考察する。

体内動態、試験間での動物種、用量の違い等を考慮しつつ、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、病理学的検査等の関連する毒性指標について、統計学的有意差、用量相関性等を合理的かつ科学的に判定して、NOAEL を決定する。なお、観察された毒性の作用機序等については可能な限り明確にし、ヒトへの外挿性を重視する。

- (2) 同種の試験が複数実施されている場合、作用機序が動物種間で同様と考えられる毒性所見に対し複数の試験が行われている場合等においては、各試験の設計、その結果の妥当性等を考慮し、これらに対する総合的な NOAEL を決定することができる。
- (3) 毒性試験結果の共通的な解釈が必要となる考え方等については、農薬第一専門調査会において定める。（関係資料 8、9 参照）

3 ADI の設定

長期間にわたり食品の消費を通じて農薬を摂取した場合のヒトの健康に及ぼす影響を評価するため、その指標となる ADI の設定を行う。ADI の設定に係る基本的な考え方は、次のとおりとする。

- (1) 毒性試験を総合的に評価した結果、複数の NOAEL を基に ADI を設定するには、毒性試験の特性を比較・考慮した上で、原則として最も鋭敏に毒性が発現する試験結果を優先し、最小の NOAEL を ADI 設定のための根拠とする。
- (2) 安全係数は種差及び個体差を考慮し 100 とする。ただし、安全係数 100 は不変のものではなく、次のような毒性の性質、試験成績等を踏まえて設定する。
 - ① ヒトの試験成績を用いる場合、種差を考慮する必要はなく、個体差は調査集団数等を考慮して、1~10 とする。
 - ② 試験内容の妥当性、情報の充足性、毒性の重篤性等を勘案して、必要に応じてそれぞれの要因に対して追加の安全係数 1~10 を用いる。
 - ③ LOAEL を基に ADI を設定する場合には、追加の安全係数 1~10 を用いる。
- (3) 毒性が極めて低いと判断される物質及び代謝、排泄等が早く残留性が極めて低いと判断される物質については、評価対象物質に係る毒性や残留に関する情報に基づき、ADI を設定することが可能であっても根拠を示した上で「ADI の特定は必要ない」と判断することもできる。
- (4) 複数の農薬において、同様の作用機序があり、かつ同程度の用量で毒性発現がみられ、それら全体の摂取を考慮して管理される場合、リスク管理機関からの要請に応じて、いずれの農薬も評価に必要な試験結果が揃っていること等を基本に、それらの農薬に対するグループとしての ADI を設定する。グループ ADI の設定の際には、各農薬における試験結果を比較して、総合的に判断する。

4 ARfD の設定

短期間に特定の食品を多量消費することにより農薬を摂取した場合のヒトの健康に及ぼす影響を評価するため、その指標となる ARfD の設定を行う。(関係資料 10 参照)

5 ばく露評価対象物質の設定

動植物体内及び環境中での代謝・分解及び残留並びに毒性に関する試験結果

を踏まえ、ばく露評価対象物質の設定を行う。さらに、可能な範囲で食品由来のばく露評価対象物質の推定摂取量を算出する。（関係資料 11 参照）

第 7 評価の見直し

評価を行った後に、評価の見直し又は再評価が要請され、新たに得られた試験結果、国際的な評価基準の動向等を勘案して、毒性影響に関する判断を見直す必要が生じたと判断する場合は、最新の水準の科学的知見に基づいて評価の見直しを行う。（関係資料 12 参照）

第 8 指針の見直し

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、必要があると認めるときは、本指針の見直しを行う。

別表 有効成分の評価に当たり評価書に記載する項目

	新規 ^{※1}
評価対象物質の概要	
・ 用途	○
・ 有効成分の一般名	○
・ 化学名	○
・ 分子式	○
・ 分子量	○
・ 構造式	○
・ 開発の経緯等	○
安全性に係る知見	
・ 動物代謝試験	○
・ 植物代謝試験	○
・ 環境中動態試験	○ ^{※2}
・ 土壌残留試験	○ ^{※2}
・ 作物残留試験	○
・ 家畜代謝試験、畜産物残留試験	△
・ 急性毒性試験	○
・ 亜急性毒性試験	○
・ 慢性毒性・発がん性試験	○ ^{※3}
・ 生殖発生毒性試験	○
・ 遺伝毒性試験	○
・ その他の試験（一般薬理、神経毒性、免疫毒性、メカニズム、眼・皮膚に対する刺激性に係る試験等）	△
・ ヒトにおける知見	△

○：添付すべき資料

△：試験を保有する場合、新たな知見がある場合等必要に応じて添付すべき資料

※1：既に ADI、ARfD 等の設定を含めて評価済みの剤で、再評価時を除き見直しを行う場合は追加される情報のみでよい。

※2：インポートトレランス申請に基づく評価である場合は、△とする。

※3：イヌの慢性毒性試験における取扱いについては、「農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験の取扱いについて（平成 29 年 12 月 21 日 農薬専門調査会決定）」（関係資料 7）を参照。

参考

I 用語の説明

- 1 ADI (Acceptable Daily Intake : 許容一日摂取量)
ヒトがある物質を毎日一生涯にわたって摂取し続けても、現在の科学的知見からみて健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量。
- 2 ARfD (Acute Reference Dose : 急性参照用量)
ヒトがある物質を 24 時間又はそれより短時間に摂取しても、現在の科学的知見からみて健康への悪影響がないと推定される摂取量。
- 3 NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level : 無毒性量)
ある物質について、何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められなかった最大の投与量。
- 4 LOAEL (Lowest-Observed-Adverse-Effect Level : 最小毒性量)
ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて毒性試験を行ったとき、有害影響が認められた最小の投与量。
- 5 毒性指標 (エンドポイント)
有害影響を評価するための指標となる、観察又は測定可能な生物学的事象。
- 6 安全係数
ある物質について、ADI、ARfD 等の健康影響に基づく指標値 (HBGV : Health-Based Guidance Value) を設定する際、NOAEL 等の POD (Point of Departure) に対して、動物の種差や個体差、その他の不確実性を考慮し、ヒトへの安全性を確保するために用いる係数。
- 7 GLP (Good Laboratory Practice)
化学物質等に対する各種安全性試験成績の信頼性を確保するために、試験所が備えるべき試験設備、機器、試験施設の組織及び人員、操作の手順等に関する基準を定めたもの。
- 8 農林水産省ガイドライン
「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) を指す。本通知では、

国内で農薬として登録申請する場合に必要な安全性試験成績の項目、試験指針（テストガイドライン）等が規定されている。

なお、我が国だけでなく、米国、EU等の諸外国においても、登録申請時に提出が必要な試験成績の項目及び試験指針が規定されており、我が国を含む各国では、多くの試験について OECD の試験指針を採用している。

9 OECD ガイドライン (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals)

経済協力開発機構 (Organization for Economic Co-operation and Development: OECD) が作成する、化学物質やその混合物の物理化学的性質、生態系への影響、生物分解及び生物濃縮、並びにヒト健康影響等に関する知見を得るために、国際的に合意された試験方法。

10 インポートトレランス制度

ある国で使用が認められている農薬等であって、その農薬を使用した農畜水産物が他国に輸出される場合に、輸入国における残留基準値の設定を要請することができる制度。

11 ポジティブリスト制度

全ての農薬等について、残留基準を設定し、これを超えた食品の販売等を原則禁止するもので、平成 18 年 5 月に施行された制度。残留基準が定められていないものについては、一律基準 (0.01 ppm) を適用。

本指針中で用いている上記以外の一般的な専門用語については、委員会が作成した最新の「食品の安全性に関する用語集」を参照する。(関係資料 13 参照)

II 関係資料

- 1 「政府が適用する食品安全に関するリスクアナリシスの作業原則」(CAC/GL 62-2007) : http://www.fao.org/input/download/standards/10751/CXG_062e.pdf
(第 4 の 1 関係)
- 2 食品中の化学物質のリスク評価の原則と方法、Environmental Health Criteria 240 : http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc240_index.htm
(第 4 の 2 関係)
- 3 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順 (平成 18 年 6 月 29 日委員会決定) (第 4 の 3 関係)

- 4 農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方（平成 24 年 10 月 26 日農薬専門調査会決定）（第 4 の 3 関係）
- 5 特定農薬の食品健康影響評価における考え方について（平成 25 年 6 月 27 日農薬専門調査会決定）（第 4 の 3 関係）
- 6 ポジティブリスト制度における対象外物質の評価について（平成 22 年 12 月 15 日農薬専門調査会幹事会資料）（第 4 の 3 関係）
- 7 農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験の取扱いについて（平成 29 年 12 月 21 日農薬専門調査会決定）（第 5 の 1 関係）
- 8 残留農薬の食品健康影響評価におけるコリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の取扱いについて（令和 2 年 5 月 20 日農薬第一専門調査会決定）（第 6 の 2 関係）
- 9 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（平成 28 年 10 月 31 日農薬専門調査会決定）（第 6 の 2 関係）
- 10 農薬の急性参照用量設定における基本的考え方（平成 26 年 2 月 14 日農薬専門調査会決定）（第 6 の 4 関係）
- 11 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方（平成 25 年 6 月 27 日農薬専門調査会決定）（第 6 の 5 関係）
- 12 農薬の再評価における食品健康影響評価に必要なデータの考え方について（平成 30 年 3 月 19 日農薬専門調査会幹事会資料）（第 7 関係）
- 13 食品の安全性に関する用語集（<http://www.fsc.go.jp/yougoshu.html>）（参考）

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
(平成 28 年 10 月 31 日 農薬専門調査会決定)

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が生体の適応性変化であるか、毒性影響（有害作用）であるかについて、各部会で一貫性をもった判断を行うため、現時点での考え方を整理したものである。

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、必要に応じて見直すこととする。

1. 背景

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能として化学物質の代謝を行う器官であり、その代謝過程において、各種の薬物代謝酵素が誘導され、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、肝重量の変化や肝細胞肥大が起きることも知られている。

このため、これらの変化が生体にとって有害影響なのか、適応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いる。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判断すべきであると考えるのが一般的となりつつある。

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、一貫性をもった判断を行うため、これまで肝重量の絶対重量及び比重量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、リスク評価のためのエンドポイントとして妥当であるかどうかを検討する必要性が生じてきた。

2. 肝肥大とは

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、肝細胞の細胞質が形態学的に肥大（肝細胞肥大：hepatocellular hypertrophy）し、結果として肝重量が増加することをいう。

(1) 形態学的変化

肝細胞肥大とは、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

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

指す。容積を増した肝細胞の細胞質は、正常と比較し、すり硝子状又は微細顆粒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胞質内の滑面小胞体 (smooth endoplasmic reticulum: sER) 又はマイクロボディ (microbody) の増加として認められる。

薬物代謝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、最終的には小葉全体にび漫性に認められることが多い。ペルオキシゾーム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ことが多い。

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ドリア増生による肝細胞の大型化とは区別される。

(2) 機能的変化

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、生体はその機能の恒常性を保持するため、肝細胞の薬物代謝関連タンパク質 (薬物代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、それに適応するため生じたものであると考えられる。この反応の詳細については、参考に記載した。

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

1) 原則

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、肝肥大は適応性変化であり、毒性影響とはしない。

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と考える。

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れた所見等を総合的に判断する。

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。

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。

これらの変化と肝細胞肥大との直接的な関連性を通常毒性試験検査で明ら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、肝肥大が毒性影響である可能性を考慮すべきである。

④ 脂質代謝系の変化を伴う場合

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がある。この変化は、血液生化学的検査項目では中性脂肪又はコレステロー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。また、肝細胞の脂肪蓄積は肝細胞の変性/壊死、炎症反応とともに観察されることもある。

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毒性試験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謝系の変化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検査値の変動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る可能性を考慮する必要がある。

⑤ 肝肥大が色素沈着等を伴う場合

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、リポフスチン沈着は加齢又は肝細胞の脂質過酸化の亢進、ヘモジデリン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。

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められた場合には、肝肥大が毒性影響である可能性を考える必要がある。

(2) 適応性変化と判断すべき肝肥大

(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、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。

なお、核内受容体及び核内転写因子の関与が示唆され、活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つとなりうることから、毒性評価において、複数の酵素（分子種）を経時的に検索することは、それぞれの化学物質のタンパク質誘導の特徴を把握するために有用である。ただし、あくまでもメカニズム解明の目的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、この変化のみを用いて判断を行うことはできない点に留意が必要である。

3) 留意すべき点

(1) 高用量投与群で肝障害が認められた試験における低用量投与群における変化

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) 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性変化である証拠の一つである。

(3) 肝重量との関連

肝臓に何らかの変化が生じていることを把握する一手段として、肝重量の増加

が生じているかどうかには注意することが重要である。

げっ歯類においては、比重量が統計学的に有意差をもって増加した場合に、肝重量が増加していると判断する。臓器重量の個体差が大きい非げっ歯類においては、比重量のみでは肝重量の変化を判断できない場合もあることから、原則として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。

なお、肝重量の増加を毒性影響とすべきかどうかについては、2) - (1) に示した判断基準を踏まえて検討すべきであり、原則として2) - (1) に示す変化が認められない用量で認められる肝重量の増加及び/又は肝細胞肥大は適応性変化と考えられることから、それらのみでは毒性所見としない。また、病理形態学的な肝細胞肥大を伴わない肝比重量の増加が高用量投与群のみにおいて認められた場合には、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ため、毒性影響とする場合はその根拠を明確にする必要がある。

(4) 血液生化学的検査結果

毒性試験の血液生化学的検査では、肝肥大に伴って生じる指標を含め多くの項目が測定されている。各種検査項目の変化については、原則として統計学的有意差が認められた場合に毒性影響と判断する。

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景データを十分考慮した上で、エキスパートジャッジにより判断することもある。

(5) 甲状腺の変化を伴う場合

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/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と考えられる。

したがって、甲状腺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が毒性影響であるか慎重に判断する必要がある。

参考 異物応答性の核内受容体及び核内転写因子の変化

肝臓における主な適応性変化として、異物応答性の核内受容体や核内転写因子の活性化を介した代謝関連タンパク質の合成亢進が報告されている。

異物応答性の核内受容体としては、constitutive androstane/active receptor (CAR)、pregnane X receptor (PXR)、peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) 等、核内転写因子としては、aryl hydrocarbon receptor (AhR)、NF-E2-related factor 2 (Nrf2) 等が知られている。

異物の代謝に関連するタンパク質の誘導そのものは、外界の変化に対する生体

の恒常性維持のための可逆的な適応性変化であり、肝細胞肥大に先駆けて細胞内小器官の変化としてしばしば認められる。

また、特に、CAR、PXR、PPAR α 等の核内受容体は、脂質代謝に深く関連しており、しばしば血中の脂質関連のパラメータの変動に関与する。

参考文献

- 1) 吉田緑、梅村隆志、小島弘幸、井上薫、高橋美和、浦丸直人他 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/JMPRrepor2006.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. et al. 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)
- 6) Cave, M.C., Clair, H.B., Hardesty, J.E., Falkner, K.C., Feng, W., Clark, B.J. et al. Nuclear receptors and nonalcoholic fatty liver disease. Biochim Biophys Acta 1859, 1083-1099 (2016)
- 7) Changjiang X., Christina Y. L. and Ah-Ng T. K. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics Arch Pharm Res 28, 249-268 (2005)