

化学農薬のリスク評価に於ける“安全係数”の安全神話

【農薬の安全性について】

ヒトにおける農薬などの化学物質の安全性や危険性（リスク）を評価するにはヒトから得られたデータを基にすることが理想である。しかし、農薬は医薬品のようにヒトを用いた試験ができない。慣例として実験動物での無毒性量や安全係数等数学モデルを用い、動物実験で得られた生体反応からヒトでの反応を予測し外挿する。

【農薬のリスク評価の進め方】

動物実験から有害作用を知る

- ・ **無毒性量 (NOAEL)** を推定する
- ・ **安全係数 (SF)** を決める
- ・ **ADI** (一日摂取許容量 = ヒトが一生涯、ヒトがある物質を毎日一生涯にわたって摂取しても健康に悪影響がないと判断される量) を設定する

農薬安全委員会

無毒性量 (NOAEL)

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

動物を使った毒性試験において**何ら有害作用が認められなかった用量レベル**

各種動物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ等）のさまざまな毒性試験において、それぞれNOAELが求められる。
(妊娠中の胎児への影響などについても試験を実施)

動物種	試験	無毒性量	(マウス例)
ラット	2年間慢性毒性試験	0.1mg/kg 体重/日	全ての毒性試験の中で最も小さい値をADI設定のためのNOAELとする
ラット	亜急性神経毒性	0.067mg/kg 体重/日	
イヌ	慢性毒性試験	0.06mg/kg 体重/日	
マウス	発がん性試験	0.67mg/kg 体重/日	
ラット	2世代繁殖試験	0.1mg/kg 体重/日	
ウサギ	発生毒性試験	0.2mg/kg 体重/日	

37

農薬安全委員会

安全係数 (SF)

SF: Safety Factor

さまざまな種動物試験から求められたNOAELからヒトのADIを求める際に用いる係数。

動物からヒトへデータをあてはめる際、通常、動物とヒトとの**種差を10**、ヒトとヒトとの間の**個体差を10**として、**それらを掛け合わせた100**を用いる。



農薬安全委員会

38

一日摂取許容量 (ADI)

ADI: Acceptable Daily Intake

ヒトがある物質を毎日一生涯にわたって摂取しても健康に悪影響がないと判断される量

「一日当たりの体重1kgに対する量(mg/kg体重/日)」で表示される。

動物と人間との差や、子供などの影響を受けやすい人など個人差を考慮して「安全係数」を設定し、NOAELをその安全係数で割って、ADIを求める。

$$ADI = NOAEL \div \text{安全係数 (SF)}$$

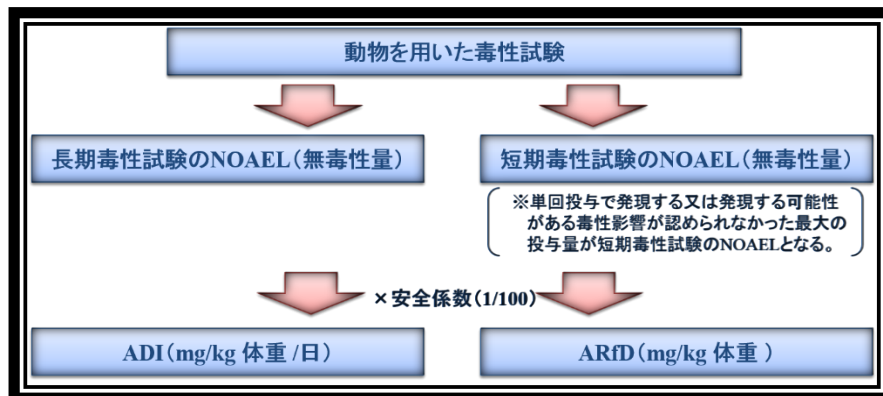
$$(0.0006 = 0.06 \div 100)$$

※各種動物試験から求められた無毒性量のうち最小のもの



農薬安全委員会

39



【定義】

1. 無毒性量 (NOAEL: No Observed Adverse Effect)

実験動物による毒性実験を行った結果、何ら有害作用が認められなかった最高の投与量を用いる。マウス、ラット、ウサギ、イヌ等の実験動物で行った様々な毒性試験から得られた中で最小値を ADI 設定のための無毒性量 (NOAEL) とする。

2. 一日摂取許容量 (ADI; Acceptable Daily Intake)

人がその農薬を毎日一生にわたって摂取し続けても、現在の科学的知見からして健康への悪影響が出ないと推定される 1 日摂取量で、NOAEL を安全係数で割って求める。

$$ADI = NOAEL \div \text{安全係数 (SF)}$$

3. 安全係数 (SF: Safety Factor)

様々な動物実験から得られた無毒性量 (NOAEL) からヒトの 1 日摂取許容量 (ADI) を求めるための係数である。動物からヒトへデータを当てはめる際、通常動物とヒトとの種差を 10、ヒトとヒトとの個体差を 10 としそれらを掛け合わせた 100 を用いる。

化学物質である農薬暴露のヒトに対する有害性評価 (ヒト健康影響) の指標となる 1 日摂取許容量 (ADI) は、動物実験で得られた無毒性量に安全係数 100 を除して算出される。その結果がヒトに外挿され、その化学物質の安全リスクの評価基準となる。

農薬に関する安全リスク評価のこの 100 倍ルールはわが国では疑いのない定説として使用されている。食品安全委員会や農薬専門調査会において、「安全係数は、種差を考量して 10、個体差を考慮して 10、合わせて 100 と設定しており、個体差 10 に関しては、幼少児、妊婦、高齢者等を考慮した指数」と回答している。

リスク評価する為の ADI の決定要素となり大原則として使用されるこの安全係数 (不確実係数) は、何時、どのような科学的根拠をもって決定され使用されてきたのかを調べた。

【安全係数の原点：安全域 100 倍の提案】

今から 67 年前の 1954 年 Lehman 等 (1) によって提案された。原著は、"Association of Food & Drug Officials of the United States" で、論文のタイトルは "100-Fold Margin of Safety" である。食品添加物の安全性を予測するにあたり、添加物は 100 倍の安全域を有すべきとした。その根拠が以下のとおりである。

「1. フッ素を添加した食品を、実験動物としてラットに毎日摂取させ同様にヒトに対しても行った。その結果、ヒトではフッ素 100 万分の 1 量 (1ppm) 添加した食事を毎日食べても有害事象は起こらなかった。一方ラットは 100 万分の 10 量 (10ppm) まで有害事象は起こらなかった。ヒトでのヒ素を用いた亜急性毒性実験で、食事にヒ素 100 万分の 30 量 (30ppm) を添加して摂食させたところ、毒性の影響を示す兆候を示した一方、イヌは 100 万分の 127 量 (127ppm) まで影響を示さなかった。言い換えるとヒトは毒物に対しラットの 10 倍の感受性を有しイヌより約 4 倍の感受性があると言える。

2. 動物種間で、感受性の差が相当ある。個々の物質により感受性は異なる。毒性物質に対する感受性は、一般的なラットは低く、マウスより少し高い。

3. 同じ種でも、異なった個体では感受性に違いがあり、また年齢・性別の違いもある。ヒト全体では、非常に多様性があり、感受性に影響する因子は、ヒトへの健康影響を評価するうえで特に重要である。

4. 実験に使用する動物は、健康な個体を選別し一定のコントロール下で飼育する。一方、ヒトは、健康状態の違い、食事の違い、於かれる環境の違い等多くの違いがある。疾病は毒性物質に対する感受性を増加させる。病気のヒトは、健康な人に比べ毒物に対する感受性が約10倍高いことが見込まれる。このように許容量は、健康度は勿論、適切な食事の摂取等影響する因子を基に作るべきである。

残念ながら我々は、絶対的基準に到達することのできる科学的及び統計的手段を持っていない。

安全性を測る絶対的な基準ではないが、“安全域100倍”は、食物添加物の有害性を非常に低いところに減少させる良い指標である。一方、食物の生産や加工に必要な化学物質の許可に使用するには不十分である。ある種の物質の毒性の評価を信頼させるために、ヒトを被験者に用いることはまずない。通常、動物実験での結果に置き換える。かといって、動物に対し毒性がないことで、ヒトに起こることの予想ができると確証を持っているのではない。しかし、現時点では“安全域100倍”ルールの設定は、危険を最小化する合理的安全装置として提案するのである。」

以上のように、原著では、ヒト、イヌ、ラットの3種類の動物種間に感受性の差がありヒトとラットで10倍の開きがあることを示している。これがヒトと動物種間の感受性差10倍の根拠となる始まりである。一方、ヒトでの種内の感受性に影響する因子が多数存在するなかで、健康か病気があるかで、感受性の違いが約10倍高いことが見込まれると科学的根拠がないまま提案している。この中には、胎児・乳幼児、妊婦、高齢者など年齢因子や性別因子は含まれていない。

【安全係数のその後の変遷】

科学的根拠には乏しいが、67年前にはその時代の要求に適合した合理性を有すると理解できる。そして、現在も尚、農薬等化学物質のヒトへの影響をリスク評価するADIを求める際の“安全係数”として金科玉条の大原則として使用されている。先達の素晴らしい提案に科学的根拠を加えて、万全の補強をして現在に至ったのか検討していく。

環境保健クライテリア「食物中の残留農薬における毒性評価の原則」(2)より「安全係数」の歴史的変遷をみていく。

① 1963年のFAO/WHO 合同残留農薬専門会議(JMPR)において、データをヒトに外挿する際、経験的方法として、一般的に使われていた「実験動物で得られた影響がみられない食事の量(mg/kg体重/日)を係数、通常100で割る」方法を採用した。この委員会は、当てはめられる100倍の安全域は適切であると確信していると表明した。

② 1966年のJMPRは、暫定ADIを設定する場合は、実験動物から得られたNOAELに当てはめる安全域は増大させるべきとし、ピレトリン(ピレスロイド系殺虫剤：蚊取り線香等)の暫定ADIを設定する際に、250倍の安全係数を用いた。

③ 1968年のJMPRは、ヒトの毒性データや生化学的データがADIを設定する際に用いられるNOAELの根拠に含まれる場合、安全係数を低くする判断基準とするとした。

④ 1975年の JMPR は、すべてのケースに適用される安全域について一定の規則を推奨することは不可能であるとした。

⑤ 1977年の JMPR は、**安全係数は経験に基づいて定められている**が、化合物の特性、得られる毒性データの量及び種類、化合物の毒性影響の特質、ADI または TADI のいずれかを設定するのかの判断及び提出されたデータに依存している。そのうえで、ヒトに対する ADI 算出に至る安全係数の状況を明確にすることを希望した。

⑥ 1983年、Dorson 等は、亜慢性のデータから外挿する場合、最小毒性発現量から NOAEL を換算する場合は更に 10 倍の安全係数を追加することを提唱している。

⑦ 1984年 JMPR は、当初の概念である 100 倍の安全係数は、系統間の変動、感受性の高い人々への配慮及び複数の化合物の暴露を受けた場合に起こりうる相乗作用も含まれるとしてきた。しかし、一般原則の検討において「ADI 設定にあたり、多様な安全係数を用いることは、不確実性を反映し、農薬のヒトの健康に対する危害の評価が複雑であることを意味している。種差、個人差、得られるデータの不完全さ等様々な要因を考慮する必要がある。残留農薬はあらゆる年齢の人々が全生涯を通じて摂取されること、病人あるいは健康人を問わず、子供も摂取すること、個々のヒトの食生活は多種多様であること等の事実を考慮する必要がある。**従って、安全係数を定めるための確たる規則等は作れない**」と述べている。

以上のように 30 年以上たっても、農薬のヒトへの毒性リスク指標となる ADI 設定の為に重要な“安全係数（不確実係数）”は、いまだ確立されていない。科学的データの集積による十分な科学的根拠は得られておらず、経験則の域を脱していない。その後はどうであろうか。

1999年、中島貴子（3）は、「**化学物質のリスク問題に対する STS 研究の必要性と可能性**」についてのレクチャーで「Safety Factor は、“安全係数”とか“不確実係数”と言われるもので、動物実験で求めた NOAEL（無毒性量）をヒトに外挿してヒトの ADI（1 日摂取許容量）を求めるための係数です。通常、人間と動物の種間格差を 10 倍、人間と人間の個人差を 10 倍、両者を合わせた 100 という係数が使われていますが、この数字の科学的根拠はありません。経験的にそうになっているというだけです。この「無毒性量」を経験的な「安全係数」で割って定義される ADI そのものが、日米及び先進国における農薬の人体毒性の基本指標となっているのです。農薬の人体毒性を評価するというような、万人の健康にかかわる指標がこういう現状にあるということを知ると誰でも驚くと思います。このような ADI の問題点は、常識中の常識です。では、何故このような問題含みの指標が今日まで使われているのでしょうか。通常次のような説明がされます。ADI 概念には 2 つのメリットがあるというのです。国民の健康を守ること、そして国際貿易を促進することです。前者は、これまで ADI 値以下で明らかな有害作用が生じた事例がないという形で保証されているというのが ADI 概念肯定派の常套句です。しかし、私がこれまで調べた限りでは、本当にそんな事例を調査した人は誰もいませので、これは怪しい言説です。一方、後者は、80 年代のガット農業交渉以来、ますます強まっている残留農薬基準の平準化の動きにみられる通りの事実です。**ADI という指標は半ば科学的で半ば社会的な性格**なのです。」と述べている。

2009年長谷川（4）は「**毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究**」で、ヒトのばら

つき（種内相違、個体差）に関し、高感受性集団（乳幼児、妊婦、高齢者）の無毒性量の比がヒトのばらつきの不確実性係数の対象となとした。妊婦に関しては胎児への影響も重要であり、実験動物による生殖発生毒性試験結果を評価することでカバーでき、高齢者に関しては、げっ歯類への2年間の投与試験でカバーされると考えた。従って、**乳幼児の無毒性量と成人の毒性量の比較がヒトでのばらつきの対象となとした**。しかし、通常ヒトでの毒性関連データは十分得られないので、動物実験のデータを参照することになる。そこで、新生児ラット（生後4日齢）及び若齢ラット（5～6週齢）に18種類の化学物質をそれぞれ18日間及び28日間連日強制経口投与して、全毒性項目を試験・解析し、推定無毒性量（pNOAEL）を求めた。平均集団（若齢ラット）と高感受性集団（新生児ラット）の予想無毒性量を比較したところ、5倍以内に94%が含まれており、不確実係数10でヒトでの個体差のばらつきを十分カバーできるとした。無毒性量でヒトの種内相違が10倍以内であることを補強する数少ない研究結果としている。2013年 Nyuma 等（5）は、「浸透性殺虫剤の生物多様性と生態系に対する影響の世界的評価：WIA」でネオニコチノイド系農薬の1つであるイミダクロプリドのヨコエビに対する急性・慢性毒性について検討結果を発表した。**毒性試験の標準種オオミジンコが、ネオニコチノイドの影響を受けにくく、他の数種の無脊椎動物への影響濃度を数桁上回っており、多くの種を保護するための感受性試験に使えないとしている**。2017年永井（6）は、「種の感受性分布を用いた農薬の生態リスク評価に関する研究」を発表した。近年より選択性の高い農薬が開発され、ごく特定の生物種にしか効果のない農薬が使用されるようになってきた。この場合、従来の代表的な指標性生物（緑藻、オオミジンコ、メダカまたはコイ）に対する試験では毒性が現れない為、生態系の中で影響を受けやすい生物種への影響を把握できないことが懸念される。欧米では、毒性評価や環境中濃度の予測の課題に対応する為、統計学を用いた定量的かつ信頼性の高い高度評価手法として“**種の感受性分布（SSD; Species Sensitivity Distribution**”が、リスク管理施策に活用されている。生物多様性の影響の評価に有用であり、影響を定量化でき、従来の室内毒性試験の有効活用が可能などの利点がある。68種の農薬をSSD解析したところ、50種類は現行の水産登録保留基準と同程度と判断された。一方、18種類は、現行の基準ではリスクが過小評価されているとした。**特にネオニコチノイド系殺虫剤は、水産登録保留基準との差が511～1万6200倍と大きく、節足動物という分類群の中においても1万倍以上もの種間の感受性の差がある**。このようなことは現行制度に問題があることを指摘した。

【安全神話の綻び】

Lehman の原著では、ヒトの個体内変動因子として、健康なヒトと疾患を有するヒトの感受性の差を10倍と想定した。残念ながら科学的根拠はない。現在に至っても高感受性集団と考えられる胎児、新生児、乳幼児、妊婦、高齢者、化学物質過敏者等、感受性に多様性のあるヒトの個体内差10倍以内を補強する十分な科学的エビデンスは得られていない。ネオニコチノイド系農薬に対する感受性差は、動物種によっては約1万倍もあり、標準試験生物として使用されているオオミジンコはネオニコチノイド系農薬の毒性影響を検討するには適切でない。“種間格差10倍”は補強できるどころか見直すべき科学的根拠が揃ってきている。このように、科学的エビデンスが得られないまま、67年経過したAI、EBM時代の現在でも、「個体差10については、幼少児、妊婦、高齢者、複合影響等を考慮した指数となっています。」というように“安全係数”が定説化・神話化され使用されている。**毒物研究者も製造メーカーそして規制・認可当局も“安全係数”の不十分さを知りながら、科学的エビデンスで強化する事を怠ってきた。**

“安全係数”から導き出される化学農薬のヒトへのリスク評価の根本を担う ADI は、もはや安全・安心共に十分ではない。このような安全係数の限界や動物を使った毒性試験などの反省点から、欧米を中心に農薬等化学物質の新しいリスク評価法が提唱されている。

【次世代の化学物質の新しいリスク評価】

2021年 Kasteel 等（7）は、次世代型化学物質評価として、リスク判断においてより精度の高い in vitro の実験や in silico 解析を用いたアプローチを提唱している。化学物質リスク評価（有害事象同定、有害特性、暴露評価、リスク特性等）は、習慣的に動物実験に頼ってきた。しかし、動物実験は倫理的問題のみならず費用がかさみ時間がかかる、種間の化学物質の毒性を理解するために重要である毒性作用機序について限られた情報しか提供しない等問題点が多い。**重要なことは、動物実験は必ずしもいつでもヒトに起こる状況を予測できるとは限らない。**その為、種間及び種内の相違を説明する為の“不確実係数：安全係数”を用いてきた。動物実験結果からもたらされた容量反応関係は、習慣的な“100-fold margin safety”の安全係数としての適用により導き出されたヒトでの安全量を出発点としている。種間の感受性の違いが10倍であり、さらに種内の感受性の違い10倍、あわせて100倍の感受性の相違があるとして用いられてきた。しかしながら、**安全係数（不確実係数）は、60年前以上前から使用されてきたものであり、科学的根拠に乏しい。**既存の動物実験から計画的に導かれた仮説や、in vitro（細胞培養等の生体材料を使用）や in silico 解析（既存のデータを利用して化学構造や各種物理化学的特性からコンピューターを用いて有害性を予測計算する）等、次世代型リスク評価法が始まっている。これらの方法は、有害性帰結経路(AOP: adverse outcome pathway)や生理学的動態評価などの統合的リスクアプローチ(IATA: Integrated Approach to Testing and Assessment)による毒性機序評価を土台として作られている。又、動物実験での3R原則（Reduction 使用動物数の削減、Refinement 動物の苦痛軽減、Replacement 動物を利用しない代替法の利用）にも準拠している。この方法は、不確実性が減少し精密度が増すことにより、ヒトの健康に対する化学物質のリスクの度合いを決定し、改善していくことの助けとなる次世代型リスク評価から構成される。更に、動物を用いない代替法である。最後に、下表にネオニコチノイド系農薬の開発・製造メーカーを示す。

農薬名	商品名	開発・製造メーカー
クロチアニジン	ダントツ	武田薬品工業(1988)
ジノテフラン	スタークル	三井化学アグロ
アセタミプリド	モスピラン	日本曹達
イミダクロプリド	アドマイヤー	日本特殊農薬(現バイエルクロップサイエンス)
チアクロプリド	バリアード	日本特殊農薬(現バイエルクロップサイエンス)
チアメトキサム	アクタラ	ノバルティス(スイス)
ニテンピラム	ベストガード	武田薬品工業

ネオニコチノイド系農薬の大多数が日本で開発された。これが欧米で禁止や使用制限されているのに日本で、規制が緩いまま使用が増加している理由かもしれない。

ネオニコチノイド系農薬は使用量が急激に増加しており、河川湖沼や地下水、土壌いたるところで検出され、自然界への広範な暴露が指摘されている。胎児の脳神経発達への影響から小児の自閉症スペクトラム障害等、発達障害への関与が疑われている。しかし、水道水質基準水質管理目標設定項目すら入っていない。驚くべきことに、毎日飲んでいる水道水としての安全性の指標となる基準がない。「安全」の土台となる1日摂取許容量 ADI は、いまだに67年前の科学的根拠に乏しい安全係数を基に決定されている。国は安全をイメージさせる“安全係数”を多用する。一方、研究者の多くは「不確実係数」を用いることが多い。「安全」＝「安心」ではないとよく言われる。「安全」は科学的評価により客観的に決定される。これに加えて行政、事業者等の誠実な姿勢と真剣な取り組み、消費者への十分な情報提供すなわち「信頼」により、消費者の主観的判断である「安心」が醸成される。

宮古島市では、微量ながら3種類の化学農薬が検出される水道水を老若男女毎日飲んでいる。これまで述べたように「安全係数」の科学的根拠は、不十分である。ヒトでの健康に対する安全基準である一日摂取許容量 (ADI) も、十分な科学的根拠による強化がなく経験的に使用されている「不確実係数」を基に決定されている。即ち、「安全」の定義とは程遠いのである。ネオニコチノイド系農薬の水道水水質モニタリングも行っていない行政への信頼は地に落ちており「安心」とも程遠い。

多くは期待できないが、「安全の確保」は今後の国の取り組み次第である。宮古島市は、十分確保できていない「安全」を認識し、予防原則に基づき地下水・水道水のネオニコチノイド系農薬水質モニタリングを開始し市民に公表すべきである。その結果を踏まえて、今後の対策を行政・市民を中心とした協働関係の下、オール宮古で取り組むことが市民の信頼を得る「安心」の第一歩である。

2022年4月18日 宮古島地下水研究会

【参考資料】

【安全係数設定をめぐる研究者と農薬専門調査会の論争】

アセタミプリドの食品影響評価に関する審議会（平成20年）

研究者のパブコメ	審議会回答
安全係数の設定に当たって、成人と子供や老人、妊婦の間の感受性の差の検討がなされるべきである。ニコチン受容体はアセチルコリン、カテコラミン、セロトニン、GABA、興奮性アミノ酸などの多くの神経伝達物質の放出に関与し、中枢神経系に多彩な影響を及ぼすものである（参考文献1）、ニコチン作動受容体作動薬は、子供の発達障害や老人の痴呆を生じさせる可能性がある。この点に関する評価がなされていない。従って、安全係数は種差、個人差に加え年齢差を考慮して1000が妥当と考える。	安全係数は、種差を考慮して10、個体差を考慮して10としており、合わせて100と設定しております。個体差10については、幼少児、妊婦、高齢者等を考慮した指数となっています。
2. 有機リン系殺虫剤とネオニコチノイド系殺虫剤の同時暴露により、急性毒性がどのように変化するか検証する必要がある。	FAO/WHO では、100 倍の安全係数には、複数の化合物の暴露を受けた場合に起こりうる相乗効果も考慮されている。

【参考文献】

1. 100-Fold Margin of Safety: Lehman ; ASSOCIATION of FOOD & DRUG OFFICIALS OF THE UNITED STATE vol.18 1954)
2. 食物中の残留農薬における毒性評価の原則;
環境保健クライテリア 104 巻 厚生省生活衛生局食品化学課監修
3. 化学物質のリスク問題に対する STS 研究の必要性と可能性; 中島貴子 東京大学
湘南レクチャー「社会の中の科学」における講義 (1999 年)
4. 毒性データの不確実性とヒトへの外挿法に関する研究; 長谷川隆一 国立医薬品食品衛生研究所
5. 化学物質のリスク問題に対する STS 研究の必要性と可能性; 中島貴子 東京大学
湘南レクチャー「社会の中の科学」における講義 (1999 年)
6. 浸透性殺虫剤の生物多様性と生態系に対する影響の世界的評価 (WIA)
Environmental Science and Pollution Research vol.22 issue 1 ,2015
6. 種の感受性分布を用いた農薬の生態リスク評価に関する研究:
永井孝志 日本農学学会誌 42(29) 291-299 (2017)
7. Next Generation Risk Assessment of Chemicals ; In vitro and in silico approach to work toward enough precision to make a decision Kasteel University Utrecht 2021