

グリホサート
C₃H₈NO₅P
[CAS No. 1071-83-6]
許容濃度1.5 mg/m³
発がん物質分類 第2群 B
生殖毒性分類 第3群

別名 glyphosate (ISO), *N*-(phosphonomethyl) glycine (IUPAC)

1. 用途

グリホサートは非選択性ホルモン型のアミノ酸系除草剤である。一年生および多年生雑草をはじめ、すべての雑草に効果があり、日本では1980年9月にイソプロピルアミン塩 (IPA) が農薬登録されたのをはじめとして、ナトリウム塩、アンモニウム塩、カリウム塩が登録されている¹⁾。混合剤としては、界面活性剤やフェノキシ系除草剤である MCPA-IPA や MDBA-IPA を含んだ商品が市販されている²⁾。

2. 物理化学的性質

外観・臭気：白色結晶性粉末，無臭³⁾

融点：184.5℃ (187℃で分解)⁴⁾

沸点：測定不能¹⁾

常温常圧における飽和蒸気圧：1.31×10⁻⁵ Pa (25℃)⁵⁾

解離定数：pKa₁=2.72, pKa₂=5.63, pKa₃=10.2 (25℃)¹⁾

オクタノール／水分配係数：<-3.2 at 25℃⁵⁾

3. 吸収, 代謝, 排泄

グリホサートのホスホメチル基のメチレン位の炭素を¹⁴Cで標識した物質 (¹⁴Cグリホサート) を Sprague-Dawley (SD) 系ラットに 10 mg/kg 体重で単回経口投与した場合、35から40%は消化管から体内に吸収され、投与7日目までに投与量の99%程度が排泄された⁶⁾。単回経口投与群と静脈内投与群で得られた尿中排泄率から算出された経口投与後の吸収率は、30.2から36.2%であった⁷⁾。アカゲザルを用いたグリホサートの経皮吸収実験 (25 μg/cm²群および270 μg/cm²群) で、0.8±0.6%および2.2±0.8%の吸収率を示した⁸⁾。SD系ラットにグリホサートを単回経口投与 (100 mg/kg 体重) した実験より、血中グリホサート半減期は33時間程度と推察された⁹⁾。Wistar系ラットにおける14日間のグリホサート混餌投与実験 (100 ppm) で、臓器中グリホサート濃度は腎臓、脾臓、脂肪、肝臓の順に高い値を示した¹⁰⁾。SD系ラットに¹⁴Cグリホサート 10 mg/kg 体重および 600 mg/kg 体重を経口投与した実験において、総投与放射能に対する排泄量の比 (%TAR) を測定した時、投与後48時間以内に尿中からグリホサートが18.3から27.4% TAR、代謝物アミ

ノメチルホスホン酸が0.1~0.3% TAR 排泄された。糞中にはグリホサートが64.7から77.7% TAR、代謝物アミノメチルホスホン酸が0.3から1.4% TAR が認められた。呼気中排泄率は1%未満だった。胆汁中排泄試験から、糞中排泄には腸肝循環が関与しているものと考えられた。

グリホサート IPA 溶液を服毒した男性の血中グリホサート濃度は、18:00 (服用後およそ1時間) に 1,300 μg/l、翌朝 8:00には 350 μg/l 程度であった。グリホサートカリウム塩原液を服毒して2時間後に医療機関へ搬送された別の症例では、血中グリホサート濃度は深夜 0:00に 1,000 μg/l、翌朝 8:00に 900 μg/l であった。前者の血中濃度の半減期は7.4時間、後者では53時間と算出されるが、輸液等の処置が影響している可能性がある¹¹⁾。

4. ヒトにおける職業的曝露

職業的なグリホサート曝露形態は、製造工程での曝露および農業や園芸における散布に関わる曝露 (保存、秤量、調薬、散布等) が考えられる。

カリフォルニア州とミネソタ州の農業従事者48人 (平均年齢45歳) を対象に尿中グリホサートをモニタリングした結果¹²⁾、散布後1日目の蓄尿中グリホサート濃度幾何平均値は 3 μg/l、最大値は 233 μg/l を示した。この報告では過去のサルを用いた曝露実験データ⁸⁾を参考に、作業者の最大グリホサート曝露量は 4 μg/kg 体重と見積もっている。

1986年夏にカナダにおいて森林作業員の呼吸域グリホサート濃度を個人サンプラーにてモニタリングした。その結果、午前および午後の気中グリホサート濃度は、0.63から 5.15 μg/m³ および 2.25から 6.49 μg/m³ であった。診察の結果、臨床上の異常を認めた対象者はいなかった¹³⁾。

フィンランドの森林作業員5名を対象に、グリホサート散布ノズル付きの草刈り機による作業呼吸域グリホサート濃度を調査した¹⁴⁾。グリホサート濃度は<1.25から 15.7 μg/m³ を示した。作業前後で臨床上の異常および臨床検査値に変化は見られなかった。

14名のグリホサート散布者、草刈り担当者、監視者を対象として、作業中の経皮的なグリホサート曝露量を調査した¹⁵⁾。パッチおよび手洗い液中のグリホサート回収量から、作業衣透過率を23%、経皮吸収率を1.8%として¹⁶⁾、散布者3名の曝露量 (吸収量) は52から 875 μg であり、7.2±8.6 μg/kg 体重/時間と算出されている。

1998年にイギリス北西部にて散布作業車散布によるグリホサート気中濃度の調査が実施された¹⁷⁾。グリホサート IPA (360 g/l) を水で希釈して散布薬剤を調整した。散布車の速度は 7 km/時間以下で、散布時間は30分程度 (25分から45分) であった。グラスファイバーフィルター

と tenax 捕集管を 6 名のオペレーターの呼吸域に設置して 0.5 l/min の流速で空気を収集, グリホサート量を分析した. 気中噴霧液濃度は最大 36.5 mg/m³ で, グリホサート濃度に換算すると 1.3 mg/m³ あった. オペレーターの健康状態に関する記述はない.

2009年にマレーシアのプトラ大学内で実験的にグリホサート散布による気中濃度調査が実施された¹⁸⁾. グリホサート41%液を1ヘクタールあたり2l散布した. 散布作業者の襟元に吸着フィルター (PUFカートリッジと石英フィルター) をセットし, 25分の散布作業を行った. その結果, 石英フィルターのみからグリホサートが検出され, 作業環境中グリホサート濃度は 43 µg/m³ と算出された. また, 著者は PUF カートリッジからはグリホサートが検出されなかったことから, 大気中でのグリホサートの揮散はなく, むしろ粒子状物質として運ばれていると考察している.

5. ヒトに対する影響

5.1 中毒

経口摂取による中毒時には消化器症状として嘔吐, 咽頭痛, 腹痛, 下痢, 消化管出血, 麻痺性イレウスが, 神経症状として低血圧や低酸素血症による意識障害が, 循環器症状として循環血流量減少性ショックや心抑制作用による低血圧, 不整脈およびカリウム塩製剤では高カリウム血症による心電図異常が, 呼吸器症状として肺水腫, 誤嚥性肺炎, 呼吸不全がみられる. その他, 乏尿, 無尿, 代謝性アシドーシスもみとめられる¹⁹⁾.

5.2 皮膚症状

Maibach ら²⁰⁾は総計346名の男女 (18-80歳) を対象に, グリホサート IPA (41%液を精製水で10倍希釈したもの) の皮膚毒性を, 多用途洗剤, ベビーシャンプー, 液体食器洗剤を対照物質として調査した. 無反応を 0, 境界域を +/-, 紅斑を 1, 紅斑+硬結を 2, 紅斑+硬結+小水疱を 3, 紅斑+硬結+水疱を 4 として炎症反応をスコア化した. 21日間 irritancy assay は23名, 改良型ドレイズ感作性試験は204名に, 光毒性試験は15名に実施された. また, 改良型ドレイズ光感作性試験を24名に実施した. 21日間 irritancy assay のスコア平均は, グリホサート1.4, 多用途洗剤12.7, ベビーシャンプー3.1, 液体食器洗剤13.8であり, グリホサートのスコアは多用途洗剤と液体食器洗剤に比べて統計的に有意に低かった. 他の試験結果も含めて, 本調査では健常ボランティアにおけるグリホサート溶液に皮膚刺激性は認められていない.

1988年から1997年までに122例の農薬皮膚炎臨床例を経験した病院からの報告²¹⁾によれば, グリホサート剤を原因とする例は3例 (化学熱傷型1例と急性皮膚炎2例) であった.

左足と左胸に皮膚腐食を患った43歳男性が救急部に搬

送された²²⁾. その二日前にグリホサート IPA およびポリオキシエチレンアルキルアミンを水で希釈後, 混和の際中にその液体が噴出し男性の左手等に付着した. 翌日には付着した箇所は腫れ上がり, 二日後には小水疱や水疱, 浸出液も見られた. 汚染した手で顔を触ったため, 眼窩周囲浮腫や頭皮の発赤がみられた. 2か月後には指の痙攣がはっきり確認できるようになった.

5.3 生殖毒性

アメリカのインディアナポリスで実施された妊婦 (n=71, 平均年齢29歳) を対象とした前向きコホート研究がある. 尿中グリホサート濃度 (妊娠11から38週) を曝露指標とし, 出生時体重や頭囲など成長指標との関連はなかったが, 妊娠期間の短縮と関連があった ($r = -0.28$, $p = 0.02$, スピアマン順位相関)²³⁾.

5.4 発がん性

14の症例対照研究のうち4つの研究²⁴⁻²⁷⁾において, 質問票やインタビューから得られた過去のグリホサート使用状況と非ホジキンリンパ腫 (NHL) との間で統計的に有意な関連が観察された.

農業従事者を対象とした米国の大規模コホート研究 (Agricultural Health Study, AHS) による報告では, 肺がん, メラノーマ, 多発性骨髄腫および NHL²⁸⁾, 小児がん²⁹⁾, 乳がん³⁰⁾, 大腸がん, 小腸がん, 直腸がん³¹⁾, 膵臓がん³²⁾, 前立腺がん³³⁾, 膀胱がん³⁴⁾と質問票によるグリホサート使用実態との有意な関連は観察されなかった. 2018年に Andreotti ら³⁵⁾は AHS における2012年 (ノースカロライナ州) および2013年 (アイオワ州) までの調査結果を報告した. 対象者54,251名のうち44,932名でグリホサート使用履歴があった. 調査期間中に7,290名が何らかのがんに罹患し, そのうち5,779名でグリホサート使用履歴があった. グリホサート使用日数で対象者を3から5分位に群分けし, 年齢や他の農薬使用履歴を調整因子としてポアソン回帰分析にて解析した結果, グリホサートと固形腫瘍あるいは NHL との関連は観察されなかった. 一方で, 急性骨髄性白血病に着目した場合, その診断から過去20年間にグリホサート使用期間が最も多い群 (1,820日以上) において, グリホサート未使用群と比べて率比が統計的に有意に高い結果 (rate ratio = 2.04, 95%CI: 1.05-3.97) であった.

Leon ら (2019)³⁶⁾は農業従事者の農薬とがんのリスクに関する3つのコホート調査 (AHS³⁷⁾, AGRICAN³⁸⁾, CNAP³⁹⁾, 総対象者316,270人) についてメタ解析を実施した. グリホサートの曝露評価方法は, AHS は質問票への回答であるが, AGRICAN および CNAP は作物や地理情報からグリホサート曝露を外挿する crop-exposure matrices (CEM) 法を採用している. グリホサート曝露と NHL との間に統計的な関連は見られなかったが, NHL の一種であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫との間に有意

な関連が検出された (meta-HR = 1.36, 95% CI: 1.00–1.85, $I^2 = 0\%$). Zhang ら (2019)⁴⁰⁾は AHS³⁵⁾および5つの症例対照研究^{24-27, 41)}のメタ解析結果を発表しており, グリホサート高曝露群と NHL に有意な関連が検出された (meta-HR = 1.41, 95% CI: 1.13–1.75, $I^2 = 39.4\%$).

北エクアドルにてグリホサートの飛行散布によるヒト DNA 損傷に関する調査が実施された⁴²⁾. DNA migration の中央値は曝露群で 30 μm , 対照群で 25 μm であり, 統計的に有意な差が検出された. コロンビアの5つの地域 (コントロールは2地域) で染色体損傷を観察した研究報告がある⁴³⁾. 3 散布地域において飛行散布直後あるいは4か月後のどちらかの調査で, 小核を有する二核細胞の数が有意に増加していた.

グリホサート使用履歴と NHL との関連に関する疫学研究について, 14の症例対照研究のうち4つで統計的に有意な関連が観察されたものの, 質の高いコホート研究である AHS³⁵⁾では, 有意な関連は観察されなかった. 一方, AHS と5つの症例対照研究を含むメタ解析⁴⁰⁾では, 有意な関連が観察されたものの, AHS と2つのコホート研究を含むメタ解析³⁶⁾ではグリホサート使用履歴と NHL で有意な関連は観察されず, 関連の一致性が見られなかったことから, グリホサートの発がん性に関する疫学的証拠は限定的である.

6. 実験動物における毒性

6.1 急性毒性

吸入曝露による半数致死濃度 (LC50) は, 雌雄ラット 4.43 mg/l 以上 (4 時間)⁴⁴⁾であった. 経口投与による半致死量 (以下, LD50) は, グリホサートで雌雄ラット 5,000 mg/kg 以上⁴⁵⁾, 雌雄マウス 5,000 mg/kg 以上⁴⁵⁾および 10,000 mg/kg 以上⁴⁶⁾であった. 経皮投与による LD50 は, グリホサートで雌雄ラット 5,000 mg/kg 以上⁴⁵⁾, 雌雄ウサギ 5,000 mg/kg 以上であった⁴⁷⁾. 皮下投与による LD50 は, グリホサートで雌雄ラット 7,500 mg/kg 以上, 雄マウス 6,250 mg/kg, 雌マウス 7,810 mg/kg⁷⁾であった.

6.2 亜慢性毒性

吸入曝露による実験の報告はない. 経口曝露による90日間亜慢性毒性試験結果は以下の通りである.

ICR 系マウス (一群雌雄各12匹) を用いた混餌投与による試験が実施された⁴⁵⁾. 4 群の平均グリホサート原体摂取量は雄で 0, 600, 1,221 および 6,295 mg/kg 体重/日, 雌で 0, 765, 1,486 および 7,435 mg/kg 体重/日であった. 1,221 mg/kg 体重/日群 (雌雄) で盲腸重量増加傾向の所見が見られ, 無毒性量は600 (雄) および765 (雌) mg/kg 体重/日と記述されている.

ビーグル犬 (一群雌雄各4匹) を用いた混餌投与による試験が実施された⁴⁵⁾. 4 群の平均グリホサート原体摂取量 (雄) は 0, 40, 198 および 1,020 mg/kg 体重/日

であるが, いずれの群でも毒性所見は認められなかった.

6.3 慢性毒性

ビーグル犬 (開始時5か月齢, 1 群雌雄各4匹) にグリホサート IPA を, 0, 1, 600, 8,000 および 50,000 ppm の濃度で12か月間混餌投与した⁴⁵⁾. 50,000 ppm 投与群の雌雄で軟便および体重増加抑制傾向が, 雌で軽度の貧血および血液生化学的検査で塩素の上昇, アルブミンおよび無機リンの低下が認められ, 無毒性量は雌雄とも 8,000 ppm (雄 182 mg/kg 体重/日, 雌 184 mg/kg 体重/日) であると記述されている⁴⁵⁾.

SD 系ラット (開始時雄6週齢, 雌5週齢, 1 群雌雄各50匹) にグリホサート IPA を, 0, 3,000, 10,000 および 30,000 ppm の濃度で24か月間混餌投与した⁴⁵⁾. 10,000 ppm 投与群では雄で試験初期に食餌効率の低下を伴う体重増加抑制, 雌で皮膚肥厚部 (毛嚢角化亢進あるいは毛嚢炎/毛嚢膿瘍) の増加が, 10,000 ppm 以上の投与群の雌雄で盲腸重量の増加, 30,000 ppm 投与群の雌雄で食餌効率の低下を伴う体重増加抑制, 軟便, 盲腸膨満, 皮膚肥厚部 (毛嚢角化亢進あるいは毛嚢炎/毛嚢膿瘍) の増加が認められた. 無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄 104.0 mg/kg 体重/日, 雌 114.7 mg/kg 体重/日) であると記述されている.

ICR 系 (Crj:CD-1) マウス (開始時5週齢, 1 群雌雄各50匹) にグリホサート IPA を 0, 1,600, 8,000 および 40,000 ppm の濃度で混餌し, 18か月にわたって随時摂食させた⁷⁾. 40,000 ppm 投与群の雄で盲腸絶対および比重量の増加等が認められ, 8,000 ppm 投与群の雄で食餌効率の低下を伴った体重増加抑制が認められた. 無毒性量は雄では 8,000 ppm (838 mg/kg 体重/日), 雌では 1,600 ppm (153 mg/kg 体重/日) であると記述されている.

SD 系ラット (1 群雌雄各群35匹) にグリホサートを混餌し, 0, 10, 100, 300, 1,000 mg/kg 体重/日の用量で104週間にわたって摂食させた実験⁴⁸⁾では, 104週目の病理学的検査において耳下腺および顎下腺の細胞変化 (肥大や腺房細胞の好塩基性変化) が確認されたが, 舌下腺にそれらの変化は認められなかった. 耳下腺の変化の程度は slight, mild, moderate, severe, very severe のうちの mild 以上の割合は雄で 3/50 (6%), 5/46 (11%), 13/49 (27%), 38/50 (76%), 32/49 (65%), 雌で 1/50 (2%), 6/50 (12%), 10/50 (20%), 19/50 (38%), 33/48 (69%) となり, 100, 300 および 1,000 mg/kg 体重/日群で統計的に有意に高値を示した. 顎下腺では雄で 0/50 (0%), 0/46 (0%), 12/49 (24%), 28/50 (56%), 22/49 (45%), 雌で 9/50 (18%), 8/50 (16%), 9/50 (18%), 17/50 (34%), 20/48 (42%) となり, 雄において 100, 300 および 1,000 mg/kg 体重/日群で統計的に有意に高値を示した. 耳下腺への影響は SD ラットを用いた1年間反復経口投与毒性試験⁴⁹⁾, CD ラッ

トを用いた 2 世代生殖毒性試験における F0 および F1 世代の高濃度グリホサート曝露群においても確認されている⁵⁰。作用機序として、グリホサートによる交感神経β受容体活性⁵¹あるいは有機酸であるグリホサートによる慢性的な刺激¹⁰の関与が指摘されている。

6.4 皮膚感作性

グリホサート IPA (41%) および水、界面活性剤 (59%) の溶液 (グリホサート IPA41% 液剤) を感作および惹起濃度として、Hartley 系モルモット (6 週齢, 被験モルモット雌20匹と陽性対照モルモット雌10匹) を用いた皮膚感作性試験を行った⁴⁵。感作には 0.4 ml を滴下したガーゼ (約 2×2 cm) を 6 時間閉塞貼付, 7 日毎に計 3 回繰り返した。第 1 回感作経皮貼付後 28 日に 0.4 ml 滴下ガーゼを別部位に閉塞貼付し (惹起), 28 時間経過観察した結果として, 肉眼的に紅斑や浮腫等の感作変化が観察された個体はなく, 皮膚感作性は認められなかった。

6.5 皮膚および眼刺激性

グリホサート IPA41% 液剤を用いた New Zealand White (NZW) 種雌ウサギ (6 匹) を用いた皮膚刺激性試験が実施された⁴⁵。検体 0.5 ml を剪毛・剃毛した背部皮膚に 4 時間閉塞貼付 (2.5×2.5 cm) し, 曝露部位を脱イオン水で洗い流し, 最大 72 時間後まで刺激性変化を観察した。農水省ガイドラインおよびドレイズ法に従って採点したが, 観察期間中刺激性変化は認められなかった。

グリホサート IPA41% 液剤による 11 週齢 NZW 種雌ウサギを用いた眼刺激性試験 (ドレイズ法) が実施された⁴⁵。検体 0.1 mL を左目に適用し, 投与 30 秒後あるいは 2 分後に洗眼する群 (6 匹) と非洗眼群の 3 群 (6 匹) で評価した。ウサギの眼に対して中等度の刺激性, すなわち発赤, 浮腫および分泌物が認められ, 30 秒後の洗眼のみ若干刺激性変化が軽減した。この変化は投与後 7 日までに消失した。また, 50 倍希釈液では刺激性は認められなかった。以上の結果から, グリホサート IPA41% 液剤はウサギの眼粘膜に対して, 中等度の刺激性があるものと判断される⁴⁵。

6.6 生殖毒性

Ren ら⁵²は妊娠 ICR マウスを対照群, 0.5% グリホサート水溶液投与群, グリホサート含有製品の 0.5% 水溶液投与群に分け (各群 n = 5), 妊娠 0–18 日に飲水投与し, 妊娠 18 日に剖検した。グリホサート投与群及び市販品投与群のマウスでは, 妊娠中の体重増加抑制と卵巣重量の減少がみられた。また, 卵巣の病理組織学的検査 (n = 4–5) では, 対照群, グリホサート群および市販商品群それぞれで成熟卵胞数 (mean ± SD) は 10.67 ± 0.88, 2.33 ± 0.33, 6.00 ± 1.53 個, 閉鎖卵胞数は 1.67 ± 0.88, 14.00 ± 1.00, 6.33 ± 1.20 個であった。同時に, FSHR (follicle stimulating hormone receptor, 卵胞刺激ホルモン受容体) の mRNA 発現低下も投与群で観察された。

Pham ら⁵³は妊娠 Swiss マウスにグリホサートを 0.5, 5 および 50 mg/kg 体重/日の用量 (平均摂水量 5 ml/日, 平均体重 30 g を基準として調製) で胎生 10.5 日から離乳 (生後 20 日) まで飲水投与し, 出生した雄児動物を生後 5, 20, 35 日および 8 か月齢で剖検した。生後 20 日の雄児の精巣に形態異常がみられ, 生後 35 日の雄児では血清テストステロン値の有意な低下が認められた。これらの影響は 0.5 mg/kg 体重/日でも認められているが, 用量依存性は明確ではない。8 か月齢の雄動物では, 精子数, 精巣重量等に用量依存的な影響はなかった。

Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPPR) 2004 の報告¹⁰から, 以下の 3 試験を評価した。

妊娠 CD ラット (n = 25) にグリホサート水溶液を 0, 300, 1,000, 3,500 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6–15 日に経口投与し, 妊娠 20 日に剖検した。3,500 mg/kg 群では母動物 2 匹が死亡し, 流産, 軟便, 異常呼吸音が観察された。また, 1,000 および 3,500 mg/kg 群では体重増加の抑制が認められた。胎児では, 肋骨の湾曲等の骨格変異が観察された胎児の発生率がそれぞれ 11.7%, 22.6%, 28.4%, 35.7% (背景データ 21.9–27.2%) となり, 1,000 および 3,500 群では統計的に有意に増加した。

妊娠 NZW ウサギ (n = 16–20) に, グリホサート水溶液を 0, 50, 150 および 450 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 7–19 日に経口投与し, 妊娠 29 日に剖検した。450 mg/kg 群では母動物 1 匹が流産後に死亡した。150 および 450 mg/kg 群では, 軟便や液状便が投与用量に対応して増加し, 摂餌量の減少と体重増加の抑制がみられた。また, 0, 50, 150 および 450 mg/kg 群の着床後胚損失率はそれぞれ 5.7, 19.5, 15.3, 21.0% (背景データ 6.5–17.5%) となり, 全投与群で統計的に有意に増加した。後期胎児死亡率は 0.2, 0.9, 0.5, 1.3% (背景データ 0.1–1.3%) であり, 450 mg/kg 群で統計的に有意に増加した。胎児の奇形発生は 150 および 450 mg/kg 群でわずかな増加を示したが, 背景データの範囲内であった。

妊娠 NZW ウサギ (n = 20) にグリホサート水溶液を 0, 100, 175 および 300 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 7–19 日に経口投与し, 妊娠 29 日に剖検した。母動物の死亡が 0, 100, 175 および 300 mg/kg 群それぞれ 1, 2, 2 および 2 匹であった。175 および 300 mg/kg 群では下痢, 糞便排泄の減少が投与用量に対応して増加し, 摂餌量の減少と体重増加の抑制がみられた。胎児観察では, 300 mg/kg 群で体重減少と骨化の遅延が統計的に有意に観察された。

以上のように, 動物を用いた生殖発生毒性試験においてグリホサート投与後の着床後胚損失率の低下および骨格変異を有する胎児の発生率増加, さらに, 出生後の生殖臓器の障害や性ホルモン値の低下等が観察されている。これら児動物への影響は, 母動物の下痢や体重増加抑制等による二次的な影響の可能性は否定できないものの,

母動物への影響は児動物への影響をすべて説明できるものでもない。

6.7 発がん性

ラットを用いた混餌投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験に関する報告は下記の通りである。SD系ラット（開始時雄6週齢、雌5週齢、1群雌雄各50匹）にグリホサートIPAを0, 3,000, 10,000および30,000 ppmの濃度で混餌し、24か月にわたって随時摂食させた^{7,45)}。グリホサート投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

SD系ラット（開始時週齢は未記載）、1群雄雌各60匹にグリホサートを0, 2,000, 8,000および20,000 ppmの濃度で混餌し、24か月にわたって随時摂食させた⁵⁴⁾。睪腺腫瘍（腺腫）の発生率は、雄で1/43（2%）、8/45（18%）、5/49（10%）、7/48（15%）であったが、統計的に投与量との関連はなく、その他にもグリホサート投与に関連した腫瘍は観察されていない。

Wistar系ラット（開始時週齢は未記載、1群雄雌各52匹）にグリホサートを0, 2,000, 6,000および20,000 ppmの濃度で混餌し、24か月にわたって随時摂食させた⁵⁵⁾。摂取量は0, 121, 361, 1,214 mg/kg 体重/日（雄）と見積もられている。雄の肝腺腫発生率は、雄で0/52（0%）、2/52（4%）、0/52（0%）および5/52（10%）であり、投与量と発生率の間に傾向検定で統計的な有意性が確認されたが、腫瘍の悪性化、前腫瘍性病変の発生増加は観察されていない。

その他に、Fischer系ラットに0, 500, 4,000および32,000 ppmの濃度で24か月混餌投与した試験、Wistar系ラットに0, 1,500, 5,000および15,000 ppmの濃度で24か月混餌投与した試験、SD系ラットに0, 10, 100, 300, 1,000 mg/kg/日の用量になるように飼料中の濃度を調整した24か月混餌投与試験、Wistar系ラットに0, 100, 1,000および10,000 ppmの濃度で24か月混餌投与した試験、SD系ラットに0, 3,000, 15,000および25,000 ppmの濃度で24か月混餌投与した試験が報告されているが、グリホサートの投与に関連したと考えられる腫瘍の発生増加は認められない⁵⁶⁻⁵⁹⁾。

マウスを用いた混餌投与による発がん性試験に関する報告は以下の通りである。ICR系（Cj:CD-1）マウス（開始時5週齢、1群雄雌各50匹）にグリホサートIPAを0, 1,600, 8,000および40,000 ppmの濃度で混餌し、18か月にわたって随時摂食させた⁷⁾。40,000 ppm投与分の雄で肛門のびらん/潰瘍の発生頻度の増加が認められたが、軟便の長期的な持続による二次的な影響の可能性はある。1,600 ppm投与群の雄で、全動物における肺の肺胞上皮過形成の発生頻度の増加が認められたが、高量投与群では増加していないため、偶発性の変動と判断したと記載されている。悪性リンパ腫、肺腫瘍および肝腫瘍の発生

頻度が本系統においては高かったが、検体投与に関連した発生率の上昇および発生の早期化を示すことはなかった。

マウスを用いた混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験に関する報告は以下の通りである。ICR系マウス（開始時週齢は未記載、1群雄雌各50匹）にグリホサートを0, 1,000, 5,000および30,000 ppmの濃度で混餌し、24か月間にわたって随時摂食させた^{60,61)}。摂取量は0, 161, 835, 4,945 mg/kg 体重/日（雄）と見積もられ、腎尿細管細胞腺腫あるいは腎尿細管細胞癌の発生は1/49（2%）、0/49（0%）、1/50（2%）、3/50（6%）であった（ $p=0.034$, Cochran-Armitage trend test）。

ICR系マウス（開始時週齢は未記載、1群雄雌各50匹）にグリホサートを混餌し、104週間にわたって随時摂食させた⁶²⁾。0, 100, 300, 1,000 mg/kg 体重/日群の雄で、0/47（0%）、0/46（0%）、0/50（0%）、4/45（9%）の頻度で血管肉腫（肝臓や脾臓等）が観察されたが（ $p<0.01$, Cochran-Armitage trend test）、雌では観察されなかった。

その他、ICR系マウスに0, 100, 1,000および8,000 ppmの濃度で22か月混餌投与した試験、ICR系マウスに0, 500, 5,000および50,000 ppmの濃度で18か月混餌投与した試験、ICR系マウスに0, 500, 1,500および5,000 ppmの濃度で18か月混餌投与した試験、Swiss Albino マウスに0, 100, 1,000および10,000 ppmの濃度で18か月混餌投与した試験が報告されているが、グリホサートの投与に関連したと考えられる腫瘍の発生増加は認められない⁶³⁻⁶⁶⁾。

6.8 変異原性・遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験、細菌を用いたDNA修復試験、チャイニーズハムスターのCHL細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験、ICR系マウスを用いた小核試験より、復帰変異、DNA損傷、染色体異常の誘発性は認められなかった⁴⁵⁾。2年間慢性毒性/発がん性併合試験にて発がんの可能性を示したマウス腎臓および造血器における変異原性・遺伝毒性に関しては、8から10週齢のICR系マウスにグリホサート含有製品およびグリホサートを腹腔内に300および900 mg/kg 体重でそれぞれ単回投与した。投与4時間後に、腎臓におけるDNA一本鎖切断レベル（アルカリ溶出試験）が有意に増加していた。グリホサート含有製品投与8時間後および24時間後に腎臓中の8-OHdGレベルは投与前に比べて有意に上昇していたが、グリホサートでは観察されなかった⁶⁷⁾。8から10週齢のICR系マウスにグリホサートIPAを腹腔内投与し（400, 500および600 mg/kg）、32 P-ポストラベル法による腎臓のDNA付加体検査を実施し、その結果は陰性であった⁶⁸⁾。骨髄細胞における小核形成を指標としてグリホサートの変異原性を調査した報告は4報あるが⁶⁸⁻⁷¹⁾、

結果は一致しない。

グリホサート含有製品による実験において、変異原性・遺伝毒性を有する可能性を示唆する結果がみられるが、グリホサート原体でのその証拠は不十分である。

7. 許容濃度の提案

職業性曝露が生じる際のグリホサートの形状は液体、ミスト状および粉体であり、経皮、経気道および経口曝露が想定される。

各動物試験で得られた NOAEL のうち最小値はラット 104 週慢性毒性（耳下腺および顎下腺の細胞肥大等の変化）であった。雌雄ともに NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断し、不確実係数は種差 10、吸収の違いで 3（吸収率：経口投与 30–36%、経気道投与 100%）の 30 とする。労働者体重 50 kg、8 時間曝露における呼吸量を 10 m³、体内吸収率 100% とした場合、労働者が 1 日 8 時間の作業でこの量を超えない曝露濃度（8hr-TWA）はおよそ 1.5 mg/m³ と算出され、これを許容濃度として提案する。

ヒトでは生殖毒性を示す証拠がなく、動物では限定的ではあるがいくつかの生殖毒性を示唆する結果が観察されたことから、生殖毒性第三群とする。

日本産業衛生学会では、これまでにグリホサートについて発がん性分類を提案していない。酸化ストレスを誘導するなど発がんメカニズムに関する知見はあるものの、グリホサート含有商品に含まれる他の成分による影響の可能性があると、動物を用いた発がん性実験結果ではがん発生の有無やその部位の一貫性に欠けること、OECD テストガイドライン上で大量曝露とされる投与量における試験結果が含まれることから、証拠が十分でない。疫学的証拠も限定的であることから、グリホサートの発がん性分類は第 2 群 B とする。

8. 他機関の評価・提案値

米国産業衛生専門家会議（ACGIH）では、グリホサートの曝露限界等を評価中としている。曝露量に関する基準としては欧州食品安全機関（EFSA）⁷²⁾ は許容作業曝露量（AOEL）を 0.1 mg/kg 体重/日、急性参照用量（ARfD）を 0.5 mg/kg 体重、一日許容摂取量（ADI）を 0.5 mg/kg 体重と設定している。JMPR⁷³⁾ は ADI を 0–1 mg/kg 体重/日とし、ARfD を設定の必要なしとしている。食品安全委員会⁷⁾ は ADI を 1 mg/kg 体重/日とし、ARfD を設定の必要なしとしている。

発がん性については、IARC では group 2A⁶⁰⁾、U.S.EPA では Group E (1991)⁷⁴⁾ とされている。IARC の発がん分類理由として、ヒトにおいては限られた証拠ではあるが、動物実験ではグリホサートの発がん性に十分な証拠（マウス実験における尿管腺腫、尿管がんおよび肝臓等の血管肉腫発症の関連を示唆）があるとしている。

9. 勧告の履歴

なし

文 献

- 1) 農業ハンドブック. 日本植物防疫協会; 2016.
- 2) 農業便覧 第10版. 農山漁村文化協会; 2004.
- 3) The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. 第13版. Merck Manuals; 2001.
- 4) Environmental Health Criteria 159. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc159.htm>. Accessed March 7, 2019.
- 5) Tomlin CDS. *The pesticide manual: a world compendium*. 12th ed. British Crop Protection Council; 2000.
- 6) Brewster DW, Warren J, Hopkins WE 2nd. Metabolism of glyphosate in Sprague-Dawley rats: tissue distribution, identification, and quantitation of glyphosate-derived materials following a single oral dose. *Fundam Appl Toxicol*. 1991;17:43–51.
- 7) 内閣府食品安全委員会. 農薬評価書. グリホサート④.
- 8) Wester RC, Melendres J, Sarason R, McMaster J, Maibach HI. Glyphosate skin binding, absorption, residual tissue distribution, and skin decontamination. *Fundam Appl Toxicol*. 1991;16:725–32.
- 9) Bernal J, Bernal JL, Martin MT, Nozal MJ, Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA. Development and validation of a liquid chromatography-fluorescence-mass spectrometry method to measure glyphosate and aminomethylphosphonic acid in rat plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life*. 2010;878:3290–6.
- 10) Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR). Pesticide residues in food—2004: toxicological evaluations. Report No. WHO/PCS/06. 1. Geneva: World Health Organization; pp. 95–169. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241665203_eng.pdf?ua=1. Accessed 7 Mar 2019.
- 11) 竹原延治, 椎野泰和, 宮地 隆, 宮地啓子, 山田祥子, 高橋治郎, 堀田敏弘, 井上貴博, 荻野隆光. 異なる経過をたどった腎障害を合併したグリホサート中毒の 2 症例. 川崎医学会誌. 2016;4:51–6.
- 12) Acquavella JF, Alexander BH, Mandel JS, Gustin C, Baker B, Chapman P, Bleeke M. Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the Farm Family Exposure Study. *Environ Health Perspect*. 2004;112:321–6.
- 13) Centre de Toxicologie du Québec. Etude de l'exposition professionnelle des travailleurs forestiers exposés au glyphosate. Quebec: Le Centre Hospitalier de l'Université Laval. 1988. <http://www.santecom.qc.ca/Bibliothequevirtuelle/santecom/35567000039898.pdf>. Accessed 10 Aug 2018.
- 14) Jauhainen A, Räsänen K, Sarantila R, Nuutinen J, Kangas J. Occupational exposure of forest workers to glyphosate during brush saw spraying work. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1991;52:61–4.
- 15) Lavy TL, Cowell JE, Steinmetz JR, Massey JH. Conifer seedling nursery worker exposure to glyphosate. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1992;22:6–13.

- 16) Dirks RC. Elimination and dermal penetration in monkeys. Roundup® formulation: Monsanto Final Report MA-81-349, MRID Number MA 00137139
- 17) Johnson PD, Rimmer DA, Garrod AN, Helps JE, Mawdsley C. Operator exposure when applying amenity herbicides by all-terrain vehicles and controlled droplet applicators. *Ann Occup Hyg.* 2005;49:25–32.
- 18) Morshed MM, Omar D, Mohamad RB, Wahed SBA. Determination of glyphosate through passive and active sampling methods in a treated field atmosphere. *African Journal of Agricultural Research.* 2011;6:4010–8,
- 19) 農薬中毒の症状と治療法 第16版. 農薬工業会; 2016.
- 20) Maibach HI. Irritation, sensitization, photoirritation and photosensitization assays with a glyphosate herbicide. *Contact Dermatitis.* 1986;15:152–6.
- 21) 内堀信之, 関 詩穂. 最近10年間の農薬皮膚炎臨床例の特徴. *日本農村医学会雑誌* 1999; 48:84–95.
- 22) Mariager TP, Madsen PV, Ebbehøj NE, Schmidt B, Juhl A. Severe adverse effects related to dermal exposure to a glyphosate-surfactant herbicide. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:111–3.
- 23) Parvez S, Gerona RR, Proctor C, Friesen M, Ashby JL, Reiter JL, Lui Z, Winchester PD. Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: a prospective Indiana birth cohort study. *Environmental Health* 2018;17:23.
- 24) De Roos AJ, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Holmes FF, Burmeister LF, Blair A. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med.* 2003;60:E11
- 25) McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: cross-Canada study of pesticides and health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:1155–63.
- 26) Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:1043–9.
- 27) Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Akerman M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *Int J Cancer.* 2008;123:1657–63.
- 28) De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC. Cancer Incidence among Glyphosate-Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environmental Health Perspectives.* 2005;113:49–54.
- 29) Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, Blair A, Knott C, Shore DL, Sandler DP. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environmental Health Perspectives.* 2004;112:631–5.
- 30) Engel L, Hill DA, Hoppin JA, Lubin JH, Lynch CF, Pierce J, Samanic C, Sandler DP, Blair A, Alavanja MC. Pesticide Use and Breast Cancer Risk among Farmers' Wives in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology.* 2005;161:121–35.
- 31) Lee WJ, Sandler DP, Blair A, Samanic C, Cross AJ, Alavanja MCR. Pesticide use and colorectal cancer risk in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer.* 2007;121:339–46.
- 32) Andreotti G, Freeman LE, Hou L, Coble J, Rusiecki J, Hoppin JA, Silverman DT, Alavanja MC. Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. *Int J Cancer.* 2009;124:2495–500.
- 33) Koutros S, Andreotti G, Berndt SI, Hughes Barry K, Lubin JH, Hoppin JA, Kamel F, Sandler DP, Burdette LA, Yuenger J, Yeager M, Alavanja MC, Freeman LE. Xenobiotic-metabolizing gene variants, pesticide use, and the risk of prostate cancer. *Pharmacogenetic Genomics.* 2011;21:615–23.
- 34) Koutros S, Silverman DT, Alavanja MC, Andreotti G, Lerro CC, Heltshe S, Lynch CF, Sandler DP, Blair A, Beane Freeman LE. Occupational exposure to pesticides and bladder cancer risk. *Int J Epidemiol.* 2016;45:792–805.
- 35) Andreotti G, Koutros S, Hofmann JN, Sandler DP, Lubin JH, Lynch CF, Lerro CC, De Roos AJ, Parks CG, Alavanja MC, Silverman DT, Beane Freeman LE. Glyphosate use and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110:509–16.
- 36) Leon ME, Schinasi LH, Lebaillly P, Beane Freeman LE, Nordby KC, Ferro G, Monnereau A, Brouwer M, Tual S, Baldi I, Kjaerheim K, Hofmann JN, Kristensen P, Koutros S, Straif K, Kromhout H, Schüz J. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. *Int J Epidemiol.* 2019;48:1519–35.
- 37) Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CJ, Lynch CF, Pennybacker M, Rothman N, Dosemeci M, Bond AE, Blair A. The agricultural health study. *Environ Health Perspect.* 1996;104:362–369.
- 38) Leveque-Morlais N, Tual S, Clin B, Adjemian A, Baldi I, Lebaillly P. The AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005–2009 period. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88:61–73.
- 39) Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Laake P, Bye AS. Incidence and risk factors of cancer among men and women in Norwegian agriculture. *Scand J Work Environ Health.* 1996;22:14–26.
- 40) Zhang L, Rana I, Shaffer RM, Taioli E, Sheppard L. Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence. *Mutat Res.* 2019;781:186–206.
- 41) Orsi L, Delabre L, Monnereau A, Delval P, Berthou C, Fenaux P, Marit G, Soubeyran P, Huguet F, Milpied N, Leporrier M, Hemon D, Troussard X, Clavel J. Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med.* 2009;66:291–8.
- 42) Paz-y-Miño C, Sánchez ME, Aréval M, Muñoz MJ, Witte T, De-

- la-Carrera GO, Leone PE. Evaluation of DNA damage in an Ecuadorian population exposed to glyphosate. *Genet Mol Biol.* 2007;30:456–60.
- 43) Bolognesi C, Carrasquilla G, Volpi S, Solomon KR, Marshall EJ. Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five Colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72:986–97.
- 44) Rattray, N. J. (1996) Glyphosate acid: 4-hour acute inhalation toxicity study in rats. Unpublished report No. CTL/P/4882, study No. HR2284, dated 29 April 1996, from Zeneca Agrochemicals, Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, England. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland. (as cited in ref. 10)
- 45) 農薬抄録. グリホサートイソプロピルアミン塩 (除草剤). https://www.acis.famic.go.jp/syouroku/glyphosate/glyphosate_mi_01.pdf. Accessed 7 Mar 2019.
- 46) Shirasu Y, Takahashi K. Acute toxicity of Roundup (correction: CP67573) in mice. Unpublished report No. ET-19-105, dated 5 March 1975, from Institute of Environmental Toxicology, Toxicology Division. Submitted to WHO by Monsanto Int. Services SA, Brussels, Belgium. (as cited in ref. 10)
- 47) Reagan EL. Acute dermal toxicity study of glyphosate batch/lot/nbr. No. XLI-55 in New Zealand White rabbits. Unpublished report, FDRL study No. 88.2053.008, Monsanto study No. FD-88-29, dated 8 June 1988, from Food & Drug Research Laboratories, Waverly, New York, USA. Submitted to WHO by Monsanto Int. Services SA, Brussels, Belgium. (as cited in ref. 10)
- 48) Atkinson, C., Strutt, A.V., Henderson, W., Finch, J. & Hudson, P. Glyphosate: 104 week combined chronic feeding/oncogenicity study in rats with 52 week interim kill (results after 104 weeks.). Unpublished report No. 7867, IRI project No. 438623, dated 7 April 1993, from Inveresk Research International, Tranent, Scotland. Submitted to WHO by Cheminova A/S, Lemvig, Denmark. (as cited in ref. 10 and EPA, Evaluation of the carcinogenic potential of glyphosate, Final report, 2015)
- 49) Milburn, G.M. Glyphosate acid: one year dietary toxicity study in rats. Unpublished report No. CTL/P/5143, study No. PR 1012, dated 2 October 1996, from Zeneca Agrochemicals, Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, England. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG, Basel, Switzerland. (as cited in ref. 10)
- 50) Brooker, A.J., Myers, D.P., Parker, C.A., Offer, J.M., Singh, H., Anderson, A. & Dawe, I.S. The effect of dietary administration of glyphosate on reproductive function of two generations in the rat. Unpublished report No. CHV 47/911129, dated 14 May 1992, from Huntingdon Research Centre Ltd., Huntingdon, England. Submitted to WHO by Cheminova A/S, Lemvig, Denmark. (as cited in ref. 10)
- 51) Williams GM, Kroes R, Munro IC. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2000;31:117–65.
- 52) Ren X, Li R, Liu J, Huang K, Wu S, Li Y, Li C. Effects of glyphosate on the ovarian function of pregnant mice, the secretion of hormones and the sex ratio of their fetuses. *Environ Pollut* 2018;243:833–41.
- 53) Pham TH, Derian L, Kervarrec C, Kernanec PY, Jégou B, Smagulova F, Gely-Pernot A. Perinatal exposure to glyphosate and a glyphosate-based herbicide affect spermatogenesis in mice. *Toxicol Sci.* 2019;169:260–71.
- 54) Stout LD, Rueckerf PA. Chronic Study of Glyphosate Administered in Feed to Albino Rats. Laboratory Project No. MSL-10495; September, 26, 1990, MRID No. 41643801; Historical Controls; MRID No. 41728701. (as cited in U.S EPA, GLYPHOSATE: Report of the Cancer Assessment Review Committee, 2015)
- 55) Brammer A. (2001). Glyphosate Acid: Two Year Dietary Toxicity and Oncogenicity Study in Rats. Central Toxicology Laboratory, Alderley Park Macclesfield, Cheshire, UK: Syngenta. (MRID No. 49704601). (as cited in U.S EPA, GLYPHOSATE: Report of the Cancer Assessment Review Committee, 2015)
- 56) Takahashi M (1999). A combined chronic toxicity/carcinogenicity study of AK-01 bulk substance by dietary administration in rats. Nippon Experimental Medical Research Institute Co. Ltd, Agatsuma, Gunma, Japan. Project no. H-95053. Unpublished study. (as cited in ref. 73)
- 57) Wood E, Dunster J, Watson P, Brooks P (2009). Glyphosate technical: Dietary combined chronic toxicity/carcinogenicity in the rat. Harlan Laboratories Ltd., Shardlow, Derbyshire, England, UK. Study no.: 2060-0012, dated 8 May 2009. Unpublished study. (as cited in ref. 73)
- 58) Suresh TP (1996). Combined chronic toxicity and carcinogenicity study with glyphosate technical in Wistar Rats. Rallis Research Centre, Rallis India Ltd., Bangalore, India. Data owner: Feinchemie Schwebda GmbH, Study no.: 886.C.C-R., dated 20 July 1996. Unpublished study. (as cited in ref. 73)
- 59) Bhide RM (1997). Combined chronic toxicity/carcinogenicity study of glyphosate technical in Sprague Dawley Rat. Indian Institute of Toxicology, Pune, India. Study no.: 1231. Sankyo Co. Ltd., Japan. Unpublished study. (as cited in ref. 73)
- 60) World Health Organization, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 112 Glyphosate; 2015.
- 61) Knezevich AL, Hogan GK. A chronic feeding study of glyphosate in mice. Unpublished report prepared by Bio/Dynamic Inc., dated July 21, 1983. Report No. 77–2011. (as cited in EPA, Evaluation of the carcinogenic potential of glyphosate, Revised report, 2017)
- 62) Atkinson C, Martin T, Hudson P, Robb D. Glyphosate: 104 week dietary carcinogenicity study in mice. Unpublished report No. 7793, IRI project No. 438618, dated 12 April 1991, from Inveresk Research International, Tranent, Scotland. Submitted to WHO by Cheminova A/S, Lemvig, Denmark. (as cited in ref. 10)

- 63) Pavkov KL, Turnier JC (1987). Two-year chronic toxicity and oncogenicity dietary study with SC-0224 in mice. Stauffer Laboratory Farmington, CT, USA. Study no. T-11813. Unpublished study. Submitted by Syngenta, Basel, Switzerland. (as cited in ref. 73)
- 64) Takahashi M (1999). Oral feeding carcinogenicity study in mice with AK-01, Nippon Experimental Medical Research Institute Co. Ltd., Agatsuma, Gunma, Japan. Technical project no. H-95056, 3303-58 (as cited in ref. 73)
- 65) Wood E, Dunster J, Watson P, Brooks P (2009). Glyphosate technical: Dietary carcinogenicity study in the mouse. Harlan Laboratories Limited, Shardlow, Derbyshire, England, UK. SPL project no.: 2060-0011, dated 22 April 2009. Unpublished study. (as cited in ref. 73)
- 66) Kumar DP (2001). Carcinogenicity study with glyphosate technical in swiss albino mice. Toxicology Department, Rallis Research Centre, Rallis India Limited, Bangalore, India. Data owner: Feinchemie Schwebda GmbH. Study no.: Toxi:1559. CARCI-M. Unpublished study. (as cited in ref. 73)
- 67) Bolognesi C, Bonatti S, Degan P, Gallerani E, Peluso M, Rabboni R, Roggieri P, Abbondandolo A. Genotoxic activity of glyphosate and its technical formulation Roundup. *J Agric Food Chem.* 1997;45:1957-62.
- 68) Peluso M, Munnia A, Bolognesi C, Parodi S. 32P-postlabeling detection of DNA adducts in mice treated with the herbicide Roundup. *Environ Mol Mutagen.* 1998;31:55-9.
- 69) Li AP, Long TJ. An evaluation of the genotoxic potential of glyphosate. *Fundam Appl Toxicol.* 1988;10:537-46.
- 70) Mañas F, Peralta L, Raviolo J, Ovando HG, Weyers A, Ugnia L, Cid MG, Larripa I, Gorla N. Genotoxicity of glyphosate assessed by the comet assay and cytogenetic tests. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2009;28:37-41.
- 71) Rank J, Jensen AG, Skov B, Pedersen LH, Jensen K. Genotoxicity testing of the herbicide Roundup and its active ingredient glyphosate isopropylamine using the mouse bone marrow micronucleus test, Salmonella mutagenicity test, and Allium anaphase-telophase test. *Mutat Res.* 1993;300:29-36.
- 72) European Food Safety Authority. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. *EFSA Journal* 2015;13:4302.
- 73) Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR). Pesticide residues in food-2016: toxicological evaluations. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255000>. Accessed 10 Mar 2019.
- 74) EPA, Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential. https://a816-healthpsi.nyc.gov/ll37/pdf/carcclassJuly2004_1.pdf. Accessed 10 Mar 2019.

酸化亜鉛ナノ粒子 Zinc oxide nanoparticle CAS 番号 : 1314-13-2 許容濃度 0.5 mg/m³

1. 物理化学的特性並びに用途

酸化亜鉛 Zinc oxide (ZnO) は、無臭の白色粉末であり、六角柱様の結晶構造を持つ。ナノ粒子の定義は、3次元のうち1次元でも1-100 nmの範囲に入るものを言い、工業用ナノ材料としてのZnO粒子は、一次粒径が1-100 nmである。また、亜鉛メッキ鋼材の溶接・溶断作業等の中で、発生するZnOヒュームも、粒子サイズがナノサイズからサブミクロンであるため評価の対象とする。工業用ナノ材料としてZnOの年間使用量は約480トンであり、用途の80%は化粧品であり、他には、医薬品、家庭用品・スポーツ用品、塗料・インクなどに使用されている。

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

ZnOの吸収については、生体内では溶解性が高いことによりナノサイズにおいても生体内で亜鉛イオンとして吸収される。ZnOヒュームに職業的に曝露された亜鉛炉の作業員において、血中および尿中の亜鉛濃度の上昇がみられたことから¹⁾、肺で吸収され、血中を介し尿中へ排泄されることが示唆される。また、500度の熱分解で発生させたZnO(空気道力学的平均粒径1μm)を雄性ラットに吸入曝露(12.8 mg/m³にて17時間)を行い、曝露後の24時間の観察期間にて肺内沈着量を測定したところ、肺の亜鉛含量の半減期は6.3時間であり、肺内から速やかに排泄された。

ZnOの全身への蓄積分布については、経口および経気道曝露のどちらも報告されている。経口試験では、ICRマウスにZnO(50 nm)の単回および反復経口投与を行っている²⁾。単回経口投与の半数致死量(LD₅₀)は、5,177 mg/kg体重と推定され、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺で組織障害が認められた。20日間かけた反復経口投与のLD₅₀は、単回経口投与のLD₅₀の1.9倍であり、肝臓、腎臓にZnの有意な沈着を認め、腎臓、肝臓、肺で組織障害が認められた。

また、CD-ICRマウスに20 nmと120 nmのZnOを1, 2, 3, 4, 5 g/kg体重で経口投与を行い、2週間後に解剖を実施し、全身の臓器のZn沈着量を解析した³⁾。Znの沈着は、主に骨、腎臓、脾臓でみられた。

経気道曝露に関しても、他臓器への分布が報告されている。C57Bl/6雄性マウスにZnOナノ粒子(幾何平均径36~46 nm GSD 1.8)を3.5 mg/m³で一日4時間、週5日間の曝露を13週間吸入曝露した直後に心臓におけるZn沈着量が増加したが、3週間後では非曝露群と差を認めな