

農薬専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたジベレリンに係る食品健康影響評価（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 22 号及び平成 29 年 1 月 24 日付け厚生労働省発生食 0124 第 23 号）については、平成 29 年 10 月 20 日に開催された第 69 回農薬専門調査会評価第一部会、平成 29 年 12 月 1 日に開催された第 154 回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

2. ジベレリンに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 29 年 12 月 12 日（火）開催の食品安全委員会（第 677 回会合）の翌日の平成 29 年 12 月 13 日（水）から平成 30 年 1 月 11 日（木）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書

ジベレリン

2017年12月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要 約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	11
7. 開発の経緯	12
II. 安全性に係る試験の概要	13
1. 動物体内運命試験	13
(1) 吸収	13
(2) 分布	14
(3) 代謝	16
(4) 排泄	16
2. 植物体内運命試験	17
(1) いんげんまめ<参考資料>	17
(2) きゅうり<参考資料>	18
(3) アカツメクサ<参考資料>	18
(4) アサガオ<参考資料>	18
3. 土壌中運命試験	18
(1) 土壌吸着試験	18
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験	19
(2) 水中光分解試験	19
5. 土壌残留試験	19
6. 作物残留試験	20
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	22
(1) 急性毒性試験	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23

10. 亜急性毒性試験	23
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	23
(2) 15 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	24
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	24
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①<参考資料>	25
(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②<参考資料>	25
(6) 21 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) <参考資料>	25
(7) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、ジベレリン A ₄ 及びジベレリン A ₇ 混合物) <参考資料>	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	27
(2) 発がん性予備試験 (マウス) <参考資料>	29
12. 生殖発生毒性試験	29
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	29
(2) 発生毒性試験 (ラット、限度試験)	30
(3) 発生毒性試験 (ウサギ、限度試験) ①	30
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	30
13. 遺伝毒性試験	31
14. その他の試験	33
(1) 肝細胞増殖活性試験① (ラット)	33
(2) 肝細胞増殖活性試験② (ラット)	33
(3) 肝臓における発がんメカニズム試験 (ラット) ①	34
(4) 肝臓における発がんメカニズム試験 (ラット) ②	35
(5) 肝臓における発がんメカニズム試験 (ラット) ③	36
III. 食品健康影響評価	38
・ 別紙 1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	43
・ 別紙 2: 検査値等略称	44
・ 別紙 3: 作物残留試験成績	45
・ 参照	59

＜審議の経緯＞

1964年	2月	28日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2013年	6月	11日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0611第22号）
2013年	6月	12日	関係書類の接受（参照2～5）
2013年	6月	17日	第478回食品安全委員会（要請事項説明）
2016年	8月	25日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：セルリー）
2016年	11月	8日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ばれいしょ）
2017年	1月	24日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0124第23号）
2017年	1月	25日	関係書類の接受（参照6～9）
2017年	1月	31日	第636回食品安全委員会（要請事項説明）
2017年	10月	2日	追加資料受理（参照10～29）
2017年	10月	20日	第69回農薬専門調査会評価第一部会
2017年	12月	1日	第154回農薬専門調査会幹事会
2017年	12月	12日	第677回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田 清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*； 座長**）	代田眞理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		*：2013年9月30日まで **：2013年10月1日から

（2016年3月31日まで）

・幹事会		
西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

* : 2015 年 6 月 30 日まで

** : 2015 年 9 月 30 日まで

(2016 年 4 月 1 日から)

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

* : 2017 年 9 月 30 日まで

<第 69 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

赤池昭紀

藤本成明

<第 154 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀

永田 清

松本清司

上路雅子

本間正充

要 約

ジバン環を有する系植物成長調整剤である「ジベレリン」（ジベレリン A₃、CAS No. 77-06-5）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、作物残留、亜急性毒性（ラット及びマウス）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

食品安全委員会農薬専門調査会は、参照した資料は亜急性毒性試験に供した動物種はげっ歯類のみ、慢性毒性及び発がん性試験に供した動物種は 1 種のみであり、安全性評価の資料として不足が認められたが、参考資料も含めると亜急性毒性試験はラット、マウス及びイヌで実施されており、種差は認められなかったため、追加の安全係数を考慮することにより本剤の評価は可能であると判断した。

各種毒性試験結果から、ジベレリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、消化管（軟便）及び肝臓（変異肝細胞巣等：ラット）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、肝細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジベレリン（親化合物のみ）と設定した。

亜急性毒性試験に供した動物種はげっ歯類のみであること、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果から、短期及び長期の試験では毒性プロファイルが異なる可能性があると考えられるが、慢性毒性試験及び発がん性試験に供した動物種は 1 種のみであったことから、安全係数を 1,000（種差：10、個体差：10、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験の動物種の不足による追加係数：10）とすることが妥当であると判断した。各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 112 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠とし、安全係数 1,000 で除した 0.11 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ジベレリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 4,190 mg/kg 体重/日であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジベレリン（ジベレリン A₃、ジベレリン A₁、ジベレリン A₄ 及びジベレリン A₇ の混合物）

英名：gibberellin

3. 化学名

IUPAC

ジベレリン A₃

和名：(3*S*,3*aS*,4*S*,4*aS*,7*S*,9*aR*,9*bR*,12*S*)-7,12-ジヒドロキシ-3-メチル-6-メチレン-2-オキソペルヒドロ-4*a*,7-メタノ-9*b*,3-プロペノアズレノ[1,2-*b*]フラン-4-カルボン酸

又は

(3*S*,3*aR*,4*S*,4*aS*,6*S*,8*aR*,8*bR*,11*S*)-6,11-ジヒドロキシ-3-メチル-12-メチレン-2-オキソ-4*a*,6-エタノ-3,8*b*-プロパ-1-エノペルヒドロインデノ[1,2-*b*]フラン-4-カルボン酸

英名：(3*S*,3*aS*,4*S*,4*aS*,7*S*,9*aR*,9*bR*,12*S*)-7,12-dihydroxy-3-methyl-6-methylene-2-oxoperhydro-4*a*,7-methano-9*b*,3-propenoazuleno[1,2-*b*]furan-4-carboxylic acid

又は

(3*S*,3*aR*,4*S*,4*aS*,6*S*,8*aR*,8*bR*,11*S*)-6,11-dihydroxy-3-methyl-12-methylene-2-oxo-4*a*,6-ethano-3,8*b*-prop-1-enoperhydroindeno[1,2-*b*]furan-4-carboxylic acid

CAS (No. 77-06-5)

ジベレリン A₃

和名：(1*α*,2*β*,4*αα*,4*ββ*,10*β*)-2,4*a*,7-トリヒドロキシ-1-メチル-8-メチレンジブ-3-エン-1,10-ジカルボン酸 1,4*a*-ラクトン

又は

(1*S*,2*S*,4*aR*,4*bR*,7*S*,9*aS*,10*S*,10*aR*)-1,2,4*b*,5,6,7,8,9,10,10*a*-デカヒドロ-2,7-ジヒドロキシ-1-メチル-8-メチレン-13-オキソ-4*a*,1-(エポキシメタノ)-7,9*a*-メタノベンザ[*a*]アズレン-10-カルボン酸

英名：(1*α*,2*β*,4*αα*,4*ββ*,10*β*)-2,4*a*,7-trihydroxy-1-methyl-8-methylenegibb-3-ene-1,10-dicarboxylic acid 1,4*a*-lactone

又は

(1*S*,2*S*,4*aR*,4*bR*,7*S*,9*aS*,10*S*,10*aR*)-1,2,4*b*,5,6,7,8,9,10,10*a*-
decahydro-2,7-dihydroxy-1-methyl-8-methylene-13-oxo-4*a*,1-
(epoxymethano)-7, 9*a*-methanobenz[*a*]azulene-10-carboxylic acid

IUPAC

ジベレリン A₁

和名 : (3*S*,3*aR*, 4*S*, 4*aR*,7*R*,9*aR*,9*bR*,12*S*)-7,12-ジヒドロキシ-3-メチル-
6-メチレン-2-オキシペルヒドロ-4*a*, 7-メタノ-3,9*b*-プロパノアズレノ
[1, 2-*b*]フラン-4-カルボン酸

英名 : (3*S*,3*aR*,4*S*,4*aR*,7*R*,9*aR*,9*bR*,12*S*)-7,12-dihydroxy-3-methyl-
6-methylene-2-oxoperhydro-4*a*,7-methano-3,9*b*-propanoazuleno
[1, 2-*b*]furan-4-carboxylic acid

CAS (No. 545-97-1)

ジベレリン A₁

和名 : (1*α*,2*β*,4*αα*,4*ββ*,10*β*)- 2,4*a*,7-トリヒドロキシ-1-メチル-8-
メチレンジバン-1,10-ジカルボン酸 1,4*a*-ラクトン
又は

(1*R*,2*S*,4*bR*,7*R*,10*S*,10*aR*)-2,7-ジヒドロキシ-1-メチル-8-
メチリデン-13-オキシドデカヒドロ-4*a*,1-(エポキシメタン)-7, 9*a*-
メタノベンザ[*a*]アズレン-10-カルボン酸

英名 : (1*α*,2*β*,4*αα*,4*ββ*,10*β*)-2,4*a*,7-trihydroxy-1-methyl-8-
methylenegibbane-1,10-dicarboxylic acid 1,4*a*-lactone
又は

(1*R*,2*S*,4*bR*,7*R*,10*S*,10*aR*)-2,7-dihydroxy-1-methyl-8-
methylidene-13-oxododecahydro-4*a*,1-(epoxymethano)-7,9*a*-
methanobenzo[*a*]azulene-10-carboxylic acid

IUPAC

ジベレリン A₄

和名 : (3*S*,3*aR*, 4*S*, 4*aR*,7*R*,9*aR*,9*bR*,12*S*)-12-ヒドロキシ-3-メチル-
6-メチレン-2-オキシペルヒドロ-4*a*,7-メタノ-9*b*,3-プロパノアズレノ
[1, 2-*b*]フラン-4-カルボン酸

英名 : (3*S*,3*aR*,4*S*,4*aR*,7*R*,9*aR*,9*bR*,12*S*)-12-hydroxy-3-methyl-
6-methylene-2-oxoperhydro-4*a*,7-methano-9*b*,3-propanoazuleno
[1, 2-*b*]furan -4-carboxylic acid

CAS (No. 468-44-0)

ジベレリン A₄

和名：(1 α ,2 β ,4 α ,4 β ,10 β)-2,4a-ジヒドロキシ-1-メチル-8-
メチレンジバン-1,10-ジカルボン酸 1,4a-ラクトン

英名：(1 α ,2 β ,4 α ,4 β ,10 β)-2,4a-dihydroxy-1-methyl-8-
methylenegibbane-1,10-dicarboxylic acid 1,4a-lactone

IUPAC

ジベレリン A₇

和名：(3*S*,3*aR*,4*S*,4*aR*,7*R*,9*aR*,9*bR*,12*S*)-12-ヒドロキシ-3-メチル-
6-メチレン-2-オキソペルヒドロ-4*a*, 7-メタノ-9*b*,3-プロペノアズレノ
[1, 2-*b*]フラン-4-カルボン酸

英名：(3*S*,3*aR*,4*S*,4*aR*,7*R*,9*aR*,9*bR*,12*S*)-12-hydroxy-3-methyl-
6-methylene-2-oxoperhydro-4*a*,7-methano-9*b*,3-propenoazuleno
[1, 2-*b*]furan-4-carboxylic acid

CAS (No. 510-75-8)

ジベレリン A₇

和名：(1 α ,2 β ,4 α ,4 β ,10 β)-2,4a-ジヒドロキシ-1-メチル-メチレンジブ-
3-エン-1,10-ジカルボン酸 1,4a-ラクトン

英名：(1 α ,2 β ,4 α ,4 β ,10 β)-2,4a-dihydroxy-1-methyl-8-methylenegibb-
3-ene-1,10-dicarboxylic acid 1,4a-lactone

4. 分子式

ジベレリン A₃

C₁₉H₂₂O₆

ジベレリン A₁

C₁₉H₂₄O₆

ジベレリン A₄

C₁₉H₂₄O₅

ジベレリン A₇

C₁₉H₂₂O₅

5. 分子量

ジベレリン A₃

346.38

ジベレリン A₁

348.39

ジベレリン A₄

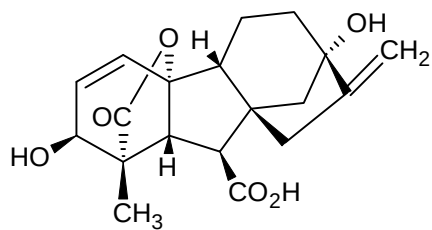
332.39

ジベレリン A₇

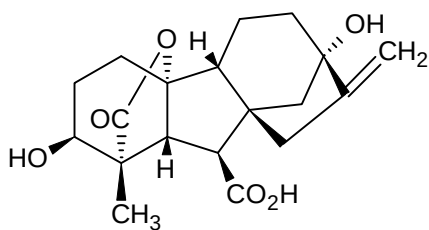
330.37

6. 構造式

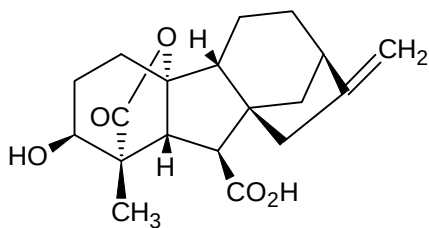
ジベレリン A₃



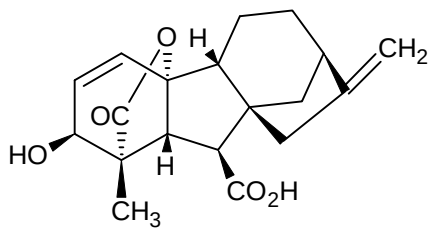
ジベレリン A₁



ジベレリン A₄



ジベレリン A₇



ジベレリン原体の有効成分は、ジベレリン A₃ が主成分で 90%以上含まれ、ジベレリン A₁、ジベレリン A₄ 及びジベレリン A₇ がいずれも 5%未満含有されている。また、稲（品種：金南風）を用いる徒長試験（生物検定法）による生物活性において、ジベレリン A₁ はジベレリン A₃ の 1/3 程度、ジベレリン A₄ 及びジベレリン A₇ はジベレリン A₃ の 1/6 程度の活性しか示さない。したがって、ジベレリン A₃ が主たる有効成分と考えられることから、以下「ジベレリン」と表した場合は、ジベレリン A₃ を指すこととする。

7. 開発の経緯

ジベレリンは、日本ジベレリン研究会〔武田薬品工業（株）、明治製菓（株）（現 Meiji Seika ファルマ（株））及び協和発酵工業（株）（現協和発酵バイオ（株））〕により開発されたジバン環を有する植物成長調整剤であり、オーキシンの生合成やタンパク質合成等多くの生化学的過程を活性化し、細胞分裂及び伸長促進による茎葉の生長、果実肥大促進等の作用を示すと考えられている。国内では 1964 年に初回農薬登録された。海外では欧米、アジア、南米、大洋州等で登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：セルリー及びばれいしょ）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II.1～2〕には、表 1 に示された放射性標識化合物を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からジベレリンの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

表 1 放射性標識化合物

略称	標識位置 ^a
[gib- ¹⁴ C]ジベレリン	ジバン環の 4、6、13 及び 14 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[met- ¹⁴ C]ジベレリン	メチレン基の 8 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
³ H-ジベレリン	ジベレリン A ₃ の水素（位置不明）を ³ H で標識したもの
¹⁴ C-E	代謝物 E の炭素（位置不明）を ¹⁴ C で標識したもの

^a : CAS 命名法による位置番号

1. 動物体内運命試験

（1）吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に[gib-¹⁴C]ジベレリンを 5 mg/kg 体重（以下〔1.〕において「低用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

全血及び血漿中放射能濃度は、雌雄ともに投与 0.75 時間後に C_{max} に達し、速やかな消失を示した。（参照 10）

表 2 薬物動態学的パラメータ

性別	雄		雌	
試料	全血	血漿	全血	血漿
T _{max} (hr)	0.75	0.75	0.75	0.75
C _{max} (µg/mL)	0.06	0.07	0.06	0.10
T _{1/2} (hr)	2.3	2.3	4.7	2.7
AUC (hr・µg/mL)	0.43		1.17	

/: 記載なし

② 吸収率

胆汁中排泄試験〔1. (4)②〕で得られた胆汁及び尿の放射能の合計から、ジベレリンの経口投与後 48 時間における吸収率は 16.0%と算出された。（参照 10）

(2) 分布

a. 分布①

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[gib-¹⁴C]ジベレリンを低用量若しくは 1,000 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。) で単回経口投与又は低用量で 7 日間経口投与 (以下 [1.] において「反復経口投与」という。) して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

残留放射能濃度は、低用量投与群及び高用量投与群の投与 0.75 時間後 ($T_{\max}$) では、雌雄ともに胃腸管を除き肝臓、腎臓及び甲状腺で高かったが、速やかに排泄され投与 168 時間後には全ての組織で減少した。残留放射能の分布割合は消化管内容物で高かった。

反復投与群においても残留放射能は同様の分布を示し、投与放射能の組織への蓄積性はないと考えられた。(参照 10)

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与 方法	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	性別	投与 0.75 時間後 ^a	投与 168 時間後 ^a
単 回 経 口	5	雄	胃(4.19)、腸(3.11)、肝臓(0.19)、腎臓(0.16)、血漿(0.05)、甲状腺(0.04)、全血(0.03)、副腎(0.02)、脾臓(0.02)、肺(0.02)、皮膚(0.02)	甲状腺(0.03)、副腎(0.01)
		雌	胃(4.49)、腸(3.26)、腎臓(0.31)、肝臓(0.25)、甲状腺(0.12)、盲腸(0.09)、血漿(0.08)、全血(0.06)、卵巣(0.04)、副腎(0.03)、肺(0.03)、皮膚(0.03)、子宮(0.03)	甲状腺(0.01)、坐骨神経(0.01)
	1,000	雄	胃(597)、腸(592)、甲状腺(22.5)、腎臓(21.7)、肝臓(20.1)、血漿(8.51)、全血(6.12)、盲腸(5.90)、副腎(5.29)、肺(3.61)、心臓(3.21)、皮膚(2.91)、脾臓(2.49)、脾臓(2.26)、坐骨神経(1.94)、脂肪(1.87)、筋肉(1.33)、精巣(1.23)	甲状腺(14.6)、脂肪(2.72)、副腎(2.60)、坐骨神経(2.38)、肝臓(1.45)、体毛(0.91)、腸(0.89)、脊髄(0.81)、皮膚(0.57)、筋肉(0.44)、盲腸(0.39)、全血(0.38)、腎臓(0.37)、脾臓(0.34)、血漿(0.33)
		雌	胃(1,240)、腸(435)、腎臓(23.8)、盲腸(21.5)、肝臓(21.4)、甲状腺(13.8)、血漿(7.82)、副腎(5.46)、全血(5.33)、坐骨神経(4.24)、卵巣(4.00)、脾臓(3.69)、肺(3.18)、子宮(2.80)、心臓(2.68)、皮膚(2.64)、脾臓(2.04)、脂肪(1.90)、筋肉(1.35)、体毛(1.13)、脊髄(1.07)	甲状腺(21.8)、副腎(2.68)、脂肪(1.43)、肝臓(1.20)、体毛(1.17)、坐骨神経(1.14)、卵巣(0.96)、腸(0.89)、全血(0.43)、脾臓(0.42)、盲腸(0.41)、腎臓(0.40)、皮膚(0.36)、脾臓(0.34)、子宮(0.33)、肺(0.31)、心臓(0.30)、血漿(0.25)
反 復 経 口	5	雄	腸(4.08)、胃(2.48)、盲腸(0.25)、肝臓(0.20)、腎臓(0.18)、血漿(0.06)、全血(0.04)、副腎(0.02)、脾臓(0.02)、心臓(0.02)、甲状腺(0.02)、皮膚(0.02)、体毛(0.02)、肺(0.02)	甲状腺(0.02)、肝臓(0.01)、脂肪(0.01)、体毛(0.01)、坐骨神経(0.01)、腸(0.01)
		雌	胃(4.24)、腸(3.48)、腎臓(0.28)、盲腸(0.24)、肝臓(0.23)、血漿(0.07)、甲状腺(0.05)、全血(0.05)、肺(0.03)、皮膚(0.03)、子宮(0.03)	甲状腺(0.04)、肝臓(0.01)、体毛(0.01)

注) 胃、腸及び盲腸の値は内容物を含むか不明

^a : 反復投与群では最終投与後の時間

b. 分布② (全身オートラジオグラフィー)

Wistar ラット (雌雄各 1 匹) に [gib-¹⁴C] ジベレリン を低用量で単回経口投与して、全身オートラジオグラフィーが実施された。

組織中放射能分布は、雌雄ともに投与 0.75 時間後 (T_{max}) で消化管内容物に高濃度の残留放射能が検出されたが、肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳等の主要臓器中にはほとんど認められなかった。投与 1 日後では消化管内容物に僅かな残留放射能

が検出された以外は、他の組織中には認められず、投与 168 時間後ではいずれの組織からも検出されなかった。（参照 10）

（３）代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (4) ①] で得られた低用量単回投与群の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 4 に示されている。

尿及び糞中とも主成分として未変化のジベレリンが認められたほか、代謝物として、尿中には D が、糞中には B、C 及び D が認められた。（参照 10）

表 4 尿及び糞中の代謝物（%TAR）

性別	試料	ジベレリン	代謝物
雄	尿	3.0	ND
	糞	76.2	B(11.7)、C(7.1)
雌	尿	3.4	D(0.2)、未同定代謝物 I (0.5)、未同定代謝物 II (<0.1)
	糞	79.9	B(9.0)、C(5.8)、D(0.2)

ND：検出されず

ジベレリンのラットにおける主要代謝経路は、①アリル部を含むラクトン環の協奏的な分子内転位反応による代謝物 B の生成、②ラクトン環への水の付加及び脱水による代謝物 C の生成、③ジベレリン並びに代謝物 B 及び C の脱水及び脱炭酸による代謝物 D の生成であると考えられた。

（４）排泄

① 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[gib-¹⁴C]ジベレリンを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は低用量で反復経口投与して、尿、糞及び呼気（低用量単回経口投与群のみ）中排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能はいずれの投与群においても主に糞中に排泄された。投与放射能の排泄は速やかで、大部分が投与後 24 時間で排泄され、単回経口投与群では投与後 72 時間で 95.3%TAR 以上、反復経口投与群では投与後 168 時間後で 97.4%TAR 以上であった。（参照 10）

表 5 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与方法 (採取時間)	単回経口 (投与後 72 時間)				反復経口 (最終投与後 168 時間)	
投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	5		1,000		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿 ^a	3.0	4.1	3.3	3.7	3.1	4.0
糞	95.5	95.4	92.0	95.1	94.3	93.9
呼気	0.0	0.0	—	—	—	—
合計	98.5	99.5	95.3	98.8	97.4	97.9

^a : ケージ洗浄液を含む。

— : 測定せず

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 3 匹) に、[gib-¹⁴C]ジベレリンを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与放射能の胆汁中への排泄は 8.5%TAR であり、投与放射能は主に糞中に排泄された。(参照 10)

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	排泄率
胆汁	8.5
尿	7.5
糞	63.1

2. 植物体内運命試験

(1) いんげんまめ<参考資料¹>

第 1 葉が展開したいんげんまめ (品種不明) の芽生えの頂部に 300 mg/kg の ³H-ジベレリン溶液 3L を 3 日間隔で 3 回散布し、最終散布から 8 日間栽培した後植物体を採取し、又は初生葉期の芽生えに ³H-ジベレリンを 300 µg/植物の用量で塗布し、2、4、6 及び 8 日後に植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

未変化のジベレリンのほかに代謝物として E、F、G 及びジベレリン様物質のβ-グルコシドが認められた。(参照 10)

¹ 文献引用であり詳細が不明であるため、参考資料とした。

(2) きゅうり<参考資料²>

きゅうり（品種：不明）の葉切片（200 g）を 1,000 mg/kg 非標識ジベレリン溶液（1%ショ糖溶液）に浮かべ、照明下、室温で 3 日間吸収させて、植物体内運命試験が実施された。

ジベレリンの β -グルコシドと推定される代謝物が認められた。（参照 10）

(3) アカツメクサ<参考資料³>

温室〔短日及び長日（12 及び 16 時間明）条件、明条件 20℃、暗条件 15℃〕で栽培したアカツメクサ（品種：不明）の正常型及び非開花遺伝子型に、³H-ジベレリンを 40 μ g/mL となるよう調製した処理液を、茎当たり 4 μ g となるよう茎先端に処理（1 植物体当たりの ³H-ジベレリンとして 25 μ g）して、植物体内運命試験が実施された。

ジベレリンの半減期は、短日で 1.8 日、長日で 5.1 日であり、10 日後にはいずれの条件においても未変化のジベレリンは 8% TAR 以下となった。この半減期の違いは、内生ジベレリンの合成速度及び生育に必要とされるジベレリン量に起因するものと推定された。

ジベレリンの代謝速度は正常型では非開花遺伝子型よりも緩慢であり、正常型では生物活性を有する代謝物 C に類似した化合物に代謝されると考えられた。非開花遺伝子型では生物活性を示さない代謝物 D が認められた。（参照 10）

(4) アサガオ<参考資料⁴>

アサガオ（品種：Violet、Kidachi）を 27℃、暗条件で発芽させ、4 日間栽培し、根を除去した 7 cm の胚軸を約 4,000 lux の照射下で、[met-¹⁴C]ジベレリン若しくは代謝物 ¹⁴C-E の 10⁻⁶ mol/L 水溶液 5 mL 中に浸漬し、又は代謝物 ¹⁴C-E の 10⁻⁶ mol/L 水溶液 5 mL 中に種子を浸漬して、植物体内運命試験が実施された。

代謝物 ¹⁴C-E のアサガオ種子への投与により、一部が吸水の過程で加水分解されたが、発芽過程で代謝物 E に再代謝された。代謝物 ¹⁴C-E は芽生えの子葉に蓄積され、[met-¹⁴C]ジベレリンは胚軸先端に蓄積された。（参照 10）

植物体内において、ジベレリン基本骨格のジバン環の開裂は起こらず、加水分解を主経路として水溶性の高い代謝物及びグルコシドを生成すると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌〔軽埴土（高知）、埴壤土（鹿児島）、シルト質埴壤土（茨城）

² 文献引用であり詳細が不明であるため、参考資料とした。

³ 供試植物がガイドラインを満たしておらず、文献引用であり詳細が不明であるため、参考資料とした。

⁴ 供試植物がガイドラインを満たしておらず、文献引用であり詳細が不明であるため、参考資料とした。

及び砂土（宮崎）］を用いて、ジベレリンの土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.0～0.34、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 0.0～27.8 であった。（参照 10）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 4.0（クエン酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、ジベレリンを 5 mg/L となるよう添加し、25℃で最長 30 日間又は 40℃で最長 7 日間、暗条件下でインキュベートして、加水分解試験が実施された。各緩衝液における推定半減期は表 7 に示されている。（参照 10）

表 7 各緩衝液における推定半減期

試験温度	pH	推定半減期
25℃	4.0	18 日
	7.0	13 日
	9.0	4.9 日
40℃	4.0	2.4 日
	7.0	1.9 日
	9.0	14 時間

（2）水中光分解試験

自然水（河川水、埼玉、pH7.8）又は滅菌精製水に、ジベレリンを 5 mg/L となるよう添加し、25±2℃で最長 7 日間、キセノン光（光強度：419～420 W/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

ジベレリンの推定半減期は、自然水及び滅菌精製水でそれぞれ 22 時間及び 1.7 日（東京春の太陽光換算でそれぞれ 4.3 及び 8.0 日）であった。暗所対照区の推定半減期は、自然水及び滅菌精製水でそれぞれ 16 及び 17 日であった。（参照 10）

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壌土（茨城）、沖積土・砂壤土（神奈川）及び洪積土・砂壤土（不明）を用いて、ジベレリンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 8 に示されている。（参照 10）

表 8 土壌残留試験成績

試験	条件	濃度	土壌	推定半減期
容器内 試験	畑地 状態	1 mg/kg 乾土	沖積土・砂壤土	6～7 日
			洪積土・砂壤土	
ほ場 試験	畑地	43.2 g ai/ha	火山灰土・埴壤土	—
			沖積土・砂壤土	

注) ジベレリン原体を使用

—：結果が全て定量限界未満であったため、算出できなかった。

6. 作物残留試験

野菜、果実等を用い、ジベレリンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

ジベレリンの最大残留値は、散布 7 日後に収穫したセルリー（茎葉）の 1.11 mg/kg であった。（参照 8～10）

7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、イヌ等を用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 9 に示されている。（参照 10）

表 9 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中 枢 神 経 系	抗痙攣作用 (電撃痙攣)	マウス (系統不明)	不明	500 (腹腔内) ^a	500	—	影響なし
	抗痙攣作用* (メトラゾール 痙攣、精神運動、 電撃痙攣)	マウス (系統不明)	不明	1,000、2,000、 4,000 (経口) ^b	4,000	—	影響なし
	睡眠延長作用* (バルビツール 酸塩)	マウス (系統不明)	雄 10	500 (静脈内) ^c	500	—	影響なし
			雄 10	1,000 (経口) ^b	1,000	—	影響なし
	解熱作用* (ビール酵母 発熱)	Holtzman ラット	雌 4	150、500 (経口) ^b	500	—	影響なし
呼 吸 ・ 循 環 器 系	血圧、心拍数、 心電図、呼吸数 (麻酔下)	イヌ (系統不明)	不明	12.5～25 (静脈内) ^a	25	—	影響なし
	血流、呼吸数* (麻酔下)	イヌ (系統不明)	3 (性別 不明)	～500 (静脈内) ^c	500	—	影響なし
	血圧* (セロトニン・エ ピネフリンに対 する反応) (麻酔下)	ネコ (系統不明)	2 (性別 不明)	100 (静脈内) ^c	100	—	影響なし
自 律 神 経 系	摘出回腸* (自動腸運動、 収縮剤・弛緩剤 に対する作用)	ウサギ (系統不明)	16 (性別 不明)	1、2.5、5 (mg/mL) (<i>in vitro</i>)	5 (mg/mL)	—	影響なし
	摘出回腸* (収縮剤・弛緩剤 に対する作用)	モルモット (系統不明)	4 (性別 不明)	1、2.5、5 (mg/mL) (<i>in vitro</i>)	5 (mg/mL)	—	影響なし
	瞳孔径	マウス (系統不明)	不明	50 (腹腔内) ^a	50	—	影響なし
体 性 神 経 系	局所麻酔作用 (眼)	ウサギ (系統不明)	不明	1% (点眼) ^a	1%	—	影響なし

注) 溶媒として、^aは不明、^bは MC、^cは水を用いた。

—：最小作用量が設定できなかった。

*：文献報告

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ジベレリン（原体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。
結果は表 10 に示されている。（参照 10～15）

表 10 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	ラット(系統不明) 雌雄合わせて 20 匹 ^a	>15,000		投与量：15,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	ラット(系統不明) 雌雄合わせて 10 匹 ^b	>15,000		投与量：15,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹 ^d	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 雌雄：肛門周囲の汚れ(投与 4 時間～1 日後)及び軽度～中等度の軟便(投与 4 時間後) 死亡例なし
	Alpk:APfSD ラット 雌雄各 5 匹 ^c	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	Carworth CF1 マウス 雌 10 匹 ^a	/		投与量：25,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	Carworth CF1 マウス 雌 40 匹 ^b			投与量：9,100～25,000 mg/kg 体重 死亡例で嗜眠状態（投与 20～30 分以降） 死亡例が認められた投与量：記載なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	Alpk:APfSD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹 ^d	LC ₅₀ (mg/L)		痂皮(眼)、立毛、流涙、鼻漏及び鼻部の痂皮 死亡例なし
		>1.74	>1.74	

	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 ^e	>1.44	>1.44	口吻周囲の汚れ、被毛湿潤、血涙、 円背位、鼻部周囲の汚れ、流涎及 び異常呼吸音 死亡例なし
--	------------------------------------	-------	-------	--

- a: 溶媒として 1.0%CMC 溶液が用いられた。
b: 溶媒として希水酸化ナトリウム溶液が用いられた。
c: 溶媒として HPMC 溶液が用いられた。
d: 4 時間全身暴露
e: 4 時間鼻部暴露
/: 実施せず

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められ、皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 10、16～20)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (主群: 一群雌雄各 10 匹、4 週間回復群: 対照群及び 50,000 ppm 投与群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、10,000 及び 50,000 ppm: 平均検体摂取量は表 11 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	10,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	69.7	704	3,740
	雌	86.9	871	4,440

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

これらの毒性所見は回復期間終了後の回復群には認められず、回復性がみられた。

50,000 ppm 投与群の雄及び 10,000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量⁵増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、50,000 ppm 投与群の雌雄で軟便等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10,000 ppm (雄: 704 mg/kg 体重/日、雌: 871 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10、21)

⁵ 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	・軟便(投与 5 週以降)	・軟便(投与 8～11 週) ・BUN 増加
10,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）15 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁶＞

Holtzman ラット（主群並びに 5 及び 10 週中間と殺群：雌雄各 9 匹）を用いた混餌（原体：50,000 ppm、平均検体摂取量：雄 2,670 mg/kg 体重/日、雌：3,250 mg/kg 体重/日）投与による 15 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与群において、軟便（発現時期不明）が認められた。（参照 10）

（3）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、3,000、10,000、30,000 及び 100,000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		3,000 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm	100,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	410	1,250	4,190	15,200
	雌	420	1,420	4,580	17,600

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、30,000 ppm 以上投与群の雌雄で軟便等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10,000 ppm（雄：1,250 mg/kg 体重/日、雌：1,420 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 10）

⁶ 1 用量で実施された試験であり、用量設定がガイドラインを充足していないため、参考資料とした。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100,000 ppm	・死亡(投与 82 日、1 例) ・軟便による肛門のし開(投与 4 日以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降)[§] ・摂餌量減少(投与 1～2 週及び投与 8 週以降)[§] ・盲腸膨満 ・脾髄外造血亢進[§]	・死亡(投与 90 日、1 例) ・軟便による肛門のし開(投与 4 日以降) ・軟便に血液様物混合(投与 85 日以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降)[§] ・摂餌量減少(投与 1～2 週)[§] ・盲腸膨満
30,000 ppm 以上	・飲水量増加(投与 3 週以降)[§] ・軟便^a ・WBC 減少	・飲水量増加(投与 3 週以降)[§] ・軟便^a ・RBC、Hb 及び WBC 増加
10,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と判断した。

^a：100,000 ppm 投与群では投与 2 日以降、30,000 ppm 投与群は発現時期不明

（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①<参考資料⁷>

イヌ（系統不明、雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口（原体：1,000 mg/kg 体重/日、6 日/週）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、体重、尿検査、血液学的検査、肝臓及び腎臓の機能検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査結果に検体投与による影響は認められなかった。（参照 10）

（５）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②<参考資料⁸>

イヌ（系統及び匹数不明、雌雄）を用いたカプセル経口（投与量詳細不明）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制、摂餌効率低下、肝重量増加、胸腺及び副腎における肉眼的及び病理組織学的変化が認められた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 600 mg/kg 体重/日投与群の雄では、検体投与による影響は認められなかった。（参照 30）

（６）21 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）<参考資料⁹>

Holtzman ラット（主群：一群雌雄各 4 匹、1 又は 2 か月回復群：一群雌雄各 2 匹）を用いた吸入（原体：0、200 及び 400 ppm、全身暴露、1 時間/回、2 回/日、5 日/週）暴露による 21 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。また、Holtzman ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた 200 及び 1,000 ppm 投与による追加試験が実施

⁷ 文献引用であり詳細が不明であるため、参考資料とした。

⁸ 詳細が不明であるため、参考資料とした。

⁹ 試験期間及び暴露方法がガイドラインを充足していないため、参考資料とした。

された。

400 ppm 投与群の雄で甲状腺及び下垂体絶対重量の増加傾向が認められたが、追加試験では認められなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。（参照 10）

（7）90 日間亜急性毒性試験（ラット、ジベレリン A₄ 及びジベレリン A₇ 混合物）＜参考資料¹⁰＞

ラット（系統不明）（主群：匹数不明、4 週間回復群：対照群及び 50,000/25,000 ppm 投与群各 10 匹）を用いた混餌（ジベレリン A₄ 及びジベレリン A₇ 混合物：0、1,000、10,000 及び 50,000/25,000 ppm¹¹：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）（ジベレリン A₄ 及びジベレリン A₇ 混合物）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	10,000 ppm	50,000/25,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	67	704	2,240
	雌	85	814	2,400

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

50,000/25,000 ppm 投与群の雌雄で認められた体重増加抑制は、回復期間においても認められた。（参照 4）

¹⁰ 匹数が不明であるため、参考資料とした。

¹¹ 高用量群については 50,000 ppm の用量で開始されたが、体重増加抑制及び臨床症状が認められたため、投与 15 日から 25,000 ppm に変更された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット、ジベレリン A₄ 及びジベレリン A₇ 混合物）
で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000/25,000 ppm	・死亡(投与 3 週) ・円背位、粗毛、鼻部赤色分泌物及び着色尿 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Hb 及び Ht 減少 ・Chol 減少 ・腎比重量増加 ・慢性尿細管性腎炎、尿細管拡張、ネフロン単位の巢状消失	・円背位、粗毛、鼻部赤色分泌物及び着色尿 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・TP、Alb 及びカルシウム減少 ・Glob、T.Bil、Chol 及び ALP 増加 ・慢性尿細管性腎炎、尿細管拡張、ネフロン単位の巢状消失
10,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット〔主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群（13、26、52 及び 78 週）：一群雌雄各 10 匹〕を用いた混餌（原体：0、3,000、10,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		3,000 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	112	379	1,200
	雌	135	460	1,460

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 18 に、肝細胞腫瘍の発生頻度は表 19 に示されている。

腫瘍性病変として、30,000 ppm 投与群の雄で肝細胞癌、同投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度に有意な増加が認められた。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で飲水量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：112 mg/kg 体重/日、雌：135 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 10）

（肝細胞腫瘍の発生メカニズムに関しては [14. (1)～(5)] 参照。）

表 18-1 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
30,000 ppm	・軟便(投与初期以降) ・体重増加抑制(投与 28 週以降) ・摂餌量増加(投与 2 週以降) ・尿比重減少及び尿量増加 ・肝及び盲腸絶対及び比重量増加 ・盲腸膨満 ・好酸性、好塩基性空胞化及び混合型変異肝細胞巣増加	・軟便(投与初期以降) ・体重増加抑制(投与 12 週以降) ・摂餌量増加(投与 3 週以降) ・尿蛋白減少 ・肝及び盲腸絶対及び比重量増加 ・盲腸膨満 ・混合型変異肝細胞巣増加
10,000 ppm	・飲水量増加(投与 1 週以降) ・尿 pH 低下	・飲水量増加[§] ・尿比重減少 ・好酸性変異肝細胞巣増加
3,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 30,000 ppm 投与群では投与 1 週以降、10,000 ppm 投与群では投与 2 週以降

表 18-2 中間と殺群で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
30,000 ppm	・軟便(投与初期以降) ・体重増加抑制(投与 28 週以降) ・摂餌量増加(投与 2 週以降) ・尿比重減少及び尿量増加 ・肝及び盲腸絶対及び比重量増加 ・盲腸膨満 ・好酸性、好塩基性及び混合型変異肝細胞巣増加	・軟便(投与初期以降) ・体重増加抑制(投与 12 週以降) ・摂餌量増加(投与 3 週以降) ・肝及び盲腸絶対及び比重量増加 ・盲腸膨満
10,000 ppm	・飲水量増加(投与 1 週以降) ・尿 pH 低下	・飲水量増加[§] ・尿比重減少
3,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 30,000 ppm 投与群では投与 1 週以降、10,000 ppm 投与群では投与 2 週以降

表 19 肝細胞腫瘍の発生頻度

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	3,000	10,000	30,000	0	3,000	10,000	30,000
最終と殺	検査動物数	40	42	41	35	39	43	37	45
	肝細胞腺腫	1	0	1	4	0	0	0	4
	肝細胞癌	0	0	0	4*	0	0	0	1
	肝細胞腺腫+癌	1	0	1	8**	0	0	0	5*
途中死亡/切迫と殺	検査動物数	10	8	9	15	11	7	13	5
	肝細胞腺腫	0	0	1	0	1	0	0	0
	肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫+癌	0	0	1	0	1	0	0	0

Fisher の直接確率検定 * : p<0.05、** : p<0.01

(2) 発がん性予備試験（マウス）＜参考資料¹²⁾＞

C57BL/6×C3H/Anf マウス及び C57BL/6×AKF マウス（一群雌雄各 18 匹）を用いて、生後 7 日から 4 週齢の離乳時までには強制経口（原体：464 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%ゼラチン水溶液）投与、離乳後は混餌（原体：1,300 ppm）投与による 18 か月間発がん性予備試験が実施された。本試験では、病理組織学的検査は肉眼的に認められた病変を対象に実施された。

本試験においては、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。（参照 10）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、3,000、10,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 20 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			3,000 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	233	767	2,400
		雌	263	870	2,700
	F ₁ 世代	雄	256	853	2,610
		雌	299	997	3,060

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

30,000 ppm 投与群の親動物の雄で認められた肝比重量増加について、本試験では血液生化学的検査及び肝臓の病理組織学的検査は実施されていないが、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、親動物では 30,000 ppm 投与群の雌雄で軟便等が、児動物では 30,000 ppm で体重増加抑制、盲腸膨満等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物とも 10,000 ppm（P 雄：767 mg/kg 体重/日、P 雌：870 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：853 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：997 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 10）

¹²⁾ 文献引用であり、動物数が少なく、1 用量で実施された試験であるため、参考資料とした。

表 21 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	30,000 ppm	・軟便(投与 1 週以降) ・体重増加抑制(投与 18 週) ・盲腸膨満	・軟便(投与 2 週以降) ・盲腸膨満	・軟便 ・体重増加抑制 ・盲腸膨満	・軟便 ・体重増加抑制 ・盲腸膨満
	10,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	30,000 ppm	・体重増加抑制 ・盲腸膨満 ・腺胃壁肥厚		・体重増加抑制 [§] ・盲腸膨満	
	10,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 発生毒性試験（ラット、限度試験）

SD ラット（一群雌 26 匹）の妊娠 7～17 日に強制経口（原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児とも検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 10）

(3) 発生毒性試験（ウサギ、限度試験）①

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与で体重増加抑制（妊娠 7～19 日）及び摂餌量減少（妊娠 9 及び 17 日）が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 1,000 mg/kg 体重/日未満、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 10）

(4) 発生毒性試験（ウサギ）②

ウサギを用いた発生毒性試験① [12. (3)] において母動物に対する無毒性量が得られなかったことから、より低用量を含めて NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。胎児では体重測定及び外表検査のみが実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で軟便、体重増加抑制等が認められたので、母動物の無毒性量は 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。（参照 10）

表 22 発生毒性試験(ウサギ)②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・ 軟便(妊娠 9 日以降) ・ 下腹部の汚れ(妊娠 10 日以降) ・ 体重増加抑制(妊娠 6～20 日) ・ 摂餌量減少(妊娠 8～10 日、12～14 日、16～18 日、6～20 日)	1,000 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
300 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

ウサギを用いた発生毒性試験①及び② [12. (3) 及び (4)] の総合評価として、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

1 3. 遺伝毒性試験

ジベレリン原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) 及びヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK⁺) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-WBL) を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、ラットを用いた *in vitro/in vivo* UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 23 に示されているとおり全て陰性であったので、ジベレリンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 10、22～29）

表 23 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20～2,000 µg/ディスク(-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1～10,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1.6～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL)	①437.5～1,750 µg/mL(+/-S9) (6 時間処理、18 時間培養後標本作成) ②437.5～1,750 µg/mL(-S9) (24 時間処理後標本作成) ③218.8～875 µg/mL(-S9) (48 時間処理後標本作成)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	250～2,500 µg/mL(+/-S9) (3 時間処理、72 時間培養後標本作成)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	313～2,500 µg/mL (+/-S9) (4 時間処理)	陰性
	姉妹染色分体交換(SCE)試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-WBL)	90～2,700 µg/mL(+/-S9) (2 又は 2.5 時間処理)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	50～1,260 µg/mL (18～19 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	Alpk : APfSD ラット (肝細胞、一群雄各 5 匹)	1,250 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 4 及び 12 時間後標本作成)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	C57BL/6JfBL10/Alpk マウス (骨髓細胞、一群雌雄各 5 匹)	3,130 及び 5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 24、48 及び 72 時間後標本作成)	陰性 ^a
	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞、一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 24 時間後標本作成)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
			成、2,000 mg/kg 体重投与群では投与 24 及び 48 時間後標本作成)	

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

^a：5,000 mg/kg 体重投与群雌の 24 時間後に採取された標本において、小核を有する多染性赤血球の軽微な出現頻度増加が認められたが、さらに 2,000 個の多染性赤血球を追加観察した結果、陰性が示された。

1 4. その他の試験

(1) 肝細胞増殖活性試験①（ラット）

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (1)]において、30,000 ppm 投与群で増加した肝細胞腫瘍の発がんメカニズムを解明するため、同試験の 13 週間中間と殺群（一群雌雄各 10 匹）の肝組織標本を用いて増殖性細胞核抗原（PCNA）の免疫組織学的検索による肝細胞増殖活性が検討された。

肝細胞における PCNA 標識率は表 24 に示されている。

いずれの投与群においても肝小葉周辺帯、中間帯及び中心帯の PCNA 標識率に検体投与の影響は認められなかった。（参照 10）

表 24 肝細胞における PCNA 標識率（%）

性別	観察部位	投与群			
		0 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm
雄	肝小葉周辺帯	0.34±0.25	0.28±0.15 (82)	0.15±0.11 (44)	0.34±0.19 (100)
	肝小葉中間帯	0.11±0.10	0.09±0.05 (82)	0.08±0.10 (73)	0.20±0.17 (182)
	肝小葉中心帯	0.10±0.10	0.10±0.12 (100)	0.03±0.05 (30)	0.06±0.12 (60)
雌	肝小葉周辺帯	0.44±0.37	0.58±0.46 (132)	0.37±0.26 (84)	0.65±0.46 (148)
	肝小葉中間帯	0.34±0.45	0.26±0.30 (76)	0.17±0.17 (50)	0.18±0.17 (53)
	肝小葉中心帯	0.09±0.08	0.18±0.18 (200)	0.06±0.12 (67)	0.23±0.18 (256)

注) 平均値±SD

()内の数値は対照群を 100 とした場合の値

対照群との有意差検定は、Dunnett 多重比較法が用いられた。

(2) 肝細胞増殖活性試験②（ラット）

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (1)]において、30,000 ppm 投与群で増加した肝細胞腫瘍の発がんメカニズムを解明するため、同試験の主群及び中間と殺群（一群雌雄各 10 匹）の肝組織標本を用いて PCNA の免疫組織学的検

索による肝小葉中心帯の肝細胞増殖活性が検討された。

肝小葉中心帯の肝細胞における PCNA 標識率は表 25 に示されている。

PCNA 標識率は用量及び投与期間に応じてより高値を示し、10,000 ppm 以上投与群ではいずれの検査時期においても PCNA 標識率が有意に増加した。

ジベレリンは肝細胞に対して増殖亢進作用を有する可能性が示唆された。（参照 10）

表 25 肝小葉中心帯の肝細胞における PCNA 標識率 (%)

検査 時期	投与群			
	0 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm
26 週	0.50±0.08	0.64±0.15 (128)	0.93±0.21** (186)	0.95±0.27** (190)
52 週	0.83±0.14	0.93±0.14 (112)	1.54±0.33** (186)	1.93±0.27** (233)
78 週	0.78±0.11	0.83±0.11 (106)	1.65±0.29** (212)	1.84±0.22** (236)
104 週	0.92±0.18	1.19±0.14 (129)	2.87±0.46** (312)	3.75±1.28** (408)

注) 平均値±SD

()内の数値は対照群を 100 とした場合の値

Dunnett 多重比較法 ** : p<0.01

(3) 肝臓における発がんメカニズム試験 (ラット) ①

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (1)]において、30,000 ppm 投与群で肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められたため、Fischer ラット（一群雄 15 匹）を用いた 2 週間混餌（原体：0 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は 0 及び 4,460 mg/kg 体重/日）投与による発がんメカニズム試験が実施された。

肝薬物代謝酵素及び細胞増殖活性は表 26 に示されている。

50,000 ppm 投与群において、肝臓の絶対重量が有意に減少し、P450 含量が軽度であるが有意に増加したが、同投与群の P450 アイソザイム（CYP1A、CYP2B、CYP2E、CYP3A 及び CYP4A）に特異的な発現が認められなかったことから、P450 含量増加は偶発的な所見と考えられた。

50,000 ppm 投与群の投与 2 週に肝小葉中心帯でギャップ結合蛋白 Connexin32（CX32）の減少が認められた。PCNA 標識率及び核分裂細胞発現率についてはいずれの検査時期においても有意な変化は認められなかった。アポトーシスの発現率は 50,000 ppm 投与群において投与 1 週に有意に増加した。

肉眼的病理検査では 50,000 ppm 投与群で盲腸膨満が認められたが、病理組織学的検査では検体投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。

以上の結果から、ジベレリンのラットへの高用量投与によって肝臓のギャップ結合蛋白 CX32 が肝小葉中心帯で減少することが示唆された。（参照 10）

表 26 肝薬物代謝酵素及び細胞増殖活性

検査時期	投与 1 週		投与 2 週	
投与群	0 ppm	50,000 ppm	0 ppm	50,000 ppm
ミクロソーム 蛋白量 (mg/g 肝)	39±3	36±3 (92)	37±1	36±5 (97)
P450 量 (nmol/mg)	0.69±0.07	0.68±0.12 (99)	0.54±0.03	0.59±0.03* (109)
肝細胞間ギャップ 結合蛋白 (CX32 スポット数/ 肝細胞数)			7.57±0.86	3.47±0.89** (46)
PCNA 標識率(%)	1.2±0.7	0.8±0.4 (67)	0.5±0.3	0.6±0.3 (120)
核分裂 発現率(%)	0.211±0.071	0.147±0.053 (70)	0.227±0.194	0.143±0.103 (63)
アポトーシス 発現率(%)	0.024±0.017	0.060±0.030* (250)	0.054±0.042	0.029±0.021 (54)

注) 平均値±SD

()内の数値は対照群を 100 とした場合の値

Student *t* 検定 * : p<0.05、** : p<0.01

/ : 実施せず

(4) 肝臓における発がんメカニズム試験（ラット）②

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (1)]において、30,000 ppm 投与群で肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められたため、Fischer ラット（一群雄 15 匹）を用いた 3 日間混餌（原体：0、3,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は 0、346 及び 3,500 mg/kg 体重/日）投与による発がんメカニズム試験が実施された。

肝細胞間ギャップ結合蛋白及び細胞増殖活性は表 27 に示されている。

30,000 ppm 投与群において、投与 3 日に肝比重量が軽微であるが有意に減少し、3,000 ppm 以上投与群において、いずれの検査時期においても肝小葉中心帯で CX32 スポット数の減少が認められた。

PCNA 標識率については、30,000 ppm 投与群で投与 1 日に増加し、3,000 ppm 投与群で投与 2 日に減少した。

肉眼的病理検査では、投与 2 及び 3 日に盲腸膨満が認められたが、病理組織学的検査では、検体投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。

以上の結果から、ジベレリンのラットへの高用量投与によって肝臓のギャップ結合蛋白 CX32 が肝小葉中心帯で減少し、投与初期において細胞増殖活性が亢進する可能性が示唆された。（参照 10）

表 27 肝細胞間ギャップ結合蛋白及び細胞増殖活性

項目	検査 時期	投与群		
		0 ppm	3,000 ppm	30,000 ppm
肝細胞間ギャップ 結合蛋白 (CX32 スポット数/ 肝細胞数)	投与 1 日	7.25±0.49	5.67±0.65** (78)	4.96±0.54** (68)
	投与 2 日	7.67±0.73	5.22±0.48** (68)	5.20±0.78** (68)
	投与 3 日	7.24±0.70	5.19±0.49** (72)	4.76±0.43** (66)
PCNA 標識率(%)	投与 1 日	0.91±0.26	0.99±0.26 (109)	1.30±0.22# (143)
	投与 2 日	1.45±0.21	0.94±0.20**,# (65)	1.56±0.19 (108)
	投与 3 日	1.00±0.32	1.46±0.63 (146)	1.41±0.30 (141)

注) 平均値±SD

()内の数値は対照群を 100 とした場合の値

Dunnet 多重比較検定法 ** : p<0.01

Mann-Whitney の U 検定法 # : p<0.05、## : p<0.01

(5) 肝臓における発がんメカニズム試験（ラット）③

ラットを用いた肝臓における発がんメカニズム試験② [14. (4)] の結果、3,000 ppm 以上の投与用量で肝臓のギャップ結合蛋白 CX32 が肝小葉中心帯で減少し、投与初期において細胞増殖活性が亢進する可能性が示唆された。反応の消長及び閾値を明らかにするため、Fischer ラット（一群雄 18 匹）を用いた 7 日間混餌（原体：0、100、3,000、10,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による発がんメカニズム試験が実施された。

表 28 肝臓における発がんメカニズム試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.21	244	829	2,610

肝細胞間ギャップ結合蛋白及び細胞増殖活性は表 29 に示されている。

30,000 ppm 投与群において、投与 7 日に肝比重量が軽度であるが有意に減少し、投与 1 及び 3 日に BrdU 標識率が増加した。また、10,000 及び 3,000 ppm 投与群において投与 3 日に BrdU 標識率が増加した。投与 7 日にはいずれの投与群においても BrdU 標識率に有意な変化は認められなかった。

30,000 ppm 投与群において、いずれの検査時期においても肝小葉中心帯に CX32 のスポット数の減少が認められた。10,000 ppm 投与群では投与 1 日に、3,000 ppm 投与群では投与 7 日に肝小葉中心帯の CX32 スポット数が減少した。

肉眼的病理検査では、30,000 ppm 投与群において投与 1 及び 7 日に盲腸膨満が認められた。

以上の結果から、ジベレリンのラットへの高用量投与により肝臓のギャップ結合蛋白 CX32 が肝小葉中心帯で減少し、それに伴い同部位の細胞増殖活性が亢進することが示唆された。（参照 10）

表 29 肝細胞間ギャップ結合蛋白及び細胞増殖活性

項目	検査 時期	投与群				
		0 ppm	100 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm
BrdU 標識 率(%)	投与 1 日	1.42±0.13	1.38±0.42 (97)	1.62±0.50 (114)	1.61±0.07 (113)	2.08±0.44* (146)
	投与 3 日	1.15±0.23	1.43±0.10 (124)	1.57±0.28* (137)	1.51±0.27* (131)	1.82±0.21** (158)
	投与 7 日	2.61±0.86	2.55±0.34 (98)	2.11±0.37 (81)	2.34±0.22 (90)	2.46±0.49 (94)
肝細胞間 ギャップ 結合蛋白 (CX32 ス ポット数/ 肝細胞数)	投与 1 日	5.56±0.37	6.12±0.66 (110)	4.84±0.31 (87)	4.60±0.80* (83)	4.27±0.29** (77)
	投与 3 日	5.65±0.48	5.30±1.62 (94)	4.10±0.38 (73)	4.15±0.65 (73)	3.98±0.51* (70)
	投与 7 日	5.85±0.47	4.54±1.11 (78)	2.97±0.25** (51)	3.40±0.39 (58)	2.53±0.39** (43)

注) 平均値±SD

()内の数値は対照群を 100 とした場合の値

Dunnet 多重比較検定法 * : p<0.05、** : p<0.01

<ラット肝細胞腫瘍の発生機序のまとめ>

ラットの肝細胞腫瘍発生機序に関する試験及び毒性試験結果から、ラットで増加した肝細胞腫瘍発生機序は明らかにならなかったが、持続的な肝細胞増殖活性亢進が発がん機序に関与している可能性が示唆された。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジベレリン」の食品健康影響評価を実施した。

食品安全委員会農薬専門調査会は、参照した資料は亜急性毒性試験に供した動物種はげっ歯類のみ、慢性毒性及び発がん性試験に供した動物種は 1 種のみであり、安全性評価の資料として不足が認められたが、参考資料も含めると亜急性毒性試験はラット、マウス及びイヌで実施されており、種差は認められなかったため、追加の安全係数を考慮することにより本剤の評価は可能であると判断した。

¹⁴C で標識したジベレリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与されたジベレリンの投与後 48 時間後における吸収率は 16.0%と算出された。投与放射能の排泄は速やかで、投与後 72 時間で 95.3%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。尿及び糞中の成分として未変化のジベレリンのほか代謝物 B、C 及び D が認められた。

³H で標識したジベレリンの植物体内運命試験の結果、加水分解による代謝物及びそのグルコシドが認められた。

ジベレリンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジベレリンの最大残留値は、セルリー（茎葉）の 1.11 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ジベレリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、消化管（軟便）及び肝臓（変異肝細胞巣等：ラット）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、肝細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジベレリン（親化合物のみ）と設定した。

ジベレリンの各試験における無毒性量等は表 30 に、ジベレリンの単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 31 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、亜急性毒性試験に供した動物種はげっ歯類のみであること、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果から、短期及び長期の試験では毒性プロファイルが異なる可能性があると考えられるが、慢性毒性試験及び発がん性試験に供した動物種は 1 種のみであったことから、安全係数を 1,000（種差：10、個体差：10、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験の動物種の不足による追加係数：10）とすることが妥当であると判断した。各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 112 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠とし、安全係数 1,000 で除した 0.11 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ジベレリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 4,190 mg/kg 体重/日であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量

(ARfD) は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.11 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	112 mg/kg 体重/日
(安全係数)	1,000

ARfD 設定の必要なし

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

参考

<EFSA (2012 年) >

ADI	0.68 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	90 日
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	680 mg/kg 体重/日
(安全係数)	1,000
	(亜急性毒性試験を用いたこと 及びデータセット不足による追 加係数 : 10)

ARfD 設定の必要なし

(参照 5)

表 30 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EFSA	食品安全 委員会農薬 専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間亜 急性毒性 試験	0、1,000、10,000、 50,000 ppm 雄：0、69.7、704、 3,740 雌：0、86.9、871、 4,440		雄：704 雌：871 雌雄：軟便等	雄：3,743 雌：4,436 毒性所見なし
	2 年間慢 性毒性/発 がん性併 合試験	0、3,000、10,000、 30,000 ppm 雄：0、112、379、 1,200 雌：0、135、460、 1,460		雄：112 雌：135 雌雄：飲水量増 加等 (雌雄で肝細胞 腫瘍の発生頻 度の増加)	雄：112.0 雌：135.3 雌雄：飲水量増 加等 (雌雄で肝細胞 腫瘍の発生頻 度の増加)
	2 世代 繁殖試験	0、3,000、10,000、 30,000 ppm P 雄：0、233、767、 2,400 P 雌：0、263、870、 2,700 F ₁ 雄：256、853、 2,610 F ₁ 雌：0、299、 997、3,060		親動物及び児 動物 P 雄：767 P 雌：870 F ₁ 雄：853 F ₁ 雌：997 親動物 雌雄：軟便等 児動物 体重増加抑制、 盲腸膨満等 (繁殖能に対す る影響は認め られない)	親動物及び児 動物 P 雄：767 P 雌：870 F ₁ 雄：853 F ₁ 雌：997 親動物 雌雄：軟便等 児動物 体重増加抑制 等 (繁殖能に対す る影響は認め られない)
	発生毒性 試験	0、1,000		母動物及び 胎児：1,000 母動物及び 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物及び 胎児：1,000 母動物及び 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)
マウス	90 日間 亜急性毒 性試験	0、3,000、10,000、 30,000、100,000 ppm		雄：1,250 雌：1,420	雄：1,250 雌：1,420

		雄：0、410、1,250、 4,190、15,200 雌：0、420、1,420、 4,580、17,600		雌雄：軟便等	雌雄：軟便等
ウサギ	発生毒性 試験①	0、1,000		母動物：－ 胎児：1,000 母動物：体重増 加抑制及び摂 餌量減少 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)	母動物：－ 胎児：1,000 母動物：体重増 加抑制及び摂 餌量減少 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認 められない)
	発生毒性 試験②	0、100、300、1,000		母動物：300 母動物：軟便、 体重増加抑制 等 胎児：毒性所見 なし	母動物：300 母動物：体重増 加抑制、摂餌量 減少等 胎児：毒性所見 なし
	発生毒性試験①及び②の 総合評価			親動物：300 胎児：1,000 (催奇形性は認 められない)	
ADI			NOAEL：680 SF：1,000 ADI：0.68	NOAEL：112 SF：1,000 ADI：0.11	NOAEL：112 SF：100 ADI：1.12
ADI 設定根拠資料			ラット 90 日 間亜急性毒 性試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発がん性併合試験

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量は設定できなかった。 /：記載なし

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記載した。

表 31 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	5,000	雌雄：－ 雌雄：軟便及び肛門周囲の汚れ
マウス	亜急性毒性試験	雄：0、410、1,250、 4,190、15,200 雌：0、420、1,420、 4,580、17,600	雄：4,190 雌：4,580 雌雄：軟便
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上)

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量は設定できず

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	名称（略称）	化学名
B	isogibberellin A ₃ (isogibberellic acid)	2,3,7-trihydroxy-1-methyl-8-methylenegibb-4-ene-1,10-dicarboxylic acid 1,3-lactone
C	gibberellenic acid	2,7-dihydroxy-1-methyl-8-methylene-10a-gibba-3,4a(4b)-diene-1,10-dicarboxylic acid
D	allogibberic acid	7-hydroxy-1-methyl-8-methylenegibba-1,3,4a(10a)-triene-10-carboxylic acid
E	3-O-β-glucosyl gibberellin A ₃ (ジベレリン A ₃ グリコシド)	2,4a,7-trihydroxy-1-methyl-8-methylenegibb-3-ene-1,10-dicarboxylic acid 1,4a-lactone 3-O-β-glucopyranoside
F	3-O-β-glucosyl isogibberellin A ₃	2,3,7-trihydroxy-1-methyl-8-methylenegibb-4-ene-1,10-dicarboxylic acid 1,3-lactone 3-O-β-glucopyranoside
G	3-O-β-glucosyl gibberellenic acid	2,7-dihydroxy-1-methyl-8-methylene-10a-gibba-3,4a(4b)-diene-1,10-dicarboxylic acid 3-O-β-glucopyranoside

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GPT)]
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
P450	チトクローム P450
PCNA	増殖性細胞核抗原 proliferating cell nuclear antigen
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
畑わさび (施設) (花茎) 平成 7 年度	1	6.2 ^{SP} µg ai/株	2	60	0.02	0.02	0.07	0.07
畑わさび (施設) (全株) 平成 7 年度	1	6.2 ^{SP} µg ai/株	2	94	0.04	0.04	0.07	0.07
畑わさび (施設) (花茎) 平成 8 年度	1	6.2 ^{SP} µg ai/株	2	41 ^a	0.04	0.04	0.06	0.06
				62	0.06	0.05	0.05	0.05
				92	0.04	0.04	0.03	0.03
畑わさび (施設) (全株) 平成 8 年度	1	6.2 ^{SP} µg ai/株	2	92	0.03	0.03	0.03	0.03
畑わさび (施設) (花茎) 平成 9 年度	1	6.2 ^{SP} µg ai/株	2	50 ^a	0.04	0.04		
				82	0.03	0.03		
				100	0.04	0.04		
畑わさび (施設) (全株) 平成 9 年度	1	6.2 ^{SP} µg ai/株	2	99	0.02	0.02		
畑わさび (施設) (茎葉部) 平成 19 年度	1	6.2 ^{SP} µg ai/株	2	28 ^a	0.22	0.20		
				42 ^a	0.05	0.05		
				56 ^a	0.01	0.01		
畑わさび (施設) (根及び根茎) 平成 19 年度	1	6.2 ^{SP} µg ai/株	2	28 ^a	0.03	0.03		
				42 ^a	0.01	0.01		
				56 ^a	<0.01	<0.01		
畑わさび (施設) (茎葉部) 平成 20 年度	1	6.2 ^{SP} µg ai/株	2	28 ^a	0.09	0.09		
				42 ^a	0.05	0.05		
				56 ^a	0.04	0.04		
畑わさび (施設) (根及び根茎) 平成 20 年度	1	6.2 ^{SP} µg ai/株	2	28 ^a	<0.01	<0.01		
				42 ^a	<0.01	<0.01		
				56 ^a	<0.01	<0.01		
からしな (露地) (茎葉) 平成 15 年度	1	200 ppm 希釈液 ^{SP} 種子浸漬	1	30	<0.02	<0.02		
	1		1	39	<0.02	<0.02		
からしな (露地)	1	200 ppm 希釈液 ^{SP}	1	30	<0.02	<0.02		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
[茎葉(根を 除く)] 平成 15 年度	1	種子浸漬	1	39	<0.02	<0.02		
ごぼう (施設) (根部) 平成 14 年度	1	0.075 ^{SL}	1	33	<0.02	<0.02		
	1		1	33	<0.02	<0.02		
ごぼう (露地) (根部) 平成 15 年度	1	0.075 ^{SL}	3	17 ^a	<0.02	<0.02	0.03	0.02
	1		2	31	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ふき (施設) (茎) 平成 17 年度	1	2.33 ^{SP}	2 ^a	7	0.02	0.02		
ふき (施設) (葉柄) 平成 23 年度	1	2.33 ^{SP}	1	7	0.02	0.02		
				14	<0.02	<0.02		
				21	<0.02	<0.02		
	1		1	7	0.03	0.02		
				14	<0.02	<0.02		
				21	<0.02	<0.02		
セルリー (露地) (茎葉) 昭和 46 年度	1	648 ^{#, a} μg ai/株	1	20	0.06	0.06		
	1		1	14	0.05	0.04		
セルリー (施設) (茎葉) 平成 24 年度	1	6.2 ^{SP}	1	7	0.35	0.35		
				14	0.19	0.19		
				21	0.15	0.15		
	1		1	7	0.40	0.40		
				14	0.34	0.34		
				21	0.21	0.21		
セルリー (施設) (茎葉) 平成 25 年度	1	3.1 ^{SP}	1	7	0.41	0.40		
				14	0.12	0.12		
				21	0.12	0.12		
セルリー (施設) (茎葉) 平成 26 年度	1	6.2 ^{SP}	1	7	1.11	1.08		
みつば (施設) [茎葉(根を除去 したもの)]	1	0.31 ^{SP}	2	14	0.05	0.05		
	1		2	14	0.03	0.02		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
平成 17 年度								
みつば (施設) (茎葉及び根) 平成 22 年度	1	1.55 ^{SP} 根株散布	1	21	<0.02	<0.02		
	1		1	26	<0.02	<0.02		
みつば (施設) (茎葉及び根) 平成 25 年度	1	0.31 ^{SP}	2	10 ^a	0.03	0.03		
				14	0.03	0.03		
				18	0.03	0.03		
	1		2	13 ^a	0.02	0.02		
				20	<0.02	<0.02		
				27	<0.02	<0.02		
トマト (施設) (果実) 昭和 50 年度	1	0.012 ^{SP}	1	100	<0.02	<0.02	0.01	0.01
	1	10 ppm 希釈液 ^{SP} 散布	1	63	0.02	0.02	0.03	0.03
なす (露地) (果実) 平成 16 年度	1	200 ppm 希釈液 ^{SP} 種子浸漬 + 50 ppm 希釈液 ^{SP} 葉面散布	2	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
なす (施設) (果実) 平成 16 年度	1	200 ppm 希釈液 ^{SP} 種子浸漬 + 50 ppm 希釈液 ^{SP} 葉面散布	2	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
なす (露地) (果実) 平成 17 年度	1	200 ppm 希釈液 ^{SP} 種子浸漬	1	144			<0.02	<0.02
なす (施設) (果実) 平成 17 年度	1	200 ppm 希釈液 ^{SP} 種子浸漬	1	103			<0.02	<0.02
なす (露地) (果実) 平成 17 年度	1	200 ppm 希釈液 ^{SP} 種子浸漬 + 50 ppm 希釈液 ^{SP} 葉面散布	2	14	<0.02	<0.02	0.06	0.06
なす (施設)	1	200 ppm 希釈液 ^{SP}	2	14	<0.02	<0.02	0.05	0.05

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(果実) 平成 17 年度		種子浸漬 ＋ 50 ppm 希釈液 ^{SP} 葉面散布						
メロン (施設) (果実) 平成 16 年度	1	400 ppm ^a 希釈液 ^{SL} 子房部散布	1	30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
メロン (施設) (果実) 平成 17 年度	1	400 ppm ^a 希釈液 ^{SL} 子房部散布	1	25	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
さやいんげん (施設) (さや) 平成 11 年度	1	0.31 ^{SP} μg ai/株	1	37	<0.02	<0.02	0.05	0.04
	1		1	48	<0.02	<0.02	0.08	0.08
さやいんげん (施設) (さや) 平成 23 年度	1	0.31 ^{SP} μg ai/株	2	33	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
さやいんげん (施設) (さや) 平成 23 年度	1	0.31 ^{SP} μg ai/株	2	44	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
しそ (施設) (花穂) 平成 14 年度	1	0.013 ^{SL} 茎葉散布	1	7	0.04	0.04		
	1		1	7	0.04	0.04		
しそ (露地) (葉部) 平成 15 年度	1	200 ppm 希釈液 ^{SP} 種子浸漬	1	97	0.02	0.02		
	1		1	90	<0.02	<0.02		
しそ (露地) (葉部) 平成 15 年度	1	200 ppm 希釈液 ^{SP} 種子浸漬	1	97	<0.02	<0.02		
	1		1	90	<0.02	<0.02		
しそ (施設) (花茎) 平成 25 年度	1	0.078 ^{SP} 茎葉散布	1	1 ^a	0.07	0.06		
				3 ^a	0.02	0.02		
				7	<0.01	<0.01		
	1		1	1 ^a	0.19	0.18		
				3 ^a	0.04	0.04		
				7	0.01	0.01		
	1		2	1 ^a	0.09	0.09		
				3 ^a	0.04	0.04		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				5	0.02	0.02		
	1		2	1 ^a	0.16	0.16	/	/
				3 ^a	0.08	0.08		
				5	0.04	0.04		
うど (軟化ムロ) (茎) 昭和 50 年度	1	155 ^{SP} µg/株 + 31 ^{SP} µg/株	2 ^a	15	0.08	0.08	0.06	0.06
	1		1	34	/	/	0.04	0.04
			2 ^a	8	0.12	0.12	0.18	0.17
うど (施設) (可食部) 平成 16 年度	1	100 ppm 希釈液 ^{SP} 根株浸漬	1	30	/	/	0.04	0.04
うど (施設) (可食部) 平成 16 年度	1	100 ppm 希釈液 ^{SP} 根株浸漬	1	30	/	/	<0.02	<0.02
うど (施設) (可食部) 平成 17 年度	1	100 ppm 希釈液 ^{SP} 根株浸漬	1	28	/	/	0.03	0.03
うど (施設) (可食部) 平成 17 年度	1	100 ppm 希釈液 ^{SP} 根株浸漬	1	28	/	/	<0.02	<0.02
たらのき (施設) (可食部) 平成 10 年度	1	1,240 ^{SP} µg/m ³ 駒木散布	1	39	0.20	0.20	0.12	0.10
	1	310 ^{SP} µg/m ³ 駒木散布	1	22	0.06	0.06	/	/
たらのき (施設) (可食部) 平成 10 年度	1	310 ^{SP} µg/m ³ 駒木散布	1	18	0.03	0.02	0.03	0.03
	1	465 ^{SP} µg/m ³ 駒木散布	1	18	0.05	0.05	0.05	0.05
	1	1,240 ^{SP} µg/m ³ 駒木散布	1	18	0.21	0.20	0.09	0.10
	1	1,240 ^{SP} µg/m ³ 駒木散布	1	17	0.23	0.22	0.12	0.12
たらのき (施設) (可食部) 平成 24 年度	1	310 ^{SP} µg/m ³ 駒木散布	1	25	0.06	0.06	/	/
				28	0.04	0.04		
				31	0.03	0.03		
たらのき (施設) (可食部)	1	310 ^{SP} µg/m ³ 駒木散布	1	16	0.09	0.09	/	/
				19	0.08	0.08		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
平成 25 年度				22	0.06	0.06		
たらのき (施設) (可食部) 平成 25 年度	1	310 ^{SP} µg/m ³ 駒木散布	1	19	0.04	0.04		
	1		1	22	0.06	0.06		
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成 26 年度	1	10 ppm 希釈液 ^{SP} 種いも浸漬	1	123	<0.01	<0.01		
	1		1	89	<0.01	<0.01		
温州みかん (露地) (果肉) 平成 5 年度	1	4.65 ^{SP}	1	152	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		1	174	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
温州みかん (露地) (果皮) 平成 5 年度	1	4.65 ^{SP}	1	152	<0.02	<0.02	0.06	0.06
	1		1	174	<0.02	<0.02	0.03	0.03
温州みかん (露地) (果肉) 平成 19 年度	1	50 ppm 希釈液 ^{SP} 立木全面散布 ×2 +	4 ^a	14 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 立木全面散布 +	4 ^a	14 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
温州みかん (露地) (外果皮) 平成 19 年度	1	1 ppm 希釈液 ^{SP} 立木全面散布	4 ^a	14 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	50 ppm 希釈液 ^{SP} 立木全面散布 ×2 +	4 ^a	14 ^a	0.03	0.03	0.03	0.03
温州みかん (露地) (果肉) 平成 24 年度	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 立木全面散布 +	4 ^a	14 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	0.124 ^{SP, §}	1	291			<0.01	<0.01
	1	0.248 ^{SP, §}	1	291			<0.01	<0.01
	1	0.172 ^{SP, §}	1	311			<0.01	<0.01
温州みかん (露地) (果肉) 平成 24 年度	1	0.344 ^{SP, §}	1	311			<0.01	<0.01
	1	0.124 ^{SP, §}	1	291			<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(露地) (果皮) 平成 24 年度	1	0.248 ^{SP, §}	1	291			<0.01	<0.01
	1	0.172 ^{SP, §}	1	311			<0.01	<0.01
	1	0.344 ^{SP, §}	1	311			<0.01	<0.01
かんきつ (不知火) (露地) (果実全体) 平成 13 年度	1	1 ppm 希釈液 ^{SP} 散布	1	83	0.03	0.02	0.06	0.06
	1		1	36	0.02	0.02	0.05	0.04
かんきつ (不知火) (露地) (果実全体) 平成 15 年度	1	7.75 ^{SP} mg/樹 × 3 + 0.155 ^{SP} mg/樹	4 ^a	1	0.04	0.04	0.05	0.05
かんきつ (不知火) (施設) (果実全体) 平成 15 年度	1	4.65 ^{SP} mg/樹 × 3 + 0.093 ^{SP} mg/樹	4 ^a	1	0.06	0.06	0.06	0.06
かんきつ (不知火) (果実全体) 平成 16 年度	1	0.155 ^{SP} 果実散布	1	7			0.04	0.04
かんきつ (不知火) (果実全体) 平成 16 年度	1	0.155 ^{SP} 果実散布	1	7			<0.02	<0.02
かんきつ (不知火) (果実全体) 平成 19 年度	1	4.65 ^{SP} mg/樹 散布 × 2 + 0.465 ^{SP} mg/樹 散布 + 0.093 ^{SP} mg/樹 散布	4 ^a	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
かんきつ (不知火) (果実全体) 平成 19 年度	1	12.4 ^{SP} mg/樹 散布 × 2 + 1.24 ^{SP} mg/樹 散布 + 0.248 ^{SP} mg/樹 散布	4 ^a	7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ワシントン ネーブル	1	54 ^{#, a} µg/果 幼果散布	1	200	0.03	0.03		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 (露地) (果肉)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
昭和 46 年度	1		1	187	0.03	0.03		
ワシントン ネーブル (露地) (果皮) 昭和 46 年度	1	54 ^{#.a} µg/果 幼果散布	1	200	0.02	0.02		
	1		1	187	<0.02	<0.02		
すだち (露地) (果実全体) 平成 20 年度	1	4.65 ^{SP} 立木全面散布	1	7			0.05	0.04
				14			<0.02	<0.02
				21			<0.02	<0.02
				30			<0.02	<0.02
すだち (露地) (果実全体) 平成 20 年度	1	1.94 ^{SP} 立木全面散布	1	7			0.03	0.03
				14			0.02	0.02
				21			<0.02	<0.02
				30			<0.02	<0.02
かぼす (露地) (果実全体) 平成 18 年度	1	15.5 ^{SP} mg/樹 立木全面散布	1	3 ^a			<0.02	<0.02
				7 ^a			<0.02	<0.02
				14			0.02	0.02
かぼす (露地) (果実全体) 平成 19 年度	1	15.5 ^{SP} mg/樹 立木全面散布	1	3 ^a	0.13	0.12		
				7 ^a	0.07	0.07		
				14	<0.02	<0.02		
きんかん (施設) (果実全体) 平成 20 年度	1	7.75 ^{SP} 果実散布	1	152			<0.02	<0.02
	1		1	245			<0.02	<0.02
きんかん (露地) (果実全体) 平成 21 年度	1	31 ^{SP} 果実散布	1	102			<0.02	<0.02
	1		1	193			<0.02	<0.02
びわ (施設) (果実) 平成 7 年度	1	200 ppm 希釈液 ^{SP} 浸漬	2	120	<0.02	<0.02	0.03	0.03
びわ (露地) (果実) 平成 7 年度	1	200 ppm 希釈液 ^{SP} 浸漬	2	140	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
びわ (施設) (果実)	1	200 ppm 希釈液 ^{SP} 浸漬	2	98	0.03	0.02	<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
平成 14 年度								
びわ (施設) (果実) 平成 14 年度	1	200 ppm 希釈液 ^{SP} 浸漬	2	98	<0.02	<0.02		
すもも (果実) 平成 24 年度	1	200 ppm 希釈液 ^{SP} 果実散布 (十分量)	2	43	<0.02	<0.02		
				48	<0.02	<0.02		
	1	4.14 ^{SP} 果実散布	2	42	<0.02	<0.02		
				49	<0.02	<0.02		
いちご (果実) 昭和 46 年度	1	54 ^{#,a} µg/株	1	87	0.12	0.12		
		2.16 ^{#,a}	1	78	0.15	0.15		
いちご (施設) (果実) 昭和 50 年度	1	1.55 ^{SP} µg/株 散布	1	1	<0.02	<0.02	0.02	0.02
				3	<0.02	<0.02	0.01	0.01
				7	<0.02	<0.02	0.01	0.01
			2	1	<0.02	<0.02	0.03	0.02
				3	<0.02	<0.02	0.03	0.02
				7	<0.02	<0.02	0.02	0.02
	1	1.79 ^{SP} µg/株 散布	1	1	<0.02	<0.02	0.02	0.02
				3	<0.02	<0.02	0.02	0.02
				7	<0.02	<0.02	0.02	0.02
			2	1	<0.02	<0.02	0.02	0.02
				3	<0.02	<0.02	0.03	0.02
				7	<0.02	<0.02	0.03	0.02
いちご (施設) (果実) 平成 15 年度	1	1.55 ^{SP} µg/株 茎葉全面散布	10	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
いちご (施設) (果実) 平成 15 年度	1	1.55 ^{SP} µg/株 茎葉全面散布	11 ^a	1	0.03	0.02	0.03	0.03
いちご (施設) (果実) 平成 15 年度	1	1.55 ^{SP} µg/株 茎葉全面散布	10	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
いちご (施設) (果実) 平成 15 年度	1	1.55 ^{SP} µg/株 茎葉全面散布 茎葉全面散布	11 ^a	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (アーリースチ ューベン) (施設) (果実) 平成 17 年度	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 茎葉散布 + 100 ppm 希釈液 ^{SP} 花房浸漬 ×2 + 100 ppm 希釈液 ^{SP} 果房浸漬 ×2	5 ^a	54	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ぶどう (アーリースチ ューベン) (施設) (果実) 平成 17 年度	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 花房散布 + 100 ppm 希釈液 ^{SP} 花房浸漬 ×2 + 100 ppm 希釈液 ^{SP} 果房浸漬 ×2	5 ^a	54	0.09	0.09	0.05	0.05
ぶどう (デラウェア) (露地) (可食部) 昭和 46 年度	1	100 ppm 希釈液 ^{#, a} 花房浸漬	2	51	0.04	0.03		
	1		2	50	0.05	0.04		
ぶどう (デラウェア) (露地) (可食部) 昭和 48 年度	1	108 ^{#, a}	2	45	0.09	0.08	0.08	0.08
	1		2	55	0.07	0.06	0.08	0.08
ぶどう (デラウェア) (露地、傘かけ) (果実) 平成 15 年度	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 花房散布 + 100 ppm 希釈液 ^{SP} 花果房浸漬 ×4	5 ^a	52	0.14	0.14	0.11	0.11
ぶどう (デラウェア) (露地、傘かけ) (果実) 平成 15 年度	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 茎葉散布 + 100 ppm	5 ^a	66	0.14	0.14	0.12	0.12

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
		希釈液 ^{SP} 花果房浸漬 ×4						
ぶどう (デラウェア) (露地、傘かけ) (果実) 平成15年度	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 花房散布 + 100 ppm 希釈液 ^{SP} 花果房浸漬 ×4	5 ^a	52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ぶどう (デラウェア) (露地、傘かけ) (果実) 平成15年度	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 茎葉散布 + 100 ppm 希釈液 ^{SP} 花果房浸漬 ×4	5 ^a	66	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ぶどう (デラウェア) (露地) (果実) 平成17年度	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 花房散布 + 100 ppm 希釈液 ^{SP} 花果房浸漬 ×2	5 ^a	61			0.07	0.06
	1	+ 100 ppm 希釈液 ^{SP} 果房浸漬 ×2	5 ^a	63			0.13	0.13
ぶどう (デラウェア) (露地) (果実) 平成17年度	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 花房散布 + 100 ppm 希釈液 ^{SP} 花果房浸漬 ×2	5 ^a	49			0.09	0.09
	1	+ 100 ppm 希釈液 ^{SP} 花果房浸漬 ×2	5 ^a	54			0.12	0.12
	1	+ 100 ppm 希釈液 ^{SP} 果房浸漬 ×2	5 ^a	51			0.12	0.12
	1		5 ^a	61			0.12	0.12
ぶどう (デラウェア)	1	5 ppm 希釈液 ^{SP}	5 ^a	61			<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(露地) (果実) 平成 17 年度	1	花房散布 + 100 ppm 希釈液 ^{SP} 花果房浸漬 ×2 + 100 ppm 希釈液 ^{SP} 果房浸漬 ×2	5 ^a	63			<0.02	<0.02
	1		5 ^a	49			<0.02	<0.02
	1		5 ^a	54			<0.02	<0.02
	1		5 ^a	51			<0.02	<0.02
	1		5 ^a	61			0.03	0.03
ぶどう (巨峰) (露地、有袋) (果実) 平成 15 年度	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 散布 + 25 ppm 希釈液 ^{SP} 花果房浸漬 ×4	5 ^a	59	0.03	0.03	0.03	0.03
ぶどう (巨峰) (露地、無袋) (果実) 平成 15 年度	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 散布 + 25 ppm 希釈液 ^{SP} 花果房浸漬 ×4	5 ^a	70	0.03	0.02	0.03	0.03
ぶどう (巨峰) (露地、有袋) (果実) 平成 15 年度	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 散布 + 25 ppm 希釈液 ^{SP} 花果房浸漬 ×4	5 ^a	59	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ぶどう (巨峰) (露地、無袋) (果実) 平成 15 年度	1	5 ppm 希釈液 ^{SP} 散布 + 25 ppm 希釈液 ^{SP} 花果房浸漬 ×4	5 ^a	70	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
かき (果実) 昭和 47 年度	1	6.2 ^{SP}	1	147	0.06	0.06	0.07	0.06
かき	1	6.2 ^{SP}	1	146	0.06	0.06	0.09	0.09

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(果実) 昭和 47 年度								
かき (露地) (果実) 平成 20 年度	1	3.1 ^{SP} 果実散布	1	110	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				166	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		1	112	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				166	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
アセロラ (施設) (果実) 平成 17 年度	1	0.009 ^{SP}	3	20	<0.02	<0.02		
アセロラ (露地) (果実) 平成 17 年度	1	0.031 ^{SP}	3	20	<0.02	<0.02		
日本なし (露地) (果実) 平成 18 年度	1	2.7%塗布剤 100 mg/枝 塗布 +	2	76	0.03	0.03	<0.02	<0.02
	1	2.7%塗布剤 30 mg/果 塗布	2	109	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
日本なし (露地) (果実) 平成 22 年度	1	2.7%塗布剤 100 mg/枝 塗布 + 2.7%塗布剤 30 mg/果 塗布	2	75	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
日本なし (露地) (果実) 平成 23 年度	1	2.7%塗布剤 100 mg/1 枝 塗布 + 2.7%塗布剤 30 mg/果 塗布	2	71	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
パパイヤ (施設) (果実) 平成 17 年度	1	2.7%塗布剤 25 mg/果 塗布	1	14	0.14	0.14		
				21	0.13	0.13		
				28	0.13	0.13		
パパイヤ (施設) (果実) 平成 17 年度	1	2.7%塗布剤 30 mg/果 ^a 塗布	1	14	0.03	0.03		
				21	0.03	0.03		
				28	0.03	0.03		
ぶんたん (果実)	1	2.7%塗布剤 10 mg/果	1	113	<0.02	<0.02		
				120	<0.02	<0.02		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 平成 26 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha) 塗布	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ジベレリン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
				127	<0.02	<0.02		
	1		1	113	<0.02	<0.02		
				120	<0.02	<0.02		
				127	<0.02	<0.02		

SP : 水溶剤、SL : 液剤、# : 結晶

§ : マシン油 60 倍混用、/ : 分析せず

- ・農薬の剤型、使用量、使用回数及び使用時期（PHI）が、登録及び申請された使用方法から逸脱している場合は、剤型、使用量、使用回数及び PHI に^aを付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。

< 参照 >

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 22 号）
- 3 農薬抄録ジベレリン（植物成長調整剤）（平成 24 年 11 月 7 日改訂）：日本ジベレリン研究会、未公表
- 4 EPA①：Reregistration Eligibility Decision (RED) Gibberellic Acid (1995)
- 5 EFSA：Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance gibberellic acid (GA₃). EFSA Journal 2012; 10(1)：2507
- 6 食品健康影響評価について（平成 29 年 1 月 24 日付け厚生労働省発食 0124 第 23 号）
- 7 農薬抄録ジベレリン（植物成長調整剤）（平成 28 年 7 月 28 日改訂）：日本ジベレリン研究会、未公表
- 8 ジベレリン作物残留性試験成績（GLP 対応）：日本ジベレリン研究会、2012～2015、未公表
- 9 ジベレリンのばれいしょに対する作物残留試験成績（GLP 対応）：日本ジベレリン研究会、2015、未公表
- 10 農薬抄録ジベレリン（植物成長調整剤）（平成 29 年 9 月 22 日改訂）：日本ジベレリン研究会、一部公表
- 11 Acute Oral Toxicity Study in Rats with Gibberellic Acid Technical Material (GLP 対応)：Ricerca, Inc.、1991 年、未公表
- 12 Gibberellic Acid A3: Acute Oral Toxicity to the Rat (GLP 対応)：ICI Central Toxicology Laboratory、1991 年、未公表
- 13 Gibberellic Acid A3: Acute Dermal Toxicity to the Rat (GLP 対応)：ICI Central Toxicology Laboratory、1991 年、未公表
- 14 Acute Inhalation Toxicity Study with Gibberellic Acid (GA₃) in the Rat (GLP 対応)：Hazleton Laboratories America, Inc.、1988 年、未公表
- 15 Gibberellic acid A3：4-Hour Acute Inhalation Toxicity Study in the Rat (GLP 対応)：ICI Central Toxicology Laboratory、1991 年、未公表
- 16 Primary Eye Irritation Study of Gibberellic Acid (GA₃) in Rabbits (GLP 対応)：Hazleton Laboratories America, Inc.、1988 年、未公表
- 17 Gibberellic Acid A3: Eye Irritation to the Rabbit (GLP 対応)：ICI Central Toxicology Laboratory、1991 年、未公表
- 18 Primary Dermal Irritation Study of Gibberellic acid(GA₃) in Rabbits (GLP 対応)：Hazleton Laboratories America, Inc.、1988 年、未公表
- 19 Gibberellic Acid A3: Skin Irritation to the Rabbit (GLP 対応)：ICI Central Toxicology Laboratory、1991 年、未公表

- 20 Gibberellic Acid A3: Skin Sensitisation to the Guinea Pig (GLP 対応) : ICI Central Toxicology Laboratory、1991 年、未公表
- 21 A Subchronic (3 Month) Oral Toxicity Study in the Rat with Gibberellic Acid (GA 3) via Dietary Admixture (GLP 対応) : Bio/dynamic Inc.、1990 年、未公表
- 22 Salmonella/Mammalian Microsome Mutagenicity Test (Ames Test) of Gibberellic Acid (GLP 対応) : ABBOTT Laboratories、1987 年、未公表
- 23 Gibberellic Acid A3 - An Evaluation of Mutagenic Potential Using *S. Typhimurium* (GLP 対応) : ICI Central Toxicology Laboratory、1991 年、未公表
- 24 Gibberellic Acid A3: An Evaluation in the *in vitro* Cytogenetic Assay in Human Lymphocytes (GLP 対応) : ICI Central Toxicology Laboratory、1991 年、未公表
- 25 Gibberellic Acid A3: Assessment of Mutagenic Potential Using L5178Y Mouse Lymphoma Cells (GLP 対応) : ICI Central Toxicology Laboratory、1991 年、未公表
- 26 Mutagenic Evaluation of Gibberellin A3 Lot #84-526-CD List Code 33690. In An In Vitro Cytogenetic Assay Measuring Sister Chromatid Exchange in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells (GLP 対応) : Hazleton Biotechnologies、1986 年、未公表
- 27 Evaluation of Gibberellin A3 (Acid Gibberellic) in the Rat Primary Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay (GLP 対応) : Hazleton Biotechnologies、1986 年、未公表
- 28 Gibberellic Acid A3: Assessment for the Induction of Unscheduled DNA Synthesis in Rat Hepatocytes *in vivo* (GLP 対応) : ICI Central Toxicology Laboratory、1991 年、未公表
- 29 Gibberellic Acid A3: An Evaluation in The Mouse Micronucleus Test (GLP 対応) : ICI Central Toxicology Laboratory、1991 年、未公表
- 30 EPA② : Gibberellins Preliminary Work Plan. Registration Review: Initial Docket Case Number 4110 (2013)