

メチルロザニリン塩化物を含有する医療用医薬品等の 安全対策について

1. 経緯

- メチルロザニリン塩化物（別名：ゲンチアナバイオレット、クリスタルバイオレット）は、消毒及び着色等の目的で、医薬品、医薬部外品及び化粧品に、有効成分又は添加物として使用される。
- 平成26年にFAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）が当該物質の評価を行い、遺伝毒性及び発がん性が認められたことから、一日許容摂取量（ADI）を設定できないとした。これを受け、平成30年7月、コーデックス委員会*1が各国に対し、「食品中に残留することを防止すべき」との勧告を行った。
- *1：消費者の健康の保護、食品の公正な貿易の確保等を目的として、国際連合食糧農業機関（FAO）及びWHOにより設置された国際的な政府間機関であり、国際食品規格の策定等を行っている。
- 同勧告を受け、令和元年6月12日、カナダ保健省は、発がん性を根拠に、医薬品について、ゲンチアナバイオレットを含有する非処方せん医薬品*2及び動物用医薬品の販売自粛措置と承認取消を発表した。（参考資料1）。
- *2：カナダ保健省では、ゲンチアナバイオレットを含有するヒト治療用製品についてリスク評価を行っているが、ゲンチアナバイオレットを含有するヒト用医薬品については、処方せん医薬品がなく、非処方せん医薬品1製品のみであった。
- わが国においても、平成30年11月に、食品安全委員会が動物用医薬品におけるゲンチアナバイオレットに係る食品健康影響評価を実施し、遺伝毒性を示す可能性を否定できず、発がん性が示唆されたことから、ADIを設定すべきでない判断している（参考資料2）。これを受け、食品衛生法第13条第1項の規定に基づき、ゲンチアナバイオレットは、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）に規定する食品において「不検出」とされる農薬等の成分である物質として規定された（令和3年12月17日告示）。
- カナダ保健省での措置及び食品健康影響評価結果を踏まえ、これまで、国内におけるメチルロザニリン塩化物を含有する医療用医薬品等の製造販売業者に対し、製造販売実態を確認するとともに、有効成分又は添加物の切替えに取り組むよう要請してきたところであり、業界団体に確認したところ、現時点ではメチルロザニリン塩化物を含有する医療用医薬品、要指導医薬品、一般用医薬品、医薬部外品及び化粧品は販売されていない。なお、日本薬局方については、第18改正日本薬局方において、医薬品各条からメチルロザニリン塩化物を削除済み（令和3年6月7日告示、経過措置期間令和4年12月31日まで）。
- 今般、食品における、ゲンチアナバイオレットの取扱いについて告示されたことを踏まえ、医薬品、医薬部外品及び化粧品に使用されるメチルロザニリン塩化物の今後の取扱いについて検討を実施するもの。

2. 措置背景となる安全性情報の概要

- *In vitro*では、*S. typhimurium* を用いる復帰突然変異試験の多くでは陰性であったが、*E. coli* を用いた全ての復帰突然変異試験及び DNA 修復試験並びに哺乳類細胞の染色体に対する損傷試験で陽性であった。*in vivo* のマウス骨髄に対する DNA 損傷試験では陰性であった。以上より、*in vitro*では、DNA 損傷性及び突然変異誘発性を示し、その *in vivo*における作用を否定する十分な報告がないことから、食品安全委員会は、生体にとって問題となる遺伝毒性を否定できないと判断している（参考資料 2）。
- マウス及びラットにゲンチアナバイオレットを投与する 24 か月間発がん性試験の結果から、マウス及びラットの肝臓等に対する発がん性が示唆されたこと、食品安全委員会が判断している（参考資料 2）。
- 国際がん研究機関（IARC）の分類では、ゲンチアナバイオレットは、クラス 2 B（possibly carcinogenic to human）に分類されている（参考資料 3）。

3. 各国の規制状況と対応方針

I. 医療用医薬品

医療用医薬品について、明確な措置を講じた国はないが、食品健康影響評価では遺伝毒性の可能性及び発がん性から、ADI を設定できないとされている。そのため、医療用医薬品においては、有効成分か、添加物かに関わらず、メチルロザニリン塩化物の含有を認めないこととしてはどうか。ただし、代替品がなく、ベネフィットがリスクを上回る場合に限り、そのリスク（遺伝毒性の可能性及び発がん性）を患者に説明し、同意を得た上で投与することを前提に認めることを許容してはどうか。

<各国の規制>

FDA、EMA、MHRA^{*3}では、カナダ保健省のようなメチルロザニリン塩化物に対する措置は公表されていない。

*3：医薬品・医療製品規制庁（イギリス）

II. 要指導医薬品・一般用医薬品（OTC）、医薬部外品及び化粧品

① OTC・医薬部外品

OTC又は医薬部外品は人体に対する作用が著しくない又は緩和なものであって、需要者の選択により使用されるものであることから、リスク・ベネフィットに基づく評価を行うことは適当ではない。そのため、OTC及び医薬部外品へのメチルロザニリン塩化物の使用を認めないこととしてはどうか。

<各国の規制（OTC）>

FDA、EMA、MHRAでは、カナダ保健省のようなメチルロザニリン塩化物に対する措置は公表されていない。

カナダ保健省：カナダ保健省によるリスク評価の結果、企業が自主的に販売中止したことにより承認取消

② 化粧品

化粧品における流通後の使用を制限することは困難であることから、リスク・ベネフィットに基づく評価は困難である。そのため、OTC及び医薬部外品と同様に化粧品へのメチルロザニリン塩化物の使用を認めないこととしてはどうか。

<各国の規制>

不明