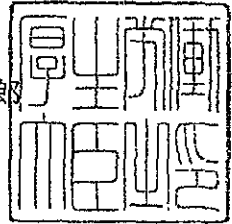




厚生労働省発食安第1116003号
平成17年11月16日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

畜水産食品中に残留する次の動物用医薬品の基準設定について

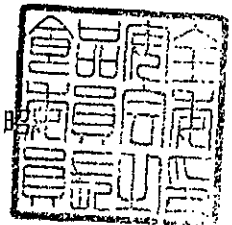
マラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーン



府食第 1140 号
平成 17 年 11 月 24 日

厚生労働大臣
川崎 二郎 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 17 年 9 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0913013 号をもって貴省より当委員会に対し意見を求められたマラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

発がん性のメカニズムを明らかにすることはできず、ヒトにおける発がんリスクは明確ではないが、現時点で評価した試験結果からみる限り、げっ歯類における発がん性が示唆され、遺伝毒性も否定できないことからマラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーンに ADI を設定することは適当でない。

(別添)

動物用医薬品評価書

マラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーンの 食品健康影響評価について

2005年11月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
〈審議の経緯〉	
〈食品安全委員会委員名簿〉	
〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉	
〈マラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーンの食品健康影響評価について〉	
1. はじめに	1
2. 薬剤の概要	2
3. MG及びLMGの安全性について	2
亜急性毒性試験	2
マウスを用いた2年間発がん性試験	3
ラットを用いた2年間発がん性試験	4
遺伝毒性試験	6
4. 食品健康影響評価について	10
5. 参考文献	12

〈審議の経緯〉

平成17年9月13日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年9月15、22日	第111、112回食品安全委員会（要望事項説明）
平成17年9月26日	第34回動物用医薬品専門調査会
平成17年10月13日	第115回食品安全委員会（報告）
平成17年10月13日～11月16日	専門調査会報告書に対する御意見・情報の募集
平成17年11月22日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成17年11月24日	第121回食品安全委員会において報告内容の確認・了承 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	寺尾 允男
	小泉 直子
	坂本 元子
	中村 靖彦
	本間 清一
	見上 彪

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17. 9. 30まで

座長	三森 国敏	
座長代理	井上 松久	
	青木 宙	津田 洋幸
	明石 博臣	寺本 昭二
	江馬 眞	長尾 美奈子
	大野 泰雄	中村 政幸
	菅野 純	林 眞
	嶋田 甚五郎	藤田 正一
	鈴木 勝士	

H17. 10. 1から

	青木 宙	津田 修治
	明石 博臣	寺本 昭二
	井上 松久	長尾 美奈子
	江馬 眞	中村 政幸
	大野 泰雄	林 眞
	小川 久美子	藤田 正一
	渋谷 淳	三森 国敏
	嶋田 甚五郎	吉田 緑
	鈴木 勝士	

マラカイトグリーン及びロイコマラカイトグリーンの食品健康影響評価について

1. はじめに

マラカイトグリーン(MG)は緑色の合成色素で、工業的にトリフェニルメタン染料として繊維等の染色に使用されている。また、抗菌活性を示し、安価で、利用しやすく効果も高かったこともあり、水産業において水カビ病の治療薬等として広く使用されていたが、構造的に核酸への親和性や、他の遺伝毒性発がん性が疑われる物質との類似性が指摘され、特に近年食用動物への使用が制限されてきている。JECFA や IARC と言った国際機関による評価はなされていないが、欧州等の諸外国において養殖水産動物への使用は禁止されている。

日本ではMGは薬事法の一部改正(H15年6月11日公布、H15年7月30日施行)及びそれに伴う動物用医薬品等取締規則の一部改正により、平成17年7月31日を以て全ての食用水産用動物に対しての使用が禁止されている。また、食品衛生法上の規制として食肉、食鳥卵及び魚介類は、別途基準がある場合を除き、合成抗菌剤を含有してはならないとされていることから、MGが検出された食品は流通、販売されないよう管理されている。しかしながら、毒性に関する詳細な評価は行われておらず、マラカイトグリーンについての個別基準は設定されていない。

ロイコマラカイトグリーン(LMG)はMGの主要な代謝物であり、MGが生体内で還元されて生じる。MGとLMGの細菌、酵母、真菌に対する阻止円の比較の知見からは、LMGの抗菌活性はMGと比較して100倍程度低く⁽¹⁾抗菌活性はほとんど無い。しかし、0.8ppmのMG溶液で1時間処理したナマズにおいて、血漿中のMGは1-2日以内に検出限界以下になったのに対し、LMGは4週間まで検出され、筋肉中では、MGは2週間、LMGは6週間まで残留が認められたとする報告や、ニジマス筋肉中のMGの半減期は1.5日であるのに対し、マス筋肉中のLMGの半減期は脂肪含有量に応じて10-40日とする報告があり⁽²⁾、MGが使用された魚類組織中にはLMGが残留する可能性がある。LMGについても、毒性に関する詳細な評価は行われておらず、残留基準は設定されていない。

MGの食用動物への使用は国内及び諸外国においても多くで禁止されているが、なお輸入時の検査等において検出事例が報告されている。また、EUやカナダでは、MGに加え、主要な代謝物であるLMGが魚類から検出されているとの報告がなされている。

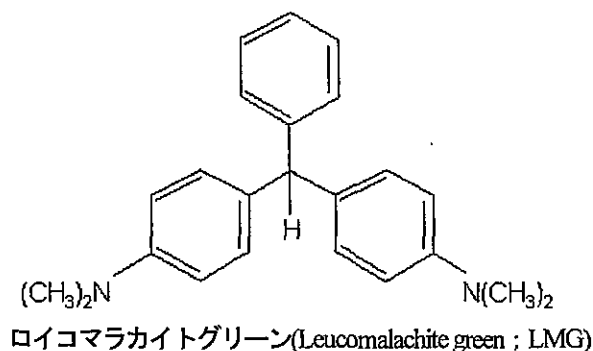
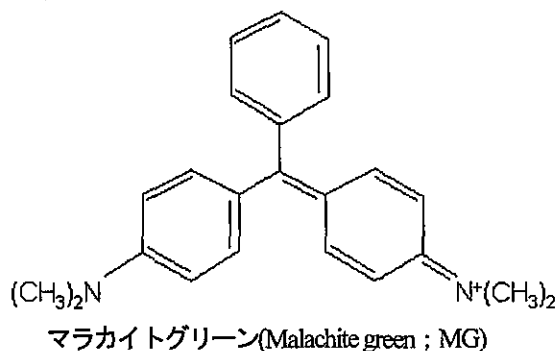
このため、今般、厚生労働省においてMG及びLMGについて食品衛生法に基づく個別の規格基準の設定の検討を開始するに当たって、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されたものである。

MG及びLMGについては、JECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていないが、EUにおいて、MG及びLMGの和として2µg/kgとのMRPLs (Minimum Required Performance Limits)³が、養殖水産動物について設定されている。

³「ある検体における対象物質の最少量のことであり、その量は少なくとも検出及び確認されなければならない。これは、基準が設定できない物質に対する分析方法の精度等を調和させることを目的とするためのものである。」と解説されている。EU域内においてある物質の不検出の精度を調和させるために設定されている。

2. 薬剤の概要

物質名



分子式 : C₂₃H₂₅N₂(マラカイトグリーン)、C₂₃H₂₆N₂(ロイコマラカイトグリーン)

分子量 : 329.47(MG)、330.48(LMG)

常温における性状 : MG は青緑色、LMG は白色の結晶

溶解度 : 水に可溶

3. MG 及び LMG の安全性について

MG及びLMGについては、通常動物用医薬品で要求されている体系的な毒性試験は実施されていない。しかしながら、米国NTP^bによりげっ歯類を用いた2年間の発がん性試験及び、そのパイロット試験として実施された28日間亜急性毒性試験が報告されている。また、遺伝毒性に関する種々の公表論文が報告されている他、英国COM^cとCOC^dの共同声明が公表されている⁽³⁾。これらの入手し得た知見を総括すると、MG及びLMGの安全性に関する所見は次のとおりである。

【亜急性毒性試験】⁽¹⁾

<マラカイトグリーン>

雌雄のF344/Nラット(8匹/群)及びB6C3F₁マウス(8匹/群)に塩化MGを混餌(0、25、100、300、600、1200ppm；雄ラット0、3、12、40、70、175mg/kg体重、雌ラット0、3、12、40、75、190mg/kg体重、雄マウス0、4、18、50、100、220mg/kg体重、雌マウス0、5、20、65、120、250mg/kg体重)投与した28日間の亜急性毒性試験が米国NTPより報告されている。

ラット、マウスともに試験中の生存率に影響は認められなかったが、1200ppmでは体重増加量の減少や体重の低値が見られ、2年間の試験の用量としては適切でないと考えられている。毒性所見としてはHtの低値(雄マウスの300ppm以上投与群、雌マウスの600ppm以上投与群、雌ラットの1200ppm投与群)、Hbの低値(雌雄マウスの300ppm以上投与群、雌雄ラットの1200ppm投与群)、赤血球数の低値(雌マウスの100ppm以上投与群、雄マウスの300ppm以上投与群、雌ラットの1200ppm投与群)等の貧血傾向が認められた。また、ラットにおいて雌の300ppm以上投与群で肝臓の相対及び絶対重量の増加、600ppm以上の雄で相対重量の増加、血液生化学的検査で雌の600ppm以上投与群でγ-glutamyltransferase活性の増加、病理組織学的検査で1200ppm投与群の雌雄で肝細胞空胞化が認められ、ラットにおける肝毒性が

^bNational Toxicology Program

^cCOMMITTEE ON MUTAGENICITY OF CHEMICALS IN FOOD, CONSUMER PRODUCTS AND THE ENVIRONMENT

^dCOMMITTEE ON CARCINOGENICITY OF CHEMICALS IN FOOD, CONSUMER PRODUCTS AND THE ENVIRONMENT

示唆された。

マウス、ラットとも雌で影響がより強い傾向が認められた。

<ロイコマラカイトグリーン>

F344/N雄ラット(8匹/群)及びB6C3F₁雌マウス(8匹/群)にLMGを混餌(0、290、580、1160ppm；雄ラット0、30、60、115mg/kg体重、雌マウス0、60、110、220mg/kg体重)投与した28日間の亜急性毒性試験が米国NTPより報告されている。

ラット、マウスともに試験中の生存率に影響は認められなかったが、580ppm以上投与群では体重増加量の減少、1160ppm投与群では体重の低値が見られ、1160ppmの投与量は2年間の試験の用量としては適切でないと考えられている。毒性所見としてはラットの1160ppm投与群でHt、Hb、赤血球数の低値等の貧血の傾向が認められた。また、ラットの全ての投与群で肝臓の相対重量の増加が認められ、1160ppm投与群では絶対重量も増加していた。マウスでは1160ppm投与群の雌で相対重量の増加が認められた。ラットの1160ppm投与群でγ-glutamyltransferase活性の増加、病理組織学的検査で580ppm以上投与群に肝細胞空胞化が認められ、MGと同様にラットにおける肝毒性が示唆された。また、マウスの1160ppm投与群で膀胱の移行上皮細胞でアポトーシスが認められた。

これらの知見から、げっ歯類においてはMGよりもLMGがより強い毒性を示すことが示唆されたとされている。

【マウスを用いた2年間発がん性試験】⁽⁴⁾

<マラカイトグリーン>

B6C3F₁雌マウス(48匹/群)に塩化MGを混餌投与した2年間の発がん性試験が報告されている。投与量は0、100、225、450ppm(およそ0、15、33、67mg/kg体重/日に相当)であった。

生存率、一般的な臨床症状観察、平均体重、摂餌量に有意な変化は認められなかった。

臓器重量については右腎臓で絶対重量の減少が225ppm以上投与群、相対重量の減少が100、225ppm投与群で認められた。左腎臓では絶対重量の減少が450ppm投与群、相対重量の減少が225ppm投与群で認められた。

剖検及び病理組織学検査では全ての投与群で膀胱の移行上皮細胞に細胞質内封入体の増加が認められ、その頻度は高用量でより高かった(7/47、15/46、34/45、39/48)。一般状態や死亡率に影響は認められておらず、封入体の毒性学的な意義は定かでないが、分解物を反映したものであろうと考察されている。その他、MGの投与は特になんがん及び前がん病変の発生頻度に影響を与えなかった。

<ロイコマラカイトグリーン>

B6C3F₁雌マウス(48匹/群)にLMGを混餌投与した2年間の発がん性試験が報告されている。投与量は0、91、204、408ppm(およそ0、13、31、63mg/kg体重/日に相当)であった。

生存率、一般的な臨床症状観察、平均体重、摂餌量に有意な変化は認められなかった。

臓器重量については全ての投与群で腎臓の相対重量の減少が認められた。

剖検及び病理組織学検査では全ての投与群で膀胱の移行上皮細胞に細胞質内封入体の増加が認められ、その頻度は高用量でより高かった。がん及び前がん病変については、肝細胞腺腫が対照群を含めた全ての群で、肝細胞がんが204ppm以上投与群で認められた。腺腫の発生頻度は対照群との比較では統計学的に有意ではなかったが、91及び408ppm投与群では背景対照における発生頻度を上回っていた。腺腫とがん腫の合計発生数は投与量とともに増加する傾向が認められ、408ppm投与群では対照群と比

較して顕著に増加し、また、背景対照を上回った。これらの病変の形態は病理組織学的には自然発生病変と同様であった。それぞれの発生頻度は下記の通りであった。

	0ppm	91ppm	204ppm	408ppm
非腫瘍性病変				
膀胱移行上皮細胞：細胞質内封入体	14/46	33/48	44/47	44/44
腫瘍性病変				
肝細胞腺腫 ¹	3/47	6/48	5/47	9/47
肝細胞がん	0/47	0/48	1/47	2/47
肝細胞腺腫/肝細胞がん ²	3/47	6/48	6/47	11/47

1 背景対照群 26/563(4.6%)、範囲0-11%

2 背景対照群 34/563(6.0%)、範囲0-11%

【ラットを用いた2年間発がん性試験】¹⁵⁾

<マラカイトグリーン>

F344/N 雌ラット(48 匹/群)に塩化 MG を混餌投与した2年間の発がん性試験が報告されている。投与量はラット0、100、300、600 ppm (およそ0、7、21、43 mg/kg 体重/日に相当)であった。

生存率、摂餌量、一般的な臨床症状観察に異常はみられなかった。

体重変化では300ppm 以上投与群で対照群を下回る傾向にあった。

臓器重量は600 ppm 投与群で相対肝臓重量の増加がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では甲状腺濾胞上皮からなる嚢胞形成が全ての投与群で、過形成が300ppm 以上投与群で認められた。肝臓において対照群を含めてすべての投与群に好酸性細胞巣が認められたが、600 ppm 投与群では有意に増加していた。甲状腺のがん及び前がん病変については、濾胞上皮細胞の腺腫及び腺がんが300ppm 以上投与群で認められた。腺腫及び腺がんを合計した場合の発生頻度は背景対照群を上回った。肝細胞腺腫が対照群を含め全ての群で認められ、発生頻度はいずれも背景対照群を上回った。乳腺がんが対照群を含め全ての群で認められ、600 ppm 投与群では対照群と比較して有意ではないが背景対照群を上回る発生頻度で認められた。一方、単核球性白血病は対照群を含め全ての群で認められたが、発生頻度は用量相関的に減少し、300、600 ppm 投与群では統計学的にも有意であった。それぞれの発生頻度は下記の通りであった。

	0ppm	100ppm	300ppm	600ppm
非腫瘍性病変				
甲状腺濾胞上皮嚢胞	0/46	1/48	1/47	3/46
甲状腺濾胞上皮過形成	0/46	0/48	1/47	2/46
肝臓好酸性細胞巣	5/48	10/48	13/48	14/48
腫瘍性病変				
甲状腺濾胞上皮細胞腺腫	0/46	0/48	1/47	1/46
甲状腺濾胞上皮細胞腺がん	0/46	0/48	2/47	1/46
甲状腺濾胞上皮細胞腺腫/腺がん ¹	0/46	0/48	3/47	2/46
肝細胞腺腫 ²	1/48	1/48	3/48	4/48
乳腺がん ³	2/48	2/48	1/48	5/48
下垂体腺腫	26/48	36/47	32/46	29/45
下垂体腺腫/腺がん ⁴	26/48	36/47	32/46	30/45

単核球性白血病 ⁵	19/48	17/48	10/48	1/48
----------------------	-------	-------	-------	------

*太字は対照群と比較して統計学的有意差あり

- 1 背景対照群 7/517(1.4%)、範囲 0-3%
- 2 背景対照群 1/541(0.2%)、範囲 0-0.6%
- 3 背景対照群 4/534(0.7%)、範囲 0-4%
- 4 背景対照群 306/528(58.0%)、範囲 51-68%
- 5 背景対照群 188/542(34.7%)、範囲 13-45%

<ロイコマラカイトグリーン>

F344/N ラット (雌雄各 48 匹/群) に LMG を混餌投与した 2 年間の発がん性試験を実施した。投与量はラット 0、91、272、543 ppm (雄でおよそ 0、5、15、30 mg/kg 体重/日に相当、雌でおよそ 0、6、17、35 mg/kg 体重/日に相当) であった。

生存率は雄ラットの 272 ppm 投与群で対照群を上回ったが、その他は同様であった。

一般的な臨床症状観察では異常はみられなかった。

体重変化では 272ppm 以上投与群の雌、543 ppm 投与群の雄で試験期間を通じて低値を示した。272mg 投与群の雄、91ppm 投与群の雌では 2 年目の体重が低値を示した。

摂餌量は 543 ppm 投与群の雌雄で対照群と比較して断続的に減少した。雌の 272 ppm 投与群では 2 年目で対照群と比較して断続的に減少した。

臓器重量は 272 ppm 以上投与群の雄で肝臓の相対及び絶対重量、雌で相対重量の増加が認められた。543 ppm 投与群の雌雄で甲状腺の相対重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では甲状腺濾胞上皮由来の嚢胞形成が雄の 543ppm 投与群と雌の 91 及び 543ppm 投与群で、過形成が雄の対照群及び全ての投与群と雌の対照群と 543ppm 投与群で認められた。肝臓において対照群を含めてすべての投与群に好酸性細胞巣、嚢胞性変性、空胞化が認められたが、このうち好酸性細胞巣は雌雄とも全ての投与群で、嚢胞性変性は雄の全ての投与群で、空胞化は雄の 91ppm 投与群、雌の 272ppm 以上投与群では統計学的に有意であった。甲状腺のがん及び前がん病変については、濾胞上皮細胞の腺腫と腺がんの合計が全ての投与群で認められた。543ppm 投与群の雄と 272ppm 投与群の雌では腺腫及び腺がんを合計した場合の発生頻度は背景対照群を上回った。肝細胞腺腫が雌の対照群、91 及び 543ppm 投与群で認められ、対照群におけるものを含め発生頻度はいずれも背景対照群を上回った。雌では乳腺腺腫及び乳腺がんが全ての群で認められ、543 ppm 投与群では腺腫と腺がんを合計した場合の発生頻度は対照群と比較して有意ではないが背景対照群を上回る発生頻度で認められた。雄では精巣の両側性の間質性細胞腺腫が対照群を含めた全ての投与群で認められ、543ppm 投与群では対照群と比較して有意であった。一方、単核球性白血病は対照群を含め全ての群で認められたが、雌雄ともに発生頻度は投与群で減少し、雄の脳下垂体腺腫の発生頻度は投与群で減少したが、雌ではこの減少は認められなかった。それぞれの発生頻度は下記の通りであった。

雄

	0ppm	91ppm	272ppm	543ppm
非腫瘍性病変				
甲状腺濾胞上皮嚢胞	0/47	0/47	0/48	3/46
甲状腺濾胞上皮過形成	2/47	1/47	3/48	3/46
肝臓好酸性細胞巣	3/48	14/47	19/48	33/47
肝臓嚢胞性変性	4/48	18/47	13/48	19/47
肝臓空胞化	9/48	21/47	10/48	13/47