

(案)

動物用医薬品評価書

ゲンチアナバイオレット

【事務局より】

・ 事前送付資料から修正した個所は、赤字で記載しています。

2018年8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＞	3
＜食品安全委員会委員名簿＞	3
＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞	3
要 約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験（マウス、強制経口投与）	7
(2) 薬物動態試験（マウス、投与経路不明）	7
(3) 薬物動態試験（ラット、経口投与）	7
(4) 薬物動態試験（ラット、強制経口投与）	8
(5) 薬物動態試験（ラット、強制経口投与）	8
(6) 薬物動態試験（ラット、強制経口投与）	9
(7) 薬物動態試験	9
(8) <i>in vitro</i> 代謝試験	10
2. 残留試験	11
(1) 残留試験（鶏）①	11
(2) 残留試験（鶏）②（GLP）	12
(3) 残留試験（大西洋さけ）	14
(4) 残留試験（なまず）	15
3. 遺伝毒性試験	16
4. 急性毒性試験	19
5. 亜急性毒性試験	20
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	20
(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞	20
6. 慢性毒性及び発がん性試験	20
(1) 24か月間慢性毒性及び発がん性試験（マウス）＜参考資料＞（GLP）	21
(2) 24か月間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）（GLP）	22
(3) その他の知見	25
7. 生殖発生毒性試験	25

1	(1) 3世代繁殖試験(ラット) <参考資料>	26
2	(2) 発生毒性試験(ラット) <参考資料> (GLP)	27
3	(3) 発生毒性試験(ウサギ) <参考資料> (GLP)	29
4	8. その他の試験	30
5	9. ヒトにおける知見	31
6	Ⅲ. 国際機関における評価	33
7	1. JECFA における評価	33
8	Ⅳ. 食品健康影響評価	34
9	表 22 JECFA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験の NOAEL の比	
10	較	35
11	<別紙 1: 代謝物/分解物略称>	36
12	<別紙 2: 検査値等略称>	37
13	<参照文献等>	38
14		
15		

1 <審議の経緯>

2 2018年 8月 8日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価につい
3 て要請（厚生労働省発生食 0808 第 15 号）、関係書類の接受

4 2018年 8月 21日 第 708 回食品安全委員会（要請事項説明）

5 2018年 8月 22日 第 217 回動物用医薬品専門調査会

12 <食品安全委員会委員名簿>

(2018年7月1日から)

佐藤 洋（委員長*）

山本 茂貴（委員長代理）

川西 徹

吉田 緑

香西 みどり

堀口 逸子

吉田 充

*：2018年7月2日から

14 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2018年4月1日から)

青山 博昭（座長）

島田 美樹

舞田 正志

小川 久美子（座長代理）

下地 善弘

宮田 昌明

青木 博史

須永 藤子

吉田 敏則

石川 さと子

辻 尚利

渡邊 敏明

石塚 真由美

寺岡 宏樹

島田 章則

能美 健彦

要 約

寄生虫駆除剤である「ゲンチアナバイオレット」(CAS No.548-62-9) について、各種試験成績等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、薬物動態 (マウス及びラット)、残留 (ヒツジ)、急性毒性 (マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌ)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (マウス及びラット)、発がん性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性、一般薬理試験等の成績である。

[以降は審議後に記載。]

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：ゲンチアナバイオレット（メチルロザニリン塩化物、塩化メチルロザニリン、クリスタルバイオレット）

英名：Gentian violet

3. 化学名

IUPAC：*N*[4-{bis(4-(dimethylamino)phenyl)methylene}cyclohexa-2,5-dien-1-ylidene]-*N*-methylmethanaminium chloride

Tris(4-(dimethylamino)phenyl)methylium chloride

CAS No.：548-62-9

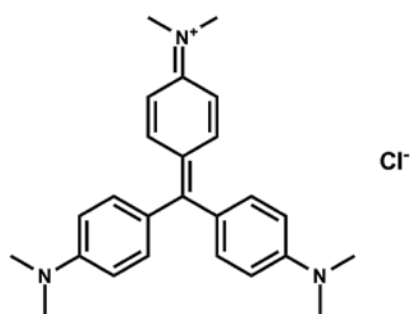
4. 分子式

$C_{25}H_{30}ClN_3$

5. 分子量

407.98

6. 構造式



(参照 1～3) (局方、Merck、JECFA 2014a)

7. 使用目的及び使用状況

ゲンチアナバイオレット (GV) はトリフェニルメタン色素 (triphenylmethane dye) であり、抗細菌性、抗真菌性及び駆虫作用を有する。

海外では、動物用医薬品（魚類の真菌症薬及び寄生虫駆除剤、家畜の皮膚及び眼の感染症治療薬）等として用いている国がある。GV の使用の承認又は登録を取り下げた国もある。米国及び豪州では動物に対する使用は認められていないが、ヒト¹では、染毛剤、腸

¹ 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品及び飼料添加物の使用対

1 管内寄生虫症及び局所真菌症の治療薬等として用いられる。(参照 4) (JECFA 2014b, p4)
2 国内でも、動物用医薬品としては承認されていないが、ヒトでは、**口腔内の消毒・殺菌**
3 **を目的とした一般用医薬品 (口腔咽喉薬)** として使用されている。(参照 5) (PMDA データ
4 **ベース)** **石川専門委員**
5 今回、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が要請された。
6

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 評価書等を基に、GV の毒性に関する主な知見を整理した。
代謝物/分解物略称等及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示す。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（マウス、強制経口投与）

マウス（B6C3F1 交雑系、雌雄各 12 匹）に [phenyl-U-¹⁴C]標識 GV（雌雄とも総量として 19.55 μ Ci²）を 12 時間間隔で 7 日間強制経口投与する試験を実施した。最終投与 2 時間後に試料を採取し、放射活性を測定した（表 1）。

投与された GV の多くは糞中に排出され（66～67%）、組織では雌の脂肪で最も高い残留がみられた。（参照 4、6）（JECFA 2014b, p4-5）（McDonald. 1984a.）（McDonald 1989.）

表 1 マウスにおける ¹⁴C 標識 GV 反復経口投与後の組織分布（mg/kg eq 又は mg/mL eq）

単位修正：「 μ g/g 又は μ g/g」→「mg/kg 又は mg/mL」

試料	雄	雌
肝臓	17.8 $\pm$ 2.6**	10.7 $\pm$ 3.4**
腎臓	1.6 $\pm$ 0.1**	2.7 $\pm$ 0.8**
筋肉	0.6 $\pm$ 0.4**	1.3 $\pm$ 0.7**
生殖腺	0.49 $\pm$ 0.08	3.66 $\pm$ 1.08 ^a
脂肪	14.3 $\pm$ 3.0**	24.1 $\pm$ 7.0**
尿	1.16 (5.9)	1.58 (8.1)
糞	12.89 (65.9)	13.17 (67.4)

平均値 $\pm$ SD (n=12) a : n=8

雌雄間での有意差： * = P < 0.02; ** = P < 0.01

() : 投与量に対する割合 (%)

(2) 薬物動態試験（マウス、投与経路不明）

マウス（詳細不明）における組織及び糞中の代謝物が測定され、3 種の脱メチル化代謝物（代謝物 1b、1c 及び 1d）及び 2 種の還元代謝物（代謝物 1e (LGV) 及び 1f）が検出された。組織中の主要代謝物は LGV 及び代謝物 1f、糞中では未変化体が主に検出された。（参照 4）（JECFA 2014b, p8）（McDonald 1989.）

(3) 薬物動態試験（ラット、経口投与）

ラット（F344、雌雄各 8 匹）に ¹⁴C 標識 GV（総量で雌雄それぞれ 140.0 及び 79.72 μ Ci³）を 12 時間間隔で 14 回経口投与する試験が実施された。

² 参照 6 [McDonald et al., 1984a, Table 2 の脚注] では、雄に対する投与量「19.55 μ Ci total dose (1.40 μ Ci/dose, 5.6 mg/kg)」、雌に対する投与量「19.55 μ Ci total dose (1.40 μ Ci/dose, 7.1 mg/kg)」と記載されている。

³ 雌に対する投与量について、参照 4 [JECFA2014b (FAS, p. 5)] では「5.69 mg/kg bw (2.9 MBq/animal)」と記載されているが、参照 6 [McDonald 1984a] では「5.69 μ Ci/dose, 3.7 mg/kg」と記載されている。誤記と思われる。

投与終了2時間後に試料を採取し、組織中の放射活性を測定した(表2)。(参照4、6) (JECFA 2014b, p5-6) (McDonald. 1984a.)

表2 ラットにおける ^{14}C 標識 GV 反復経口投与後の組織中 GV 濃度及び排泄率 (mg eq/kg 又は mg eq/mL) 単位修正: 「 $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/g}$ 」 $\rightarrow$ 「mg/kg 又は mg/mL」

試料	雄	雌
肝臓	4.0 $\pm$ 0.6	3.7 $\pm$ 0.8
腎臓	0.7 $\pm$ 0.1**	2.9 $\pm$ 1.7**
筋肉	0.09 $\pm$ 0.03*	0.6 $\pm$ 0.5*
生殖腺	0.08 $\pm$ 0.04	3.67 $\pm$ 0.76
脂肪	3.2 $\pm$ 0.4**	20.2 $\pm$ 5.8**
尿	3.18 (2.2)	1.29 (1.6)
糞	92.02 (65.5)	58.04 (72.8)

平均値 $\pm$ SD (雄: n=7、雌: n=8)

雌雄間での有意差 * = $P < 0.02$; ** = $P < 0.01$

(): 投与量に対する割合 (%)

(4) 薬物動態試験 (ラット、強制経口投与)

ラット (F344、雌、1匹) に [phenyl- ^{14}C] 標識 GV (0.84 mg/回、1日2回) を3日間強制経口投与し、糞中の代謝物を HPLC で同定した。

抽出物中の放射活性の67%は LGV であった。投与後48~72時間に採取された糞中から投与した総放射活性の11%が回収された。(参照3~4、7) (JECFA 2014a Mono, p43) (JECFA2014b, p8) (McDonald & Cerniglia, 1984.) McDonald が実施した追加試験では、未変化体、脱メチル化代謝物 (代謝物 1b、1c 及び 1d) 及び還元代謝物 (LGV 及び代謝物 1f) が同定された。最も濃度が高かったのは、脂肪中の LGV 及び代謝物 1f であった。これらは他の組織でもみられた。脱メチル化代謝物及び還元代謝物は糞中からも検出され、未変化体は、他の組織よりも糞中により多くみられた。(参照4) (JECFA2014b, p8) (McDonald 1989.)

(5) 薬物動態試験 (ラット、強制経口投与)

ラット (F344、雌雄各3匹/群) に ^{14}C 標識 GV を単回強制経口投与 (雄: 4.8 mg/kg 体重、13.10 μCi ; 雌: 5.2 mg/kg 体重、9.26 μCi) し、薬物動態を調べた (表3~4)。

肝臓及び腎臓での消失半減期 ($T_{1/2}$) は、雄ではそれぞれ14.5及び14.4時間、雌ではそれぞれ17.0及び18.3時間であった。(参照4、6) (JECFA 2014b S69, p5-6) (McDonald. 1984a.) 青山座長

1 表3 ラットにおける ^{14}C 標識 GV 単回経口投与後の組織中 GV 濃度 (mg eq/kg)

試料	性	投与後時間 (h)				
		2	4	14	24	36
肝臓	雄	2.52 ± 0.75	3.51 ± 0.79	1.71 ± 0.15	0.99 ± 0.14	0.76 ± 0.12
	雌	1.37 ± 0.28	2.84 ± 0.41	1.22 ± 0.19	1.11 ± 0.23	0.69 ± 0.15
腎臓	雄	0.48 ± 0.11	0.47 ± 0.04	0.22 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.10 ± 0.01
	雌	0.48 ± 0.11	0.52 ± 0.11	0.23 ± 0.05	0.21 ± 0.06	0.14 ± 0.02
筋肉	雄	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.02
	雌	0.05 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.13 ± 0.05	0.16 ± 0.10	0.05 ± 0.01
精巣/卵巣	雄	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01
	雌	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01
脂肪	雄	0.12 ± 0.05	0.12 ± 0.03	0.50 ± 0.1	0.66 ± 0.07	0.72 ± 0.14
	雌	0.13 ± 0.01	0.42 ± 0.09	2.07 ± 0.36	3.30 ± 0.45	2.92 ± 0.77

2 平均値 ± SD (n=3)

3
4 表4 ラットにおける ^{14}C 標識 GV 単回経口投与後の排泄率 (%)

試料	性	投与後時間 (h)				
		2	4	14	24	36
尿	雄	0.3	0.5	1.9	2.5	2.2
	雌	0.3	0.2	1.2	3.6	2.2
糞	雄	0.0	0.1	28.7	84.7	72.9
	雌	0.0	0.1	47.4	55.5	63.8

5 【事務局より】

表4は、(JECFA 2014b p6)の Table 2 を基に事務局で算出した数値になります。(μCi 等量の表から排泄率を求めました。) 評価書に用いる資料として適切かどうか、御確認をお願いいたします。

6
7 (6) 薬物動態試験 (ラット、強制経口投与)

8 ラット (系統不明、雌、2 匹) に [phenyl- ^{14}C] 標識 GV (300 μg 又は 840 μg)
9 を単回強制経口投与し、投与 24 及び 28 時間後の胆管から胆汁を回収した。回収され
10 た総放射活性は投与量のそれぞれ 6.4 及び 5.7%であった。(参照 4、6) (JECFA 2014b,
11 p5-6) (McDonald. 1984a.)

12
13 ラットを用いた 2 つの薬物動態試験 ((5)及び(6)) の結果から、試験者らは、GV
14 は他のトリフェニルメタン色素に比べ、広く体内に吸収されると考えた。LGV は嫌気
15 的条件下で腸内細菌により生成され、吸収後脂肪に蓄積すると考えた。(参照 4、6)
16 (JECFA 2014b, p7) (McDonald. 1984a.)

17
18 (7) 薬物動態試験

19 Diamante ら (2009) は、ヒトにおける GV の経皮吸収は僅かと考察しているが、
20 家畜に経皮投与した場合の GV の経皮吸収についての知見は得られなかった。(参照

4) (JECFA2014b, p4) (Diamante et al., 2009)

(8) *in vitro*代謝試験

① 細菌

ヒト、ラット及び鶏の腸内細菌叢 (intestinal microflora)、ヒト糞便試料及びヒト消化管内 (gastro-intestinal tract) の代表的な嫌気性細菌 12 種を試料として、GV の代謝試験が実施された。培養は、好氣的及び嫌氣的条件下で行われた。

全ての培養で GV は LGV へ還元 (reduced to) され、培養液中からは GV 及び LGV が検出された。通性嫌気性菌である *Escherichia coli* 及び *Salmonella typhimurium* は、嫌気性又は好気性条件下において、GV をほとんど還元しなかった。GV 2.67 µg/mL 添加培養群では、対照培養群と同様に細菌増殖を抑制せず、毒性作用はみられなかった。(参照 3、7) [JECFA2014a, p42] (McDonald & Cerniglia, 1984.) 島田美樹専門委員、

石川専門委員

② 真菌

白色腐朽菌 (*Phanerochaete chrysosporium*) のリグニン分解培養では、GV はリグニンペルオキシダーゼの触媒作用により脱メチル化代謝物へと転換された。一方、非リグニン培養において GV は分解されたものの、分解には付加的な機序が関連すると考えられた。また、*Aspergillus sp.* CB-TKL-1 は GV を脱色することが報告されている。グルコース又はアラビノース及び硝酸ナトリウム又は大豆ペプトンの添加により培養細菌の脱色能が促進された。脱色は段階的に生じ、N-脱メチル化が脱色の主要な機序であることが示された。(参照 3) (JECFA2014a, p42)

【事務局より】

真菌の試験を評価書に記載する必要があるか、ご検討をお願いいたします。

【下地専門委員】

記載する必要性はないと思います。

【島田美樹専門委員】

本化合物は、抗真菌薬として使用されているとのことですが、真菌による代謝試験は、記載の必要はないと思います。

【青山座長】

食肉等への残留成分を推測する上で有用な情報と思われますので、残してよいと考えます。

③ 肝由来ミクロソーム

マウス (4 系統)、ラット (3 系統)、ハムスター、モルモット及び鶏の肝由来ミクロソームを用いた GV の *in vitro* 代謝試験が実施された。

GV (0.01 mmol/L) を各ミクロソームと培養した結果、30～35%が回収された。GV は脱メチル化され、代謝物 1b、1c 及び 1d となった。マウス肝由来ミクロソームは、他の動物種に比べ脱メチル化代謝物の生成が少なかった。モルモット肝由来ミクロソームは他の動物種に比べ代謝物 1c が少なく、1d がより多かった。いずれの動物種に

においても、脱メチル化に性差はみられなかった。なお、この報告では、著者らは LGV については言及していない。(参照 3、8) (JECFA2014a, p42, McDonald et al., 1984b)

電子スピン共鳴 (ESR) 分光装置を用いた解析により、GV は NADPH 添加時にラット肝由来ミクロソームによって窒素雰囲気下で代謝され、tri (*p*-dimethylaminophenyl)methyl radical になると考えられた。NADPH 生成系を除去すると、GV 又は熱変性ミクロソーム又は酸素存在下では ESR ~~スペクトラムを示さない~~ ~~スペクトル上にシグナルは観察されなかった。~~ この炭素中心フリーラジカルを発生させる 1 電子還元は、メチラポン及び一酸化炭素 ~~大気環境雰囲気下~~ により約 50% 抑制され、この過程にシトクロム P450 が関与することが示唆された。(参照 3) (JECFA2014a, p42) 石川専門委員

2. 残留試験

(1) 残留試験 (鶏) ①

鶏 (肉用種、雌雄各 1 羽/時点) に ^{14}C 標識 GV (6.82 mg/羽) を単回混餌投与し、投与後 8~504 時間まで試料を採取⁴する残留試験が実施された (表 5)。

雄及び雌の血中の $T_{1/2}$ は、1.43 及び 1.68 時間であった。鶏卵中の放射活性は 144 時間以上では検出可能ではあるが低く、456 時間後では 1 つの鶏卵を除き検出されなかった (検出限界不明)。(参照 3、9) (JECFA 2014a, p45) (Olentine, Gross and Burrows, 1980)

表 5 鶏における ^{14}C 標識 GV 単回混餌投与後の組織中濃度 ($\mu\text{g eq/kg}$)

試料	性	投与後時間 (h)								
		8	24	48	120	168	240	336	432	504
肝臓	雄	81 (302)	71 (258)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	雌	313 (876)	30 (106)	37 (92)	18 (55)	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	雄	234 (977)	96 (282)	57 (235)	48 (199)	16 (58)	17 (58)	17 (63)	ND	ND
	雌	319 (1,188)	101 (374)	94 (221)	36 (109)	30 (121)	58 (196)	16 (65)	17 (72)	ND
筋肉	雄	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	雌	45 (164)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	雄	19 (44)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	雌	38 (52)	26 (37)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	雄	16 (18)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

⁴ 血液試料は、投与 1、4 及び 8 時間後並びに他の組織試料を採材する際に採取した。

	雌	126 (143)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
--	---	--------------	----	----	----	----	----	----	----	----

() : 乾燥重量当たりの濃度 ND : 検出せず (検出限界不明)

(2) 残留試験 (鶏) ② (GLP)

鶏 (肉用種、雌雄各 5 羽/群) に [phenyl-U-¹⁴C] 標識 GV (15 mg/kg 飼料 (雄 1.45 及び雌 1.72 mg/kg 体重に相当)) を 1 日 3 回、7 日間経口投与し、残留濃度を調べた (表 6~10)。

最も高い残留濃度は、最終投与 6 時間後の雄の肝臓で検出された (表 6)。雌では、6 時間後の肝臓及び腎臓が同等の濃度であった。24 時間後以降は、雌雄いずれも肝臓の濃度が最も高かった。

表 6 鶏における ¹⁴C 標識 GV 反復投与後の組織中 GV 濃度 (μg/kg)

試料	性	投与後時間 (h)				
		6	24	48	120	240
肝臓	雄	170±113	44.6±8.0	38.0±15.4	34.7±20.0	20.9±12.2
	雌	73.9±20.9	60.4±31.8	31.4±9.9	19.0±7.7	12.8±10.1
腎臓	雄	78.7±18.4	30.4±4.9	18.6±5.7	9.8±2.3	3.8±0.6
	雌	73.3±15.1	33.6±13.2	15.3±2.2	11.7±9.7	2.9±1.3
砂囊	雄	33.6±22.2	7.8±3.6	4.4±1.6	2.6±1.1	0.89±0.48
	雌	21.0±10.8	10.1±4.9	4.4±2.3	1.6±0.9	0.45±0.25
胸肉	雄	11.4±5.9	4.4±1.0	3.2±1.5	1.2±0.4	0.48±0.61
	雌	5.9±3.2	4.3±1.3	2.4±1.3	0.61±0.49	0.27±0.26
大腿部	雄	18.7±10.8	6.5±1.9	4.1±2.2	1.7±1.3	0.73±0.24
	雌	7.6±2.3	5.8±2.9	2.6±1.3	2.2±1.7	0.41±0.32
心臓	雄	27.7±13.2	5.0±0.9	2.7±1.3	2.1±0.6	1.1±0.6
	雌	17.5±4.1	7.1±3.1	2.7±0.8	2.7±2.6	0.87±0.30
皮膚	雄	45.3±12.8	19.3±4.9	12.6±2.5	10.6±2.7	6.1±2.6
	雌	18.2±8.8	18.9±6.2	12.7±4.0	9.4±3.9	3.4±1.3

平均値±SD (n=5)

組織での総残留値の低下は二相性を示し、 $T_{1/2}$ (β 相) は 59~215 時間であった。 $T_{1/2}$ の低下には雌雄差はなく、肝臓で最も長い $T_{1/2}$ (β 相) を示した。著者らは投与終了時まで組織濃度は平衡に達しなかったと考えた。(表 7)

表 7 鶏における ^{14}C 標識 GV 反復投与後の組織中 $T_{1/2}$ (h)

組織	雄		雌	
	第 α 相	第 β 相	第 α 相	第 β 相
肝臓	2.7	215	38.2	153
腎臓	6.7	84.2	8.9	77.3
砂嚢	5.0	82.7	11.1	59.0
胸肉	5.3	71.3	26.1	63.5
大腿部	6.4	79.1	27.0	68.8
心臓	4.9	146	9.1	110
皮膚	6.9	179	—	98.6

—: 算出できず

組織及び排泄物中の代謝物は、~~クロマトグラフィー~~HPLC/UV 又は HPLC/FLD により同定され、未変化体は 25.2 分、脱メチル化代謝物は 21.6、17.9 及び 16.7 分並びに LGV が 23.5 分にそれぞれ溶出した。これらの代謝物は、6 時間後以降に採取された試料からは検出されなかったが、この他にいくつかの未同定の代謝物がみられた。

(表 8) 島田美樹専門委員

表 8 鶏における ^{14}C 標識 GV 反復投与 6 時間後の組織中 GV 濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

試料	雄			雌		
	代謝物		未変化体	代謝物		未変化体
	1c+1d	1b		1c+1d	1b	
肝臓	5.7	2.4	2.3	0.64	0.26	0.26
腎臓	2.8	2.4	2.1	2.9	2.6	2.8
砂嚢	8.0	6.6	20.3	0.3	0.66	1.8
胸肉	0.09	0.08	0.22	0.11	0.25	0.54
大腿部	0.28	0.06	0.11	0.09	0.15	0.31
心臓	0.83	1.2	1.1	0.61	0.82	1.3
皮膚	—	—	—	0.15	0.21	0.29

—: 算出できず

組織中の不溶性残留物は、大部分の組織において、いずれの時間でも検出された (表 9)。~~クロマトグラフィー~~HPLC では、未変化体が 13.0 分、脱メチル化代謝物が 9.1、7.1 及び 7.1 分並びに LGV が 19.3 分で溶出した。排泄物中の主要な化合物は未変化体であった (表 10)。これらの結果から、組織及び排泄物中には LGV が存在することが不確定ながら示された。(参照 3) (JECFA 2014a, p45-48) (McDonald, 1985)

表 9 鶏における ^{14}C 標識 GV 反復投与後の組織中の不溶性残留物質濃度 ($\mu\text{g/kg}$)

試料	性	最終投与後 (h)				
		6	24	48	120	240
肝臓	雄	105.1	22.6	20.8	17.1	1.06
	雌	27.4	33.0	18.8	34.8	9.06
腎臓	雄	51.8	12.7	0.82	0.49	2.49
	雌	24.5	12.6	6.42	2.75	0.08
砂囊	雄	23.2	2.41	1.18	1.79	0.17
	雌	8.42	6.51	1.33	0.74	0.20
胸肉	雄	2.05	1.10	0.76	0.31	0.01
	雌	2.38	3.09	0.59	0.22	0.04
大腿部	雄	8.85	2.07	0.62	0.56	0.51
	雌	1.19	1.27	0.97	0.74	0.21
心臓	雄	5.95	1.52	1.15	0.98	0.68
	雌	6.22	0.53	1.61	1.06	0.24
皮膚	雄	16.8	4.37	5.71	5.61	3.32
	雌	0.15	6.92	3.68	2.29	0.78

表 10 鶏における ^{14}C 標識 GV 反復投与 240 時間後の排泄物中の ^{14}C 残留物量* (ng)

代謝物	性	試料採取日 (日)			
		3	5	7	9
未変化体	雄	134.2 (55.0)	124.6 (56.2)	127.9 (57.0)	143.0 (11.8)
	雌	112.4 (61.8)	109.8 (62.3)	110.0 (62.0)	165 (34.7)
1c+1d	雄	23.6 (9.7)	20.6 (9.3)	20.5 (9.5)	169.0 (13.9)
	雌	14.4 (7.9)	14.4 (8.1)	14.2 (8.0)	58.0 (12.2)
1b	雄	46.4 (19.0)	40.6 (18.3)	42.3 (19.0)	127.0 (10.5)
	雌	29.6 (16.2)	30.8 (17.1)	30.1 (16.8)	63.0 (13.3)
LGV	雄	2.6 (1.1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	雌	2.7 (1.5)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

* : 糞中排泄量 (): 放射物濃度 (%)

GV、脱メチル化代謝物及び LGV 同定法開発の過程で、GV (30 mg/kg 飼料) を 3 週間給餌与した肉用鶏の肝臓及び筋肉中の GV の残留量が測定された。測定 3 時間前に GV 投与を停止し、測定した肝臓中の GV は 31 $\mu\text{g/kg}$ 、ペンタメチル化合物は 34 $\mu\text{g/kg}$ 及びテトラメチル化合物は 40 $\mu\text{g/kg}$ であった。LGV は検出されなかった。総計の残留量は平均 105 $\mu\text{g/kg}$ であった。GV 残留物検出法の試験は、検出に用いた方法が GV (特に LGV) の回収率に影響することを示唆したが、適切な最適化した方法を用いた場合、GV を給餌投与した鶏の脂肪中には、LGV が主要残留物として存在した。(参照 3) (JECFA 2014a, p48)

(3) 残留試験 (大西洋さけ)

大西洋さけ (体重 100 g、12 か月齢以下、35 匹/対照群、90 匹/試験群) に 1 mg/L の GV を添加し暴露開始後、換水率を高くして 5 時間の積算濃度が 100 $\mu\text{g/L} \cdot \text{min}$ と

なるようにばく露実験を行った。その後、通常の換水率に戻した。噴射適用(1 µg/L=100 µg/L/分相当)するばく露試験を実施した。暴露開始5時間後のGV濃度は<0.1 mg/kg、24時間後のGV濃度は<0.01 µg/kgであった。代謝物及び未分解物はLC/MS/MSで測定した(検出限界 2 µg/kg)。

~~ばく露後、通常の水槽 (GV<0.1 mg/kg、24時間後には <0.01 µg/kg) に移した。~~

GVはばく露後24時間以内にLGVに代謝された。投与1日後のLGV及びGV濃度はそれぞれ134±36及び2.4±0.0 µg/kgであった。投与14日後ではGVはLOD未満であったが、LGVは検査期間中検出され、投与後91日では8 µg/kgであった。(参照3、10) (Chan *et al.*, 2012) (JECFA 2014a, p49) 舞田専門委員

(4) 残留試験 (なまず)

なまず (*Ictalurus punctatus*、5匹/時点) を、GV (100 µg/L) を溶かした水槽に1時間留置~~ばく露浸漬~~して筋肉内の残留濃度をLC/APCI/MSで測定した。GVは急速にLGVに~~転換還元~~され、ばく露終了2時間後の筋肉中LGV濃度は17 µg/kg、79日後には3 µg/kgであった(表11)。(参照3) (JECFA 2014a, p49) (Thompson *et al.*, 1999)

なまずを、GV (10又は100 µg/L) を溶かした水槽に1時間留置~~ばく露~~して筋肉内の残留濃度をLC/APCI/MSで測定した。ばく露直後及びばく露終了24時間後の筋肉内GV濃度はそれぞれ0.4及び0.8 µg/kg、LGV濃度はそれぞれ44及び118 µg/kgであった。(参照3) (JECFA 2014a, p49) 舞田専門委員

表11 なまずにおけるGVばく露後の筋肉中GV又はLGV濃度 (µg/kg)

投与終了後時間	GV	LGV
投与前	<100	0.0±0.1
1時間	0.5±0.1	11.7±1.8
2時間	0.8±0.3	16.8±2.2
4時間	<LOD	15.9±4.3
7時間	<LOD	15.5±3.6
1日	<LOD	15.1±3.1
2日	LOD	13.5±3.3
5日	0.3±0.2	9.4±3.3
8日	<LOD	9.7±2.8
15日	<LOD	5.7±2.2
22日	LOD	3.3±0.5
33日	<LOD	2.8±0.9
51日	LOD	1.5±0.6
79日	<LOD	3.1±0.5

<LOD: 検出限界 (0.2 µg/kg) 未満 平均値±SD (n=5)

【事務局】

「留置ばく露」という表現は「薬浴」と記載してもよいでしょうか？

【舞田専門委員】

通常「浸漬 (immersion)」あるいは「薬浴」は薬剤を溶解した薬液に一定時間魚を収容してばく露する場合に使います。原文は”by placing fish”ですので immersion と同義と解釈して良いと思います。一般的に「留置ばく露」という用語は使わないので、「浸漬」または「薬浴」でよろしいと思います。

3. 遺伝毒性試験

GV の遺伝毒性試験の結果を表 12 に示す。(参照 4、11) (JECFA 2014b, p19-21) (Au, *et al.* (1979))

【事務局より】

遺伝毒性については、事前送付版からの修正を全て反映しています。

表 12 遺伝毒性試験結果

試験系		試験対象	用量	結果	参照
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	1、2、4 µg/plate (–S9)	陰性 (TA1535 は疑陽性)	JECFA 2014b, p. 19 (Shahin & von Borstel (1978))
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	0.1～50 µg (–S9)	陰性 (殺菌≥ 10 µg)	JECFA 2014b, p. 19 (Au, <i>et al.</i> (1979))
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	0.1、0.32、1、3.2 µg/plate (±S9)	陰性 (TA1535 は –S9 の条件下では 0.32 µg/plate まで試験を実施)	JECFA 2014b, p. 19 (Bonin, Farquharson & Baker (1981))
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537	1、5、10、50 µg/plate (±S9)	陰性 ^a	JECFA 2014b, p. 20 (Levin, Lovely & Klekowski (1982))
		<i>S. typhimurium</i> TA1535	0.025、0.05、0.1、0.5 µg/plate (±S9)	陰性	JECFA 2014b, p. 20 (Thomas & MacPhee (1984))
		<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100	1～50 µg metabolites/plate	陰性	JECFA 2014b, p. 20 (Hass, Heflich & McDonald (1986))
		<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA104	0.1、0.25、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0 µg/plate (±S9)	TA97 : 陽性 (±S9) TA104 : 陽性 (+S9) その他 : 陰性	JECFA 2014b, p. 20 (Aidoo, <i>et al.</i> (1990))
		<i>E. coli</i> DG1669	25、50、75、100 µg/plate (±S9)	陽性 ^{b,c}	JECFA 2014b, p. 20 (Thomas & MacPhee (1984))

		<i>E. coli</i> WP2s	5 µmol/L	陽性 (代謝物も陽性か)	JECFA 2014b, p. 20 (Hass, Heflich & McDonald (1986))
		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> XV185-14C	2、4、6、8 µg/plate (–S9)	陰性	JECFA 2014b, p. 19 (Shahin & von Borstel (1978))
<i>In vitro</i>	Rosenkranz DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> DNA ポリメラーゼ 欠損株	記載なし	陽性	JECFA 2014b, p. 19 (Rosenkranz & Carr (1971))
		<i>E. coli</i> W3110 <i>pol</i> A ⁺ , mutant p3478 <i>pol</i> A [–]	1、10、25、100 µg/plate (±S9)	陽性	JECFA 2014b, p. 19 (Au, <i>et al.</i> (1979))
		<i>E. coli</i> W3110 <i>pol</i> A ⁺ , mutant p3478 <i>pol</i> A [–]	0.1、0.5、1、5、7、10 µg/plate (±S9)	陽性	JECFA 2014b, p. 20 (Levin, Lovely & Klekowski (1982))
	細胞毒性試験	CHO 細胞、ヒトリンパ球、ヒト HeLa 細胞、ヒト L 細胞、シロアシマウス細胞、ホエジカ細胞	0.5、5 µg/mL	陽性	JECFA 2014b, p. 19 (Au, <i>et al.</i> (1978))
	染色体切断試験	CHO 細胞	10 µmol/L	陽性	JECFA 2014b, p. 19 (Au & Hsu (1979))
		CHO 細胞	5、10、20 µg/mL	陽性 ^a	JECFA 2014b, p. 19 (Au, <i>et al.</i> (1979))
	染色分体切断試験	ヒト末梢血球	20 µg/mL	陽性	JECFA 2014b, p. 20 (Hsu, Cherry & Pathak (1982))
	染色体損傷試験	ヒトリンパ球 ^d	1 µg/mL	陽性	JECFA 2014b, p. 20 (Krishnaja & Sharma (1995))
	哺乳類細胞変異原性試験	CHO-K1-BH ₄	0～1.5 µg/mL (±S9)	陰性	JECFA 2014b, p. 20 (Aidoo, <i>et al.</i> (1990))
		CHO-AS52 細胞		疑陽性	
	リンパ球 DNA 損傷試験	B6C3F1 マウス	0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 µg/mL	陽性	JECFA 2014b, p. 21 (Aidoo, <i>et al.</i> (1990))
	遺伝子増幅試験	SV40 導入チャイニーズハムスター C060 細胞株	0.02、0.05、0.125 µg/mL	SV40DNA の増幅	JECFA 2014b, p. 21 (Aidoo, <i>et al.</i> (1990))
<i>In vivo</i>	鶏胚試験	鶏胚	0.5、2、5、10、20、100、1,000、2,000 µg/胚	陰性 ^e	JECFA 2014b, p. 21 (Au, <i>et al.</i> (1979))
	染色体損傷試験	マウス骨髄	4、8 mg/kg 体重/日相当 (飲水投与)	陰性	JECFA 2014b, p. 21 (Au, <i>et al.</i> (1979))
	DNA 損傷試験	B6C3F1 マウスリンパ球	2、4、6 mg/kg 体重	陰性	JECFA 2014b, p. 21 (Aidoo, <i>et al.</i> (1990))

1 a : 暗条件かつ–S9 条件下では 5.0 µg/plate 以上で毒性を示した。S9 を加えると暗条件下では毒性がほ

4. 急性毒性試験

GV の急性毒性試験の結果を表 13 に示す。

表 13 急性毒性試験結果一覧

動物種	投与経路	投与量 又は濃度	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		参照
			24 時間	7 日後	
Webster マウス 雄 30 匹 (児動物)	経口	9.6 mg ^a		405	(参照 4、12) JECFA 2014b, p. 9 (Hodge, <i>et al.</i> (1972))
Webster マウス 雄 40 匹 (親動物)		25 mg ^a		570	
ICR マウス 雄 56 匹	経口	4～45% ^b	1,200 (680～2,050)	800 (340～1,900)	
マウス 系統等不明	経口 ＜参考資料 ⁵ ＞	不明	96		(参照 13) Lewis, R. J. Sr. (2004)
	腹腔 ＜参考資料 ⁶ ＞		5.1		
SD ラット 雄 90 匹	経口	6.8～55% ^b	1,000 (700～1,600)	180 (75～420)	(参照 4、12) JECFA 2014b, p. 9 (Hodge, <i>et al.</i> (1972))
ラット 系統等不明	経口 ＜参考資料 ⁷ ＞	不明	420		(参照 13) Lewis, R. J. Sr. (2004)
	腹腔 ＜参考資料 ⁸ ＞		8.9		
モルモット 雄 6 匹	経口	7.3～25% ^b	ALD 100～150		(参照 5、12) JECFA 2014b, p. 9 (Hodge, <i>et al.</i> (1972))
ウサギ 雄 10 匹		25% ^b	ALD 125～250		
ネコ 雄 7 匹		10～25% ^b	ALD 100～150		
イヌ 雄 6 匹		25% ^b	ALD 1,000		
ヒメダカ 性別不明 10 匹	水槽ばく露 浸漬 ＜参考資料 ⁹ ＞	100 mg/L ^c	LC ₅₀ (mg/L)		(参照 14) Tonogai Y, <i>et al.</i> (1982)
			0.2 (24 時間)	0.1 (48 時間)	

⁵ 投与量が不明なことから、参考資料とした。

⁶ 腹腔内投与で実施されているかつ投与量が不明なことから、参考資料とした。

⁷ 投与量が不明なことから、参考資料とした。

⁸ 腹腔内投与で実施されているかつ投与量が不明なことから、参考資料とした。

⁹ 水槽ばく露で実施されていることから、参考資料とした。

	>				
--	---	--	--	--	--

a: 腸溶錠を粉末化したものを水に懸濁 b: 溶剤としてプロピレングリコール (PG) が用いられた。
c: 水に懸濁

【事務局】

表 13 のヒメダカを用いた試験について、「水槽ばく露」という表現があります。これは「薬浴」と記載してもよいでしょうか？

【舞田専門委員】

魚類を用いた毒性試験では「浸漬」を用いるかと思います。

5. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁰＞

Littlefield et al. (1989) に引用されている米国 FDA の非公開データ (1976) によると、ラット（詳細不明）に GV（最大 500 mg/kg 体重飼料）を 90 日間混餌投与する亜急性毒性試験が実施されている。わずかな体重低下 (a slight body weight loss) が観察されたが、投与に関連した明らかな影響は認められなかった。（参照 4、15）
(JECFA 2014b, p9; [Littlefield et. al. (1989)])

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料¹¹＞

Littlefield et al. (1989) に引用されている米国 FDA の非公開データ (1976) によると、イヌ（系統、匹数など詳細不明）に GV（最大 516 mg/kg 体重飼料）を 90 日間混餌投与する亜急性毒性試験が実施されている。肝臓重量の増加が観察されたが、投与に関連した明らかな影響は認められなかった。（参照 4、15）
(JECFA (2014b), p9; [Littlefield et. al. (1989),])

6. 慢性毒性及び発がん性試験

【事務局より】

慢性毒性及び発がん性試験については、JECFA 2014b (FAS) の情報のみを参照して記載しています。試験に関する情報はある程度データが書かれていますが、オリジナルの文献を確認できていないため、とりあえず参考資料としています。

~~これらの試験を評価対象とする（「＜参考資料＞」をはずす）ことができるかどうか、ご検討をお願いいたします。~~

~~（現在、厚労省にオリジナルの文献の追加提出依頼をしています。文献が入手できた場合は、改めてご報告いたします。）~~

→ (1) のマウス 24 か月間慢性毒性及び発がん性試験は文献を入手しました。

【小川専門委員】

¹⁰ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

¹¹ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

不十分なところもあるかもしれませんが、評価には使用可能と考えます。

(1) 24 か月間慢性毒性及び発がん性試験（マウス）＜参考資料¹²⁾＞（GLP）

マウス（B6C3F1 交雑系、4～5 週齢、雌雄各 144 匹/群、対照群：雌雄各 288 匹）に GV を最大 24 か月間混餌投与（0、100、300 又は 600 mg/kg 飼料/雄：0、10.7～14.3、32.1～35.7 又は 64.3 mg/kg 体重/日相当、雌：0、14.3、35.7～39.3 又は 71.4 mg/kg 体重/日相当）し、慢性毒性及び発がん性試験が実施された。（表 14）

摂餌量及び体重増加に投与の影響はみられなかった。~~死亡率は投与量に依存し、投与開始 24 か月後では対照群では雌雄とも 15%、高用量投与群の雌では 64%、雄では 23%であった。~~

~~非腫瘍性病変用量依存性はほとんどみられなかったが、雌では、脾臓の赤血球新生亢進及び卵巣萎縮がみられた。~~

腫瘍性病変については、投与開始 24 か月後の雄並びに投与開始 18 及び 24 か月後の雌で肝細胞腫瘍の発生率が有意に増加した。雌雄とも肝腫瘍による死亡率及び肝腫瘍発生率が用量依存的に有意に増加し、肝腫瘍の発症時期は用量依存的に早期化した。雌では、ハーダー腺腫並びに膀胱、子宮、卵巣及び膣で A 型細網細胞肉腫の有意な増加がみられた。著者らは、GV はマウスのいくつかの臓器に対して発がん性を示すと結論付けている。

JECFA は、非腫瘍性影響の LOAEL を 14.3 mg/kg 体重/日と設定した。（参照 4, 16）（JECFA, 2014b, p10-13, p26 table15 [Littlefield (1984), Littlefield et al. (1985)]）

食品安全委員会動物用医薬品専門委員会は、全投与群の雌で死亡率の高値、脾臓における赤血球産生の亢進及び卵巣萎縮がみられたことから、雌に対する非腫瘍性所見の LOAEL を 14.3 mg/kg 体重/日と設定した。また、肝腫瘍及び A 型細網細胞肉腫の有意な増加は発がん性を示唆するものと判断した。小川専門委員、青山座長

表 14 24 か月間慢性毒性/発がん性（マウス）における毒性所見（非腫瘍性所見）

投与量 (mg/kg 飼料)	雄	雌
600	・死亡率の高値 ・ALT, AST の高値	・TG の低値 ・Cho の高値
300 以上	(300 mg/kg 体重/日以下) 毒性所見なし	・ALT、AST の高値
100 以上		・死亡率の高値 ・脾臓の赤血球産生亢進 ・卵巣萎縮

¹²⁾ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

表 15 24 か月間慢性毒性/発がん性（マウス）における腫瘍性病変の
発生数及び発生率

試料	腫瘍の種類	雌雄	投与量 (mg/kg 飼料)			
			0	100	300	600
肝臓	良性腫瘍	雄	17/183 (10%)	14/92 (15%) ¹³	20/93 (22%)	37/93 (38%)
		雌	8/185 (4%)	8/93 (9%)	36/93 (39%)	20/95 (21%)
	悪性腫瘍	雄	27/183 (15%)	15/92 (17%)	17/93 (18%)	33/93** (35%)
		雌	7/185 (4%)	5/93 (5%)	30/93*** (32%)	73/95*** (77%)
ハーダー腺	腺腫	雄	7/187 (4%)	7/92 (7%)	10/94* (11%)	9/89 (10%)
		雌	8/186 (4%)	11/93* (12%)	18/89*** (20%)	15/94** (16%)
膀胱	A 型細網 細胞肉腫	雌	0/188 (0%)	2/92 (2%)	3/89* (3%)	5/91** (6%)
子宮			0/188 (0%)	2/95 (2%)	6/90** (7%)	12/93*** (13%)
膣			1/182 (0.5%)	1/90 (1%)	4/88* (5%)	8/87*** (9%)
卵巣			0/178 (0%)	1/90 (1%)	3/89* (3%)	5/89* (6%)

(参照 4、16) (JECFA, 2014b, p10-13 [Littlefield (1984), Littlefield et al. (1985)])

(2) 24 か月間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）(GLP)

ラット（F344、雌雄）に GV を 80 日間以上混餌投与（0、100、300 又は 600 mg/kg 飼料）した後に交配して得た F1 世代ラット（雌雄各 570 匹）に、親動物と同用量の GV を 24 か月間混餌投与（0、100、300 又は 600 mg/kg 飼料／雄：0、30、80、160 mg/kg 体重/日相当、雌：0、40、100、200 mg/kg 体重/日相当）する慢性毒性及び発がん性試験が実施された。

~~雌では死亡率の増加がみられた。~~

600 mg/kg 飼料投与群の雌雄で体重低下（a decrease in body weight.）がみられたが、平均摂餌量は全投与群で差がなかった。

大部分の病変は 24 か月の剖検時にのみ観察されたが、~~病変の発生頻度は低かった。~~

肝細胞腺腫の発生は、~~雌の雌雄とも~~ 300 mg/kg 飼料以上投与群で、対照群に比べ有意に増加した。甲状腺のろ胞細胞腺癌は、雌の 300 mg/kg 飼料以上投与群及び雄の 600 mg/kg 飼料投与群で有意に増加したが、~~雌の 600 mg/kg 投与群及び雄の 300 及び 600 mg/kg 投与群では、対照群に比べて増加はみられなかった~~（表 15）。

~~全投与群で、肝臓における再生性病変が有意に増加した。中用量以上投与群の雌雄で好酸性変異肝細胞巣が用量依存的に増加した。肝小葉中心性壊死が用量依存的に増~~

¹³ 参照 4 [JECFA, 2014b] の Table 7 には 19%と記載されており、誤記と思われる。

加したが、雄の 300 mg/kg 群及び雌の 600 mg/kg 群のみ有意であった。雌は雄より感受性が高かった。(表 16)

また、~~Docampo & Moreno (1990)~~ は、GV の完全な脱メチル誘導体であるロイコパラロザニリンはラットで発がん性を示す情報があることを報告している¹⁴が、その発がん性についての情報は得られなかった。(参照 4、15) (JECFA 2014b, p13-17、Littlefield et al. 1989, p244)

JECFA は、全投与群で肝臓の再生性病変の増加がみられたことから、非腫瘍性変化に対する LOAEL を 30 mg/kg 体重/日と設定した。また、雌雄ともに甲状腺ろ胞細胞腺癌及び肝細胞腺腫がみられたことから、GV はラットに対して発がん性を示すと判断した。(参照 4、15) (JECFA, 2014b, p13-17 [Littlefield et al. (1989)])

食品安全委員会動物用医薬品専門委員会は、全投与量で雌雄の肝臓に混合型変異細胞巣及び再生性病変の増加がみられたことから、一般毒性の LOAEL を 30 mg/kg/日と設定した。肝細胞腺腫及び甲状腺ろ胞細胞腺腫／腺癌の増加は発がん性を示唆するものと判断した。小川専門委員、青山座長

表 16 24 か月間慢性毒性/発がん性 (ラット) における毒性所見 (非腫瘍性所見)

小川専門委員

投与量 (mg/kg 飼料)	雄	雌
600	- 肝明細胞性変異細胞巣 - 甲状腺ろ胞嚢胞 - 赤脾髄過形成 - 腸間膜リンパ節過形成	肝小葉中心性壊死
300 以上	- 肝好酸性変異細胞巣 - 肝小葉中心性壊死^a	- 肝好酸性変異細胞巣 - 死亡率増加
100 以上	- 肝混合型変異細胞巣 - 肝臓の再生性病変	- 肝混合型変異細胞巣 - 肝臓の再生性病変

a : 参照 4[JECFA2014b (FAS, p. 16)]では「雄 300 mg/kg 群及び雌 600 mg/kg 群のみ有意」と記載されているが、雄 600 mg/kg 群も有意な変化であり、誤記と思われる。

¹⁴ 参照 4[JECFA2014b (FAS, p. 16)]では、~~Docampo & Moreno (1990)~~ (参照 15) [Docampo & Moreno (1990)]の引用を National Toxicology Program (1986) の報告としているが、実際は Case & Pearson (1954) である。

1

(参考)

表 24 か月間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）における混餌投与後の
非腫瘍性病変の発生数及び発生率

試料	病理所見	雌雄	投与量 (mg/kg 飼料)			
			0	100	300	600
肝臓	明細胞性 変異細胞巣	雄	6/179 (3%)	5/90 (6%)	5/88 (6%)	8/89*** (9%)
		雌	1/170 (1%)	1/90 (1%)	3/84** (4%)	1/87 (1%)
	好酸性 変異細胞巣	雄	7/179 (4%)	5/90 (6%)	20/88*** (23%)	33/89*** (37%)
		雌	0/170 (0%)	0/90 (0%)	6/84*** (7%)	10/87*** (11%)
	混合型 変異細胞巣	雄	32/179 (18%)	26/90** (29%)	28/88*** (26 23%) ¹⁵	47/89*** (53%)
		雌	29/170 (17%)	32/90*** (36%)	39/84*** (46%)	30/87*** (34%)
	再生性病変	雄	7/179 (4%)	11/90** (12%)	21/88*** (24%)	15/89*** (17%)
		雌	4/170 (2%)	9/90** (10%)	20/84*** (24%)	18/87*** (21%)
	小葉中心性 壊死	雄	5/179 (3%)	4/90* (4%)	8/88*** (9%)	11/89*** (12%)
		雌	7/170 (4%)	8/90 (9%)	6/84 (7%)	20/87*** (23%)
甲状腺	ろ胞嚢胞	雄	18/163 (11%)	7/84 (8%)	9/74 (12%)	17/97** (22%)
		雌	8/159 (5%)	9/83 (11%)	8/76 (11%)	7/77 (9%)
脾臓	赤脾髄型過形成	雄	11/175 (6%)	7/88 (8%)	3/87 (3%)	15/86*** (17%)
腸間膜リンパ節過形成		雄	8/168 (5%)	9/86* (10%)	5/84 (6%)	11/81** (14%)

(参照 4, 15) (JECFA, 2014b, p10-13 Littlefield et al. (1989))

2

【事務局より】

- ・表と本文で重複している所見を網掛けしています。
- ・本評価において、どの所見を毒性所見とするか、ご検討をお願いいたします。

3

4

¹⁵参照 4 [JECFA, 2014b] の Table 13 には 26%と記載されており、誤記と思われる。

表 17 24 か月間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）における腫瘍性病変の
発生数及び発生率

試料	腫瘍の種類	雌雄	投与量 (mg/kg 飼料)			
			0	100	300	600
肝臓	肝細胞腺腫	雄	1/179 (0.5%)	1/90 (1%)	3/88** (3%)	4/89** (4%)
		雌	0/170 (0%)	1/90 (1%)	2/84** (2%)	1/87* (1%)
甲状腺	ろ胞細胞腺癌	雄	1/163 (1%)	4/84* (5%)	2/74 (3%)	5/79** (6%)
		雌	1/159 (1%)	1/83 (1%)	4/76** (5%)	6/77*** (8%)
	ろ胞細胞腺腫	雄	1/163 (1%)	0/84 (0%)	0/74 (0%)	2/79 (3%)
		雌	1/159 (1%)	2/83 (2%)	3/76 (4%)	3/77 (4%)
	ろ胞細胞腺腫／腺癌	雄	2/163 (1%)	4/84 (5%)	2/74 (3%)	3/78 (9%)
		雌	2/159 (2%)	3/83 (4%)	7/76 (9%)	9/77 (12%)
多臓器性	単核球性白血病	雄	104/180 (58%)	66/90 (77.3%) ¹⁶	69/90 (77%)	51/90 (57%)
		雌	77/171 (45%)	38/90 (42%)	45/87 (52%)	40/87 (46%)
精巣	悪性中皮腫	雄	0/177 (0%)	0/90 (0%)	0/87 (0%)	1/90 (1%)
心臓	単核球性白血病	雌	27/169 (16%)	16/90 (18%)	19/83 (23%)	22/87 (25%)

(参照 15) (Littlefield (1989), p244)

(3) その他の知見

Docampo & Moreno (1990) は、GV の完全な脱メチル誘導体であるロイコパラロザニリンはラットで発がん性を示す情報があることを報告している¹⁷が、その発がん性についての情報は得られなかった。(参照 4、15、17) (JECFA 2014b, p16、Littlefield et al. 1989, p244、Docampo & Moreno 1990)

7. 生殖発生毒性試験

【事務局より】

生殖発生毒性試験については、JECFA 2014b (FAS) の情報のみを参照して記載しています。試験に関する情報はある程度データが書かれていますが、オリジナルの文献を確認できて

¹⁶ 参照 4 [JECFA, 2014b] の Table 10 には 77%と記載されており、誤記と思われる。

¹⁷ 参照 4[JECFA2014b (FAS, p.16)]では、Docampo & Moreno (1990) (参照 16) [Docampo & Moreno (1990)]の引用を National Toxicology Program (1986) の報告としているが、実際は Case & Pearson (1954) である。

いないため、とりあえず参考資料としています。

これらの試験を評価対象とする（「＜参考資料＞」をはずす）ことができるかどうか、ご検討をお願いいたします。

（現在、厚労省にオリジナルの文献の追加提出依頼をしています。文献が入手できた場合は、改めてご報告いたします。）→文献は入手できませんでした。

【青山座長】

いずれの試験についても詳細は不明ながら、JECFA の評価書を読む限り明らかな生殖・発生毒性はないようですし、ADI を設定することもできないようですから、参考資料としなくとも良いと考えます。

（１）３世代繁殖試験（ラット）＜参考資料¹⁸＞

ラット（F344、雌雄）に GV¹⁹を 80 日以上混餌投与（0、100、300 又は 600 mg/kg 飼料（0、5、15 又は 30 mg/kg 体重/日相当））する 3 世代繁殖試験²⁰が実施された。

（参考：試験の詳細）

ラット（F344 系、雌雄、F0 動物）に GV（99%GV+1%メチルバイオレット：0、100、300 又は 600 mg/kg 飼料、これらは 0、5、15 又は 30 mg/kg 体重/日に相当）を少なくとも 80 日間混餌投与後、同薬用量の雌雄動物を 14 日間同居、交配し、児動物（F1a）を得た。F1a 動物（対照群：雌雄各 90 匹、投与群：雌雄各 45 匹）は引き続き試験に用いた。F0 の同薬用量動物を再交配し、F1b 動物を得た。F1b 動物の各腹児から無作為に雌雄各 1 匹を抽出、以降の引き続き試験に用いた。同用量群の F1b（100～140 日齢）を交配し、F2a を得た。同用量群の 1 腹児の F2b 動物（100～140 日齢）を交配し、F3a を得て、1 腹児から雌雄各 2 匹を無作為に抽出、組織及び器官の病理組織学的検査に用いた。被験物質はこの全期間を通し混餌投与した。各世代では兄妹交配を避けた。また、各世代での新生児について外形異常を検査した。

30 mg/kg 体重/日投与群~~で~~における親動物の体重は、全ての世代で対照群及び他の投与群に比較して有意に低かった。1 腹当たりの産児数に投与による影響はみられなかった。全世代全投与量~~で~~いずれの世代においても、受胎率、死産率、離乳時生存児数、性比及び新生児の外形異常頻度には投与による影響はみられなかった。3 世代目の児動物（F3a）では、全投与群で、用量相関的な病理組織学的変化（用量相関的な腎皮質及び尿細管の限局性拡張、胸腺の壊死及び投与量と~~正逆~~相関性の赤脾髄の造血細胞増殖）が観察された。

JECFA は、30 mg/kg 体重/日投与群で体重低下（reductions in body weight）がみられたことから、親動物の NOAEL を 15 mg/kg 体重/日と設定した。F3a の全投与群で影響がみられたことから、児動物の NOAEL は設定できないとした。これらのことから生殖毒性試験での NOAEL は最高投与用量である 30 mg/kg 体重/日とした。（参照 4）（JECFA 2014b, p22-23 [Littlefield, 1988]）

食品安全委員会動物用医薬品専門委員会¹⁹は、30 mg/kg 体重/日投与群の親動物で体

~~18 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。~~

19 99%GV+1%メチルバイオレット

20 3 世代目の離乳期の児動物（F3a）の病理組織学的検査及び各世代の新生児の外形異常検査が実施された。

重低下がみられたことから、親動物の NOAEL を 15 mg/kg 体重/日と設定した。全投与群の F3a で病理組織学的変化がみられたことから、児動物の LOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。全投与群で投与による繁殖への影響がみられなかったことから、本試験の繁殖毒性の NOAEL を最高用量である 30 mg/kg 体重/日と設定した。青山

座長

表 18 3 世代繁殖試験（ラット）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	親動物	児動物
30	低体重（ reductions in body weight ）（全世代不明）	腎皮質及び尿細管の限局性拡張、胸腺の壊死及び投与量と正相関性の赤脾髄の造血細胞増殖（F3a）
15 以上	（15 mg/kg 体重/日以下） 毒性所見なし	
5 以上		

（2）発生毒性試験（ラット）＜参考資料²⁴＞（GLP）

妊娠ラット（CD 系、20 匹/群）に GV（純度 97.7%）を妊娠 6～15 日まで強制経口投与（0（対照群は蒸留水）、2.5、5 又は 10 mg/kg 体重/日）する発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日に母動物を帝王切開し、肝臓重量及び妊娠子宮重量を測定した。また、定法により胎児の外表、内臓及び骨格を検査した。の組織及び器官並びに胎児の外貌、内臓及び骨格が調べられた。

母動物では、10 mg/kg 体重/日投与群の母動物 32 匹中 3 匹が死亡した。5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物では体重増加量の減少がみられた。喘鳴、沈滞、衰弱、下痢、流涙、立毛などが用量依存的にみられた。2.5 mg/kg 体重/日投与群では投与による影響はみられなかった。

10 mg/kg 体重/日投与群の胎児で水尿管症、水腎症及び短肋骨がみられた。mg/kg 体重/日以下投与群では胎児への影響はみられなかった。胎児には、いずれの投与群においても外形異常はみられなかった。

JECFA は、5 mg/kg 体重/日投与群の母動物で毒性所見がみられたことから、母動物の NOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設定した。10 mg/kg 体重/日投与群の胎児で影響がみられたことから、胚及び胎児の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。なお、胎児でみられた影響は、母動物への影響に付随して生じたものと考えた。（参照 4）（JECFA 2014b, p23-24 [Wolkowski-Tyl et al., (1982)]）

食品安全委員会動物用医薬品専門委員会は、5 mg/kg 体重/日投与群で体重増加量の減少及びその他臨床症状等がみられたことから、母動物の NOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設定した。10 mg/kg 体重/日投与群の胚及び胎児に水尿管症、水腎症及び短肋骨がみられたことから、胚及び胎児の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。青山座長

²⁴ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1

表 19 発生毒性試験（ラット）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
10	・死亡 (32 匹中 3 匹)	水尿管症尿管拡張、水腎症腎盂 拡張及び短肋骨
5 以上	・増体重量の減少 ・喘鳴、沈滞、衰弱、下痢、流 涙、立毛など	(5 mg/kg 体重/日以下) 毒性影響なし
2.5	毒性所見なし	

2

【青山座長】

・短肋骨について

短肋骨 (short rib?) は、13 番目の肋骨が少し短い程度なら変異とすべきですが、12 番目より前の肋骨が明らかに短いのなら奇形に分類すべきです。しかし、何番目の肋骨が短いのが分からないようでしたら、報告者の分類を追認するしかありません。

・「水尿管症、水腎症」について

JECFA の評価書には「催奇形性は認められなかった」と明記してありますので、これらの所見はすべて「変異」であって「奇形」ではないと判断されたと考えられます。そうであれば、奇形を意味する「水尿管症」と「水腎症」はいずれも「hydroureter」及び「hydronephrosis」の訳語として適切ではないので、それぞれ「尿管拡張」及び「腎盂拡張」と訳すこととし、催奇形性は陰性であると判断することを提案いたします。

【渡邊専門委員】

同意致します。

3

4 (3) 発生毒性試験（ウサギ）＜参考資料²²＞（GLP）

5 妊娠ウサギ（New Zealand White 種、30～40 匹）に GV（純度 97.7%）を妊娠 6～
6 19 日まで強制経口投与（0（蒸留水）、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日）する発生毒性試験
7 が実施された。妊娠 30 日に母動物の組織及び胎児の観察が行われた帝王切開し、肝
8 臓重量及び妊娠子宮重量を測定した。また、定法により胎児の外表、内臓及び骨格を
9 検査した。

10 ~~母動物の死亡率は、0、7.4、15.4 及び 22.6%と用量依存的に上昇した。母動物の体~~
11 ~~重はいずれの投与群でも妊娠期間を通して低かった。母動物では、喘鳴、下痢、う~~
12 ~~血、鼻汁、呼吸困難、流涙、食欲不振、チアノーゼなどの臨床症状が用量依存的にみ~~
13 ~~られた。~~

14 ~~胎児体重は、全投与群で対照群よりも有意に低かった。いずれの投与群においても、~~
15 ~~胎児に外形表異常の特異性又は異常発現頻度に対照群との差はみられなかった。著者~~
16 ~~らは、NZW ウサギを用いた試験では GV は催奇形性を示さないと結論した。~~

17 JECFA は、全投与群で母動物に毒性所見及び胎児に体重低下がみられたことから、

²² ~~試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。~~

母動物及び胎児の NOAEL は設定できないとした。(参照 4) (JECFA 2014b, p24 [Wolkowski-Thl et al. (1983)])

食品安全委員会動物用医薬品専門委員会は、全投与量で、母親に低体重等及び胎児で体重低下がみられたことから、母動物及び胎児の LOAEL を試験の最小用量であるの 0.5 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。青山座長

表 20 発生毒性試験 (ウサギ) における毒性所見投与量

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	児動物
0.5 以上	・死亡率上昇 ・体重増加抑制 (body weight gain was lower) ・喘鳴、下痢、うっ血、鼻汁、呼吸困難、流涙、食欲不振、チアノーゼなど	・体重低下 (Fetal weights were significantly reduced)

8. その他の試験

ラット (Wistar 系、雄) 肝由来ミトコンドリア標本試験において、GV は酸化的リン酸化の脱共役剤であり、GV のフリーラジカル代謝物は GV の作用機序に関与しないことが示されている (JECFA 2014b, p25 [Moreno, Gadelha & Docampo, (1988)]).

また、GV は *Trypanosoma cruzi* のミトコンドリアの酸化的リン酸化を脱共役すると報告されている。(参照 4) (JECFA 2014b, p25 [Gadelha et al., 1989])

GV は酸化的リン酸化の脱共役剤であるが、*T. cruzi* によるシャーガス病を防ぐために GV を投与したヒトの生体内の血液では輸血された場合は、レシピエントに作用しないことが観察されている。哺乳動物の肝臓での代謝的脱メチル化又はミトコンドリアへの GV の親和性の種差が酸化的リン酸化の脱共役作用への感受性の差であることが示唆されている。(参照 4) (JECFA 2014b, p25 [Nussenzweig (1953)]) 寺岡専門委員

生体外で GV は線維芽細胞の酸素消費、タンパク質及び RNA 合成を抑制することを示している [Mobacken, Ahonen & Zederfeldt, (1974)].

GV は、細胞内へのアミノ酸の取り込みを抑制し、*T. cruzi* のタンパク質合成を抑制した [Hoffmann et al., (1995)].

GV は、細胞リポ多糖 (LPS)、ペプチドグリカン及び DNA との相互作用によって透過性を誘導することにより、細菌膜及びミトコンドリア膜を損傷させる。このことにより GV は細胞レベルでの電子輸送機構に干渉し、細菌や菌類に毒性作用あることを示している。マラカイトグリーンのような多くのトリフェニルメタン色素はヒトのグルタチオン S-転移酵素を抑制することが知られているが、GV はこれらの酵素の弱い抑制剤でしかない [Glanville & Clark, 1997]。(参照 4) (JECFA 2014b, p25)

9. ヒトにおける知見

ヒト用医薬品（駆虫剤）の臨床推奨用量（recommended therapeutic dose）は 2.1 mg/kg 体重/日であり、副作用は最小限又は一時的なものと報告されている。（参照 12） [Hodge (1972)]

GV を投与された患者の約 3 分の 1 が消化管性の刺激、吐き気、嘔吐、下痢及び軽度の腹痛を訴えたが、投与を中断するとこれらの症状はみられなくなった [Wright & Brady (1940)]。

因果関係は不明であるが、疫学調査では染毛剤にはヒトに対する発がん性があることが示されている。国によっては、GV 及び関連化合物は非酸化直接染毛剤（non-oxidative direct hair dye）の成分として用いられている [IARC, 1993; Rollison, Helzlsouer & Pinney, 2006; Baan et al., 2008]。

その他、GV の有害作用として、皮膚、眼、粘膜及び膀胱への刺激作用及び皮膚感作作用並びに GV で染色された梱包トレイを用いるリング梱包業者の鼻出血の疫学報告がある。（参照 4） (JECFA 2014b, p25) (Bielicky & Novák, 1969; Meurer & Konz, 1977; Lawrence & Smith, 1982) (Dhir et al., 1982) (Slotkowski, 1957; Slotkowski & Redondo, 1966; John, 1968; Horsfield, Logan & Newey, 1976; Piatt & Bergeson, 1992) (Walsh & Walsh, 1986; Kim et al., 2003; Diamante et al. 2009) (Quinby, 1968)

その他の症例等を表 20 に示した。

表 21 GV のパッチテスト検査結果及び症例報告

対象者	適用	結果	参照
女性、42 歳	0.25% in water（パッチテスト）	パッチテスト（非閉塞性） 48 時間：＋ 96 時間：＋＋ パッチテスト（閉塞性） 48 時間：＋ 96 時間：＋	International Journal of Toxicology 28 (Suppl 3): 193S–204S (2009).
女性、55 歳	濃度不明（パッチテスト）、0.02% 溶液、0.5 mL（皮内試験）	パッチテスト：－ 皮内試験：＋	
女性、57 歳	1%（パッチテスト）、0.02%（皮内試験）	パッチテスト： 48 時間：－ 72 時間：＋ 皮内試験： 48 時間：＋ 72 時間：＋	
男性、69 歳	1%アルコール溶液（パッチテスト）、0.001%溶液（0.3 mL、皮内試験）	パッチテスト：－ 皮内試験：＋	
女性、32 歳	1%液（尿道誤注入、陰部の痒み治療のため）	排尿障害、血尿、膀胱粘膜の潰瘍、炎症及び浮腫	
男性、2 歳	2%液（臀部に塗布、おむつかぶれ治療のため）	皮膚壊死、中止後回復、上皮再構築	
乳児、15 日	2%液（10～12 回/日、4 日）	カンジダ症、巨大舌症と診	

齢	間塗布、舌の治療のため)	断。口腔粘膜及び舌の腐食性熱傷。中止後回復	
男性、60 歳	1%液 (誤点眼)	視力低下、眼瞼浮腫及び痙攣、結膜充血、角膜浮腫等	
男性	1%液 (亀頭に塗布)	表面壊死	Zabala Egurrola JA, <i>et al</i> ; Arch Esp Urol 42 (8) : 800-2 (1989).
男性、16 か月	濃度不明 (希釈液、膀胱注入、濃度不明鼠径ヘルニアによる膀胱損傷への処置のため)	出血性膀胱炎	Kim SJ, <i>et al</i> ; Yonsei Med J 44 (1) : 163-5 (2003).
男性	濃度不明 (誤点眼)	刺激痛、眼瞼痙攣、虹彩及び結膜の暗紫染、角膜上皮損傷、虹彩間質の濁り	Grant, W.M. Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, p. 458 (1986).

(参照 1618) Toxnet (2018.01)

1
2

1 Ⅲ. 国際機関における評価

2 1. JECFA における評価

3 JECFA は第 78 回会合 (2014) において GV には遺伝毒性及び発がん性がみられたこ
4 とから ADI を設定することは適切でないとした。

5 GV は、動物用医薬品としてだけでなく様々な目的で広く使用されており、非承認で
6 の使用や環境を経由して魚類に蓄積されると考えられることから、リスク管理のための
7 更なる指針が必要であるとした。マウスの 24 か月試験の結果から BMDL₁₀ 16.8 mg/kg
8 体重/日を算定し、BMDL₁₀ 及び体重 60 kg の成人に対する理論的ばく露値 0.0025 又は
9 0.025 µg/kg 体重/日を基に、ばく露マージン (MOE) はそれぞれ 6.7×10^6 又は 6.7×10^5
10 と算出した。非意図的な汚染については、MOE の範囲であればヒトの健康に影響ないも
11 のと考えた。(JECFA 2014a, p41-41; JECFA 2014b, p30-31) (参照 3、4)

12 なお、LGV については、発がん性の判断に必要な情報は不十分であるものの、GV の
13 構造がマラカイトグリーンに類似していること、及びロイコマラカイトグリーンの発が
14 ん性はマラカイトグリーンよりも強いことから、LGV の発がん性も GV よりも強いもの
15 である可能性が高いとしている。(JECFA 2014b, 31) (参照 4)

IV. 食品健康影響評価

寄生虫駆除剤であるゲンチアナバイオレットについて食品健康影響評価を実施した。ラットを用いた経口投与による薬物動態試験の結果、組織及び脂肪では還元代謝物 (LGV 及び代謝物 1f) の濃度が最も高く、糞からは未変化体が多く検出された。抽出物中の放射活性の 67%は LGV であった。

鶏の残留試験では、 $T_{1/2}$ の低下に性差はなく肝臓で最も長い $T_{1/2}$ (第 β 相) を示した。最終投与 6 時間後の雄の肝臓で最も高い残留濃度 $170 \pm 113 \mu\text{g/kg}$ が検出された。

大西洋さけの残留試験では、GV の投与後 24 時間以内に LGV に代謝された。投与 1 日後の LGV 及び GV 濃度はそれぞれ 134 ± 36 及び $2.4 \pm 0.0 \mu\text{g/kg}$ であった。GV は投与 14 日後に LOD 未満、LGV は投与 91 日後に $8 \mu\text{g/kg}$ となった。

遺伝毒性試験の結果、~~*E. coli* を用いた全ての復帰突然変異試験、DNA 修復試験、染色体異常試験、染色体切断試験及び DNA 損傷試験並びに鶏胚試験において陽性を示した *in vitro* では DNA 損傷性、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、GV が生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性を否定できないと判断した。LGV についての遺伝毒性に関する情報は得られなかった。~~

マウス及びラットを用いた 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ると判断した。~~また、腫瘍発生への遺伝毒性の可能性を否定できなかった。~~LGV を投与する発がん性試験に関する情報は得られなかったが、薬物動態試験結果から発がん性について GV と LGV は同等であると考えられる。

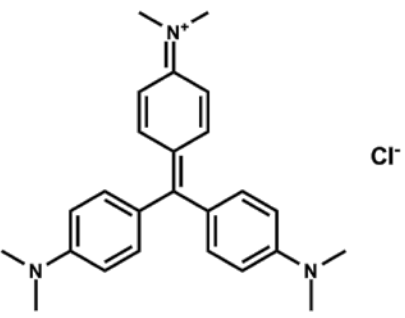
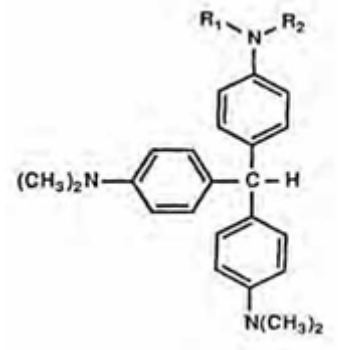
以上から、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、GV については、遺伝毒性を示す可能性が否定できず、発がん性が示唆されたことから、ADI を設定すべきでないと判断した。~~また、GV の代謝物である LGV を用いた遺伝毒性試験及び発がん性試験の報告はなかったことから、現時点で評価した知見からは、LGV について遺伝毒性を有する可能性は否定できず、及び、発がん性を有する可能性は否定できなかった。~~

1 表 22 JECFA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験の NOAEL の比
2 較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA (2014)	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会
マウス	24 か月間慢性毒性及び発がん性 (混餌投与)	雌：0、14.3、 35.7～39.3、71.4	14.3 (LOAEL) 脾臓の赤血球産生、卵巣萎縮 (雌)	14.3 (LOAEL) 死亡率の高値、脾臓の赤血球産生亢進、卵巣萎縮 (雌)
ラット	24 か月間慢性毒性及び発がん性 (混餌投与)	雄：0、30、80、 160 雌：0、40、 100、200	30 (LOAEL) 肝臓再生性病変 (雌雄)	30 (LOAEL) 肝臓混合型変異細胞巣、 肝臓再生性病変増加 (雌雄)
	3 世代繁殖 (混餌投与)	0、5、15、30	親動物：15 体重低下 繁殖毒性：30 投与による影響なし 児動物：— 全投与群に影響	親動物：15 体重低下 繁殖毒性：30 投与による影響なし 児動物：5 (LOAEL) 胸腺壊死、腎皮質及び尿管 細管の限局腫脹、赤脾髄 造血細胞増殖の低下
	発生毒性 (強制経口投与)	0、2.5、5、10	母動物：2.5 増体重量減少、臨床症状 胚/胎児：5 水尿管症、水腎症、短肋骨	母動物：2.5 増体重量減少、臨床症状 胚/胎児：5 尿管拡張、腎盂拡張、短肋骨
ウサギ	発生毒性 (強制経口投与)	0、0.5、1、2	母動物：0.5 (LOAEL) 死亡率上昇、体重増加量減少、臨床症状 胎児：0.5 (LOAEL) 体重低下	母動物：0.5 (LOAEL) 死亡率上昇、低体重、臨床症状 胎児：0.5 (LOAEL) 体重低下
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			—	NOAEL： SF：
毒性学的 ADI 設定根拠資料			—	
ADI (mg/kg 体重/日)			—	

3
4
5

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

	Gentian violet (GV)					Leucogentian violet (LGV)			
構造式									
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄			R ₁	R ₂
1a (未変化体)	Hexa ⁻ （親化合物）	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1e (LGV)	Leucogentian violet（LGV）	CH ₃	CH ₃
代謝物						代謝物			
1b	Pentamethylpararosaniline chloride	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	1f	Leucopentamethylpararosaniline	CH ₃	H
1c	N,N,N',N'-tetramethylpararosaniline chloride	CH ₃	CH ₃	H	H				
1d	N,N,N',N''-tetramethylpararosaniline chloride	CH ₃	H	CH ₃	H				

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALD	概略致死量
APVMA	オーストラリア農薬及び動物用医薬品局
BMD	ベンチマークドーズ
BMDL ₁₀	BMD 信頼下限値 10%
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CODEX	国際食品規格委員会
EPA	合衆国環境保護庁
ERSESR	電子スピン共鳴 システム
FDA	米国食品医薬品局
GLP	優良試験所規範
GV	ゲンチアナバイオレット
Hela 細胞	ヒーラ細胞
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/FLD	高速液体クロマトグラフィー蛍光検出器
HPLC/UV	高速液体クロマトグラフィー紫外吸光光度検出器
IARC	国際がん研究機関
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LC/APCI/MS	液体クロマトグラフィー/大気圧化学イオン化法/タンデム質量分析法
LD ₅₀	半数致死量
LGV	ロイコゲンチアナバイオレット
LOD	検出限界
LOAEL	最小毒性量
MOE	ばく露マージン
MRL	最大残留基準値
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリニン酸
NOAEL	無毒性量
PG	プロピレングリコール
SV40	シミアン・ウイルス 40
T _{1/2}	消失半減期
Toxnet	毒性情報データベースネットワーク

<参考文献等>

1. 第十七改正日本薬局方解説書. 日本薬局方解説書編集委員会. 廣川書店. 2016: 1592.
2. The Merck Index, 15th Ed. 2013: 4431
3. JECFA, 78th meeting, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. 2014. WHO Food Additives Series: 69: 3-34.
4. JECFA, 78th meeting, Residue Evaluation of Certain Veterinary Drugs. 2014. FAO/JECFA Monographs15: 39-59.
5. メチルロザニリン塩化物製剤 0.2%ピオクタニン水溶液「ホンゾウ」. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 一般用医薬品の添付文書情報
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/otcDetail/710082_J0601008361_04_01
(2018.07.31)
6. McDonald, J.J., North, C.R., Breeden, C.R., Lai, C.C. & Roth, R.W. Synthesis and disposition of ¹⁴C-labelled gentian violet in F344 rats and B6C3F1 mice. *Food Chemistry & Toxicology*, 1984. 22: 331–336.
7. McDonald, J.J. & Cerniglia, C.E. Biotransformation of gentian violet to leucogentian violet by human, rat, and chicken intestinal microflora. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1984. 12: 330–336.
8. McDonald, J.J., Breeden, C.R., North, B.M. & Roth, R.W. Species and strain comparison of the metabolism of gentian violet by liver microsomes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1984. 32: 596–600.
9. Olentine, C.G., Gross, D.L. & Burrows, P.M. ¹⁴C-Gentian violet residues in tissues of broiler breeders. *Poultry Science*, 1980. 59: 500–505.
10. Chan, D., Tarbin, J.A., Stubbings, G., Kay, J. & Sharman, M. Analysis of incurred crystal violet in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.): comparison between the analysis of crystal violet as an individual parent and leucocrystal violet and as total crystal violet after oxidation with 2,3-dichloro-5-6-dicyanobenzoquinone. *Food Additives and Contaminants: Part A*, 2012. 29: 66–72.
11. Au W, Butler MA, Bloom SE, Matney TS. Further study of the genetic toxicity of gentian violet. *Mutat Res*, 1979. 66:103–12.
12. Hodge HC, Indra J, Drobeck HP, Duprey LP, Tainter NL. Acute oral toxicity of methylrosaniline chloride. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1972. 22:1–5.
13. Lewis RJ, Sr. (ed) *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. 2004: 262.
14. Tonogai Y, Ogawa S, Ito Y, Iwaida M., Actual survey on TLm (median tolerance limit) values of environmental pollutants, especially on amines, nitriles, aromatic nitrogen compounds and artificial dyes., *J Toxicol Sci*. 1982 7(3):193-203.
15. Littlefield NA, Gaylor DW, Blackwell B-N, Allen RR. Chronic toxicity/carcinogenicity studies of gentian violet in Fischer 344 rats: two-

- generation exposure. Food Chem Toxicol. 1989, 27:239–47.
16. Littlefield NA, Blackwell B-N, Hewitt CC, Gaylor DW. Chronic toxicity and carcinogenicity studies of gentian violet in mice. Fundam Appl Toxicol. 1985 5(5):902-12.
17. Docampo R, Moreno SNJ. The metabolism and mode of action of gentian violet. Drug Metab Rev. 1990. 22:161–78.
18. NIH [U.S. National Library of Medicine]. Gentian Violet. Toxnet
<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~UFcPjY:3> (2018.07.31)