

そ こ が 知 り た い

医 薬 ? 情 報

メチルロザニリン塩化物の 使用について

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，ピオクタニンの品名で，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てきた。口腔内や表皮の消毒・殺菌，手術や処置時の術野のマーキングや血管の染色，内視鏡検査時の消化管内の染色等の目的で多くの医療機関で複数の院内製剤が調製され，それらの院内製剤は日本病院薬剤師会監修の「病院薬局製剤事例集」（2013年4月発行）にも記載されている。また，口腔用の殺菌・消毒薬として一般用医薬品も販売されていた。2014年にFAO/WHO 合同食品添加物専門家会議が当該物質の評価を行った結果，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。

日本においても，2018年11月に，食品安全委員会が動物用医薬品におけるメチルロザニリン塩化物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。カナダでは2019年6月に保健省が動物実験による発がんの可能性を確認し，企業側が自主的に販売を中止したことから同国における非処方箋医薬品の承認取消が行われている。これらの状況から，2021年12月17日付の告示により，食品衛生法第13条第1項の規定に基づき，メチルロザニリン塩化物は，食品，添加物等の規格基準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。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。また日本薬局方

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は削除されている。なお，米国，欧州，英国においては，このような措置は発表されていない。

また，2021年12月28日付の厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長，医薬安全対策課長通知において，以下の内容が示された。

- 医療用医薬品について，有効成分であるか添加物であるかに関わらず，メチルロザニリン塩化物の含有は認められない。ただし，代替品がなく，当該医薬品による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は許容される。
- 要指導・一般用医薬品，医薬部外品及び化粧品において，メチルロザニリン塩化物を含有することは認められない。

手術部位をマーキングするためのマーカーについてはメチルロザニリン塩化物を含まない製品も流通している。ただ，用途によっては代替品や代わりとなる手技・手法が確立していないものもある。厚生労働省からの通知では，診療の場において患者に情報の提供・説明と同意の取得を行った上であれば，メチルロザニリン塩化物の使用は認められている。また，発がんの可能性は否定できないが臨床例での報告が無いことや，一時的な使用による発がんの可能性は高くないと考えられることから，医学系の各学会の声明も同様の内容となっている。使用する場合には，使用する診療科での運用にまかせるのではなく，各医療機関において適切な手続き等を取り，医療機関の総意として使用することが重要と思われる。

参考資料

・厚生労働省：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・一般用医薬品, 医薬部外品及び化粧品)の取扱いについて, 薬生薬審発・薬生安発1228第1号, 2021年12月28日
- ・日本病院薬剤師会監修, 病院薬局製剤事例集, 薬事日報社, 東京, 2013年
 - ・一般社団法人日本消化器内視鏡学会: 消化器内視鏡検査におけるクリスタルバイオレットの使用に関する学会声明, 2019年12月12日, <https://www.jges.net/news/news-official/2019/12/12/25311>, 2022年4月26日参照
 - ・一般社団法人日本外科学会: 「クリスタルバイオレット」の使用について, 2020年4月14日, https://jp.jssoc.or.jp/modules/info/index.php?content_id=109, 2022年4月26日参照
 - ・公益社団法人日本皮膚科学会: メチルロザニリン塩化物を含有する医療用医薬品等の取扱いについて, 2022年6月14日, https://www.dermatol.or.jp/modules/news/index.php?content_id=998, 2022年6月23日参照
 - ・Health Canada: Health Canada warns Canadians of potential cancer risk associated with gentian violet, 2019年6月12日, <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/health-canada-warns-canadians-potential-cancer-risk-associated-gentian-violet>, 2022年6月23日参照

(東京医科大学病院薬剤部 宮澤 祐輝)

脳血管攣縮に対する新たな治療薬

脳動脈瘤によるくも膜下出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage: aSAH) はくも膜下出血の85%を占め, 日本人の発症ピークは50歳代と報告されている。また aSAH 発症 4~14日後には40~70%の頻度で脳血管攣縮が発現すると報告されており, 脳血管攣縮を発現すると, 17~40%で遅発性虚血性神経脱落症状 (Delayed Ischemic Neurological Deficit: DIND) を呈し, そのうち約半数の患者が脳梗塞に至ると報告されている。脳血管攣縮の発現メカニズムは十分に解明されていないものの, aSAH 発症後に増加した強力かつ持続的な血管収縮物質であるエンドセリンが関与していると考えられている。

このような中, 2022年4月, エンドセリン受容体拮抗薬であるクラゾセンタン (商品名: ピヴラツ® 点滴静注液150mg, 以下, 本剤) が発売された。適応は「aSAH 術後の脳血管攣縮, 及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制」であり, 発症から48時間以内を目安に投与を開始し発症15日目まで投与する。既存の同効薬としては蛋白リン酸化酵素阻害薬のファスジル塩酸塩水和物やトロンボキサ

合成酵素阻害薬のオザグレナトリウムといった薬剤があり, またエンドセリン受容体拮抗薬としては肺動脈性肺高血圧症に適応のあるボセンタン水和物やマシテンタンなどが既に臨床で使用されているが, これらの薬剤を投与しても中等度以上の脳血管攣縮が発現することがあることや, 既存薬には出血等の安全性の問題があるなど, aSAH 治療にはアンメットニーズが存在している。本剤は脳動脈を含む血管平滑筋細胞膜上に発現しているエンドセリン A 受容体に対するエンドセリン-1 (エンドセリンの中でも強力な血管収縮物質) の結合を選択的かつ競合的に阻害することで血管収縮を抑制し, 脳血管攣縮を抑えらるる。と考えられている。

有効性に関しては血管内コイリング術後および外科的クリッピング術後の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験により示された。主要評価項目である aSAH 発症後の脳血管攣縮に関連したイベント (死亡, 新規脳梗塞, DIND) においては, 各手術後の患者で本剤はプラセボ群に対して有意な低下を認めた。一方, 前述の主要評価項目が検証された場合, さらに主要評価項目を aSAH 発症後のあらゆる理由によるイベント (死亡, 新規脳梗塞, DIND) として設定した解析では各手術後の患者で本剤はプラセボ群に対して有意な差は認められなかった。これは検出力が低いこともあり, 本剤のプラセボ群に対する優越性を示すことは困難であったとも考えられるが, 現在国際共同第Ⅲ相試験 (REACT trial) が進行中であり, その結果が待たれる。

重大な副作用としては他のエンドセリン受容体拮抗薬においても多く報告されている血管拡張に伴う体液貯留関連事象や低血圧がある。胸水, 肺水腫, 脳浮腫などでは投与中止に至った例が報告されており, 特に65歳以上の高齢者では肺水腫の発現割合が高かったため十分な注意を要する。また動物実験ではエンドセリン受容体拮抗作用に基づく胚毒性および催奇形性が認められているため, 妊婦または妊娠している可能性のある患者には禁忌である。

薬物間相互作用としては, 本剤は薬物トランスポーター OATP1B1/1B3 の基質であり, OATP1B1/1B3 阻害薬の併用により本剤の曝露量増加が懸念されるため, OATP1B1/1B3 阻害薬であるリファンピシンと併用する場合, 本剤の投与量を 1/4 に減量することが必要となる。また, それ以外の阻害