

府 食 第 361 号

平 成 20 年 4 月 8 日

食品安全委員会

委員長 見上 彪 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 三森 国敏

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305034号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたベンゾカインの食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

動物用医薬品評価書

ベンゾカイン

2008年4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	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿	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. 使用目的および使用状況等	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	6
(1) 動脈内投与試験 1 (ニジマス)	7
(2) 動脈内投与試験 2 (ニジマス)	7
(3) 水中投与試験 1 (ニジマス)	8
(4) 水中投与試験 2 (ニジマス)	9
(5) 水中投与試験 (ナマズ)	9
(6) 残留試験 (ニジマスおよびオオクチバス)	10
(7) 残留試験 (ナマズ)	10
(8) 残留試験 (シマスズキ、ブルーギル、オオクチバス)	11
2. 急性毒性試験	11
3. ヒトにおける知見	11
4. その他の知見	12
III. 食品健康影響評価	13
・別紙 1 検査値等略称	14
・参照	15

〈審議の経緯〉

2007年 3月 5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て
要請（厚生労働省発食安第 0305034 号）
2007年 3月 6日 関係書類の接受
2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年 12月 18日 第 3 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2008年 1月 29日 第 87 回動物用医薬品専門調査会
2008年 2月 7日 第 225 回食品安全委員会（報告）
2008年 2月 7日 より 2008年 3月 7日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 4月 8日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員名簿〉

見上 彪 （委員長）
小泉 直子 （委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄*
本間 清一

*：2007年 4月 1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2007年9月30日まで）

三森 国敏	（座長）		
井上 松久	（座長代理）		
青木 宙		寺本 昭二	
明石 博臣		長尾 美奈子	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		林 眞	
渋谷 淳		平塚 明	
嶋田 甚五郎		藤田 正一	
鈴木 勝士		吉田 緑	
津田 修治			

（2008年3月31日まで）

三森 国敏	（座長）		
井上 松久	（座長代理）		
青木 宙		寺本 昭二	
今井 俊夫		頭金 正博	
今田 由美子		戸塚 恭一	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		林 眞	
下位 香代子		山崎 浩史	
津田 修治		吉田 緑	
寺岡 宏樹			

（2008年4月1日から）

三森 国敏	（座長）		
井上 松久	（座長代理）		
青木 宙		寺本 昭二	
今井 俊夫		頭金 正博	
今田 由美子		戸塚 恭一	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		能美 健彦	
下位 香代子		山崎 浩史	
津田 修治		吉田 緑	
寺岡 宏樹			

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
寺本 昭二
平塚 明

(2007年10月1日から)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
井上 松久
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博

要約

牛、羊、豚、馬の局所麻酔剤及び魚介類（魚類、アワビなど）の鎮静・麻酔剤として使用されている「ベンゾカイン」（CAS No.94-09-7）について、各種評価書等（EMEA レポート、オーストラリア政府提示資料等）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、投与試験（ニジマス、ナマズ）、残留試験（オオクチバス、シマスズキ、ブルーギル、ナマズ）、急性毒性試験（マウス）等である。投与されたベンゾカインは体内に分布し、非特異性コリンエステラーゼにより肝臓および血漿中で代謝され、未変化体とその主要な代謝物は尿中に排泄される。魚類における主要な排泄はエラ経由で速やかである。十分な毒性試験結果が得られていないため、ADI は設定できないが、牛、羊、豚、馬における使用は限局的で、頻度も低く、治療直後の動物が食用に供されるとは考えにくい。EMEA では、1) ベンゾカインは個々の動物に使用されるものであり、その頻度は低い 2) 投与された動物が治療後短時間のうちに食用屠殺されることは考えにくい 3) ベンゾカインは排泄が速いという理由から局所麻酔として使用される限りは MRL を設定する必要はないとされている。また、APVMA ではベンゾカインの一日摂取許容量（ADI）は設定できないが、検出限界値の MRL と 500 度・日の休薬期間が保証されれば、ヒトがベンゾカインに暴露される可能性は極めて低いとしている。

以上より、ADI は設定できないが、ベンゾカインは適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

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

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

鎮静・麻酔剤

2. 有効成分の一般名

和名：ベンゾカイン

英名：Benzocaine

3. 化学名

IUPAC

和名：アミノ安息香酸エチル

英名：ethyl 4-aminobenzoate

CAS(No.94-09-7)

和名：4-アミノ安息香酸エチルエステル

英名：4-Aminobenzoic acid ethyl ester

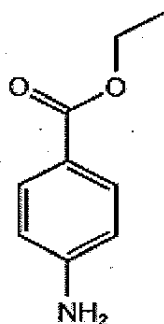
4. 分子式

$C_9H_{11}NO_2$

5. 分子量

165.19

6. 構造式



7. 使用目的および使用状況等

ベンゾカイン(4-アミノ安息香酸エチルエステル、アミノ安息香酸エチル)は、水に溶けにくいエステル型の局所麻酔薬で、中枢神経系、心臓血管系、神経筋接合部および神経節シナプスに作用する。作用機序は、神経インパルスの発生および伝導の抑制である。局所麻酔は、脱分極により興奮性膜に発生する Na^+ の一過性の透過性の亢進を抑制あるいは阻害することにより伝導をブロックす

る。局所麻酔のこの作用は、電位依存性 Na^+ チャンネルとの相互作用に起因する。ベンゾカインは主に水酸化されて代謝物 p -アミノ安息香酸 (PABA) となり、スルホンアミドの作用を阻害する。

ヒトに対し、米国や EU 諸国では、耳、口腔の疼痛や胃や気管に挿管する際の口腔、咽頭粘膜や皮膚等の局所麻酔剤として使用されている。オーストラリアでは、ベンゾカインを含有する多くの製品が口腔、耳、直腸用製剤として使用されている。動物に対し、EU 諸国では、牛、羊、豚、馬の局所あるいは低用量持続硬膜外麻酔に用いられ、標準的な治療用量は 150~750 mg/頭 (動物) である。また牛、羊および馬の外傷および潰瘍に対する表面麻酔軟膏 (0.5%ベンゾカイン) としても用いられ、治癒するまで 1 日 2 回使用されている。(参照 1~5)

また、ベンゾカインは魚介類にも適用されており、主にサケの稚魚に対するワクチン接種時や魚類、アワビ等の選別時などのストレス軽減のために使用される。標的とする魚の種類、水温、求められる麻酔の程度、取り扱い方法により、10~100 mg/L の割合で水槽内薬浴することにより使用されている。ベンゾカインを複数回投与される魚は非常に少なく、繁殖用の魚だけが複数回定期的に投与される。アワビにおける適用回数は毎年 2~3 回である。EU では、食用処理前に魚を沈静化させる目的の使用はしないように勧告され、ノルウェーではアトランティックサーモンに使用する際には、21 日間の休薬期間が設定されている。オーストラリアにおいても、500 度・日¹の休薬期間が設定されている。

(参照 2,5,6)

日本国内でのベンゾカイン含有製剤は、ヒトに対しては承認、使用されているが、動物用医薬品としては承認使用されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う MRL²が設定されている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMEA レポート (1997 年、2001 年) (参照 1,2)、オーストラリア評価書等 (参照 5,6,7) を基に毒性に関する主な知見を整理したものである。

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

ベンゾカインは体内に分布し、胎盤を通過し、非特異性コリンエステラーゼによって肝臓および血漿中で代謝される。ベンゾカインおよび主要な代謝物 (PABA) は尿中に排泄される。(参照 1)

魚類においては、薬浴で使用するベンゾカインのような麻酔剤は呼吸の際

¹ 度・日とは、積算温度のことをさす (温度×日数)。温度の影響が考えられる時の目安として用いられる。

² 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

にエラを通過し、呼吸膜を通して血中に浸入する。魚類で確認される代謝物は、PABA、アセチル-p-アミノ安息香酸およびアセチルベンゾカインである。低極性残留物（ベンゾカイン、アセチルベンゾカイン）はほとんどがエラを介して流水中に排泄されると考えられている。高極性残留物（PABA、アセチル-p-アミノ安息香酸）は体内に残り、尿中に比較的ゆっくりと排泄される。アセチル化が主要な代謝ルートである。（参照 2）

（1）動脈内投与試験・1（ニジマス）（参照 2）

ニジマス（5尾/群、2歳、体長 35.7~40.1 cm、体重 595~704 g）を用いた ^{14}C 標識ベンゾカインの単回動脈内投与試験（20.8 $\mu\text{g/kg}$ 体重）が実施された。

ベンゾカインのエラからの排泄は急速で投与後 3 時間で投与量の 59.2%がエラから排泄した。一方、腎臓からの排泄（尿排泄）は比較的緩やかで、投与後 3 時間までに投与量の 2.7%、投与後 24 時間までに 9%を排泄した。投与 24 時間後の胆汁中の含有量は投与量の 2%であった。（表 1）

表 1. ニジマスにおける ^{14}C 標識塩酸ベンゾカインの単回背面動脈内注射後の
流出水、尿および胆汁中の排泄

個体番号	性別	体重 (g)	投与放射能に対する割合(%)			
			流出水 (3h)	尿 (24h)	胆汁 (24h)	合計
1	F	628.3	56.1	9.1	—	65.2
2	F	653.3	53.7	10.6	2.5	66.7
3	M	676.0	56.3	12.5	2.5	71.3
4	F	703.8	63.5	6.4	1.6	71.5
5	M	595.2	66.3	6.5	1.2	74.1
Mean $\pm$ SD		651.3 $\pm$ 42.0	59.2 $\pm$ 5.4	9.0 $\pm$ 2.6	2.0 $\pm$ 0.7	69.7 $\pm$ 3.7

M：雄 F：雌

投与 3 分後では、流水中に検出された放射活性物質の 87.3%がベンゾカイン、12.7%がアセチルベンゾカインであったが、投与 60 分後では 32.7%がベンゾカイン、67.3%がアセチルベンゾカインであった。尿中の放射活性物質は投与 1 時間後には、19.5%がベンゾカイン、8%がアセチルベンゾカイン、59.7%がアセチル-p-アミノ安息香酸、7.6%が PABA であったが、投与 20 時間後には 96.6%がアセチル-p-アミノ安息香酸、1%が PABA となった。

（2）動脈内投与試験・2（ニジマス）（参照 2）

水温 12℃で飼育されたニジマスを用いて、単回動脈内投与試験（6 mg/kg 体重・8 尾、9 mg/kg 体重・10 尾）が実施され、薬物動態パラメーターについて分析された。被験魚の血液サンプルは経時的（投与 2、4、6、8、10、15、20、

30、40、50、60、90、120、150 分後) に採取され、HPLC (UV 検出) によりベンゾカインが分析された。分析結果については表 2 に示した。投与 2 分後の平均血漿中濃度は、6 mg 投与群では 51.83 mg/L で、9 mg 投与群では 15.94 mg/L であった。両群の値は次の 8 分以内に 1/100 に低下し、90 分後には血漿中濃度はほぼ定量限界 (0.025 mg/L)、あるいは定量限界未満となった。定常状態の分布量 (V_{ss}) は、6 mg 投与群と 9 mg 投与群でそれぞれ 112 および 156 mL/kg と算定された。クリアランス値 (Cl_b) はそれぞれ 12.5 および 18 mL/分/kg で最終半減期 ($T_{1/2\beta}$) は 89.4 および 108.5 分であった。平均滞留時間は 6 mg 投与群と 9 mg 投与群でそれぞれ 8.9 および 8.7 分であった。ベンゾカインの平均血漿中濃度は同じ用量投与群においても大きく変化し、分布や排泄における用量依存的な変化は推測できるが、6 mg 投与群における平均濃度がより高くなっていることに対する説明は困難である。

表 2. ニジマスを用いた単回動脈内投与試験における薬物動態パラメーターの分析

投与量 (mg/kg)	ベンゾカイン投与後の 平均血漿中濃度(mg/L)		定常状態 分布量 V_{ss} (mL/kg)	クリアラ ンス Cl_b (mL/分/kg)	最終半減期 $T_{1/2\beta}$ (分)	平均滞留 時間 (分)
	2 分後	90 分後				
6	51.83	≤0.025 (検出限界)	112	12.5	89.4	8.9
9	15.94	<0.025 (検出限界)	156	18	108.5	8.7

(3) 薬浴試験・1 (ニジマス) (参照 2)

ニジマスを用いた薬浴試験 (ベンゾカイン濃度 1 mg/L で 4 時間) が実施され、ベンゾカインの薬物動態に対する水温 (6、12、18℃) の影響が検討された。結果は表 3 に示したとおりである。摂取および代謝クリアランスは高水温群で上昇した。分布の見かけ容積は高水温群において増加 (6 および 18℃においてそれぞれ $2,369 \pm 678$ 、 $3,260 \pm 1,182$ mL/kg) 傾向 (有意ではない) を示している。排泄半減期は変動的であったが、水温の違いによる明確な差異は認められていない。

表 3. ベンゾカイン薬浴後の水温による薬物動態の差

水温 (℃)	クリアランス値 (mL/分/kg)		排泄半減期 (分)	平均血漿中濃度 (mg/L)	
	摂取	代謝		薬浴 4 時間後	薬浴中止 2.5 分後
6	581 ± 170	15.2 ± 4.1	60.8 ± 30.3	1.54 ± 0.14	0.24 ± 0.13
12			35.9 ± 13	1.46 ± 0.34	0.10 ± 0.06
18	1154 ± 447	22.3 ± 4.2	42.4 ± 21	1.22 ± 0.13	0.08 ± 0.02

(4) 薬浴試験・2 (ニジマス) (参照 2)

ニジマス (10 尾/群) の皮付き可食部からのベンゾカインおよびアセチルベンゾカインの排泄における水温 (7 および 16℃) の影響について検討する試験 (ベンゾカイン濃度 30 mg/L で 5 分間薬浴後 15 mg/L で 30 分間薬浴) が実施されている。ベンゾカイン暴露後の水温と可食部のベンゾカインおよびアセチルベンゾカイン濃度を表 4 に示した。薬浴直後において両群の魚肉中には約 27.00 mg/kg のベンゾカインが含まれていた。薬浴 24 時間後においては、両群の魚肉中のベンゾカインは定量限界未満であった (表 4)。水温 7℃において、アセチルベンゾカインの濃度は最初上昇し、薬浴 1~4 時間後の時点で停滞期に到達し、その後低下している。水温 16℃において、アセチルベンゾカインの濃度は薬浴 0~1 時間後には一定でその後低下している。薬浴 24 時間後の両群における濃度は定量限界未満であった。アセチルベンゾカインの C_{max} は詳細に報告されていないが 0.50~1.00 mg/kg の範囲であった。

表 4. ベンゾカイン薬浴後の水温と可食部中ベンゾカインおよびアセチルベンゾカイン濃度

水温 (℃)	ベンゾカイン濃度 (mg/kg)		アセチルベンゾカイン濃度 (mg/kg)	
	薬浴直後	薬浴 24 時間後	C_{max}	薬浴 24 時間後
7	27.00	<0.022	(0.50~1.00)	<0.023
16		<0.022		<0.023

ベンゾカイン定量限界 : 0.022 mg/kg アセチルベンゾカイン定量限界 : 0.023 mg/kg

(5) 水中投与試験 (ナマズ) (参照 2)

ナマズを用いた ^{14}C 標識ベンゾカイン薬浴試験 (70 mg/L で約 5 分間 (正向反射が消失するまで) さらに 35 mg/L で 30 分間 : 水温 25℃) が実施された。投与 0、4、25、144、240、480 時間後の血漿および胆汁中の平均濃度は表 5 のとおりであった。半減期は血漿で約 8 日、胆汁で約 3.2 日であった。薬浴直後および 4 時間後においてベンゾカインは全ての組織と体液中で主要残留物として検出された。PABA およびアセチルベンゾカインも検出された。

表 5. ナマズにおけるベンゾカイン薬浴後の血漿および胆汁中の総残留放射能の経時的推移 (mg/L)

試料	水温	経過時間 (時間)						$T_{1/2}$ (日)
		0	4	25	144	240	480	
血漿	25℃	47.1	2.92	0.31	0.14	0.08	0.05	8
胆汁		72	0.56	387	132	43.8	6.6	3.2

(6) 残留試験 (ニジマスおよびオオクチバス) (参照 2,6)

ニジマスおよびオオクチバス (体重 200~300 g) を用いた薬浴 (ベンゾカイン濃度 50 mg/L、15 分間: 水温 12℃) による残留試験が実施された。その後、被験魚は、麻酔剤無添加の流水中に移された。被験魚 (3 尾/群) 中のベンゾカインは薬浴後経時的 (0、1、2、4、8、12 時間) に Walker and Schoettger の比色測定法により分析され、一級芳香族アミンの反応物として検出した。この方法では、ベンゾカインとその代謝物を区別することはできず、魚体に含まれる一級芳香族アミンのレベル (0.44 mg/kg) により低いレベルのベンゾカインの検出が困難であった。

結果は、表 6. の通りで、ニジマスおよびオオクチバスの筋肉中の $C_{\max}$ は、14.01 mg/kg および 10.65 mg/kg で薬浴直後に検出された。

表 6. ベンゾカイン薬浴後のニジマスおよびオオクチバスの
筋肉中残留ベンゾカイン濃度 (mg/kg)

サンプリング 時間	経過時間						
	対照	0	1	2	4	8	24
時間 度・日	—	0	0.5	1	2	4	12
オオクチバス	0.47	10.65	3.78	2.17	1.11	0.34	0.32
ニジマス	0.44	14.01	5.46	0.74	0.55	0.67	0.71

(7) 残留試験 (ナマズ) (参照 2,6)

ナマズ (36 尾、雌雄各 18 尾; 体重 594 ± 134 g) を用いた ^{14}C 標識ベンゾカインの薬浴 (70 mg/L で 5 分間 (立ち直り反射消失) 薬浴後 35 mg/L で 30 分間: 水温 25℃) による残留試験が実施された。薬浴後、被験魚は麻酔剤無添加の水に移されている。被験魚 (6 尾/群、雌雄各 3 尾) は薬浴後経時的 (0、4 時間、1、6、10、20 日) に、白筋、赤筋、皮、肝臓、前腎および幹腎の試料が採取された。

白筋、赤筋および皮におけるベンゾカイン総残留放射能の結果は表 7 の通りであった。

薬浴 25 時間後の残留濃度は、ほとんどの組織において薬浴直後の値の約 1% となった。放射能は薬浴 20 日後でもなお検出された。

表 7. ^{14}C 標識ベンゾカイン薬浴後のナマズの各部の総残留放射能

サンプリング 時間	経過時間					
	0	4	25	144	240	480
時間 度・日	0	4	26	150	250	500
白筋	19.4 ± 14.3	1.47 ± 0.14	0.10 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.02

(総残留放射能 mg/kg)						
赤筋 (総残留放射能 mg/kg)	108 ± 31	6.3 ± 3.0	0.56 ± 0.23	0.11 ± 0.02	0.13 ± 0.03	0.05 ± 0.02
皮 (総残留放射能 mg/kg)	32.5 ± 7.3	4.3 ± 1.4	0.41 ± 0.06	0.28 ± 0.05	0.15 ± 0.06	0.09 ± 0.02
切り身 (総残留放射能 mg/kg)	36.70	2.20	0.19	0.05	0.05	0.02

(8) 残留試験 (シマスズキ、ブルーギル、オオクチバス) (参照 2)

シマスズキ、ブルーギル、オオクチバスを用いた薬浴 (63.2 mg/L、水温 18℃) による残留試験が検討されている。暴露後、組織ホモジネート (頭部、うろこ、ひれ、内臓を除く全魚体) 中の残留が比色分析された。PABA は液-液分配によってベンゾカインと区別されている。シマスズキでは薬浴直後のホモジネート中の濃度は、ベンゾカインが 25.80 mg/kg、PABA が 0.90 mg/kg で、1 時間後にはベンゾカイン : 3.30 mg/kg、PABA : 0.20 mg/kg、4 時間後にはベンゾカイン : 0.60 mg/kg、PABA : 0.10 mg/kg に低下した。投与 1 時間後のブルーギルおよびオオクチバスには、それぞれ 1.50 および 2.10 mg/kg のベンゾカインと 0 および 0.060 mg/kg の PABA が含まれた。

2. 急性毒性試験

ベンゾカインの単回投与後の毒性はあまり強くないと考えられる。マウスを用いた急性毒性試験において、腹腔内投与における LD₅₀ は 216 mg/kg であった。ベンゾカインは、羊、ネコ、イヌ等数種の動物においてメトヘモグロビン血症を誘発する可能性がある。(参照 1)

ベンゾカインはウサギに対して中程度の急性経口毒性 (経口 LD₅₀: 146 mg/kg、経鼻 LD₅₀: 104 mg/kg) を有するが、ラット (LD₅₀: 3,042 mg/kg) およびマウス (LD₅₀: 2,500 mg/kg) に対する急性経口毒性は低い。報告されている最も低い毒性量は幼児における直腸経由の 12 mg/kg で、メトヘモグロビン血症を引き起こしている。(参照 7)

3. ヒトにおける知見

ベンゾカインは歯の状態や乳歯の生え始め、口腔咽喉頭の異常に伴う疼痛および耳の疼痛を一時的局所的に緩和する局所麻酔薬として 50 年以上使用されている。市販されている製剤には、スプレー、ゲル、ペースト、液状のものがあり、最高 20% のベンゾカインを含有して喉および口の表面麻酔に使用される。

咽頭痛の緩和にはベンゾカインを最高 10 mg 含有するトローチが投与されることがある。(参照 2)

ヒトの副作用で最も一般に報告されているものは過敏症である。皮膚の感作試験において陽性反応はヒト患者の 3.3~5.9%であると報告されている。

ヒトにおいて認められるベンゾカイン投与後の一般的な症状や作用には、緊張、呼吸および心循環系の変化、胎児死亡がある。アレルギー反応はベンゾカインに伴って起こるという報告があるが、PABA がこれらの臨床症状に関与していると考えられる。ヒトにおける経口の生物学的利用率は得られていない。(参照 1)

治療用量に伴う最初の副作用は過敏症とメトヘモグロビン血症であるが、通常の治療用量であれば一般的ではない。メトヘモグロビン血症は投与量に関係して起こるか特異的なものと考えられ、成人では、ベンゾカイン 200 mg の量の摂取でも発生する場合がある。少量の摂取（通常の治療用量）であればほとんどの患者は無症状で、生死にかかわるようなことはまれであるが、頻脈、倦怠感、知覚麻痺、高血圧、チアノーゼおよび代謝性アシドーシスの兆候を示す場合もある。メトヘモグロビン血症は幼児において最も普通に起こりうるものであるが、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠乏のヒト（ある人種においては一般的）では、より高いリスクがあるかもしれない。FDA は、ベンゾカインスプレー剤において、回収予定はないものの、口腔および咽頭に使用する際のメトヘモグロビン血症の可能性について注意喚起している。局所麻酔に対する過敏症は、あまり一般的ではないが、実際に発生し、ベンゾカインも含まれるエステル型ではより頻度が高いことが知られている。ベンゾカインのパッチテスト陽性患者の出現は 3.3~5.9%の範囲である。(参照 4,7)

4. その他の知見

EMEA では、限られた毒性学的データとヒトにおける影響しか得られていないため、薬理学的又は毒性学的 NOEL を得るにはデータが不十分で、結果としてベンゾカインに対する ADI を設定することができないとされている。しかし、局所麻酔という限局した使用がされていること、ヒトや動物用医薬品として安全に使用されてきた長い歴史を有していること、速やかに排泄されることから、さらに他のデータの必要性はないと考えられた。(参照 1,2)

また、1) ベンゾカインは個々の動物に使用されるものであり、その頻度は低い 2) 投与された動物が治療後、短時間のうちに食用屠殺されることは考えにくい 3) ベンゾカインは排泄が速いという理由から局所麻酔として使用される限りは MRL を設定する必要はないとされている。(参照 1)

一方、APVMA では、ベンゾカインの一日摂取許容量 (ADI) は設定できないが、検出限界値の MRL と 500 度・日の休薬期間が保証されれば、ヒトがベン

ゾカインに暴露される可能性は極めて低いとしている。さらに、ベンゾカインは様々な剤型（点耳剤、咳止めおよびのど用トローチ）でヒト用医薬品として売られている。したがって、ベンゾカインを投与した魚類やアワビの摂取を通じてヒトの健康に影響を及ぼす可能性は無視できると考えられる。（参照 6）

なお、APVMA では、ベンゾカイン使用に際し、休薬期間を守れば生産物中の残留は無視できるとしながらも、直接接触、吸入することの危険性から使用許可、添付文書等で、細かく取り扱い上の注意を喚起している。

Ⅲ. 食品健康影響評価

ベンゾカインは十分な毒性試験結果が得られていないため、ADI の設定はできないが、ヒト用医薬品および動物用医薬品としての長い歴史があり、体内での排泄が速いとされている。

1) ベンゾカインは使用機会が限局している。2) 投与後、短時間の食用屠殺は考えにくい。3) 使用頻度が低いということが考えられる。また、魚類への鎮静/麻酔薬として使用する場合、EU、オーストラリアでは、余裕ある休薬期間を設定しており、ベンゾカインについては適切に使用される限りにおいては、ヒトが食品を通じて継続的に摂取する可能性は事実上ないものと考えられる。

これらのことを踏まえると、ADI は設定できないが、ベンゾカインは適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

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

<別紙 1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
APVMA	豪州農薬・動物用医薬品局
C _{max}	最高血(漿)中濃度
EMEA	欧州医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LD ₅₀	半数致死量
MRL	最大残留基準値
NOEL	無作用量

< 参照 >

- 1 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS: BENZOCAINE SUMMARY REPORT (1), 1997
- 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS : BENZOCAINE SUMMARY REPORT (2), 2001
- 3 局所麻酔薬, グッドマン・ギルマン薬理書 (上) 薬物治療の基礎と臨床 第10版, 廣川書店, 2003, p461-473
- 4 医薬品安全情報, 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部, Vol.4, No.25, 2006
- 5 National Registration Authority For Agricultural and Veterinary Chemicals MINUTE ;Benzocaine Sedative/Anaesthetic for Finfish and Abalone , 25November, 1998
- 6 Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority ;Minor use permit for the use of benzocaine on finfish and abalone for sedation and anaesthesia. , 9 January 2004
- 7 THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION :Benzocaine;Benzocaine Sedative/Anaesthetic for Finfish & Abalone, NRA Ref:Permit 1827, 1998

動物用医薬品（ベンゾカインに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)）についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 20 年 2 月 7 日～平成 20 年 3 月 7 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 通（1 通に複数意見の記載の場合あり）

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	○ 案のときにあった検出限界で管理するという重要な一文は入れておくべき。ちゃんと使えば残るはずがないというのが評価の前提であればきちんと書いておかないと違う解釈をされてしまうおそれがあり。ADI はむしろ、ここまでは大丈夫だろうという参考値もない状態で、暴露の確認で暴露する可能性がありでは二度手間。逆に外国値流用の暫定基準程度なら残留してもよい、その程度の暴露ならよいというのであれば、理由とともにそれをしっかり書いておくべき。国内は厳しく使用させられるが、外国で適正にしようされるかなど、餃子事件から明らかかなように保障されるものではない。	○ EMEA の評価では、1) ベンゾカインは個々の動物に使用されるものであり、その頻度は低い 2) 投与された動物が治療後、短時間のうちに食用屠殺されることは考えにくい 3) ベンゾカインは排泄が速いという理由から、局所麻酔として使用される限りは残留基準を設定する必要はないとされています。また、オーストラリアの評価書では、ベンゾカインの使用に際し、休薬期間を守れば生産物中の残留は無視できるとしております。これらの評価結果を踏まえて、ベンゾカインが適切に使用される限りにおいて、ヒトが食品を通じてベンゾカインを摂取する可能性は事実上ないものと考えられ、「ベンゾカインが適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。」と評価しております。 なお、ベンゾカインの管理手法については、本評価結果を踏まえて、厚生労働省で検討されることとなります。