

(案)

動物用医薬品評価書

ベンゾカイン

2008年1月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

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	2
○要約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 用途	4
2. 有効成分の一般名	4
3. 化学名	4
4. 分子式	4
5. 分子量	4
6. 構造式	4
7. 使用目的および使用状況等	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	5
(1) 動脈内投与試験1 (ニジマス)	5
(2) 動脈内投与試験2 (ニジマス)	6
(3) 水中投与試験1 (ニジマス)	7
(4) 水中投与試験2 (ニジマス)	7
(5) 水中投与試験 (ナマズ)	8
(6) 残留試験 (ニジマスおよびオオクチバス)	8
(7) 残留試験 (ナマズ)	9
(8) 残留試験 (ニジマス)	9
(9) 残留試験 (シマスズキ、ブルーギル、オオクチバス)	9
2. 急性毒性試験	9
3. ヒトにおける知見	10
4. その他の知見	10
III. 食品健康影響評価	11
・別紙1 検査値等略称	12
・参照	13

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
1
2
3
4
5
6
7
8
9

〈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

〈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〉

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 23 (2007年9月30日まで) | 36 (2007年10月1日から) |
| 24 三森 国敏（座長） | 37 三森 国敏（座長） |
| 25 井上 松久（座長代理） | 38 井上 松久（座長代理） |
| 26 青木 宙 寺本 昭二 | 39 青木 宙 寺本 昭二 |
| 27 明石 博臣 長尾 美奈子 | 40 今井 俊夫 頭金 正博 |
| 28 江馬 眞 中村 政幸 | 41 今田 由美子 戸塚 恭一 |
| 29 小川 久美子 林 眞 | 42 江馬 眞 中村 政幸 |
| 30 渋谷 淳 平塚 明 | 43 小川 久美子 林 眞 |
| 31 嶋田 甚五郎 藤田 正一 | 44 下位 香代子 山崎 浩史 |
| 32 鈴木 勝士 吉田 緑 | 45 津田 修治 吉田 緑 |
| 33 津田 修治 | 46 寺岡 宏樹 |
| 34 | 47 |

〈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〉

- | | |
|------------------|-------------------|
| 1 (2007年9月30日まで) | 10 (2007年10月1日から) |
| 2 三森 国敏（座長） | 11 三森 国敏（座長） |
| 3 林 眞（座長代理） | 12 林 眞（座長代理） |
| 4 渋谷 淳 | 13 井上 松久 |
| 5 嶋田 甚五郎 | 14 今井 俊夫 |
| 6 鈴木 勝士 | 15 津田 修治 |
| 7 寺本 昭二 | 16 寺本 昭二 |
| 8 平塚 明 | 17 頭金 正博 |
| 9 | 18 |

要約

牛、羊、豚、馬の局所麻酔剤として、魚類およびアワビの鎮静・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)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。慢性毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、発がん性試験は実施されておらず、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剤として使用される限りは ADI を設定する必要はないとされている。また、APVMA では魚類においては十分な休薬期間(500 度・日)を確保すれば残留量が定量限界未満となり、検出されにくいと考えられている。

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。

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 鎮静・麻酔剤

4
5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ベンゾカイン

7 英名：Benzocaine

8
9 3. 化学名

10 IUPAC

11 和名：アミノ安息香酸エチル

12 英名：ethyl 4-aminobenzoate

13
14 CAS(No.94-09-7)

15 和名：4-アミノ安息香酸エチルエステル

16 英名：4-Aminobenzoic acid ethyl ester

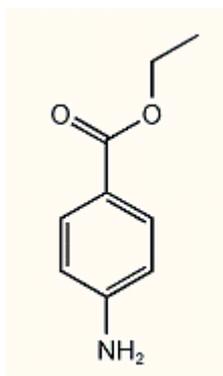
17
18 4. 分子式

19 $C_9H_{11}NO_2$

20
21 5. 分子量

22 165.19

23
24 6. 構造式



27 7. 使用目的および使用状況等

28 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、
29 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
30 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
31 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^+
32 の一過性の透過性の亢進膜浸透性を抑制あるいは阻害することにより伝導をブ

1 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
2 に起因する。ベンゾカインは主に水酸化されて代謝物パラアミノ安息香酸
3 (PABA) となり、スルホンアミドの作用を阻害する。

4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 ズカイン) 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
11 ~5)

12
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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。

22 (参照 2,5,6)

23 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
24 るが、動物用医薬品としては承認使用されていない。

25 26 **II. 安全性に係る知見の概要**

27 本評価書は、EMEA レポート (1997 年、2001 年) (参照 1,2)、オーストラリ
28 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。

29 30 **1. 吸収・分布・代謝・排泄試験**

31 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
32 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
33 (PABA) は尿中に排泄される。(参照 1)

34
35 魚類においては、薬浴で使用されるベンゾカインのような麻酔剤は呼吸の際
36 にエラを通過し、呼吸膜を通過して血中に浸入する。魚類で確認される代謝物は、
37 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

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。

1 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
 2 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
 3 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
 4 化が主要な代謝ルートである。（参照 2）

5
 6 **（1）動脈内投与試験・1（ニジマス）**（参照 2）

7 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
 8 ¹⁴C標識ベンゾカインの単回動脈内投与試験（20.8 μg/kg 体重）が実施された。

9 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
 10 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
 11 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
 12 24 時間後の胆汁中の含有量は投与量の 2%であった。（表 1）

13
 14 表 1. ニジマスにおける ¹⁴C 標識塩酸ベンゾカインの単回背面動脈内注射後の
 15 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±SD		651.3±42.0	59.2±5.4	9.0±2.6	2.0±0.7	69.7±3.7

16 M：雄 F：雌

17
 18 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
 19 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
 20 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
 21 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%
 22 がアセチル-p-アミノ安息香酸、17.6%が p-アミノ安息香酸であったが、投与
 23 20 時間後には 96.6%がアセチル-p-アミノ安息香酸、1%が p-アミノ安息香酸
 24 となった。

25
 26 **（2）動脈内投与試験・2（ニジマス）**（参照 2）

27 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
 28 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
 29 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 30、40、50、60、90、120、150 分後）に採取され、HPLC（UV 検出）によ

1 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
 2 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
 3 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
 4 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。
 5 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
 6 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
 7 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
 8 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。
 9 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、
 10 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
 11 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。
 12

13 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

14
 15 (3) 薬浴試験・1 (ニジマス) (参照 2)

16 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
 17 れ、ベンゾカインの薬物動態に対する水温 (6、12、18°C) の影響が検討され
 18 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
 19 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°C
 20 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)
 21 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
 22 異は認められていない。
 23

24 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 (°C)	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

25
 26 (4) 薬浴試験・2 (ニジマス) (参照 2)

27 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
 28 ゾカインの排泄における水温 (7 および 16°C) の影響について検討する試験 (ベ

1 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
 2 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
 3 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
 4 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
 5 中のベンゾカインは定量限界未満であった (表 4)。水温 7°C において、アセチ
 6 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、
 7 その後低下している。水温 16°C において、アセチルベンゾカインの濃度は薬浴
 8 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
 9 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
 10 ないが 0.50~1.00 mg/kg の範囲であった。

11
 12 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
 13 アセチルベンゾカイン濃度

水温 (°C)	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

14 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

15
 16 (5) 水中投与試験 (ナマズ) (参照 2)

17 ナマズを用いた ¹⁴C 標識ベンゾカイン薬浴試験 (70 mg/L で約 5 分間 (正向
 18 反射が消失するまで) さらに 35 mg/L で 30 分間 : 水温 25°C) が実施された。
 19 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
 20 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
 21 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ベンゾカ
 22 インは主要残留物として検出された。p-アミノ安息香酸およびアセチルベン
 23 ズカインも検出された。

24
 25 表 5. ナマズにおけるベンゾカイン薬浴後の血漿および
 26 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°C	47.1	2.92	0.31	0.14	0.08	0.05	8
胆汁		72	0.56	387	132	43.8	6.6	

27
 28 (6) 残留試験 (ニジマスおよびオオクチバス) (参照 2,6)

29 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
 30 イン濃度 50 mg/L、15 分間 : 水温 12°C) による残留試験が実施された。その後、
 31 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) は薬浴後経

1 時的 (0、1、2、4、8、12 時間) に Walker and Schoettger の比色測定法に
 2 より分析され、一級芳香族アミンの反応からベンゾカインを検出した。この
 3 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
 4 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
 5 インの検出が困難であった。

6 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、
 7 14.01 mg/kg および 10.65 mg/kg で薬浴直後に検出された。

8
 9 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
 10 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							
	時間	対照	0	1	2	4	8	24
度・日	—	0	0.5	1	2	4	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	

11
 12 (7) 残留試験 (ナマズ) (参照 2,6)

13 ナマズ (36 尾、雌雄各 18 尾; 体重 $594 \pm 134g$) を用いた ^{14}C 標識ベンゾ
 14 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
 15 分間: 水温 25°C) による残留試験が実施された。薬浴後、被験魚は麻酔剤無
 16 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、
 17 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
 18 料が採取された。

19 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
 20 であった。

21 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%
 22 となった。放射能は 20 日後でもなお検出された。

23
 24 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
度・日	0	4	26	150	250	500
白筋 (総残留放射能 mg/kg)	19.4 ± 14.3	1.47 ± 0.14	0.10 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.02
赤筋 (総残留放射能)	108 ± 31	6.3 ± 3.0	0.56 ± 0.23	0.11 ± 0.02	0.13 ± 0.03	0.05 ± 0.02

mg/kg)						
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

1
2 **(8) 残留試験 (シマスズキ、ブルーギル、オオクチバス) (参照 2)**

3 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°C)
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 のベンゾカインと 0 および 0.060 mg/kg の PABA が含まれた。

12
13 **2. 急性毒性試験**

14 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
15 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
16 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
17 血症を誘発する可能性がある。(参照 1)

18 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、
19 経鼻 LD₅₀: 104 mg/kg) を有するが、ラット (LD₅₀: 3,042 mg/kg) およびマウ
20 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
21 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
22 起こしている。(参照 7)

23
24 **3. ヒトにおける知見**

25 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
26 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
27 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
28 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。
29 咽喉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
30 とがある。(参照 2)

31 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
32 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ます。

33

1 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
2 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
3 インに伴って起こるといふ報告があるが、PABA がこれらの臨床症状に
4 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。
5 (参照 1)

6
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 であるが、グルコース-6-リン酸塩デヒドロゲナーゼ欠乏のヒト（ある人種にお
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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）

21 22 4. その他の知見

23 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
24 いため、薬理的又は毒性学的 NOEL を得るにはデータが不十分で、結果とし
25 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、
26 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
27 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、
28 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）

29 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
30 低い 2) 投与された動物が治療後に食用屠殺されることは考えにくい 3) ベ
31 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
32 MRL を設定する必要はないとされている。（参照 1）

33
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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
39 じてヒトの健康に影響を及ぼす危険性は無視できると考えられる。（参照 6）

40 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

1 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
2 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。

3

4 **Ⅲ. 食品健康影響評価**

5 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
6 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
7 の排泄が速いとされている。

8 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
9 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
10 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
11 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
12 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。

13 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
14 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
15 視できるものと考えられる。

16

17 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
18 することとする。

1

<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
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LD ₅₀	半数致死量
MRL	残留基準値
NOEL	無作用量

2

3

1
2 <参照>
3 1 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS:
4 BENZOCAINE SUMMARY REPORT (1), 1997
5 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS :
6 BENZOCAINE SUMMARY REPORT (2), 2001
7 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
8 第10版, 廣川書店, 2003, p461-473
9 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.04,
10 2006
11 5 National Registration Authority For Agricultural and Veterinary
12 Chemicals MINUTE ;Benzocaine Sedative/Anaesthetic for Finfish and
13 Abalone , 25November, 1998
14 6 Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority ;Minor use
15 permit for the use of benzocaine on finfish and abalone for sedation and
16 anaesthesia. , 9 January 2004
17 7 THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION :Benzocaine;Benzocaine
18 Sedative/Anaesthetic for Finfish & Abalone, NRA Ref:Permit 1827, 1998
19
20