

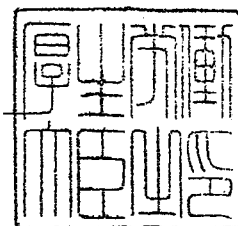
厚生労働省発食安第0918004号

平成20年9月18日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



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

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

ベンゾカイン

平成20年12月18日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成20年9月18日付け厚生労働省発食安第0918004号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくベンゾカインに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

ベンゾカイン

1. 概要

(1) 品目名：ベンゾカイン(Benzocaine)

(2) 用途：牛、羊、豚及び馬の局所麻酔剤及び魚介類の鎮静・麻酔剤

ベンゾカインは水に溶けにくいエステル型の局所麻酔薬で、作用機序は電位依存性のナトリウムチャンネルを抑制することによる、神経の興奮とその伝導の抑制である。EU諸国では、牛、羊、豚及び馬の局所あるいは低用量持続硬膜外麻酔並びに牛、羊及び馬の外傷及び潰瘍に対する表面麻酔軟膏として、またオーストラリアでは、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ストレス軽減のために用いられる。ヒトに対し、我が国をはじめ欧米等で用いられているが、我が国では動物用医薬品としての承認はない。

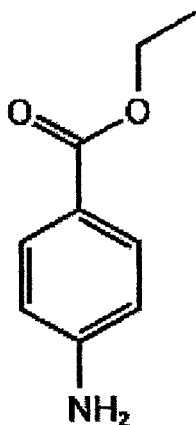
今般の残留基準設定は、厚生労働大臣からベンゾカインについて食品中の残留基準の設定に係る意見聴取がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

ethyl 4-aminobenzoate (IUPAC)

4-aminobenzoic acid ethyl ester (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_9H_{11}NO_2$

分子量 : 165.19

常温における性状 : 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はやや苦く、舌を麻痺する。

融点(分解点) : 89~91 °C

溶解性 : エタノール又はジエチルエーテルに溶けやすく、水に極めて溶けにくく、希塩酸に溶ける。

(5) 適用方法及び用量

ベンゾカインの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		使用国	休業期間(度・日 ^{*1})
魚類	10-100 mg/L で (最大 15 分間) 薬浴	豪州	500
貝類			

2. 対象動物における分布、代謝

魚類で確認される代謝物は、p-アミノ安息香酸 (PABA)、アセチルp-アミノ安息香酸及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。

ニジマスに¹⁴C 標識ベンゾカイン 20 μg/kg 体重を単回静脈内投与した。ベンゾカインはエラから投与後3時間で投与量の 59.2%が排泄した。腎臓からは、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。投与後24時間の胆汁中の含有量は投与量の 2%であった。投与後3分では、エラから排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、投与後1時間では 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後1時間では、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、投与後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。

ニジマス (水温 12°C) にベンゾカイン 6 mg/kg 体重又は 9 mg/kg 体重を単回静脈内投与した。投与後血液中のベンゾカインを2~150分まで経時的に測定した。ベンゾカイン投与後の平均血漿中濃度、定常状態分布量 (V_{ss})、クリアランス (Cl_b)、最終半減期 (T_{1/2β}) 及び平均滞留時間を以下に示す。

投与量 (mg/kg 体重)	ベンゾカイン投与後の平均 血漿中濃度 (mg/L)		V _{ss} (mL/kg)	Cl _b (mL/分/kg)	T _{1/2β} (分)	平均滞留時間 (分)
	2分後	90分後				
6	51.83	≤0.025 (定量限界)	112	12.5	89.4	8.9
9	15.94	≤0.025 (定量限界)	156	18	108.5	8.7

ニジマス水温 6, 12 又は 18°Cにおいて、ベンゾカイン 1 mg/L で4時間薬浴した。摂取及び代謝クリアランス、排出半減期、平均血漿中濃度を以下に示す。

*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。

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

ニジマスをベンゾカイン 30 mg/L で5分間薬浴後 15 mg/L で30分間薬浴 (水温: 7又は16°C) した。薬浴直後、両水温の魚肉中ベンゾカインは約 27.00 mg/kg 検出された。薬浴後24時間における両水温の魚肉中ベンゾカインは定量限界 (0.022 mg/kg) 未満であった。アセチルベンゾカインの最高血漿中濃度 (C_{max}) は0.50~1.00 mg/kg であり、薬浴後24時間の両水温のアセチルベンゾカイン濃度は定量限界 (0.023 mg/kg) 未満であった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物: ベンゾカイン、PABA、アセチルベンゾカイン及びアセチル-p-アミノ安息香酸

② 分析法の概要:

比色法及びLSC (液体シンチレーションカウンター測定) 法により、各対象動物組織における残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

① さけ目魚類における試験

水温12°Cにおいて、ニジマスをベンゾカイン 50 mg/L で15分間薬浴した。最終投与後0、1、2、4、8及び24時間の筋肉における一級芳香族アミン濃度 (比色法により測定^①) を以下に示す。

① 本法では、ベンゾカインとその代謝物を区別できず、筋肉中に含まれる一級芳香族アミンレベル (0.44 ppm) より低いレベルのベンゾカインの検出は困難である。

水温 12°Cにおいて、ベンゾカイン 50 mg/L で 15 分間薬浴した時の食用組織の一级芳香族アミン濃度 (ppm)

試験日 (薬浴後時間)	度・日	筋肉
0	0	14.01±2.73
1	0.5	5.46±1.48
2	1	0.74±0.25
4	2	0.55±0.03
8	4	0.67±0.13
24	12	0.71±0.03

度・日は積算温度のことを指す (温度×日数)。

数値は、平均値±標準偏差で示す。

定量限界 : 0.44 ppm

② すずき目魚類における試験

水温 12°Cにおいて、オオクチバスをベンゾカイン 50 mg/L で 15 分間薬浴した。最終投与後 0、1、2、4、8 及び 24 時間の筋肉における一级芳香族アミン濃度 (比色法により測定^①) を表 1 に示す。

水温 18°Cにおいて、シマスズキをベンゾカイン 63.2 mg/L で薬浴した。最終投与後 0、1 及び 4 時間の食用部分 (頭部、うろこ、ひれ及び内臓を除く部分) におけるベンゾカイン及び PABA 濃度 (比色法により測定^②) を表 2 に示す。

(表 1) 水温 12°Cにおいて、ベンゾカイン 50 mg/L で 15 分間薬浴した時の食用組織の一级芳香族アミン濃度 (ppm)

試験日 (薬浴後時間)	度・日	筋肉
0	0	10.65±7.64
1	0.5	3.78±2.59
2	1	2.17±0.31
4	2	1.11±0.07
8	4	0.34±0.03
24	12	0.32±0.24

度・日は積算温度のことを指す (温度×日数)。

数値は、平均値±標準偏差で示す。

定量限界 : 0.44 ppm

① 本法では、ベンゾカインとその代謝物を区別できず、筋肉中に含まれる一级芳香族アミンレベル (0.44 ppm) より低いレベルのベンゾカインの検出は困難である。

② 本法では、PABA は液-液分配によってベンゾカインと区別されている。

(表2) 水温 18°Cにおいて、ベンゾカイン 63.2 mg/L で薬浴した時の食用部分のベンゾカイン及びPABA 濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	筋肉	
	ベンゾカイン	PABA
0	25.80	0.90
1	3.30	0.20
4	0.60	0.10

数値は、平均値を示す。

③ その他の魚類における試験

水温 25°Cにおいて、ナマズを ^{14}C 標識ベンゾカイン 70 mg/L で 5 分間薬浴後 35 mg/L で 30 分間薬浴した。最終投与後 0、4、25、144、240 及び 480 時間の白筋、赤筋、皮及び切り身におけるベンゾカイン及び代謝物 (PABA、アセチルベンゾカイン及びアセチル-p-アミノ安息香酸) の総残留放射能濃度 (LSC 法により測定) を以下に示す。

水温 25°Cにおいて、 ^{14}C 標識ベンゾカイン 70 mg/L で 5 分間薬浴後 35 mg/L で 30 分間薬浴した時の食用組織のベンゾカイン及び代謝物の総放射能濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	度・日	白筋	赤筋	皮	切り身
0	0	19.40±14.30	107.90±31.00	32.50±7.30	36.70
4	4	1.47±0.14	6.30±3.00	4.26±1.40	2.20
25	26	0.10±0.01	0.56±0.23	0.41±0.06	0.19
144	150	0.07±0.01	0.11±0.02	0.28±0.05	0.05
240	250	0.04±0.02	0.13±0.03	0.15±0.06	0.05
480	500	0.02±0.02	0.05±0.02	0.09±0.02	0.02

数値は、平均値±標準偏差で示す。切り身については平均値で示す。

定量限界 : 0.05 ppm

4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305034号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたベンゾカインに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり食品健康影響評価が示されている。

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。

5. 諸外国における使用状況と評価

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、EU 及び豪州において牛、豚及び魚介類等に使用が認められている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において ADI は設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：ベンゾカイン

対象動物による残留試験において、ベンゾカイン、PABA、アセチルベンゾカイン及びアセチル-p-アミノ安息香酸の分析が行われているが、MRL 設定の参照とした豪州においてベンゾカイン本体のみを規制の対象としているため、規制対象物質としてベンゾカインを設定した。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

牛、豚等畜産物については、EU において使用は認められているが、欧州医薬品庁で「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」と評価されており、残留試験データも存在しないことから、残留基準を設定しない。

魚介類等については、豪州農薬・動物用医薬品局で「定量限界値の MRL と 500 度・日の休業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」と評価されており、MRL を別紙1のとおり設定する。

(3) 理論最大摂取量 (TMDI)

各食品において基準値 (案) の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量 (理論最大摂取量 (TMDI)) は、以下のとおりである。

	TMDI ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)
国民平均	4.0
幼小児 (1~6歳)	1.9
妊婦	2.8
高齢者 (65歳以上) *	4.0

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、現在国内で承認・販売されている人体用医薬品のベンゾカインは、内服薬として胃炎、胃潰瘍に伴う疼痛・嘔吐への適用に1 g/人/日で用いられている。

詳細な暴露評価については、別紙2のとおりである。

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

ベンゾカイン

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	EU ppm	オーストラリア ppm	休業期間の設定国	残留試験成績	
						参照値(ppm)*2	試験日
魚介類(さけ目魚類に限る。)	0.05	0.05		0.05	オーストラリア 500度・日	0.02±0.02(白筋) 0.05±0.02(赤筋)	500度・日 (ナマズ)
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	0.05	0.05		0.05	オーストラリア 500度・日	0.02±0.02(白筋) 0.05±0.02(赤筋)	500度・日 (ナマズ)
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.05	0.05		0.05	オーストラリア 500度・日	0.02±0.02(白筋) 0.05±0.02(赤筋)	500度・日 (ナマズ)
魚介類(その他の魚類*1に限る。)	0.05	0.05		0.05	オーストラリア 500度・日	0.02±0.02(白筋) 0.05±0.02(赤筋)	500度・日 (ナマズ)
魚介類(貝類に限る。)	0.05	0.05		0.05	オーストラリア 500度・日	0.02±0.02(白筋) 0.05±0.02(赤筋)	500度・日 (ナマズ)

*1: その他の魚類とは、魚介類のうち、さけ目類、うなぎ目類及びすずき目類以外のものをいう。

*2: ベンゾカイン及び代謝物(PABA、アセチルベンゾカイン及びアセチル-p-アミノ安息香酸)の総残留放射能濃度。

(別紙2)

ベンゾカインの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*1 (65歳以上) TMDI
魚介類 (さけ目魚類に限る。)	0.05	0.5	0.2	0.1	0.5
魚介類 (うなぎ目魚類に限る。)	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.05	1.5	0.7	1.0	1.5
魚介類 (その他の魚類に限る。)	0.05	1.6	0.9	1.4	1.6
魚介類 (貝類に限る。)	0.05	0.2	0.2	0.2	0.2
計		4.0	1.9	2.8	4.0

*1: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成19年3月5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（食品安全基本法第24条第2項）
平成19年3月8日	第181回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成19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
平成20年1月29日	第87回動物用医薬品専門調査会
平成20年2月7日 ～平成20年3月7日	第183回食品安全委員会（報告）・食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成20年4月10日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年9月18日	厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準設定について諮問
平成20年10月24日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

ベンゾカイン

食品名	残留基準値 ppm
魚介類（さけ目魚類に限る。）	0.05
魚介類（うなぎ目魚類に限る。）	0.05
魚介類（すずき目魚類に限る。）	0.05
魚介類（その他の魚類*1に限る。）	0.05
魚介類（貝類に限る。）	0.05

注1：その他の魚類とは、魚介類のうち、さけ目類、うなぎ目類及びすずき目類以外のものをいう。