

成分名	アミノ安息香酸エチル
英 名	Ethyl Aminobenzoate
CAS No.	94-09-7
収載公定書	日局 EP USP
A TOXNET DATABASE	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/94-09-7

投与経路	用途
歯科外用及び口中用	無痛化剤
耳鼻科用剤	

■ 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀	文献
マウス	腹腔内	216 mg/kg	Fitzelald, 1974 ¹⁾
ウサギ	経口	1150 mg/kg	日本医薬品集, 1982

以下については該当文献なし

- 反復投与毒性
- 癌原性
- 生殖発生毒性
- 遺伝毒性

■ 局所刺激性

① モルモット 10 匹の皮膚に 50%ベンゾカイン溶液(アセトン/PEG400)を 48 時間閉塞貼付した結果, 軽微な刺激性が認められた。モルモット 4 匹に同じ溶媒の 10%ベンゾカイン溶液を 24 時間閉塞貼付した場合には, 刺激性は認められなかった。 ²⁾ (Kimber et al., 1991)

② マウス 10 匹の皮膚に 15%ベンゾカイン溶液(アセトン水/Tween 80)を開放塗布した結果, 刺激性は認められなかった。 ³⁾ (Maisey & Miller, 1986)

■ その他の毒性

① Sprague-Dawley ラット雌雄に 20%ベンゾカイン含有 Americaine 軟膏をポリエチレンカテーテルの潤滑のために用いて実験を実施している。この軟膏 0.1 mL をラットの皮下に投与して 10 分後に採血してメトヘモグロビン濃度を求めた結果, 対照群と比較して 0.8%~28.5%の上昇が認められた。 ⁴⁾ (Englebach & Harp, 1986)

② 被験物質の感作性をモルモットのマキシミゼーション皮膚感作性試験変法で評価した。アジュバントと生理食塩液混液各 0.1 mL を Pribright 白色モルモットの頸部皮膚に 4 回皮内投与を行った。24 時間適用した 1 週間後に被験物質は白色ワセリンに混ぜ, を皮内投与部位に 48 時間適用

して刺激性を惹起しない最高濃度 を調べた。さらに 1 週間後に刺激性のない最高濃度でモルモットの側腹部に 24 時間 被験物質を適用して 24, 48 時間目に適用部位の紅斑, 浮腫の程度を評価した。被験物質は 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB), p-phenylenediamine (PPDA), 1-(3-chlorophenyl)-3-(4-chlorophenyl)-2-pyrazoline (2CPY), formaldehyde, ベンゾカイン, penicillin-G, benzyl-salicylat, potassium-dichromate, isoeugenol について調べた結果, 全ての 9 物質は陽性を示し, DNCB, 2CPY, PPDA, formaldehyde, ベンゾカイン, penicillin-G の程度は標準法と同等であった。⁵⁾ (Mauet et al., 1989)

③ イヌの掻痒性皮膚治療のためにベンゾカインを含有する製品をイヌ3匹に局所適用した結果, メトヘモグロビン血症を惹起した。この製品はヒト用に販売されているものであった。イヌ2匹には, 5%ベンゾカイン含有の皮膚ローションを適用後2-3時間でショック状態に陥った。1匹でメトヘモグロビンを測定した結果, 総ヘモグロビンの 51%を占めた。イヌ2匹は全量血液交換後に回復した。3番目のイヌには, 20%ベンゾカイン含有の麻酔作用のあるエアゾール少量を数週間処置したところ, 食思不振, 昏睡状態となった。メトヘモグロビン含量は 30%を示し, ハイツ小体が赤血球の 20%に認められた。そのスプレイを中断すると速やかにメトヘモグロビンとハイツ小体は消退した。このメトヘモグロビン血症を惹起させたベンゾカインを含有する 2 種類の製品を臨床的に健常で皮膚に損傷のないイヌに与えてもメトヘモグロビンの増加は検出できなかった。また, これらの製品を健常なイヌに経口投与したところ, メトヘモグロビン含量のわずかな増加は認められた。このことから, メトヘモグロビン血症を惹起したイヌ3匹の皮膚には何らかの傷害があり, ベンゾカインの吸収が促進された結果, メトヘモグロビンが生成されたものと考えられた。⁶⁾ (Harvery et al., 1979)

■ ヒトにおける知見

① ベンゾカイン(アミノ安息香酸エチル)は内視鏡検査の前に皮膚, 粘膜の局所麻酔を目的として一般に用いられる局所麻酔薬である。メトヘモグロビン血症(一般に酸素と結合して運ぶことができないヘモグロビン)がベンゾカインを適用した患者で認められている。これは, ベンゾカイン惹起メトヘモグロビン血症が健常な被験者で認められた最初の報告である。本被験者では 27%のメトヘモグロビン含量がみられ, 著明なチアノーゼを示した。チアノーゼ以外の有害な続発症は認められなかった。これらの結果から約 30%メトヘモグロビン濃度は健常被験者における耐量とみなされた。⁷⁾ (Kuschner et al., 2000)

② 食道からの心エコー図検査前処置した2例でベンゾカイン惹起メトヘモグロビン血症を認めたので報告する。2例ともメチレンブルーの静脈内投与によりチアノーゼは消退した。⁸⁾ (Sachdeva et al., 2003)

③ ベンゾカインによると考えられる 4 ヶ月齢男児死亡例を報告する。検死時ベンゾカイン濃度は 3.48 mg/L でメトヘモグロビン濃度は 36%(正常値は 0.4-1.5)であった。メトヘモグロビン血症はベンゾカイン毒性によるとみなされた。検視官は毒性徴候からみてベンゾカインの供給源を幼児に適用した Zenith 社 Goldline allergen ear drops と特定し, これにはベンゾカイン 0.25% w/v, antipyrine

5.4% w/v が含まれた。幼児は死亡前に看護師により処方量の 3 倍量を適用された。その他のベンゾカインに依存しない死亡例における血中ベンゾカイン濃度は<0.05~5.3 mg/L (平均 1.48 mg/L) であった。9 例中 7 例は薬物乱用者で、1 例は良く知られた薬物常習者であった。ベンゾカイン陽性例のメトヘモグロ빈は 6~69%で、検死時にはメトヘモグロ빈濃度は上昇する傾向があり、診断時には注意が必要となる。⁹⁾ (Logan et al., 2005)

④ 被験者 200 名を用いて標準パッチ法で化学物質の刺激性を調べた結果、ベンゾカイン 5%パッチで陽性を示した。¹⁰⁾ (Duarte et al., 2002)

⑤ 妊娠 16 週までにベンゾカインを投与した 47 人、もしくは妊娠中にいつでもベンゾカインを投与した 238 人の婦人の子において、先天異常の発現率の増加が認められた。¹¹⁾ (Heinonen et al., 1977)

⑥ 母親への局所麻酔としての使用において、胎児への影響はなさそうである。ヒトの催奇形性発現の危険性は低いものと考えられている。¹²⁾ (Friedman, 1988)

引用文献

- 1) Fitzgerald TJ, Doull J, DeFeo FG, Raioprotective activity of p-aminopropiophenone, A structure-activity investigation, J. Med. Chem., 1974; 17: 900-902
- 2) Kimber I, Hilton J, Botham P.A, Basketter D.A, Scholes EW, Miller K. et al., The murine local lymph node assay: results of an inter-laboratory trial, Toxicol. Letters, 1991; 55: 203-213
- 3) Maisley J, Miller K, Assessment of the ability of mice fed on vitamin A supplemented diet to respond to a variety of potential contact sensitizers Assessment of the ability of mice fed on vitamin A supplemented diet to respond to a variety of potential contact sensitizers, Contact Dermatitis, 1986; 15: 17-23
- 4) Englebach I, Harp JR, Benzocaine-induced methoemoglobinemia in Sprague-Dawley rats, anesthesiology, 1986; 64: 132
- 5) Maurer T, Hess R, The Maximization Test for Skin Sensitization Potential Updating the Standard Protocol and Validation of a Modified Protocol, Food Chem. Toxicol., 1989; 27: 807-811
- 6) Harvey JW, Sameck JH, Burgard FJ, Benzocaine-induced methemoglobinemia in dogs., J Am Vet Med Assoc., 1979; 175: 1171-1175
- 7) Kuschner WG, Chitkara RK, Canfield J Jr, Poblete Coleman LM, Cunningham BA, Sarinas PS, Benzocaine-associated methemoglobinemia following bronchoscopy in a healthy research participant, Respir. Care, 2000; 45: 953-956
- 8) Sachdeva R, Pugeda JG, Casale LR, Meizlish JL, Zarich SW, Benzocaine-induced methemoglobinemia: a potentially fatal complication of transesophageal echocardiography, Tex Heart Inst J. 2003; 30: 308-310
- 9) Logan BK, Gordon AM, Death of an infant involving benzocaine, J Forensic Sci., 2005; 50:

1486–1488

10) Duarte I, Lazzarini R, Buense R, Interference of the position of substances in an epicutaneous patch test battery with the occurrence of false-positive results, Am. J. Contact Dermatitis, 2002; 13: 125–132

11) Heinonen OP et al: In Birth defects and drugs in pregnancy. Edited by Kaufman DW, Publ Sci Group, Inc, Littleton, MA, 1977, 357–65

12) Friedmann JM: Teratogen update: Anesthetic agents. Teratology 37: 69–77, 1988.

IPEC JAPAN SAFETY DATA
IPEC JAPAN SAFETY DATA