

平成 19 年度

毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

**物質名：メトキシフェニルピペラジン類（4MPP 類）**

**1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン（4MPP）**

**CAS No. : 38212-30-5**

**1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン一塩酸塩（4MPP 一塩酸塩）**

**CAS No. : 84145-43-7**

**1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン二塩酸塩（4MPP 二塩酸塩）**

**CAS No. : 38869-47-5**

国立医薬品食品衛生研究所  
安全情報部

平成 20 年 3 月

## 要 約

メトキシフェニルピペラジン（4MPP）類（4MPP、4MPP 一塩酸塩および 4MPP 二塩酸塩）の毒性情報はほとんど認められなかった。唯一認められた知見が、4MPP 二塩酸塩（推察）の急性経口 LD<sub>50</sub> 値はマウスで 100～200 mg/kg（150mg/kg 程度）であった。このマウスの知見は、劇物に相当した。急性経皮 LD<sub>50</sub> 値ならびに吸入 LC<sub>50</sub> 値に関する知見は認められなかった。物理化学的特性に関する情報も少ないものの、4MPP 二塩酸塩の本知見は、4MPP および 4MPP 一塩酸塩にも適用可能と考えられることから、マウスの経口 LD<sub>50</sub> 値に基づき 4MPP 類は劇物への指定が妥当と考えられる。

一方、4MPP 類の刺激性に関する実験動物での知見は認められなかったが、4MPP 類の MSDS には刺激性の可能性が記載されている。しかしながら、皮膚腐食性あるいは眼の重篤な損傷性を示唆するものではないと判断される。

### 1. 目的

本報告書の目的は、3 種のメトキシフェニルピペラジン類（4MPP 類：1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン(4MPP)、1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン一塩酸塩(4MPP 一塩酸塩)、1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン二塩酸塩(4MPP 二塩酸塩) 化合物について、毒物劇物指定に必要な動物を用いた急性毒性試験データ（特に LD<sub>50</sub> 値や LC<sub>50</sub> 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）を提供することにある。

### 2. 調査方法

文献調査により当該物質の物理化学的特性、急性毒性値及び刺激性に関する資料、ならびに外国における規制分類情報を収集し、これらの資料により毒物劇物への指定が可能かどうかについて考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるウェブサイトのデータベースあるいは成書を対象に行った。物質を特定した情報の検索には、混乱や誤謬を避けるために、原則として CAS No.を用いた。また、データベースから得られた情報のうち、LD<sub>50</sub>（LC<sub>50</sub>）値については、必要に応じ原著論文の収集を行った。

#### 2.1. 物理化学的特性に関する情報収集

- The Chemical Database (CD、<http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/>) : Akron 大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報。
- International Chemical Safety Cards (ICSC、国際化学物質安全性カード) <http://www.nihs.go.jp/ICSC/>（日本語版：当研究所提供）及び <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm>、（英語版：国際労働安全衛生情報センター/国際労働機関提供）：WHO/UNEP/ILO に

よる国際化学物質安全計画 (International Programme on Chemical Safety, IPCS) が作成する化学物質の危険性や有害性を含む総合簡易情報。

- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (13<sup>th</sup> ed., 2002, NFPA と略) : NFPA (National Fire Protection Association、米国防火協会) が編集した防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載。
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (85<sup>th</sup>, 2004, CRC と略) : CRC 出版が発行する物理化学的性状に関するハンドブック。
- Merck Index (13<sup>th</sup> ed., 2001, Merck と略) : Merck and Company, Inc.が発行する化学物質事典。
- ChemIDplus (ChemID、<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>) : US NLM の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的の情報および急性毒性情報を収載。
- GESTIS (<http://www.hvbg.de/e/bia/gestis/stoffdb/index.html>) : ドイツの BGIA (BG-Institute for Occupational Safety and Health、ドイツ労働安全衛生研究所) による有害化学物質に関するデータベースで、物理化学的特性等に関する情報を収載。

## 2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) : 米国で広く利用されている環境保全、労働衛生関連のデータ/法令集のオンライン検索システムである TOMES Plus (<http://csi.micromedex.com/Login.asp>, 有料、Micromedex 社) を通じた米国国立労働安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) の化学物質毒性データベース。
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>) : National Library of Medicine (NLM、米国国立医学図書館) の検索システム TOXNET (Toxicology Data Network, <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>) を通じた NLM の有害物質データベース。TOMES Plus (<http://csi.micromedex.com/Login.asp>, 有料、Micromedex 社) からも提供されている。
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID、<http://ecb.irc.it/esis/esis.php?PGM=hpv&DEPUIIS=autre>) : European Chemicals Bureau (ECB、欧州化学品庁) の化学物質データベース。当局に提出された社内資料データも登録されている。
- International Chemical Safety Cards (ICSC、国際化学物質安全性カード) [<http://www.nihs.go.jp/ICSC/> (日本語版 : 当研究所提供) 及び <http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm>、(英語版 : 国際労働安全衛生情報センター/国際労働機関提供) ] : WHO/UNEP/ILO による国際化学物質安全計画 (International Programme on Chemical Safety, IPCS) が作成する化学物質の危険性や有害性を含む総合簡易情報。

- Patty's Toxicology (Patty, 5<sup>th</sup> edition, 2001) : Wiley-Interscience 社出版の産業衛生学の権威ある成書。化学物質毎の物性ならびに毒性情報が豊富に掲載されている。
- 化学物質毒性データベース (GINC, 厚生労働省) [<http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/html/db1-j.html>] : OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として実施した毒性試験報告書。GLP で実施している。
- ChemIDplus (<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>) : US NLM の総合データベース TOXNET の中にあるデータベースの 1 つで、物理化学的情報および急性毒性情報が記載されている。
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11<sup>th</sup> edition, 2004) : Wiley-Interscience 社出版の産業化学物質に関する急性毒性情報集。

また、最新あるいは引用された原著論文を検索する場合は、以下を利用する。

- TOXLINE (<http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>) : NLM TOXNET の毒性関連文献検索システム

なお、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質であることが確認された場合には、以下も利用する。

- Environmental Health Criteria (EHC、環境保健クライテリア、<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>) : WHO/IPCS による化学物質等の総合評価文書。
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD、国際簡潔評価文書、<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/>) : WHO/IPCS による EHC の簡略版となる化学物質等の総合評価文書。
- EU Risk Assessment Report (EURAR、EU リスク評価書、<http://ecb.jrc.it/esis/esis/php?PGM=ora>Query タブ) : EU による化学物質のリスク評価書。
- Screening Information Data Set (SIDS、<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDsids/sidspub.html>) : OECD の化学物質初期評価報告書。
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR、<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>) : 米国 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (毒性物質疾病登録局) による化学物質の毒性評価文書。
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH, 7<sup>th</sup> edition, 2001) : American Conference of Governmental Industrial Hygienists (米国産業衛生専門家会議) によるヒト健康影響評価文書。
- Occupational Toxicants Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens (DFGOT) : ドイツ学術振興会(DFG)による化学物質の産業衛生に関する評価文書。

この他、適宜、インターネットによる検索・情報収集を実施し、必要な情報を入手する。

### 2.3. 規制分類に関する情報収集

- ESIS (European chemical Substances Information System、<http://ecb.jrc.it/esis/>) : European Chemical Bureau (欧州化学品局) の化学物質情報提供システム。EU-Annex I における収載の有無 (収載されている場合はその内容) が確認できる。EU-Annex I の分類 (EU-Annex I、<http://ecb.jrc.it/classification-labelling/>または<http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/>) あるいは EU : 危険な物質のリスト (第 7 版、2004、(社) 日本化学物質安全情報センター) : EU の化学物質分類リスト。
- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG, 14<sup>th</sup> ed., 2005, UN) : 国連の危険物輸送に関する分類。オンライン版は[http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev14/14files\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev14/14files_e.html)より提供。

### 3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中で、3 種の 4MPP 類化合物は CD、ChemID あるいは ESIS/EU-Annex I に認められたが、毒性情報はいずれにも収載されていなかった。

情報ソース	収載	情報ソース	収載
• CD	: あり*	• EHC	: なし
• ICSC	: なし	• CICAD	: なし
• NFPA	: なし	• EURAR	: なし
• CRC	: なし	• SIDS	: なし
• Merck	: なし	• ATSDR	: なし
• ChemID	: あり*	• ACGIH	: なし
• GESTIS	: なし	• DFGOT	: なし
• RTECS	: なし	• GINC	: なし
• HSDB	: なし	• SAX	: なし
• IUCLID	: なし	• TDG	: なし
• Patty	: なし	• ESIS/EU-Annex I	: あり
• TOXLINE	: なし		

\*: 4MPP および 4MPP 一塩酸塩(4MPP 二塩酸塩は、なし)

CD (資料 1)、ChemID (資料 2)、および ESIS/EU-Annex I (資料 3) をそれぞれ添付する。さらに、MSDS (資料 4) および追加資料として後述する厚生科学研究費補助金報告書 (資料 5、6) も添付する。

### 3.1. 物理化学的特性 (資料 1-4)

以下の情報はいずれも MSDS 類に基づくものであり、精度は不明である。

#### 3.1.1. 1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン

##### 3.1.1.1. 物質名

和名：1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン、4MPP

英名：1-(4-Methoxyphenyl)piperazine; 4-Methoxyphenylpiperazine;

N-(4-Methoxyphenyl)piperazine; Paraperazine; MeOPP, 4MPP

##### 3.1.1.2. 物質登録番号

CAS：38212-30-5

RTECS：未収載

UN：未収載

ICSC：未収載

##### 3.1.1.3. 物性

分子式： $C_{11}H_{16}N_2O$

分子量：192.3

構造式：図 1

概観：黄色～褐色の固体（一部の情報源は「液体」と記載）

相対比重（水=1）：－

融点：40-42°C、42-47°C（情報源の 1 つは、261-262°C と記載）

沸点：130-133°C/118°C (0.3 torr)

引火点：>230F (>110°C)

蒸気圧：－

相対蒸気密度（空気=1）：－

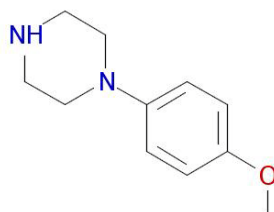
水への溶解性：可溶（情報源の 1 つにおける記載）

その他への溶解性：メタノール、トルエンに可溶（情報源の 1 つにおける記載）

安定性・反応性：常態で安定

換算係数：1 mL/m<sup>3</sup> (1 ppm) = 7.86 mg/m<sup>3</sup> (7.86 µg/L)

図 1



#### 3.1.1.4. 用途

試薬。脱法ドラッグ。正規用途不明。

#### 3.1.2. 1-(4-メトキシフェニル)ピペラジニン一塩酸塩

##### 3.1.2.1. 物質名

和名：1-(4-メトキシフェニル)ピペラジニン一塩酸塩、4MPP 一塩酸塩

英名：1-(4-Methoxyphenyl)piperazinium chloride; 4MPP HCl

##### 3.1.2.2. 物質登録番号

CAS：34145-43-7

RTECS：未収載

UN：未収載

ICSC：未収載

##### 3.1.2.3. 物性

分子式：C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O.HCl

分子量：228.8

構造式：図 2

概観：－

相対比重（水＝1）：－

融点：－

沸点：－

引火点：－

蒸気圧：－

相対蒸気密度（空気＝1）：－

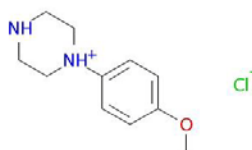
水への溶解性：可溶（推察）

その他への溶解性：－

安定性・反応性：常態で安定

換算係数：1 mL/m<sup>3</sup> (1 ppm) = 9.35 mg/m<sup>3</sup> (9.35 µg/L)

図 2



#### 3.1.2.4. 用途

試薬。脱法ドラッグ。正規用途不明。

#### 3.1.3. 1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン二塩酸塩

##### 3.1.3.1. 物質名

和名：1-(4-メトキシフェニル)ピペラジン二塩酸塩、4MPP 二塩酸塩

英名：1-(4-Methoxyphenyl)piperazin-1,4-diylum dichloride;

1-(4-Methoxyphenyl)piperazine dihydrochloride; 4MPP 2HCl

##### 3.1.3.2. 物質登録番号

CAS：38869-47-5

RTECS：未収載

UN：未収載

ICSC：未収載

##### 3.1.3.3. 物性

分子式：C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O·2HCl

分子量：265.2

構造式：図 3

概観：淡褐色～褐色の粉末

相対比重（水=1）：－

融点：248-250℃

沸点：－

引火点：－

蒸気圧：－

相対蒸気密度（空気=1）：－

水への溶解性：可溶（slightly soluble）

その他への溶解性：－



安定性・反応性：常態で安定

換算係数：1 mL/m<sup>3</sup> (1 ppm) = 10.8 mg/m<sup>3</sup> (10.8 µg/L)

図 3



#### 3.1.3.4. 用途

試薬。脱法ドラッグ。正規用途不明。

### 3.2. 急性毒性に関する情報（資料 5、6）

4MPP 類の急性毒性に関する情報は ChemID 及び MSDS (4MPP、4MPP 二塩酸塩) には記載されておらず、TOXLINE 検索においてもヒットしなかった。唯一、得られたものが厚生科学研究費補助金 医薬安全総合研究「不正流通薬物対策に関する研究(主任研究者：平井俊樹)」の平成 14 年度総括・分担研究報告書 [平成 15 年 3 月 p135~139] 「いわゆる“ケミカルドラッグ”の実験動物の行動に及ぼす影響」(資料 5) および平成 15 年度総括・分担研究報告書 [平成 16 年 3 月 p119~122] 「新規麻薬指定成分のケミカルドラッグのマウス行動量に及ぼす作用」(資料 6) であった。当該資料に記載された物質名は 4MPP あるいは 1-(4-methoxyphenyl)piperazine であるが、“塩酸塩であることから水溶液とし”ならびに“(一部の) 検体が市販の化学試薬として入手できた”との記述から、4MPP の塩酸塩のうち MSDS が入手できた 4MPP 二塩酸塩 (CAS: 38869-47-5) の知見と判断し、その急性毒性情報を以下に示す。

- ddy 雄マウスに 4MPP を 100、250 および 500 mg/kg の用量で強制経口投与したところ、500 mg/kg では死亡個体が確認された (資料 5)。
- 急性経口毒性試験法 (TG423) を参考に準じ、ddy 雄マウスを用い試験した結果、LD<sub>50</sub> クラスは 200~300 mg/kg であった。4MPP の 300 mg/kg 投与による死亡個体数は 6 例中 4 例であった (最初、3 例のマウスに 300 mg/kg を投与したところ、1 例が死亡した。再度 3 例のマウスに同用量を投与したところ、3 例全例が死亡) (資料 6)。

- マウス行動量に及ぼす作用を検討する試験において、4MPP を 25, 50, 100 及び 200 mg/kg の用量で投与した結果、200 mg/kg では 6 例中 4 例が死亡した（資料 6）。

上記知見をまとめると、4MPP 二塩酸塩を 200 mg/kg および 300 mg/kg の用量でマウスに経口投与したところ、それぞれ 4/6 例、4/6 例が死亡した。100 mg/kg 投与における死亡の有無については言及されておらず、死亡例はなかったものと推察される。これらの結果から、4MPP 二塩酸塩のマウス経口急性毒性(LD<sub>50</sub>)値は、100～200 mg/kg（150mg/kg 程度）にあると考えられる。

### 3.3. 刺激性に関する情報（資料 4）

皮膚あるいは眼に対する刺激性に関する情報は、MSDS において若干認められたのみで、TOXLINE 検索においてもヒットしなかった。

4MPP および 4MPP 二塩酸塩の MSDS には、刺激性があると記載されているものの、具体的知見はない。

### 3.4. 規制分類に関する情報

国連危険物分類：未収載

EU-Annex I 分類：未収載

NFPA 分類：未収載

## 4. 考察

毒物及び劇物取締法における毒物劇物の判定基準では、「毒物劇物の判定は、動物における知見、ヒトにおける知見、又はその他の知見に基づき、当該物質の物性、化学製品としての特質等をも勘案して行うものとし、その基準は、原則として次のとおりとする」として、いくつかの基準をあげている。動物を用いた急性毒性試験の知見では、「原則として、得られる限り多様な暴露経路の急性毒性情報を評価し、どれか一つの暴露経路でも毒物と判定される場合には毒物に、一つも毒物と判定される暴露経路がなく、どれか一つの暴露経路で劇物と判定される場合には劇物と判定する」とされ、以下の基準が示されている：

(a) 経口	毒物：LD <sub>50</sub> が 50mg/kg 以下のもの 劇物：LD <sub>50</sub> が 50mg/kg を越え 300mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD <sub>50</sub> が 200mg/kg 以下のもの 劇物：LD <sub>50</sub> が 200mg/kg を越え 1,000mg/kg 以下のもの
(C) 吸入（ガス）	毒物：LC <sub>50</sub> が 500ppm(4hr)以下のもの 劇物：LC <sub>50</sub> が 500ppm(4hr)を越え 2,500ppm(4hr)以下のもの
吸入（蒸気）	毒物：LC <sub>50</sub> が 2.0mg/L(4hr)以下のもの

劇物：LC<sub>50</sub>が2.0mg/L(4hr)を越え10mg/L(4hr)以下のもの  
吸入(ガス、ミスト) 毒物：LC<sub>50</sub>が0.5mg/L(4hr)以下のもの  
劇物：LC<sub>50</sub>が0.5mg/L(4hr)を越え1.0mg/L(4hr)以下のもの

また、皮膚腐食性ならびに眼粘膜損傷性については、以下の基準が示されている：

皮膚に対する腐食性

劇物：最高4時間までのばく露の後試験動物3匹中1匹以上に皮膚組織の破壊、すなわち、表皮を貫通して真皮に至るような明らかに認められる壊死を生じる場合

眼等の粘膜に対する重篤な損傷（眼の場合）

劇物：ウサギを用いた Draize 試験において少なくとも1匹の動物で角膜、虹彩又は結膜に対する、可逆的であると予測されない作用が認められる、または、通常21日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。または、試験動物3匹中少なくとも2匹で、被験物質滴下後24、48及び72時間における評価の平均スコア計算値が角膜混濁 $\geq 3$ または虹彩炎 $> 1.5$ で陽性応答が見られる場合。

4MPP 類の毒性情報はほとんど認められず、唯一、4MPP 二塩酸塩のマウスに対する急性経口毒性情報が得られたのみであった（資料5、6）。当該資料からは、4MPP 二塩酸塩のマウス経口 LD<sub>50</sub> 値は、100～200 mg/kg（150mg/kg 程度）と推察される。4MPP 類の物理学的特性も明確ではないが、この値は、他の4MPP 類（すなわち、4MPP および4MPP 一塩酸塩）にも適用可能と考えられる。上記の毒物劇物の判定基準に基づくと、このマウス経口投与の知見は劇物に相当した。以上より、4MPP、4MPP 一塩酸塩および4MPP 二塩酸塩は、いずれもマウスにおける経口毒性 LD<sub>50</sub> 値から劇物への指定が妥当と考えられる。なお、4MPP 類の急性経皮毒性ならびに急性吸入毒性に関する知見はなく、脱法ドラッグとしての使用の場合、経口、経皮、吸入のすべての暴露経路が生ずる可能性があるため、必要に応じ、経皮および吸入による急性毒性試験を実施するのが望ましい。

また、4MPP 類の皮膚に対する腐食性ならびに眼等の粘膜に対する重篤な損傷に関する情報は、4MPP および4MPP 二塩酸塩の MSDS における「刺激性」の表記のみであった（資料4）。刺激性を示す可能性があるものの、重篤なものではないと推察され、刺激性の観点からは劇物に該当しないと判断される。なお、確認の意味も含め、必要に応じ、in vitro を含む刺激性試験を実施するのが望ましい。

## 5. 結論

- 4MPP、4MPP 一塩酸塩および4MPP 二塩酸塩は、いずれも劇物への指定が妥当と考えられる（マウス経口 LD<sub>50</sub> 値：100～200 mg/kg（150mg/kg 程度））。
- 4MPP 類の経皮および吸入急性毒性の知見は認められず、必要に応じ、試験を実施す

るのが望ましい。

- 4MPP 類は、刺激性を有する可能性があるものの、皮膚腐食性あるいは眼の重篤な損傷性を示唆するものではない。データとしての知見がないため、必要に応じ、*in vitro* を含む刺激性試験を実施するのが望ましい。
- 4MPP 類（4MPP、4MPP 一塩酸塩および 4MPP 二塩酸塩）及びこれを含有する製剤の毒物及び劇物取締法に基づく毒物又は劇物の指定について（案）を参考資料 1 にとりまとめた。

## 6. 文献

なし。

## 7. 別添（略）