平成 22 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：2-(メチルアミノ)-1-(4-メチルフエニル)プロパン-1-オン及びその塩類（メフェドロン）

CAS No.：1189805-46-6, 1189726-22-4

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 23 年 3 月
平成 23 年 10 月改訂

要　約

指定薬物の 2-(メチルアミノ)-1-(4-メチルフエニル)プロパン-1-オン（以下、メフェドロン）の動物における急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに刺激性に関する情報は認められなかった。メフェドロンの関与が疑われるヒト死亡事例は多数あるものの、確定されたものは 2 件のみであり、そのときの摂取量は不明である。また、非致死の毒性用量はヒトで 0.3-7.0 g とされており、唯一摂取量 4.0 g（経口 0.2 g、筋注 3.8 g）が判明している事例では死亡に至らなかった。これらは、暫定評価として動物データに基づく毒物指定考慮用量の経口 LD_{50} 値 50 mg/kg を上回ることから、メフェドロンのヒト致死用量に基づき毒劇物指定することは困難と判断される。しかしながら、その社会的影響や公衆衛生に対する懸念を考慮した場合には、政策判断として毒物指定が可能かもしれない。

1.　目的

本報告書の目的は、指定薬物のメフェドロンについて、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_{50} 値や LC_{50} 値）ならびに刺激性試験データ（皮膚及び眼）あるいはヒトにおける関連知見を提供することにある。なお、メフェドロンは、麻薬のメトカチノン、覚醒剤のメタンフェタミンと類似の化学構造を有しており、平成 21 年（2009 年）11 月 20 日より指定薬物としての規制を受けている。

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の可能性を考察した。

文献調査は、以下のインターネットで提供されるデータベースあるいは成書を対象に行った。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.を用いて物質を特定した。また、得られた LD_{50}/LC_{50} 値情報については、必要に応じ原著論文を収集し、信頼性や妥当性を確認した。

情報の有無も含め、以下に示す国内外の約 25 の情報源を調査した。なお、以下の情報源は、各項との重複を避けるため、一方にしか記載していない。

2.1.　物理化学的特性に関する情報収集

- Chemical Database (CD) : アクロン大学化学部が提供する物性を含む MSDS 様情報 [http://ull.chemistry.uakron.edu/erd/]
- International Chemical Safety Cards (ICSC) : IPCS（国際化学物質安全計画）が作成する化学物質の危険有害性, 毒性を含む総合簡易情報 [日本語版 :

http://www.nihs.go.jp/ICSC/、国際英語版：
http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/index.htm]

- Fire Protection Guide to Hazardous Materials (NFPA, 13th ed., 2002)：NFPA（米国防火協会）による防火指針で、物理化学的危険性に関するデータを収載
- CRC Handbook of Chemistry and Physics (CRC, 85th, 2004)：CRC 出版による物理化学的性状に関するハンドブック
- Merck Index (Merck, 14th ed., 2006)：Merck and Company, Inc.による化学物質事典
- ChemID：US NLM（米国国立医学図書館）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を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]
- GESTIS：ドイツ IFA（労働災害保険協会の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 [http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/stoffdb/index.jsp]

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)：US NIOSH (米国国立労働安全衛生研究所)（現在は MDL Information Systems, Inc.が担当）による商業的に重要な物質の基本的毒性情報データベース [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp、RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供]
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB)：NLM TOXNET の有害物質データベース [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB]。RightAnswer.com, Inc 社からも有料で提供[RightAnswer、http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)：ECB（欧州化学品庁）の化学物質データベース [http://ecb.jrc.it/esis/esis.php?PGM=hpv&DEPUIS=autre]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001)：Wiley-Interscience 社による産業衛生化学物質の物性ならびに毒性情報を記載した成書
- 既存化学物質毒性データベース（JECDB）：OECD における既存高生産量化学物質の安全性点検として本邦にて GLP で実施した毒性試験報告書のデータベース [http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp]
- SAX's Dangerous Properties of Industrial Materials (SAX, 11th edition, 2004)：Wiley-Interscience 社による産業化学物質に関する急性毒性情報書籍

さらに、国際機関あるいは各国政府機関で評価された物質か否かについて以下により確認し、評価物質の場合には利用した：

- Environmental Health Criteria (EHC)：IPCS による化学物質等の総合評価文書

[http://www.inchem.org/pages/ehc.html]

- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD):IPCSによるEHCの簡略版となる化学物質等の総合評価文書
  [http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/pdf/en/]
- EU Risk Assessment Report (EURAR) ：EUによる化学物質のリスク評価書
  [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/home.php?CONTENU=/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/]
- Screening Information Data Set (SIDS)：OECD の化学物質初期評価報告書
  [http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/sidspub.html]
- ATSDR Toxicological Profile (ATSDR)：US ATSDR（毒性物質疾病登録局）による化学物質の毒性評価文書[http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html]
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2001)：ACGIH（米国産業衛生専門家会議）によるヒト健康影響評価文書
- MAK value documentations（旧 Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens）(DFG)：ドイツ DFG（学術振興会）による化学物質の産業衛生に関する評価文書書籍
- National Institute on Drug Abuse (NIDA)：米国薬物中毒研究所による依存性薬物のモノグラフ [http://www.nida.nih.gov/nidahome.html]（注：以前は存在したモノグラフのページが認められず、Archive とされているようである。）

また、必要に応じ最新情報あるいは引用原著論文を検索するために、以下を利用した：

- TOXLINE：US NLM の毒性関連文書検索システム（行政文書を含む）
  [http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE]
- PubMed：US NLM の文献検索システム
  [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez]
- Google Scholar (Google-S)：Google 社による文献検索サイト
  [http://scholar.google.com/]
- Google：Google 社によるネット情報検索サイト
  [http://www.google.co.jp/]

2.3. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、16th ed., 2009)：国連による危険物輸送に関する分類
  [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev16/16files_e.htm]
- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU-Annex I/EU GHS 分類等）[http://esis.jrc.ec.europa.eu/]

3. 結果

上記調査方法にあげた一般的情報源の中で、本物質に関する記述は認められなかった。キーワードとして、[mephedrone]による PubMed や Google 等の web 検索においては本物質に関する情報が得られ、それらを資料あるいは文献として添付した。

情報源	収載	情報源	収載
・ CD	：なし	・ ATSDR	：なし
・ ICSC	：なし	・ CICAD	：なし
・ NFPA	：なし	・ EURAR	：なし
・ CRC	：なし	・ SIDS	：なし
・ Merck	：なし	・ EHC	：なし
・ ChemID	：なし	・ ACGIH	：なし
・ GESTIS	：なし	・ DFG	：なし
・ RTECS	：なし	・ JECDB	：なし
・ HSDB	：なし	・ NIDA*	：なし
・ IUCLID	：なし	・ TDG	：なし
・ SAX	：なし	・ ESIS	：なし
・ Patty	：なし	・ Web 検索(資料 1-9 等)	：あり

Web 検索で認められた公的機関の情報（資料 4 を除く）には、以下のものがあった：

- EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances, 2011（**資料 1**）
  [http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index116639EN.html]
  [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_116646_EN_TDAK11001ENC_WEB-OPTIMISED%20FILE.pdf]
- Europol–EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone), March 2010.（**資料 2**）<資料 1 の Chapter 2>
  [http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index132196EN.html]
  [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_132203_EN_2010_Mephedrone_Joint%20report.pdf]
- Mephedrone Report, Psychonaut Web Mapping Research Project, March 2010.（**資料 3**）
  [http://www.psychonautproject.eu/documents/reports/Mephedrone.pdf]
- Chemical information form Cayman, Chemnet and ChemBlink（**資料 4**）
  ✓ Cayman

[http://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/10801]
[http://www.caymanchem.com/pdfs/10801.pdf]
[http://www.caymanchem.com/msdss/10801m.pdf]

✓ ChemNet

[http://www.chemnet.com/cas/jp/1189805-46-6/1-Propanone,2-(methylamino)-1-(4-methylphenyl)-.html]

✓ ChemBlink

[http://www.chemblink.com/products/1189805-46-6.htm]

- ACMD (Advisory Council on the Misuse of Drugs), Consieration of the cathinones, 31st March 2010.（資料 5）
  [http://www.homeoffice.gov.uk/publications/alcohol-drugs/drugs/acmd1/acmd-cathinodes-report-2010]
  [http://www.homeoffice.gov.uk/publications/alcohol-drugs/drugs/acmd1/acmd-cathinodes-report-2010?view=Binary]
- EURAD (Europe Against Drugs), Meohedrone banned,（資料 6）
  [http://www.eurad.net/en/news/legal_highs/Mephedrone+banned.9UFRnKWs.ips]
- US NDIC (Natinal Drug Intelligence Center), Synthetic cathinones (Bath salts): An emerging domestic threat, July 2011.（資料 7）
  [http://www.justice.gov/ndic/topics/srs.htm]
  [http://www.justice.gov/ndic/pubs44/44571/44571p.pdf]
- US DEA (Drug Enforcement Administration), News release, DEA moves to emergency control synthetic stimulants, 7 September 2011 （資料 8）
  [http://www.justice.gov/dea/pubs/pressrel/pr090711.html]
- US Department of Justice, Drug enforcement administration, 21 CFR Part 1308, Federal Register, Vol. 76, No. 174, 55616-55619. （資料 9）

3.1. 物理化学的特性（資料 1, 4）

3.1.1. 物質名

和名：2-(メチルアミノ)-1-(4-メチルフエニル)プロパン-1-オン、メフェドロン、
4-メチルメトカチノン、4-MMC

英名：(RS)-2-methylamino-1-(4-nethylphenyl)propane-1-one, Mephedrone,
4-Methylmethcathinone, 4-Methylephedrone, 4-MMC,
Meow-Meow

3.1.2. 物質登録番号

CAS：1189805-46-6（塩酸塩：1189726-22-4）

RTECS：－

UN TDG： －

ICSC：－

EC (Annex I Index)：－（－）

3.1.3. 物性

分子式：$C_{11}H_{15}NO$（塩酸塩：$C_{11}H_{15}NO$･HCL）

分子量：177.24（塩酸塩：213.7）

構造式：図 1（塩酸塩：図 2）[R-および S-エナンチオマーのラセミ混合体と思われる]

概観：帯黄色の液体（塩酸塩：白色～淡黄色の結晶性粉末）

密度：0.987 g/cm^3 （信頼性不明）

沸点：280.2℃（信頼性不明）

融点：232℃（信頼性不明）

引火点：109.6℃（信頼性不明）

蒸気圧：－

相対蒸気密度（空気＝1）：－

水への溶解性：溶解（塩酸塩は pH 7.2 の PBS に 10 mg/mL 可溶）

オクタノール/水 分配係数 (Log P)：－

その他への溶解性：エタノール、DMSO、ジメチルホルムアミドに可溶

安定性・反応性：－

換算係数：1 mL/m^3 (1 ppm) = 7.3 mg/m^3 (7.3 µg/L) [1 気圧 25℃]

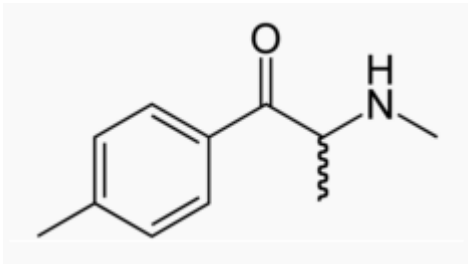
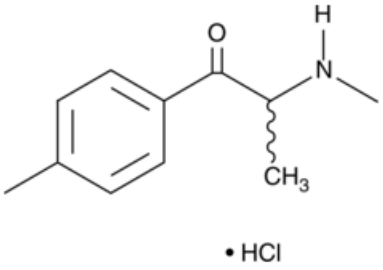
図 1 

図 2 

3.1.4. 用途

研究用試薬、違法ドラッグ（麻薬、覚せい剤類似成分）

3.2. 急性毒性に関する情報（資料 1-3、文献 1-11）

調査対象の一般的情報源および web 検索における公的機関情報源において、本物質の動物に対する急性毒性情報は認められなかった (資料 1-3)。そこで、キーワードとして、[CAS No. 1189808-46-6 & Acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する適切な情報は得られなかった。さらにキーワードとして、[mephedrone]による PubMed および Google 検索を行ったところ、いくつかのヒト致死知見が得られた（文献 1-11)。

3.2.1. 動物における試験

動物を用いた毒性試験は認められていない。

3.2.2. ヒトにおける致死知見

- メフェドロンの直接関与による死亡はスウェーデンで 1 例、UK で 1 例の 2 例が報告されている。これ以外に、UK とアイルランドにおいて少なくとも 37 例の死亡例があり、それらの血中あるいは尿中分析によりメフェドロンが検出されている。ただし、これらのケースでは、メフェドロン以外の薬物が検出や他の因子の関与など、メフェドロンが死亡の直接的要因とは確定できない。スウェーデンの事例では、メフェドロンと大麻を使用していたと述べた 18 歳の女性がメフェドロンにより死亡した。血中および尿中からはメフェドロンのみが検出された。メフェドロン使用者の報告によると、1 回あたりの摂取量は経口で 15～250 mg、経鼻で 5～125 mg であり、反復使用者は計 0.5～2.0 g を摂取する（**資料 1**）。
- メフェドロンによると確認された唯一の死亡例がスウェーデンにある。メフェドロンと大麻を使用していた 18 歳の女性がメフェドロンにより死亡し、血中および尿中からはメフェドロンのみが検出された（**資料 2**）。
- メフェドロンの関与が疑われる死亡が 5 例報告されている：UK での 3 例、スウェーデンでの 1 例、およびデンマークでの 1 例。これらの事例の多くは、メフェドロンが死亡の直接的原因かどうか確かではない（**資料 3**）。

以下は、PubMed 検索等 web 検索により認められたメフェドロンの毒性に関する文献の概略である（文献 1-11）。

- メフェドロン使用に伴う臨床症状や生理学的パラメーターについての報告であり、死亡例に関する記載は認められない（**文献 1**）。
- メフェドロン関連の死亡が 4 例認められ、内 2 例がメフェドロンによるものとみられた（1 例がメフェドロンの副作用、1 例がメフェドロン自体）。49 歳の女性が 0.5 g のメフェドロンを摂取 2-4 時間後に嘔吐し、病院に運ばれたが死亡した。剖検で、心筋線維症とアテローム性冠動脈疾患が認められ、メフェドロンの作用を増悪させたものと考えられた。19 歳の男性がメフェドロンをアルコールおよび「エクスタシー」とともに摂取し、数時間後に振えや痙攣をきたし、ベッドに寝かせたが眼が転回し、息苦しさを訴えたため、病院に運んだが死亡した。剖検では死亡と関連付けられる既往症は認められなかった（**文献 2**）。
- ガラス窓を突き破って自傷し逮捕されたオランダの 36 歳の男性は、蘇生の甲斐なく死亡し、司法解剖では明確な死因は不明であった。しかし、血中から高濃度（5.1 mg/L）のメフェドロンと微量のコカイン、MDMA およびオキサゼパムが検出された。また、胃には推定 113 mg（遊離塩基としては 94 mg）のメフェドロンが残留していた。病院処置が必要なメフェドロンの非致死性の急性毒性用量は 0.1～7.0 g と報告されてお

り（資料 1 参照、ただし資料 1 では 0.3～7.0 g と記載）、著者らは、この男性の死亡は致死量のメフェドロンの服用によるものと推察している（**文献 3**）。

- メフェドロンの臨床毒性報告についてレトロスペクティブな解析を行った。11 文献から 89 例が収集され、32 例が他の薬物との併用、27 例がメフェドロンの単独使用、残り 30 例がアルコールとの併用服用であった。臨床症状や生理学的パラメーターが要約されているが、死亡例に関する記載は認められない（**文献 4**）。
- メフェドロンの毒性について、UK の国立毒性情報サービスセンターにある TOXBASE と呼ばれる情報データベースへのアクセス件数調査ならびに詳細は電話による聞き取り調査を実施し、服用した薬物の種類、臨床症状、件数の経時的変化等をまとめたもので、死亡例に関する記載は認められない（**文献 5**）。
- これまでのメフェドロン関連の急性毒性報告は、使用者の自己報告に依っていた。そこで、その関連を分析するために、血清試料を収集し GC や LC を用い、メフェドロン使用を定性的に確認した。症状や生理学的パラメーターは救急病棟の記録に基づいた。その結果、7 名の男性患者について関連性が確認できた。急性毒性症状として、高血圧、頻脈および興奮が認められた。メフェドロン関連致死については、1 例記載されている。すなわち、29 歳の男性がナイトクラブで倒れているのが発見され、救急病棟に運ばれた。頭部 CT スキャンにより、脳水腫および切迫小脳扁桃ヘルニアが認められ ICU 処置となったが、家族との話し合いの後、処置は中止された。死亡後、血中にメフェドロンの存在が認められたが、他の薬物は認められなかった。検察医は、死因は脳水腫と向精神物質の服用による低酸素性脳障害と判断したが、向精神物質がメフェドロンであるとの情報は持ち合わせていなかった（**文献 6**）。
- 200 mg のメフェドロンを服用し、続いて 3.8 g を太股に筋注した 22 歳の男性の事例が報告されている。症状として動悸、かすみ目（視野狭窄）、胸部圧迫感、発汗、不快感など交感神経刺激毒性作用が認められた。血中から 0.15 mg/L のメフェドロンが検出された。この男性は 6 時間後に退院しており、死亡事例ではない（**文献 7**）。
- スコットランドでの 4 件の死亡例からメフェドロンが検出されたという報告である。しかし、メフェドロンが死亡原因と報告されているものは内 2 例であり、その血中濃度は 22 mg/L および 3.3 mg/L であった。法中毒研究における測定法の改善を提言している（**文献 8**）。
- メフェドロンの化学、歴史、使用形態、規制状況、薬理、流通状況、関連する死亡事例に関する 2011 年のレビューである。メフェドロン関連の死亡例としては、1）2008 年 12 月のスウェーデンの 18 歳の女性（スクリーニングでメフェドロンのみ検出）、2）2008 年 5 月のオランダの 10 代（性別未記載、因果関係不明）、3）米国での最初の死亡例はヘロインとの混合使用、がある。薬物乱用による死亡に関する国家プログラム（National Programme on Substance Abuse Deatha）によれば、メフェドロン関与が疑われる死亡 60 例中 48 例でメフェドロンが検出されている。しかし、これらの例の多くでメフェドロンとともにアルコールや大麻、コカイン、アンフェタミン、メタドン、メチロン、4-MTA などのリクリエーションドラッグが摂取されている（**文献 9**）。

- カチノン誘導体の化学、薬理および毒性に関する 2011 年発表のレビューである。メフェドロンの急性毒性については以下の記載がある。メフェドロンによるものとされる死亡例は多数あるが、法医中毒学により原因物質として確認されたケースはほとんどない。最初の確認事例は、2008 年のスウェーデンのものである。UK で公表された知見では、46 歳の男性の死亡例はメフェドロンとヘロインの併用によるもので、スコットランドの事例はメフェドロンとともに多くの別の薬物が認められている。しかし、2009 年中頃からメフェドロン等に関する中毒情報サービスセンターへの問合せは激増しており、懸念は高い（**文献 10**）。
- メフェドロンの薬理および毒性に関する 2011 年発表のレビューである。メフェドロンの形状、規制状況、使用形態、薬理、急性毒性、関連する死亡例、依存性などについてよくまとめられている。メフェドロン関連死亡例については以下のように記載されている。メディアによりメフェドロンと関連した死亡例が多数報告されているが、血中濃度分析などが実施されていない場合もあり、メフェドロンが原因であると確認できるものは少ない。加えて、メフェドロンの安定性や代謝物、ヒト試料中での経時的消長などは未検討である。メフェドロン単独による死亡例は、スウェーデンの 18 歳の女性の例である。血中および尿中からメフェドロンが検出されたが、他の薬物やアルコールは検出されなかった。スコットランドでは試料からメフェドロンが検出された 4 件の死亡事例が報告されている（文献 8 参照）。また、著者らは、死亡した 29 歳男性の生前試料からメフェドロンが検出された例を報告したとしている（文献 6 参照）。USA では、22 歳男性の死亡事例があり、尿中分析で 6-アセチルモルフィン、コデイン、モルフィン、ドキシラミン、メフェドロン（198 mg/L）が検出され、メフェドロンは血中からも検出（0.5 mg/L）された。本事例では、死亡についてのメフェドロンの関与は不明である。UK では、National Programme on Substance Abuse Deaths によってデータが集められ、メフェドロンの関与が疑われる死亡例がイングランドで 45 件、スコットランドで 12 件、ウェールズで 1 件、北アイルランドで 1 件、ガーンジーで 1 件あった。現時点では、メフェドロンが直接の死因であるとされたのは、スウェーデンと UK の事例の 2 件のみである（**文献 11**）。

3.3. 刺激性に関する情報

調査対象の一般的情報源および公的機関情報源を含む web 検索において、本物質の動物およびヒトに対する刺激性情報は認められなかった。なお、指定薬物である本物質についての懸念は摂取による急性致死影響であり、刺激性は問題とされていない。そのため、刺激性情報も認められなかったことから、以下の報告では刺激性に関する記載を省略する。

3.4. 規制分類に関する情報（資料 5-9）

国連危険物分類：リストされていない

EU-Annex I 分類： リストされていない

薬物規制：

- UK では、2010 年 3 月 31 日の ACMD の勧告（**資料 5**）を受け、4 月 16 日にクラス B の規制薬物とされている（文献 11 参照)。
- EU では、2010 年 12 月 2 日の理事会決定（Council Decision）でメフェドロンを規制物質とし、加盟国に国内法に基づき対処することを求めた（この時点では加盟 11 か国が規制、資料 1 参照)。その後、計 22 か国で規制がなされているようである（**資料 6**)。
- US では、2011 年 7 月に NDIC が合成カチノン類(Bath salts) の問題に関する現状報告書を作成し、規制に向けた動きが進んだ（**資料 7**)。その後、2011 年 9 月 7 日に麻薬としての暫定規制に至った（**資料 8, 9**)。
- 日本では、平成 21 年（2009 年）11 月 20 日より指定薬物とされている。

4. 代謝および毒性機序（資料 1）

メフェドロンは多くの代謝経路を経て以下の代謝産物に代謝される：normephedrone, nor-dihydro mephedrone, norhydroxytolyl mephedrone, 4-carboxy-dihydro mephedrone, hydroxytolyl mephedrone 。 Hydroxytolyl mephedrone および norhydroxytolyl mephedrone 代謝物は、グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体として一部排泄される。作用機構は、他の覚醒剤と同様と考えられる（セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリンなどの神経伝達物質の再取り込阻害と放出促進)。

5. 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_{50} が 50 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 50 mg/kg を越え 300 mg/kg 以下のもの
(b) 経皮	毒物：LD_{50} が 200 mg/kg 以下のもの
	劇物：LD_{50} が 200 mg/kg を越え 1,000 mg/kg 以下のもの
(C) 吸入(ガス)	毒物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 500 ppm (4hr)を越え 2,500 ppm(4hr)以下のもの

吸入(蒸気)	毒物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 2.0 mg/L (4hr)を越え 10 mg/L (4hr)以下のもの
吸入(ﾀﾞｽﾄ、ﾐｽﾄ)	毒物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)以下のもの
	劇物：LC_{50} が 0.5 mg/L (4hr)を越え 1.0 mg/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≧3 または虹彩炎＞1.5 で陽性応答が見られる場合。

なお、急性毒性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～5、動物はラットを優先するが、経皮についてはウサギも同等）とは下表の関係となっている：

暴露経路	急性毒性値（LD_{50}, LC_{50}）				
	区分1	区分2	区分3	区分4	区分5
経口 (mg/kg)	5	50	300	2000	5000
経皮 (mg/kg)	50	200	1000	2000	
吸入(4h)：気体 (ppm)	100	500	2500	20000	
吸入(4h)：蒸気 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	
吸入(4h)：粉塵･ミスト (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5	
	毒物		劇物		

また、刺激性における上記毒劇物の基準と GHS 分類基準（区分 1～2/3）とは下表の関係にあり、GHS 区分 1 と劇物の基準は同じである：

皮膚	区分 1	区分 2	区分 3
	腐食性（不可逆的損傷）	刺激性（可逆的損傷）	軽度刺激性（可逆的損傷）
眼	区分 1	区分 2A	区分 2B
	重篤な損傷（不可逆的）	刺激性（可逆的損傷、21 日間で回復）	軽度刺激性（可逆的損傷、7 日間で回復）
	劇物		

メフェドロンについては動物による知見は認められず、ヒト知見のみが認められた。すなわち、これまでに数 10 例のメフェドロンの関与が疑われる死亡例が報告されているが、メフェドロンが直接の原因物質であると確認されたのは 2 件のみであり、その摂取量は不明である。また、病院処置が必要なメフェドロンの急性毒性用量は 0.3-7.0 g と報告されており、4.0g を摂取（0.2 g を服用、3.8 g を筋注）した男性は死亡に至っていない。メフェドロン使用者の報告によると、1 回あたりの摂取量は経口で 15-250 mg、経鼻で 5～125 mg であり、反復使用者は使用時に計 0.5～2.0 g を摂取する。これらの限定した知見に基づけば、ヒト（体重 50～70 kg として）致死用量は、4 g あるいは 7 g の場合それぞれ>57～80 mg/kg あるいは>100～140 mg/kg となり、動物データに基づく毒物指定考慮用量の経口 LD_{50} 値 50 mg/kg を上回る。また、反復使用者による 2.0 g の摂取では>29～40 mg/kg となり、もし致死量が 40 mg/kg に近接したものであれば、死亡事例はもっと多いものと推察される。したがって、メフェドロンによるヒト死亡事例等の摂取量から推定される致死用量をもとに毒劇物指定することは困難と考えられる。しかしながら、その社会的影響や公衆衛生に対する懸念を考慮した場合には、政策判断として毒物指定が可能かもしれない。

5. 結論

- メフェドロンの動物における急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに刺激性に関する情報は認められなかった。
- メフェドロンの関与が疑われるヒト死亡事例は多数あるが、確定されたものは 2 件のみであり、そのときの摂取量は不明である。
- 非致死の毒性用量はヒトで 0.3～7.0 g と報告されており、唯一摂取量 4.0 g（0.2 g を服用、3.8 g を筋注）が判明している事例では死亡に至らなかった。これらは、動物データに基づく毒物指定考慮用量の経口 LD_{50} 値 50 mg/kg を上回る。
- 以上より、メフェドロンによるヒト死亡事例等の摂取量から推定される致死用量をもとに毒劇物指定することは困難と判断される。
- そのため、「2-(メチルアミノ)-1-(4-メチルフエニル)プロパン-1-オン（メフェドロン）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)」は作成しなかった。

6. 文献

すべての文献を、本報告書に添付した。

1. Wood DM, Greene SL, Dargan PI, Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone, Emerg Med J, 28, 280-282, 2011.
2. Maskell PD, De Paoli G, Seneviratne C, Pounder DK, Mephedrone

(4-methylmethcathinone)-related deaths, J Anal Toxicol, 35, 188-191, 2011.
3. Lusthof KJ, Oosting R, Maes A et al, A case of extreme agitation and death after the use of mephedrone in the Netherlamds, Forensic Sci Int, 206, e93-e95, 2011.
4. Regan L, Mitchelson M, Macdonald C, Mephedrone toxicity in a Scottish emergency department, Emerg Med J, 2010, doi: 10.1136/emj.2010.103093
5. James D, Adams RD, Spears R et al, Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information Service, Emerg Med J, 2010, doi:10.1136/emj.2010.096636
6. Wood DM, Davies S, Greene SL et al, Case series of individuals with analytically confirmed acute mephedrone toxicity, Clin Toxicol, 48, 924-927, 2010.
7. Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M et al,Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) with associated sympsthomimetic toxicity, J Med Toxicol, 6, 327-330, 2010.
8. Torrance H, Cooper G, The detection of mephedrone (4-methylmethcathinone) in 4 fatalities in Scotland, Forensic Sci Int, 202, e62-e63, 2010.
9. Schifano F, Albanse A, Fergus S et al, Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues, Psychopharmacology, 214, 593-602, 2011.
10. Kelly JP, Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology, Drug Test Analysis, 3, 439-453, 2011.
11. Dargan PI, Sedefov R, Gallegos A, Wood DM, The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinone mepedrone (4-methylmethcathinone), Drug Test Analysis, 3, 454-463, 2011.

7. 別添（略）

- 資料 1～9
- 文献 1～11