平成 25 年度報告
毒物劇物指定のための有害性情報の収集・評価

物質名：(1H-インドール-3-イル) (ナフタレン-1-イル)メタノン

CAS No.：109555-87-5

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 26 年 3 月

要　約

（1H-インドール-3-イル）（ナフタレン-1-イル）メタノン（(1H-indole-3-yl)(naphthalene-1-yl)methanone, 1'-naphthoyl indole, 1'-NI）ならびに指定薬物とされた数種の 1'-NP 類の急性毒性値ならびに刺激性に関する情報は認められず、毒物劇物指定の判断は困難であった。

1.　目的

1'-NI は、薬事法において、平成 25 年 2 月 20 日付け公布の包括指定により指定薬物に指定された対象物質群（第 1 条第 107 号）の基本骨格物質である（資料 1）。本物質は、合成カンナビノイド系物質で麻薬に指定された JWH-018 の基本骨格でもある。

本報告書の目的は、指定薬物として包括指定を受けた 1'-NI 類（資料 1）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）あるいはヒトにおける致死知見、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情報源を含む約 30 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

- 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; 14th ed, 2010) : 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, 94th, 2013) : 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
- 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/Gefahrstoffdatenbanken/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp]

2.2. 急性毒性及び刺激性に関する情報収集

- 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、急性毒性情報を収載 [http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp]。
- 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。RightAnswer.com, Inc 社などから有料で提供 [http://www.rightanswerknowledge.com/loginRA.asp]
- 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 社などから有料で提供 [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://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=dat]
- Patty's Toxicology (Patty, 5th edition, 2001, 6th edition, 2012) : 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, 12th edition, 2012) : 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://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=ora]

- 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 あるいは、 http://webnet.oecd.org/hpv/UI/Search.aspx]
- 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/toxprofiles/index.asp]
- ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances (ACGIH , 7th edition, 2010 版)：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 Collection for Occupational Health and Safety (MAK)：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 [http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics]

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/]
- Yahoo：Yahoo 社によるネット情報検索サイト [http://www.yahoo.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、17th ed, 2011; 18th ed, 2013)：国連による危険物輸送に関する分類 [http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev17/17files_e.htm, および http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev18/1files_e.html]
- ESIS (European chemical Substances Information System)：ECB の化学物質情報提供システム（EU-Annex VI/EU GHS 分類） [http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=cla]

3. 結果

上記調査方法にあげた情報源の中では、PubMed や Google 等の文献/情報検索サイトを除き、1'-NI 類に関する情報は認められなかった。

PubMed では、[cannabinoid, acute toxicity]による検索で約 150 件の文献が認められ、上位 100 件について表題および要旨から内容を確認し、本目的に合致すると判断された文献 5 件を抽出した（第 7 章参照）。なお、PubMed による[cannabinoid, irritation]による検索では、約 10 件の文献が認められたが、適切なものは認められなかった。

Google では、[cannabinoid, toxicity]による検索で約 41000 件の、[EMCDDA, cannabinoid, acute toxicity]による検索で約 43000 件の情報が認められ、それぞれ上位約 100 件について内容を確認し、本目的に合致すると判断された資料 5 件を抽出した。別途、厚生労働省から提供された資料 1 件と合わせ、以下の 6 件の資料を用いた：

資料 1：指定薬物一覧（包括指定）
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/dl/meisho.pdf]

資料 2：1'-Naphthoyl Indole (Cayman Chemical Company)
[https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/11687]

資料 3：Forensic chemistry catalog (Cayman Chemical Company)
[https://static.caymanchem.com/catalog/800058.pdf]

資料 4：UNDOC (United Natio0ns Office on Drugs and Crime), Synthetic cannabinoids in herbal products
[https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf]

資料 5：EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), PERSPECTIVES ON DRUGS, Synthetic cannabinoids in Europe.
[http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_212361_EN_EMCDDA_POD_2013_Synthetic%20cannabinoids.pdf]

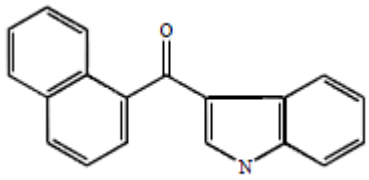
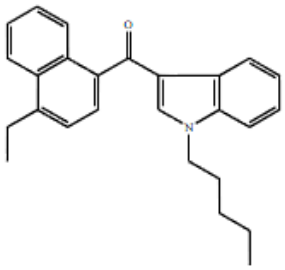
資料 6：CDC (Center for Disease Control Prevention), Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), 62 (6), 93-98, 2013.
[http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6206.pdf]

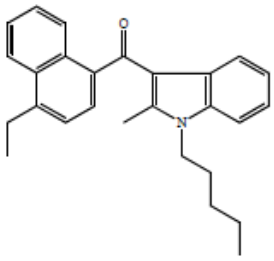
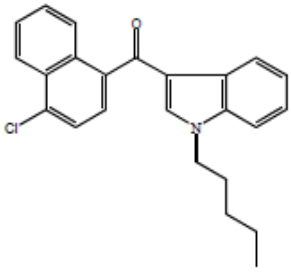
なお、本報告書には各資料および文献を添付した。

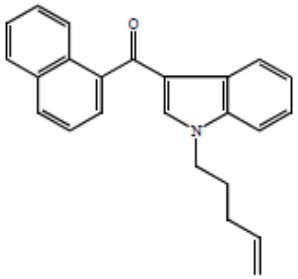
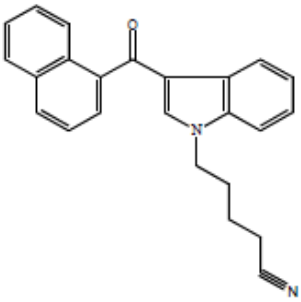
3.1. 物理化学的特性

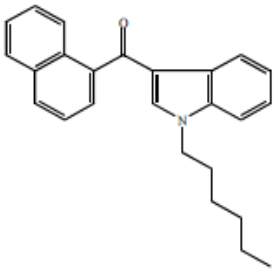
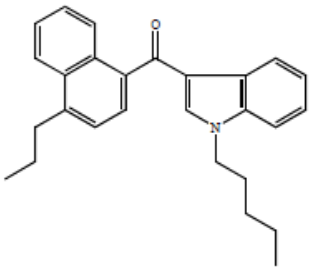
3.1.1. 物質名等

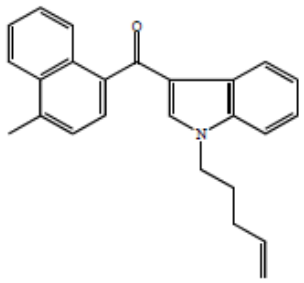
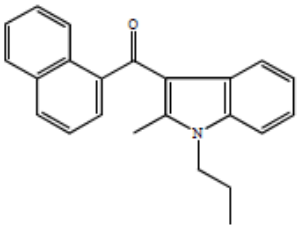
指定薬物に該当する一部の 1'-NI 類の番号、構造式、物質名、CAS 番号、分子式、分子量ならびに外観を以下に示す。いずれの物質も RTECS、UN TDG、ICSC ならびに EC (Annex VI Index)には登録されておらず、物性データも認められなかった。

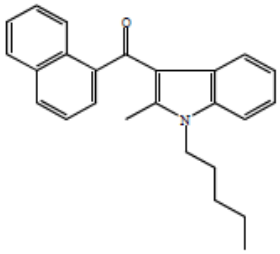
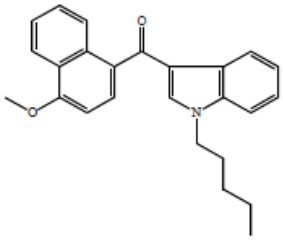
番号	1'-NI	JWH-210
構造式		
物質名	和名：(1H-インドール-3-イル) (ナフタレン-1-イル)メタノン 英名：1'-naphthoyl indole, (1H-indole-3-yl)(naphthalene-1-yl) methanone,	和名：(4-エチルナフタレン-1-イル)(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)メタノン 英名：(4-Ethylnaphthalen-1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone
CAS 番号	109555-87-5	824959-81-1
分子式	$C_{19}H_{13}NO$	$C_{26}H_{27}NO$
分子量	271.3	369.5
外観	結晶性固体	結晶性固体

番号	JWH-213	JWH-398
構造式		
物質名	和名：(4-エチルナフタレン-1-イル)(2-メチル-1H-インドール-3-イル)メタノン 英名：(4-Ethylnaphthalen-1-yl)(2-methyl-1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone	和名：(4-クロロナフタレン-1-イル)(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)メタノン 英名：(4-Chloronaphthalen-1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone
CAS 番号	824959-83-3	―
分子式	$C_{27}H_{29}NO$	$C_{24}H_{22}ClNO$
分子量	383.5	375.9
外観	(メタノール溶液による提供)	(メタノール溶液による提供)

番号	JW-022	AM2232
構造式		
物質名	和名：ナフタレン-1-イル[1-(ペント-4-エン-1-イル)-1H-インドール-3-イル]メタノン 英名： Naphthalen-1-yl[1-(pent-4-en-1-yl)-1H-indole-3-yl]methanone	和名：5-[3-(1-ナフトイル)-1H-インドール-1-イル]ペンタンニトリル 英名： 5-[3-(1-Naphthoyl)-1H-indol-1-yl]pentanenitrile
CAS 番号	209414-16-4	335161-19-8
分子式	$C_{24}H_{21}NO$	$C_{24}H_{20}N_2O$
分子量	339.4	352.4
外観	(メタノール溶液による提供)	(アセトニトリル溶液による提供)

番号	JWH-019	JWH-182
構造式		
物質名	和名：(1-ヘキシル-1H-インドール-3-イル)(ナフタレン-1-イル)メタノン 英名： (1-Hexyl-1H-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone	和名：(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)(4-プロピルナフタレン-1-イル)メタノン 英名： (1-Pentyl-1H-indol-3-yl)(4-propylnaphthalen-1-yl)methanone
CAS 番号	209414-08-4	824960-02-3
分子式	$C_{25}H_{25}NO$	$C_{27}H_{29}NO$
分子量	355.5	383.5
外観	結晶性固体	結晶性固体

番号	JWH-122 N-(4-pentenyl)誘導体	JWH-015
構造式		
物質名	和名：(4-メチルナフタレン-1-イル)[1-(ペント-4-エン-1-イル)-1H-インドール-3-イル]メタノン 英名： (4-Methylnaphthalen-1-yl)[1-(pent-4-en-1-yl)-1H-indol-3-yl]methanone	和名：(2-メチル-1-プロピル-1H-インドール-3-イル)(ナフタレン-1-イル)メタノン 英名： (2-Methyl-1-propyl-1H-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone
CAS 番号	－	155471-08-2
分子式	$C_{25}H_{23}NO$	$C_{23}H_{21}NO$
分子量	353.5	327.4
外観	結晶性固体	結晶性固体

番号	JWH-007	JWH-081
構造式		
物質名	和名：(2-メチル-1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)(ナフタレン-1-イル)メタノン 英名： (2-Methyl-1-pentyl-1H-indol-3-yl)(naphthalen-1-yl)methanone	和名：1-(4-メトキシナフタレン-1-イル)(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)メタノン 英名： 1-(4-Methoxynaphthalen-1-yl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone
CAS 番号	155471-10-6	210179-46-7
分子式	$C_{25}H_{25}NO$	$C_{25}H_{25}NO_2$
分子量	355.5	371.5
外観	(メタノール溶液による提供)	結晶性固体

3.1.2. 用途

1'-NI 類等の合成カンナビノイドは、レクリエーションドラッグとして違法に用いられる。また、カンナビノイド受容体への作用を検討するための研究用試薬として使用される。

3.2. 急性毒性に関する情報

1'-NI 類の急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）に関する情報は認められなかったが、資料には以下の記載が認められた：Cannabis（カンナビス、大麻、マリファナ）自体は比較的低い急性毒性であるが、少なくともいくつかのカンナビノイド類は、過剰量を摂取した場合に重篤なあるいは命に係わる中毒を生ずる可能性がある（資料 4)。合成カンナビノイド類の使用に関連した多数の非致死性中毒やわずかだが死亡例も報告されており、いくつかの化合物は極めて強力なので潜在的な毒性作用は強いと考えられる（資料 5)。強力な合成カンナビノイド AM2201 はヒトの致死に関連がある（資料 6)。

また、文献には以下の記載が認められた：大麻の主な有効成分で、カンナビノイドの 1 種であるテトラヒドロカンナビノール(delta-9-tetrahydrocannabinol, THC)の急性毒性は低く、ラット経口 LD_{50} 値は性や系統にもよるが 800～1900 mg/kg であり、イヌで最大 3 g/kg までの、サルで最大 9 g/kg までの経口用量で死亡例は認められなかった（文献 1)。米国では、「K2」と呼ばれる商品で 2 名の死亡が報告されている（文献 2)。ドイツの中毒情報センターのデータベースでは、合成カンナビノイド類の摂取による急性中毒患者 29 例について死亡例は認められていない（文献 3)。17 歳男性の死亡例が報告されているが、ハーブと商品「Smoke XXX」の所持が確認されたものの（文献 4)、摂取物質やその量は不明である。合成カンナビノイド類に関連した死亡が 3 件（1 件は自殺企図）報告されているが（文献 5)、詳細不明に加え単一あるいは複数の 1'-NI 類の摂取による知見ではなく、致死量は推定できない。

3.3. 刺激性に関する情報

1'-NI 類の皮膚あるいは眼に対する刺激性に関する情報は認められなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

国連危険物輸送分類および EU GHS 分類には収載されていない。

4. 代謝および毒性機序

1'-NP 類の代謝および急性毒性機序に関する包括的で適切な情報は認められなかった。

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		

1'-NI ならびに 1'-NP 類の急性毒性値ならびに刺激性に関する情報や適切なヒト知見は認められず、毒劇物指定の判断は困難と考えられる。

6. 結論

- 1'-NI ならびに 1'-NP 類の急性毒性値ならびに刺激性に関する情報は認められなかった。
- ヒトにおける致死用量に関する知見も認められなかった。
- 以上より、得られた知見をもとに 1'-NI ならびに 1'-NP 類を毒物劇物に指定することは困難と考えられる。

7. 文献

1. Beaulieu, P. Toxic effects of cannabis and cannabinoids: Animal data, Pain Res Manage, 10, Suppl A, 23A-26A, 2005.
2. Lapoint, J. James, LP., Moran, CL., Nelson, LS., Hoffman, RS., Moran, JH. Severe

toxicity following synthetic cannabinoid ingestion, Clin Toxicol (Phila), 49, 760-764, 2011.
3. Hermanns-Clausen, M., Kneisel, S., Szabo, B., Auwarter, V., Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings, Addiction, 108, 534-544, 2012.
4. Kronstrand, R., Roman, M., Anderson, M., Eklund, A., Toxicological findings of systemic cannabinoids in recreational uses, J. Analyt. Toxicol., 37, 534-541, 2013.
5. Gurney, SRM., Scott KS., Kacinko, SL., Presley, BC., Logan, BK., Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs, Forensic Science Review, 26, 53-78, 2014.

8. 別添（略）

- 資料 1～6
- 文献 1～5

以上