

| | | | | |
|-----------------------------|----------------------------------|---|---------------------------------------|-------|
| 物質名 | モルホリン | | | DB-55 |
| 別名 | テトラヒドロ-1,4-オキサジン 酸化ジエチレンイミド | 構造式 | | |
| CAS番号 | 110-91-8 |  | | |
| PRTR番号 | — | | | |
| 化審法番号 | 5-859 | | | |
| 分子式 | C ₄ H ₉ NO | | | |
| 沸点 | 128.9°C ¹⁾ | 融点 | -4.9°C ¹⁾ | |
| 蒸気圧 | 6.6 mmHg (20°C) ²⁾ | 換算係数 | 1 ppm = 3.56 mg/m ³ (25°C) | |
| 分配係数 (log P _{ow}) | -0.86 ³⁾ | 水溶性 | 自由混和 ¹⁾ | |

急性毒性

| 動物種 | 経路 | 致死量、中毒量等 | |
|-----|----|------------------|--|
| ラット | 経口 | LD ₅₀ | 1,450 mg/kg ⁴⁾ |
| ラット | 吸入 | LC ₅₀ | 8,000 ppm (28,500 mg/m ³) (8h) ⁴⁾ |
| マウス | 経口 | LD ₅₀ | 525 mg/kg ⁴⁾ |
| マウス | 吸入 | LC ₅₀ | 1,320 mg/m ³ (2h) ⁴⁾ |

中・長期毒性

- ラットに0、160、320、800 mg/kg/dayを30日間強制経口投与した結果、160 mg/kg/day以上の群で用量に依存した肝臓、腎臓、胃粘膜の壊死を認め、各群の死亡率は40、40、95%であった。この他、800 mg/kg/day群で体重減少、嗜眠を認めた⁵⁾。この結果から、LOAELは160 mg/kg/dayであった。
- マウスに本物質のオレイン酸塩を0、0.15、0.3、0.6、1.25、2.5%の濃度（本物質換算で0、70、140、200、400、700 mg/kg/day）を91日間飲水投与した結果、0.6%群の雄で尿比重、雌で血中尿素窒素の有意な増加、1.25%以上の群で尿比重、血中尿素窒素、腎臓相対重量の有意な増加、2.5%群で体重増加の抑制、近位尿細管の混濁腫脹を認めた⁶⁾。この結果から、NOELは0.3%（140 mg/kg/day）であった。
- マウスに本物質のオレイン酸塩を0、0.25、1%の濃度（本物質換算で雄0、50~140、280~500 mg/kg/day、雌0、70~170、210~570 mg/kg/day）で672日間飲水投与した結果、0.25%群の雄で有意な変化はみられなかったが、雌で体重増加の抑制、1%群の雌雄で体重増加の抑制、雄で血中尿素窒素の増加、前胃扁平上皮の過形成を認めた⁷⁾。この結果から、LOAELは70 mg/kg/dayであった。
- ラットに0、90、360、900 mg/m³を13週間（6時間/日、5日/週）吸入させた結果、360 mg/m³群の雌の鼻腔で限局性壊死及び壊死性細胞破片を認め、900 mg/m³群で鼻の傷害は広範囲に高い発生率で進行し、慢性肺炎の進行もみられた⁸⁾。この結果から、NOAELは90 mg/m³（暴露状況で補正：16 mg/m³）であった。
- ラットに0、36、180、540 mg/m³を104週間（6時間/日、5日/週）吸入させた結果、主に540 mg/m³群で眼及び鼻の刺激、流涙、尿による被毛の汚れがみられ、角膜炎、鼻甲介の炎症及び扁平上皮過形成、鼻甲介骨の壊死の発生率増加を認めた⁹⁾。この結果から、NOAELは180 mg/m³（暴露状況で補正：32 mg/m³）であった。

生殖・発生毒性

- ・生殖・発生毒性を評価した報告は得られなかったが、急性毒性試験や中・長期毒性試験で生殖器への影響はみられていない。

ヒトへの影響

- ・本物質は眼、皮膚、気道に対して腐食性を示す。経口摂取すると、腐食性を示す。吸入すると、肺水腫を起こすことがある¹⁰⁾。
- ・自ら 43,000 mg/m³ を暴露すると、1.5 分後には眼、鼻、口が刺激されて咳が出て、純粋な本物質のピペット操作では激しい咽頭痛を起こし、粘膜が赤くなったが、これらの症状は暴露を止めるとなくなった。また、純粋な本物質を指先に塗ると上爪皮及び爪下皮のひび割れ、激しい刺すような痛みを引き起こしたが、40 倍に希釈した溶液では軽度の刺激であった⁵⁾。
- ・20 分間の暴露では、0.036 mg/m³ でボランティアの半数が、0.5 mg/m³ では全員が臭いを感知し、不快な生臭さがあったと報告されている¹¹⁾。
- ・低濃度の本物質に暴露された労働者で、視野がぼやけ、光源の周りに虹輪が数時間見えるといった障害がみられ、作業終了後も 4~6 時間継続したが、診断の結果、少数の労働者で軽度の結膜感染症がみられただけで、角膜の水腫や変性は認めなかった¹²⁾。なお、本物質及びその他の物質の職場濃度についての報告はなかった。
- ・本物質を 1% 程度含む化粧品のマスカラについて行われたパッチテストでは、これらは刺激物質でも感作物質でもないことが示された¹³⁾。

発がん性

IARC の発がん性評価：3¹⁴⁾

実験動物及びヒトでの発がん性に関して十分な証拠ないため、IARC 評価では 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) に分類されている。

許容濃度

| | |
|----------------------|--|
| ACGIH ¹⁵⁾ | TLV-TWA 20 ppm (71 mg/m ³) |
| 日本産業衛生学会 | — |

暫定無毒性量等の設定

経口暴露については、マウスの中・長期毒性試験から得られた LOAEL 70 mg/kg/day (体重増加の抑制) を採用し、LOAEL であるために 10 で除した 7 mg/kg/day を暫定無毒性量等に設定する。

吸入暴露については、ラットの中・長期試験から得られた NOAEL 90 mg/m³ (鼻腔の限局性壊死など) を採用し、暴露状況で補正して 16 mg/m³ とし、試験期間が短いことから 10 で除した 1.6 mg/m³ を暫定無毒性量等に設定する。

引用文献

- 1) The Merck Index. 13th Ed. (2001): Merck and Co. Inc.
- 2) Hawley's Condensed Chemical Dictionary. 13th Ed. (1997): John Wiley and Sons, Inc.
- 3) Hansch, C., A. Leo and D. Hoekman (1995): Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. American Chemical Society.
- 4) US National Insutitute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances

(RTECS) Database.

- 5) Shea, T.E. (1939): The acute and subacute toxicity of morpholine. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 21: 236–245.
- 6) Shibata, M., Y. Kurata, S. Tamano, T. Ogiso, S. Fukushima and N. Ito (1987): 13-week subchronic toxicity study with morpholine oleic acid salt administered to B6C3F₁ mice. *J. Toxicol. Environ. Health.* 22: 187-194.
- 7) Shibata, M., Y. Kurata, T. Ogiso, S. Tamano, S. Fukushima and N. Ito (1987): Combined chronic toxicity and carcinogenicity studies of morpholine oleic acid salt in B6C3F₁ mice. *Food Chem. Toxicol.* 25: 569-574.
- 8) Conaway, C.C., W.B. Coate and R.W. Voelker (1984): Subchronic inhalation toxicity of morpholine in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 4: 465-472.
- 9) Harbison, R.D., D.J. Marino, C.C. Conaway, L.F. Rubin and J. Gandy (1989): Chronic morpholine exposure of rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12: 491-507.
- 10) IPCS (2000): International Chemical Safety Cards. 0302. Morpholine.
- 11) Hellman, T.M. and F.H. Small (1974): Characterization of the odor properties of 101 petrochemicals using sensory methods. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 24: 979-982.
- 12) Jones, W.T. and M.D. Kipling (1972): Glauropsia--blue-grey vision. *Br. J. Ind. Med.* 29: 460-461.
- 13) Cosmetic Ingredient Review (1989): Final report on the safety assessment of morpholine. *J. Am. Colloq. Toxicol.* 8: 707-748.
- 14) IARC (1999): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 71.
- 15) ACGIH (2001): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices.