平成 26 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：モルホリン

CAS No.：110-91-8

国立医薬品食品衛生研究所
安全情報部

平成 27 年 3 月

要　約

モルホリンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）はラット経口で 1050 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮で 500 mg/kg（GHS 区分 3）、ラット吸入（蒸気）で推定 20 mg/L/4H（GHS 区分 4）であった。モルホリンの急性毒性値は、経口および吸入経路では毒劇物に相当しないが、経皮経路において劇物に相当する。また、モルホリンは皮膚および眼の腐食性物質であり、GHS 区分 1（劇物相当）に該当する。以上より、モルホリンは劇物に指定するのが妥当と考えられた。本判断は、既存規制分類（国連危険物輸送および EU GHS）とも合致している。

1.　目的

本報告書の目的は、モルホリンについて、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）を提供することにある。

2.　調査方法

情報・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評価した。

情報・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、情報あるいは成書を対象に行った。情報の検索には、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 20 の情報源を調査した。

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］
- 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

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]。
- 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]
- 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]

2.3. 国際的評価文書に関する情報収集

国際機関あるいは各国政府機関等で評価された物質か否かを以下について確認し、評価物質の場合には利用した。

- 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
- 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]
- Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) : IPCS による化学物質等の簡易的総合評価文書 [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[ECHA (European Chemical Agency、欧州化学物質庁), Information from the Existing Substances Regulation (ESR), http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation]
- 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]
- 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]

- REACH Document (REACH)：各企業により作成された REACH（欧州の化学物質規制制度）用登録提出文書 [http://echa.europa.eu/information-on-chemicals あるいは http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances]

2.4. 毒性に関する追加の情報収集

上記情報源において適切な情報が認められない場合には、以下も利用した：

- 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]
- 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

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：Google 社によるネット情報検索サイト [http://www.google.co.jp/]

2.5. 規制分類等に関する情報収集

- Recommendation on the Transport of Dangerous Goods, Model Regulations (TDG、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/rev18/1files_e.html]
- EU C&L Inventory database (EUCL)：ECHA の化学物質分類・表示情報（Index 番号、EC 番号、CAS 番号、GHS 分類）提供システム [http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database]

3. 結果

認められた各資料を本報告書に添付した。なお、上記調査方法にあげた情報源の中で、モルホリンの国際的評価文書として ACGIH、SIDS（ただし、SIDS Initial Assessment Profile, SIAP として）および EHC が認められた。また Patty および REACH も認められ

た。

情報源	収載	情報源	収載
・ ICSC (資料 1)	: あり	・ EURAR	: なし
・ CRC (資料 2)	: あり	・ SIDS (資料 9)	: あり
・ Merck(資料 3)	: あり	・ MAK	: なし
・ ChemID (資料 4)	: あり	・ REACH (資料 10)	: あり
・ RTECS (資料 5)	: あり	・ TDG (資料 11)	: あり
・ HSDB (資料 6)	: あり	・ EUCL (資料 12)	: あり
・ GESTIS (資料 7)	: あり	・ EHC（資料 13）	: あり
・ ACGIH (資料 8)	: あり	・ Patty（資料 14）	: あり
・ ATSDR	: なし	・	
・ CICAD	: なし	・	

3.1. 物理化学的特性

3.1.1. 物質名

和名：モルホリン、テトラヒドロ-1,4-オキサジン、
ジエチレンオキシミド

英名： Morpholine; Tetrahydro-1,4-oxazine; Diethylene oximide

3.1.2. 物質登録番号

CAS：110-91-8

UN TDG：2054

EC (Index)：203-815-1 (613-028-00-9)

3.1.3. 物性

分子式：C_4H_9NO

分子量：87.1

構造式：図 1

外観：特徴的臭気のある無色の吸湿性液体

密度：1.0 g/cm^3 (20℃)

沸点：129℃

融点：－5℃

引火点：31℃ (c.c.)

蒸気圧：1.06 kPa (20℃) [他のデータ：0.88 kPa (20℃)]

相対蒸気密度（空気＝1）：3.0

水への溶解性：混和（1000 g/L）

オクタノール/水 分配係数（Log P）：－0.86

その他への溶解性：エタノール、エーテル、アセトン、ベンゼンに可溶

安定性・反応性：本物質は中等度の強さの塩基；強酸化剤と反応；プラスチック、ゴムを侵す

換算係数： 1 ppm = 3.56 mg/m^3, 1 mg/m^3 = 0.28 ppm (1 気圧 25℃)

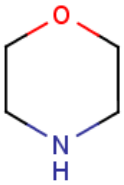

図 1

3.1.4. 用途

ゴム、染料、レジン、ワックスなどの溶剤やポリッシュ（車両、床、皮革）、化粧クリーム、シャンプー、塗料などの乳化剤として用いられる。工作機械の潤滑油や冷却剤として、また、蒸気ボイラーの防錆剤として用いられる。ポリエーテルウレタンフォームの触媒や塩素化溶剤の安定剤としても使われる。

3.2. 急性毒性に関する情報

ChemID（資料 4）、RTECS（資料 5）、HSDB（資料 6）、GESTIS（資料 7）、ACGIH（資料 8）、SIDS（資料 9）、MAK（資料 10）及び REACH（資料 11）に記載された急性毒性情報を以下に示す。

3.2.1. ChemID（資料 4）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1450 mg/kg	1
マウス	経口	525 mg/kg	2
ウサギ	経皮	0.5 mL/kg (= 500 mg/kg) #1	3
ラット	吸入	8000 ppm/8H (= 40.3 mg/L/4H) #2	4
マウス	吸入	1.32 mg/L/2H (= 0.93 mg/L/4H) #3	5

#1：比重（1.0 g/cm^3）より

#2：モルホリンの蒸気圧が 1.06 kPa (20℃)であることから、飽和蒸気濃度は 10^6 x 1.06 kPa / 101 kPa = 10500 ppm (= 37.4 mg/L)と計算される。したがって、本物質の曝露は飽和蒸気によるものと推察された。8000 ppm/8H (= 28.5 mg/L/8H)の 4 時間曝露値は、28.5 x √8 / √4 = 40.3 mg/L (蒸気)と換算される。

#3：1.32 mg/L/2H の 4 時間曝露値は、1.32 x √2 / √4 = 0.93 mg/L と換算される。

3.2.2. RTECS（資料 5）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1738 mg/kg	5
マウス	経口	525 mg/kg	2
マウス	経口	1200 mg/kg	6
ウサギ	経皮	0.5 mL/kg (= 500 mg/kg) #1	3
ラット	吸入	8000 ppm/8H (= 40.3 mg/L/4H) #1	4
マウス	吸入	1.32 mg/L/2H (= 0.93 mg/L/4H) #1	5

#1：3.2.1.項参照。

3.2.3. HSDB（資料 6）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1450 mg/kg	7
ラット	経口	1610-1630 mg/kg	7
ラット	経口	1420-1440 mg/kg	7
ラット	経口	ca. 1913 mg/kg	7
ラット	経口	1050 mg/kg	7
ラット	経口	1600 mg/kg	7
マウス	経口	525 mg/kg	8
ウサギ	経皮	500 mg/kg	8
ウサギ	経皮	1210 mg/kg	7
ウサギ	経皮	4000 mg/kg	4
ラット	吸入	65.2 mg/L/8H (= 130.4 mg/L/4H) #1	7
ラット	吸入	28.9 mg/L/8H (= 40.9 mg/L/4H) #2	7
ラット	吸入	43.4 mg/L/8H (= 86.8 mg/L/4H) #3	7
ラット	吸入	260 mg/L/4H	7
ラット	吸入	24 mg/L/4H	7
ラット	吸入	31 mg/L/8H (= 43.8 mg/L/4H) #4	7
ラット	吸入	18.1 mg/L/6H (= 22.2 mg/L/4H) #5	7
ラット	吸入	8000 ppm/8H (= 57 mg/L/4H) #6	8
マウス	吸入	1.32 mg/L/2H (= 0.93 mg/L/4H) #6	8

#1：飽和蒸気濃度は 10500 ppm (= 37.4 mg/L)と計算されることから、本物質の曝露はミストによるものと推察された。4 時間曝露値は、65.2 x 8 / 4 = 130.4 mg/L (ミスト)と換算される。

#2：本物質の飽和蒸気濃度から、曝露は飽和蒸気によるものと推察された。4 時間曝露値は、28.9 x √8 / √4 = 40.9 mg/L (蒸気)と換算される。

#3：本物質の飽和蒸気濃度から、曝露はミストによるものと推察された。4 時間曝露値は、43.4 x 8 /

4 = 86.8 mg/L (ミスト)と換算される。

#4：本物質の飽和蒸気濃度から、曝露は飽和蒸気によるものと推察された。4 時間曝露値は、31 x √8 / √4 = 43.8 mg/L (ミスト)と換算される。

#5：本物質の飽和蒸気濃度から、曝露は蒸気によるものと推察された。4 時間曝露値は、18.1 x √6 / √4 = 22.2 mg/L (蒸気)と換算される。

#6：3.2.1.項参照。

3.2.4. GESTIS（資料 7）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1450 mg/kg	―
ウサギ	経皮	497 mg/kg	3

3.2.5. ACGIH（資料 8）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1050 mg/kg	3
ウサギ	経皮	0.5 mL/kg (= 500 mg/kg) #1	3
ラット	吸入	8000 ppm/8H (= 40.3 mg/L/4H)	3

#1：3.2.1.項参照。

3.2.6. SIDS（資料 9）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1050 – 1900 mg/kg #1	―
ウサギ	経皮	500 mg/kg #2	―
ラット	吸入	LC_0：24 mg/L/4H #3	―
ラット	吸入	LC_{100}：21.14 mg/L/5.5H (= 24.8 mg/L/4H) #4	―
ラット	吸入	LC_{100}：4.6 – 5.4 mg/L/6H (= 5.6 – 6.6 mg/L/4H) #5	―
ラット	吸入	LC_{33}：28.8 mg/L/3H (= 24.9 mg/L/4H) #6	5

#1：試験はすべて OECD TG401 と類似の方法で実施。

#2：24 時間閉塞曝露（OECD TG402 と類似の方法）。

#3：OECD TG403 と類似の方法。死亡例は認められなかった。

#4：目標蒸気濃度。4 時間値は、21.14 x √5.5 / √4 = 24.8 mg/L/4H と換算される。

#5：実測濃度。4 時間値は、4.6-5.4 x √6 / √4 = 5.6-6.6 mg/L/4H と換算される。

#6：目標濃度。OECD TG403 と類似の方法で実施。4 時間値は、28.8 x √3 / √4 = 24.9 mg/L/4H と換算される。

3.2.7. REACH（資料 10）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	ca. 1900 mg/kg #1	17
ラット	経口	1680 mg/kg #2	18
ラット	経口	1600 mg/kg #3	9
ラット	経口	1050 mg/kg #4	3
ウサギ	経皮	500 mg/kg #5	3
ラット	吸入	LC_0: 35.1 mg/L/1H; LC_{33}: 28.8 mg/L/3H; LC_{100}: 21.14 mg/L/5.5H (⇒ 推定 LC_{50}: 20 mg/L/4H) #6	17
ラット	吸入	LC_{90}: 18.1 mg/L/6H (⇒ 22.2 mg/L/4H) #7	19
ラット	吸入	LC_0: 24 mg/L/4H (⇒ LC_{50}: >24 mg/L/4H) #8	20

#1: 1 群雌雄各 5 例 (2500 mg/kg 群のみ 10 例) を用い、水を媒体として被験物質を 1600, 2000, 2500 および 3200 mg/kg の用量で投与し、14 日間観察した。試験は OECD TG401 と類似の方法で実施した。死亡例はそれぞれ 2/10, 6/10, 14/20 および 10/10 例であった。

#2: 1 群雄 4 例を用い、250, 500, 1000, 2000 および 4000 mg/kg を投与し 3 日間観察した。試験は OECD TG401 と類似の方法で実施した。死亡例はそれぞれ 0/4, 0/4, 0/4, 3/4 および 4/4 例であった。

#3: 計 57 例のラットを用い、無希釈あるいは水で 5 倍希釈した本物質を 0.1 – 10 g/kg の用量で投与し、最小致死量（すなわち、ここでは投与後 1 週間以内の 50%致死量）を求めた。死亡例はすべて投与後 2～3 日以内に見られた。

#4: 1 群雌 5 例を用い、本物質の希釈液をラットあたり 1 – 10 mL 投与し、14 日間観察した。

#5: 1 群雄 4 例を用い、20 mL/kg までの用量を 24 時間閉塞適用し、14 日間観察した。

#6: 1 群雌雄各 3 例（ただし、1 時間曝露群については雌雄各 6 例）を用い、無希釈のモルホリンを 35.1 mg/L で 1 時間、28.8 mg/L（高度飽和蒸気）で 3 時間、21.14 mg/L（飽和蒸気）で 5.5 時間曝露し、7 日間観察した。死亡例は、1、3 および 5.5 時間曝露で、それぞれ 0/12、2/6 および 6/6 例であった。それぞれの 4 時間曝露値は、8.8 mg/L/4H (35.1 x 1 / 4, LC_0)、21.6 mg/L/4H (28.8 x 3 / 4, LC_{33})および 29.1 mg/L/4H (21.14 x 5.5 / 4, LC_{100})と換算される。本知見は、LC_{50} 値が 20 mg/L/4H 程度であることを示唆している。なお、本試験では飽和濃度以上による曝露のため、ミストによる換算式を用いた。

#7: 雌雄各 5 例を用い、5000 ppm (18.1 mg/L)のモルホリン蒸気を 6 時間、全身曝露した。1 日目に 9/10 例の死亡がみられた。4 時間曝露値 (蒸気) は 18.1 x $\sqrt{6}$ / $\sqrt{4}$ = 22.2 mg/L/4H と換算される。

#8: 6 例を用い、6734 ppm (24 mg/L)の濃度で 4 時間曝露し、14 日間観察した。死亡例は認められなかった。LC_{50} 値は>24 mg/L と推察される。

3.2.8. EHC（資料 13）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1050 mg/kg	3
ラット	経口	1600 mg/kg	9

ラット	経口	1900 mg/kg	10
ウサギ	経皮	0.5 mL/kg (= 500 mg/kg)	3
ラット	吸入	LC_{90}: 18.1 mg/L/6H (⇒ 22.2 mg/L/4H) #1	11
ラット	吸入	LC_{100}: 飽和蒸気/5H (= 37.4 mg/L/5H ⇒ 41.8 mg/L/4H) #2	10

#1 : 雌雄各 5 例を用い、当該濃度で 9/10 例が死亡した。飽和蒸気濃度(10500 ppm = 37.4 mg/L)から、曝露は蒸気によるものと推察された。4 時間曝露値は、18.1 x √6 / √4 = 22.2 mg/L/4H (蒸気)と換算される。

#2 : 6 例を用い、飽和蒸気の 5 時間曝露で全例が死亡した。4 時間曝露値は、37.4 x √5 / √4 = 41.8 mg/L/4H と換算される。

3.2.9. Patty（資料 14）

動物種	投与経路	LD_{50} (LC_{50})値	文献
ラット	経口	1050 mg/kg	12
ラット	経口	1420 mg/kg	13
ラット	経口	1610 mg/kg	14
ラット	経口	1600 mg/kg	9
マウス	経口	525 mg/kg	2
ウサギ	経皮	310－810 mg/kg	15 #1
ウサギ	経皮	500 mg/kg	Patty #2
ラット	吸入	2250 ppm/4H (雄) (= 8.01 mg/L/4H) 2151 ppm/4H (雌) (= 7.66 mg/L/4H) #3	16
マウス	吸入	1450 ppm/4H (雄) (= 5.16 mg/L/4H) 1900 ppm/4H (雌) (= 6.76 mg/L/4H) #3	16

#1：文献 15 の表題はラットによる慢性吸入試験のため、引用ミスと思われる。

#2：Patty 3rd rev ed., 1981.

#3：EHC（資料 13）には本データも収載されていたが、曝露時間の記載がなかったため割愛した。

3.2.10. PubMed

キーワードとして、[CAS No. 110-91-8 & acute toxicity]による PubMed 検索を行ったが、急性毒性に関する情報は得られなかった。

3.3. 刺激性に関する情報

3.3.1. RTECS（資料 5）

ウサギ皮膚を用いたオープンドレイズ試験で、500 mg の適用は中等度の刺激性を示した（文献 21）。また、ウサギ眼を用いた標準ドレイズ試験で、2 mg の適用は強い刺激性を示

した（文献 22)。

3.3.2. HSDB（資料 6）

無希釈のモルホリンは、眼に強い刺激性を示し、皮膚には中等度の刺激性を示す（ACGIH, 資料 8)。モルホリンは強塩基であり、ヒトの皮膚に腐食性である（文献 23)。ウサギの眼への 1 滴の適用は、結膜の潰瘍や角膜混濁を伴う中等度の損傷を示した（文献 23)。

3.3.3. GESTIS（資料 7）

ウサギの眼による古い試験では、1 滴の適用で結膜の潰瘍や角膜混濁を伴う中等度の損傷を示した（文献 23)。ウサギの眼を用いた後の試験では、1%溶液の 0.5 mL の適用は強い熱傷を生じた（EHC,資料 13)。また、ボランティアの皮膚に化学熱傷をきたした（HSDB、資料 6)。ウサギの皮膚に 2%溶液を適用すると 72 時間後に刺激性を示したが、40%あるいは 60%溶液は、接触後ただちに発赤をきたした（EHC,資料 13)。

3.3.4. ACGIH（資料 8）

ウサギ皮膚への適用は壊死を生じた（文献 24)。液体および蒸気のモルホリンはヒトの眼や粘膜を刺激する（文献 9、24)。無希釈のモルホリンは、眼に強い刺激性を示し、皮膚には中等度の刺激性を示した（文献 25)。

3.3.5. SIDS（資料 9）

無希釈のモルホリンはウサギの皮膚（OECD TG404 による試験）および眼（OECD TG405 による試験）に腐食性を示した。

3.3.6 REACH（資料 10）

- 皮膚刺激性

1 群 2 例のウサギ皮膚に無希釈のモルホリンを 1、5 あるいは 15 分間閉塞状態でクリップ適用し、8 日間観察した。試験は OECD TG404 と類似の方法で実施された。いずれの処理時間においても非可逆性の壊死が認められ、スコアは 1～2（最大スコア 3）であった（文献 17)。1 群雌雄各 3 例のウサギの皮膚に無希釈のモルホリン 0.5 mL を 3 分間適用し、その直後あるいは 55 分後に観察した。刺激性スコアはドレイズ法に従った。試験は OECD TG404 に従い、GLP で実施された。55 分後の観察で、全動物に強い紅斑と壊死が認められ、スコアは 4（最大スコア 4）であった（文献 26)。1 群雄 6 例のウサギの皮膚に無希釈のモルホリン 0.5 mL を 3 分間、1、4 あるいは 24 時間、半閉塞適用し、その直後ならびに 14 日後まで観察した。刺激性スコアはドレイズ法に従った。試験は OECD TG404 に従い、GLP で実施された。3 分曝露後の 24 時間、あるいは 1～24 時間曝露直後において、強い紅斑や壊死あるいは浮腫が認められ、14 日後においても回復しなかった。刺激性スコアは 4（最大スコア 4）であった（文献 27)。1 群雌雄各 1 例のウサギの皮膚に無希釈のモルホリン 0.5 mL を 4 時間閉塞適用し、その直後ならび 44 時間後に観察した。試験は OECD TG404

に従って実施された。それぞれ適用部位のすべてにおいて、非可逆性の壊死が認められた（文献 28)。3 例のウサギの皮膚を 2、20、40 および 60%モルホリン溶液（媒体：水）で処理し、0.5、24、48 および 72 時間後に浮腫と紅斑を観察した。試験は OECD TG404 に従い、GLP で実施された。2%溶液は 72 時間後に皮膚刺激性を示したが、40%および 60%溶液は直ちに紅斑を認め、紅斑はスコア 4（最大スコア 4)、浮腫は 2.6（最大スコア 4)、一次刺激性スコアは 6.6（最大スコア 8）であった（文献 29)。

- 眼刺激性

曝露時間あたり 3 例のウサギの眼（結膜嚢）に無希釈のモルホリン 0.1 mL を 4 秒、30 秒あるいは 24 時間適用し、21 日間観察した。試験は OECD TG405 に従い、GLP で実施された。すべての処理で刺激性が示され、全動物で眼あるいはその周辺に壊死がみられた。24 時間曝露では熱傷（腐食）が観察された。30 秒曝露においても 3 例中 2 例で腐食が生じた。観察期間終了後でも、1 例に影響が認められた（文献 30)。2 例のウサギの眼（結膜嚢）に無希釈のモルホリン 0.05 mL を適用し、その 5 分後にさらに 0.05 mL を追加適用し、1、24、48、72 時間および 8 日後に観察した。24 時間以内に中等度から強い角膜混濁、紅斑、眼の粘膜腐食および結膜炎がみられ、8 日間の観察期間内では回復しなかった（文献 17)。7 例のウサギの眼に無希釈のモルホリン 0.5 mL を適用した結果、刺激性と判断された。40%溶液を用いた用量設定試験では、0.005 mL の適用で角膜壊死がみられた（文献 30)。

3.3.7 EHC（資料 13）

ウサギに 2、20、40 あるいは 60%水溶液を処理し、0.5、24、48 および 72 時間後に皮膚反応を評価した。2%溶液は 72 時間後に皮膚刺激性を示したが、40%および 60%溶液は直ちに皮膚の発赤を示した（文献 29)。また、ウサギの眼の損傷性を検討した試験では、1%溶液 0.5 mL の適用は強い熱傷を生じた（文献 3)。無希釈の 1 滴のモルホリン（5 分後に再適用）は、24 時間以内に浮腫、混濁および粘膜腐食を生じた（文献 17)。

3.3.8 Patty（資料 14）

標準的方法によれば、皮膚刺激性スコアは 6.6～8.0（最大スコア 8）であった（文献 29*)。また、40%溶液の 0.009 mL の適用は強い角膜壊死を生じた（文献 22)。

*: 資料中では文献 15 を引用しているが、誤引用と思われる。

3.3.9 PubMed

キーワードとして、[CAS No. 110-91-8 & irritation]による PubMed 検索を行ったが、刺激性に関する情報は得られなかった。

3.4. 規制分類に関する情報

- 国連危険物輸送分類（資料 11）

  2054 (MORPHOLINE)、Class 8 (腐食性)、副次的危険性 3（引火性液体)、Packing

group (容器等級) I

- EU GHS 分類（資料 12）
  Acute Tox. 4*(ingestion, skin, inhalation)； Skin Corr.. 1B [*: minimum classification]

4. 代謝および毒性機序

モルホリンは、ラットやウサギでは容易に代謝されず、未変化体として尿中に排泄される。排泄経路は腎臓であり、血清タンパクとの結合もみられない。ヒトにおいても、モルホリンは主に未変化体として尿中排泄されると報告されている（資料 14)。モルホンリンの刺激性/腐食性作用はその塩基性によるが、全身作用の機序は不明である（資料 13)。

5. 毒物劇物判定基準

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	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、

に対する重篤な損傷（眼の場合）	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		

6. 有害性評価

以下に、得られたモルホリンの急性毒性値をまとめる：

動物種	経路	LD_{50} (LC_{50})値	情報源（資料番号）	文献	GHS 分類
ラット	経口	1050 mg/kg	HSDB(6), ACGIH(8), REACH(10), EHC(13), Patty(14)	3, 7, 12	区分 4
ラット	経口	1420, 1450, 1420－1440 mg/kg	ChemID(4), HSDB(6), GESTIS(7), Patty(14)	1, 7, 13	区分 4

ラット	経口	1600, 1680, 1610－1630 mg/kg	HSDB(6), REACH(10), EHC(13), Patty(14)	7, 9, 14, 18	区分 4
ラット	経口	1738 mg/kg	RTECS(5)	5	区分 4
ラット	経口	1900, 1913 mg/kg	HSDB(6), REACH(10), EHC(13),	7, 10, 17	区分 4
ラット	経口	1050－1900 mg/kg	SIDS(9)	－	区分 4
マウス	経口	525 mg/kg	ChemID(4), RTECS(5), HSDB(6), Patty(14)	2, 8	区分 4
マウス	経口	1200 mg/kg	RTECS(5)	6	区分 4
ウサギ	経皮	500 mg/kg	ChemID(4), RTECS(5), HSDB(6), GESTIS(7), ACGIH(8), SIDS(9), REACH(10), EHC(13), Patty(14)	3, 8	区分 3
ウサギ	経皮	310－810 mg/kg	Patty(14)	15	区分 3
ウサギ	経皮	1210 mg/kg	HSDB(6)	7	区分 4
ウサギ	経皮	4000 mg/kg	HSDB(6)	4	区分 5
ラット	吸入(蒸気)	ca. 20 mg/L/4H [LC_0: 35.1 mg/L/1H; LC_{33}: 28.8 mg/L/3H; LC_{90}: 18.1 mg/L/6H; LC_{100}: 21.14 mg/L/5.5H からの推定値]	SIDS(9), REACH(10), EHC(13)	5, 7, 10, 11, 17, 19, 20	区分 4
ラット	吸入(蒸気)	40.3 mg/L/4H [8000 ppm/8H]	ChemID(4), RTECS(5), HSDB(6), ACGIH(8)	3, 4, 8	区分 5
ラット	吸入(蒸気)	22.2, 40.9, 43.8 mg/L/4H [18.1 mg/L/6H, 28.9, 31 mg/L/8H]	HSDB(6)	7	区分 5
ラット	吸入(ミスト)	86.8, 130.4, 260 mg/L/4H [43.4, 65.2 mg/L/8H]	HSDB(6)	7	区分 5
ラット	吸入(蒸気)	LC_{100}: 5.5 － 6.6 mg/L/4H [4.6 – 5.4 mg/L/6H]	SIDS(9)	－	推定区分 2/3 相当
ラット	吸入	8.01, 7.66	Patty(14)	16	区分 3

	(蒸気)	mg/L/4H [2250, 2151 ppm/4H]			
マウス	吸入 (蒸気)	0.93 mg/L/4H [1.32 mg/L/2H]	ChemID(4), RTECS(5), HSDB(6)	5, 8	区分 2
マウス	吸入 (蒸気)	5.16, 6.76 mg/L/4H [1450, 1900 ppm/4H]	Patty(14)	16	区分 3

6.1. 経口投与

モルホリンの急性経口 LD_{50} 値は多数認められたが、1 件（マウスによる 525 mg/kg）を除きいずれも 1000mg/kg 超（1050～1913 mg/kg）であった。これらの値は GHS 区分 4（300～2000 mg/kg）に相当する。安全側に立ち、1000 mg/kg 超の中で最も低く、かつ、複数の国際的評価文書で引用されている 1050 mg/kg を代表値とした。

以上より、モルホリンのラット経口投与による LD_{50} 値は 1050 mg/kg（GHS 区分 4）であり、毒物劇物には該当しない。

6.2. 経皮投与

モルホリンの急性経皮毒性試験による LD_{50} 値はウサギによる 4 件が認められた。ある程度の内容が記載され、最も低値を示し、かつ、複数の国際的評価文書で引用されている 500 mg/kg を経皮急性毒性値の代表値とすることは妥当と判断された。

以上より、モルホリンの経皮投与による LD_{50} 値は、ウサギで 500 mg/kg（GHS 区分 3）であり、劇物に該当する。

6.3. 吸入投与

モルホリンの 4 時間吸入曝露による明確で詳細な LC_{50} 値の知見は認められなかった。換算を含む急性吸入 LC_{50} 値はラットでは多数認められ、1 件（8.01－7.66 mg/L/4H）を除き、20 mg/L/4H 以上（20～260 mg/L/4H、蒸気あるいはミスト）であった。これらの値はいずれも GHS 区分 4（20 mg/L/4H、蒸気）あるいは 5（>20 mg/L/4H、蒸気）に相当する。なお、SIDS には LC_{100} 値として、5.5～6.6 mg/L/4H（GHS 区分 2/3 相当と推定）が記載されているが、先の例外の 1 件の LC_{50} 値 8.01～7.66 mg/L/4H とも整合せず、ともに詳細が不明で信頼性および妥当性が確認できない。マウスでの LC_{50} 値は 2 件認められ、0.93 mg/L/4H（GHS 区分 2）および 5.16～6.76 mg/L/4H（GHS 区分 3）であったが、これらも詳細が不明で信頼性および妥当性が確認できない。種々の曝露時間・濃度による知見からの推定値となるが、20 mg/L/4H（3.2.7.項参照）を代表値とすることは妥当と判断された。

以上より、モルホリンの吸入投与（蒸気）によるラット LC_{50} 値は 20 mg/L/4H（GHS 区

分 4）であり、毒物劇物には該当しない。

6.4. 皮膚刺激性

OECD TG404 に従って実施された 4 件のウサギ皮膚刺激性試験（内 3 件は GLP にて実施）によれば、無希釈のモルホリンは、3 分間、1 時間あるいは 4 時間の曝露でウサギ皮膚に強い紅斑と壊死をきたし、腐食性を示した（資料 9、10）。

これらの知見は、GHS 区分 1 となる腐食性（不可逆的影響）を示すものであり、皮膚刺激性の観点から、モルホリンは劇物に該当する。

6.5. 眼刺激性

OECD TG405 に従い GLP にて実施されたウサギ眼刺激性試験によれば、無希釈のモルホリンは数秒あるいは 24 時間の適用で眼に腐食性の壊死をきたし､21 日間の観察期間終了後でも回復性しなかった（資料 9、10）。また、別の複数の試験においても、非回復性の角膜混濁や壊死が認められた（資料 6、10、13、14）。

これらの知見は、GHS 区分 1 となる重篤な損傷（不可逆的影響）を示すものであり、眼刺激性の観点から、モルホリンは劇物に該当する。

6.6. 既存の規制分類との整合性

情報収集および評価により、モルホリンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）は経口で 1050 mg/kg（GHS 区分 4）、経皮で 500 mg/kg（GHS 区分 3）、吸入（蒸気）で推定 20 mg/L/4H（GHS 区分 4）と判断された。モルホリンは、国連危険物輸送分類ではクラス 8（腐食性）、容器等級Ⅰ とされている。腐食性による容器等級Ⅰ の判定基準は「3 分以下の皮膚への曝露で、60 分間の観察期間中に当該部位に完全な壊死をきたすもの」である。また、EU GHS 分類では、皮膚腐食性区分 1B ならびに急性毒性区分 4（経口、経皮、吸入；最低区分）に分類されている。モルホリンにより動物で認められた知見は、これらの分類が妥当であることを示している。以上より、今回の評価における急性経皮毒性ならびに皮膚および眼刺激性に基づくモルホリンの劇物指定は、国連危険物輸送分類、EU GHS 分類とも整合しており、妥当なものと判断される。

7. 結論

- モルホリンの急性毒性値（LD_{50}/LC_{50} 値）ならびに GHS 分類区分は以下のとおりである；ラット経口：1050 mg/kg（GHS 区分 4）、ウサギ経皮：500 mg/kg（GHS 区分 3）、ラット吸入（蒸気）：推定 20 mg/L/4H（GHS 区分 4）。
- モルホリンの急性毒性値は、経口および吸入経路では毒劇物に相当しないが、経皮経

路において劇物に相当する。

- モルホリンは皮膚および眼の腐食性物質であり、GHS 区分 1(劇物相当)に該当する。
- 以上より、モルホリンは劇物に指定するのが妥当と考えられる。
- 「モルホリン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。

8. 文献

文献 3、9、13、14 および 22 を報告書に添付した。

1. Toksikologiya Novykh Promyshlennykh Khimicheskikh Veshchestv. Toxicology of New Industrial Chemical Substances. For English translation, see TNICS*. Vol. 10, Pg. 25, 1968.
2. Patel UK, Venkartakrisha-Bnatt H, Patel NB, Biomed. Biochem. Acta, 44, 795, 1985.
3. Smyth Jr HF, Carpenter CP, Weil CS, PozzaniUC, Range-finding toxicity data, List V, AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 10, 61-68, 1954.
4. Raw Material Data Handbook, Vol.1: Organic Solvents, 1974. Vol. 1, Pg. 85, 1974.
5. Toksikologiya Novykh Promyshlennykh Khimicheskikh Veshchestv. Toxicology of New Industrial Chemical Substances. For English translation, see TNICS*. (Izdatel'stvo Meditsina, Moscow, USSR) Vol. 8, Pg. 60, 1966.
6. Toksikologiya Novykh Promyshlennykh Khimicheskikh Veshchestv. Toxicology of New Industrial Chemical Substances. For English translation, see TNICS*. (Izdatel'stvo Meditsina, Moscow, USSR) Vol.15, Pg.116,1979.
7. European Chemical Bureau; IUCLID Dataset, Morpholine (100-91-8) (2000 CD-ROM edition). Available from, as of July 8, 2010: http://ecb.jrc.ec.europe.ed/iuclid-datasheet/110918.pdf
8. Lewis, R.J. Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ. p. 2577, 2004.
9. Shea TE Jr , The acute and sub-acute toxicity of morpholine. J Ind Hyg Toxicol, 21, 236-245, 1939.
10. BASF, [Morpholine: Toxicological data.] Ludwigshafen, BASF AG, 2 pp (Internal report) (in German), 1967.
11. Hazleton, Final report: 9-day acute inhalation toxicity study in rats. Vienna, Virginia, Hazleton Laboratories America, Inc., 26 pp (Submitted to Texaco Chemical Company), 1981.
12. Ivanov NG et al, Toxicol. New Ind. Chem. Subst, 13, 35-38, 1973.
13. Smyth HF et al, Toxicol. Apple. Pharmacol., 14, 340-347, 1969.

14. Smyth HF, Weil JS, Carpenter CP, Toxicol. Apple. Pharmacol., 17, 498-503, 1970.
15. Texaco Inc., Chlonic inhalation study of morpholine in rata, unpublished data, 1985.
16. Lam HF & Van Stee EW, A re-evaluation of the toxicity of morpholine. Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 37, 679 (Abstract), 1978.
17. Study Report, 1967-02-05, BASF, Morpholine: Toxicological data, Ludwigshafen, BASF AG, 2 pp (Internal report) (in German), 1967.
18. Study report, 1981-11-29, 1981.
19. Study report, 1981-01-01, 1981.
20. Encyclopaedia of occupational health and safety. 2nd ed. Vol. II (L-Z). Geneva, Switzerland: International Labour Office, 915-916, 1972.
21. Union Carbide Data Sheet. (Union Carbide Corp., 39 Old Ridgebury Rd., Danbury, CT 06817) (4/21/1967), 1967.
22. Carpenter CP, Smyth HF, Am. J. Ophthalmol, 29, 1363-1372, 1946.
23. Grant, W.M. Toxicology of the Eye. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, p. 642, 1986.
24. American Petroleum Institute: Morpholine, API Toxicological Review, API, New York, 1948.
25. Jefferson Chemical Co., Inc., Morpholine Technical Brochure, Bellaire, TX, 1961.
26. Study report, 1997-03-04, 1997.
27. Study report, 1993-08-11, 1993.
28. Study report, 1996-05-10, 1986.
29. Study report, 1985-09-30, Lodén M, Larsson R, Häggqvist I, & Karlsson N (1985) [The dermal irritancy/corrosion of 20 compounds in aqueous solutions.] Umea, Sweden, Försvarets Forskningsanstalt, 76 pp (FOA Report No. E/40023) (in Swedish with English summary), 1985.
30. Study report, 1985-10-31, 1985.

9. 別添（略）

- 参考資料 1
- 資料 1～14
- 文献 3、9、13、14、22

以上