

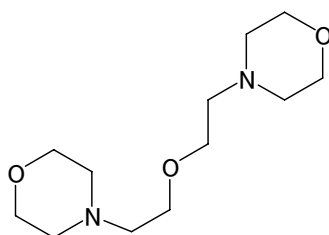
# Bis (2-morpholinoethyl) ether

ビス(2-モルホリノエチル)＝エーテル

[CAS No. 6425-39-4]

Molecular formula: C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Molecular weight: 244.33



## ABSTRACT

### 1. Material and method

Purity	: 94.8%
Test species/strain	: Rat/CrI:CD(SD)
Test method	: OECD Test Guideline 423
Route	: Oral (gavage)
Dosages	: 300, 2000 mg/kg
Number of animals/step	: Females, 3
Vehicle	: Water for injection
GLP	: Yes

## 2. Results

### Acute oral Toxicity

All rats survived in the 300 mg/kg group on steps 1 and 2. All three rats died in the 2000 mg/kg group on step 3. In clinical observations, body weight and gross observations, no abnormality was observed in the rats given 300 mg/kg. Since five hours after the administration, an increase in irritability of touch response (rigidity and vocalization) had been observed in the rats given 2000 mg/kg. One rat died the next day of the administration, and two rats died two days after the administration. Necropsy revealed red zone of lung in the three females.

Bis(2-morpholinoethyl)ether is classified in category 4 (>300-2000 mg/kg) of the GHS (Globally Harmonised Classification System for Chemical Substances and Mixtures) regarding acute toxicity.

# ビス(2-モルホリノエチル)＝エーテルの ラットを用いる急性経口投与毒性試験

## Acute Oral Toxicity Test of Bis(2-morpholinoethyl)ether in Rats

### 要約

ビス(2-モルホリノエチル)＝エーテルの急性経口投与毒性を検討するために、OECD化学品テストガイドライン 423「Acute Oral Toxicity－Acute Toxic Class Method」に基づき、試験を実施した。

動物は CrI:CD(SD)ラットの 8 週齢または 9 週齢の雌を使用した。投与は 1 投与段階（1 群）につき 3 匹を用いて、300 mg/kg の投与量で 2 段階、2000 mg/kg の投与量で 1 段階実施した。

第 1 段階および第 2 段階の 300 mg/kg の投与による死亡はなかったが、第 3 段階の 2000 mg/kg の投与では 3 例全てが死亡した。300 mg/kg では一般状態、体重推移および剖検での異常は認められなかった。2000 mg/kg では投与約 5 時間後から接触時の過敏（硬直・発声）等の異常が観察され、1 例は投与翌日に、2 例は投与 2 日後に死亡した。死亡時の剖検では 3 例の肺に赤色斑が認められた。

300 mg/kg の投与量で死亡がなく、2000 mg/kg の投与量では 3 例全てに死亡がみられたことから、ビス(2-モルホリノエチル)＝エーテルは、GHS (Globally Harmonised Classification System for Chemical Substances and Mixtures) における急性毒性の等級として Category 4 (>300-2000 mg/kg)に分類される。

### 方法

#### 1. 被験物質および投与検体の調製法

被験物質のビス(2-モルホリノエチル)＝エーテルは、XXXXXXXXXX 購入（ロット番号：DLI3F）したもので、純度 94.8% の無色透明の液体である。被験物質は入手後、使用時まで室温で暗所に保管した。被験物質の同一性は、赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計（Shimadzu FTIR-8200PC）を用いて測定し、文献値と比較することにより確認した。被験物質の安定性は、使用開始前および使用終了後にクロマトグラムを高速液体クロマトグラフ（Agilent Technologies 1090）を用いて測定し、それぞれのデータを比較することにより確認した。

媒体として選択した注射用水（日本薬局方）は大塚製薬工場から購入（ロット番号：9G70N）し、使用時まで室温で暗所に保管した。投与検体（溶解液）は、被験物質を注射用水と混和して、各用量の 1 回の投与液量が 5 mL/kg 体重になるように用時調製した。投与検体中の被験物質の濃度および均一性は、高速液体クロマトグラフ（Agilent Technologies 1090）を用いて測定し確認した。

#### 2. 使用動物および飼育方法

日本チャールス・リバー（筑波飼育センター）の CrI:CD(SD)ラット（SPF）の雌を 7 週齢で購入した。導入日を含む 7 日間、検疫と馴化を兼ねて飼育し、異常がみられなかった動物から、群分け時（第 1 段階投与前日）の体重の中央値に近い雌 18 匹（群分け時体重範囲、206～230g）を選定し、試験に用いた。

群分けは、体重の重い動物から順に各群に 1 匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の合計体重を比較して、小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることで、群間の体重の偏りを小さくする方法（適正層別方式）により実施した。

動物は、温度；23±2℃、湿度；55±15%、換気回数；15～17 回/時、明暗サイクル；12 時間点灯(8:00～20:00)/12 時間消灯(20:00～8:00)に制御された飼育室でステンレス製網ケージに個別に収容して飼育した。飼料（CRF-1 固型、30KGγ線照射滅菌：オリエンタル酵母工業）と飲料水（秦野市水道局供給の水道水をフィルターろ過した後、紫外線照射）は自由摂取とした。

#### 3. 投与量の設定および投与方法

被験物質の急性毒性に関する情報が得られなかったため、第 1 段階の投与量を OECD 化学品テストガイドライン 423 で推奨されている 300 mg/kg とした。第 2 段階以降の投与量は、前投与段階の投与 3 日後までの生体状況をもとに決定した。

第 1 段階の 300 mg/kg で投与 3 日後までに死亡が認められなかったため、第 2 段階の投与量も 300 mg/kg とした。第 2 段階でも死亡がみられなかったため、第 3 段階の投与量を 2000 mg/kg とした。第 3 段階で 3 匹全てが死亡したため、第 4 段階は実施しなかった。

投与経路は経口とした。午前 9 時から 12 時の時間帯に 1 回の強制経口投与を実施した。投与液量は体重 1kg 当たり 5 mL とし、投与日の投与直前に測定した体重をもとに個体別に算出した。投与動物は、投与前日の 16 時以降から投与後約 3 時間まで絶食させた。

#### 4. 観察および検査

##### 1) 一般状態の観察

投与日（観察 1 日）は投与後約 1 時間継続して観察し、その後は約 1 時間ごとに投与後約 6 時間まで観察した。観察 2 日以降の 14 日間は、毎日 1 回または 2 回の観察を行った。

##### 2) 体重測定

投与日の投与直前、その後は観察 2、4、8、11 および 15 日に体重を測定した。死亡した動物は死亡発見時にも

体重を測定した。

## 考察

### 3) 剖検

死亡した動物は速やかに、生存した動物は観察 15 日に剖検した。生存した動物はエーテル麻酔下で開腹後、腹大動脈切断により放血・致死させてから剖検を行った。

## 結果

### 1. 死亡状況

300 mg/kg を投与した第 1 段階と第 2 段階の動物計 6 例に死亡は認められなかった。

2000 mg/kg を投与した第 3 段階の動物 3 例のうち、1 例は観察 2 日（投与翌日）に、2 例は観察 3 日に死亡が認められた。

### 2. 一般状態

300 mg/kg を投与した第 1 段階と第 2 段階の動物に一般状態の異常は認められなかった。

2000 mg/kg を投与した第 3 段階の動物 3 例には投与約 5 時間後から一般状態の異常が観察された。3 例には共通して接触時の過敏（硬直・発声）と眼・鼻の赤色分泌物が観察され、糞の排泄が認められなかった。3 例の死亡までの経過を下記に示した。

動物 1：投与約 5 時間後から接触時の過敏（硬直・発声）および眼・鼻の赤色分泌物が観察され、投与約 6 時間後には不整呼吸も認められた。翌日の観察でも接触時の過敏（硬直・発声）、鼻の赤色分泌物および不整呼吸は継続してみられ、その他に流涎と自発運動減少も認められた。また、糞尿受けトレイ上には糞粒が認められなかった。本例は観察 3 日の朝に死亡が確認された。

動物 2：投与約 5 時間後から接触時の過敏（硬直・発声）が観察された。本所見は翌日にも継続してみられ、その他に眼の赤色分泌物、不整呼吸および自発運動減少が認められた。また、糞尿受けトレイ上には糞粒が認められなかった。本例は観察 3 日の朝に死亡が確認された。

動物 3：投与約 5 時間後から接触時の過敏（硬直・発声）、挙尾、眼の赤色分泌物および流涎がみられ、投与約 6 時間後にも挙尾を除く所見は観察された。本例は観察 2 日の朝に死亡が確認された。

### 3. 体重

300 mg/kg を投与した第 1 段階と第 2 段階の動物に体重推移の異常は認められなかった。

2000 mg/kg を投与した第 3 段階の動物は、3 例ともに投与翌日（観察 2 日）に体重減少が認められた。

### 4. 剖検

300 mg/kg を投与した第 1 段階と第 2 段階の動物に肉眼病変は観察されなかった。

2000 mg/kg を投与して死亡した第 3 段階の 3 例では、肺に赤色斑が認められた。

ビス(2-モルホリノエチル)=エーテルは工業用中間体であり、発泡剤などとして使用されている。本化合物の急性毒性に関する情報は得られていない。

本試験の結果、第 1 段階および第 2 段階の 300 mg/kg の投与による死亡はなく、第 3 段階の 2000 mg/kg の投与で 3 例全てが死亡した。従って、ビス(2-モルホリノエチル)=エーテルのラットの LD<sub>50</sub> 値は 300 mg/kg 以上、2000 mg/kg 未満であると推定される。

300 mg/kg では一般状態、体重推移および剖検所見に異常は認められなかった。2000 mg/kg では投与約 5 時間後から接触時の過敏（硬直・発声）等の異常が観察され、体重は減少し、1 例は投与翌日に、2 例は投与 2 日後に死亡した。死亡時の剖検では 3 例の肺に赤色斑が観察された。

ビス(2-モルホリノエチル)=エーテルの類縁物質である 4-エチルモルホリンのラットを用いる単回経口投与毒性試験報告<sup>1)</sup>では、4-エチルモルホリンの 500, 1000, 1500 および 2000 mg/kg をラットに強制経口投与した結果、1000 mg/kg の投与から投与直後の間代性ないし強直性痙攣が観察され、雄は 1500 mg/kg と 2000 mg/kg、雌は 1000 mg/kg と 2000 mg/kg の投与で死亡が認められた。また、死亡例の剖検では腺胃粘膜の浮腫様肥厚や赤色部が観察されている。ラットの LD<sub>50</sub> 値は、雄では 1500～2000 mg/kg、雌では 2000 mg/kg 付近と推定されている。

このようにビス(2-モルホリノエチル)=エーテルの致死量は 4-エチルモルホリンの致死量に類似していたが、一般状態所見や剖検所見には違いがみられた。ただし、4-エチルモルホリンの 28 日間反復経口投与毒性試験<sup>2)</sup>では、800 mg/kg を投与したラットは接触に対する反応がやや過敏となり、ハンドリング時に発声する個体が増加したと報告されている。反復投与によりみられた異常所見は本試験の死亡例にみられた所見に類似していた。

300 mg/kg の投与量で死亡がなく、2000 mg/kg の投与量では 3 例全てに死亡がみられたことから、ビス(2-モルホリノエチル)=エーテルは、GHS における急性毒性の等級として Category 4 (>300-2000 mg/kg) に分類される。

## 文献

- 1) 太田 亮ら。4-エチルモルホリンのラットを用いる単回経口投与毒性試験。化学物質毒性試験報告。化学物質点検推進連絡協議会。2004。11:247-250。
- 2) 森村智美ら。4-エチルモルホリンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験。化学物質毒性試験報告。化学物質点検推進連絡協議会。2004。11:251-266。

連絡先

試験責任者  
試験担当者



中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究  
センター

〒257-0015 神奈川県秦野市平沢 2445  
Tel 0463-82-3911 Fax 0463-82-3860

Correspondence

Authors:



Japan Bioassay Research Center, Japan  
Industrial Safety and Health Association  
2445 Hirasawa, Hadano, Kanagawa 257-0015,  
Japan  
Tel +81-463-82-3911 Fax +81-463-82-3860