令和３年度化学物質安全対策

「大学・公的研究機関と連携した化学物質管理高度化推進事業」

# 消費者製品に含まれる化学物質の経皮曝露を含めた包括的リスク評価スキームの構築

調査報告書（公表用）

令和 4 年 3 月

静岡県公立大学法人 静岡県立大学

# 目次

はじめに.....3
1. 自動車シート中 PFRs の実態調査.....4
1.1. 実験方法.....4
1.1.1. 使用器具・試薬.....4
1.1.2. サンプル情報.....4
1.1.3. 前処理法.....6
1.1.4. リン系難燃剤の分析法.....6
1.2. 結果と考察.....6
1.2.1. 分析法の検討.....6
1.2.2. 自動車シート中リン系難燃剤の実態調査.....6
2. 人工皮膚を用いた自動車シート中リン系難燃剤の皮膚透過試験.....11
2.1. 実験方法.....11
2.1.1. 使用器具・試薬.....11
2.1.2. 測定対象としたリン系化合物.....11
2.1.4. 皮膚透過試験法.....17
2.1.5. レセプター溶液の分析方法.....17
2.1.5.1. Q-sep を用いた前処理法.....17
2.1.5.2. 液液抽出を用いた前処理法.....17
2.1.6. リン系難燃剤の分析条件.....17
2.2. 結果と考察.....25
2.2.1. 前処理方法の検討.....25
2.2.2. 皮膚透過試験の結果.....25
2.2.3. 衣類の影響評価.....26
2.2.7. 自動車シートの違いの影響.....28
3. 経皮曝露量の推算のためのシミュレーションモデルの構築.....29
3.1. モデルの構築.....29
3.1.1. 皮膚透過量推定モデル.....29
3.1.2. モンテカルロシミュレーションを用いた確率論的曝露評価.....31
3.2. 結果と考察.....31
3.2.1. 皮膚透過モデルを用いた皮膚透過量の推定.....31
3.2.2. 各パラメータの不確実性と変動性を考慮した確率論的曝露評価.....32
3.2.3. 経皮曝露量の推算.....33
4. 自動車シート中難燃剤の経皮曝露量評価のフィールドテスト.....34
4.1.尿中代謝物測定のための分析法の検討.....34
4.2. リン系難燃剤の有害性情報.....40

4.2.1. 対象物質.....40
4.2.2. 調査方法.....41
4.2.3. リン系難燃剤のヒトの健康に関する有害性情報.....42
4.2.3.1. 急性毒性.....43
4.2.3.2. 発がん性.....43
4.2.3.3. 遺伝子毒性.....43
4.2.3.4. 生殖毒性.....43
4.2.3.5. 発達毒性.....43
4.2.3.6. 神経毒性.....44
4.2.3.7. 反復投与毒性.....44
4.2.3.8. 皮膚感作性.....44
4.2.3.9. 呼吸器感作性.....44
4.2.3.10. 眼刺激性.....45
4.2.3.11. 皮膚刺激性.....45
4.3. リン系難燃剤の皮膚吸収及び体内動態に関する情報.....58
4.3.1. リン酸トリフェニル（TPhP）.....58
4.3.2. リン酸トリクレジル（TCsP）.....58
4.3.3. リン酸トリス（*p-t*-ブチルフェニル）（TBPP）.....58
4.3.4. リン酸トリス（イソプロピル化フェニル）（IPTPP）.....58
4.3.5. リン酸トリス（ジクロロプロピル）（TDCPP）.....58
4.3.6. リン酸トリス（β-クロロプロピル）　（TCPP）.....58
4.3.7. リン酸トリス（クロロエチル）　（TCEP）.....58
4.3.8. テトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェート.....59
4.4. まとめ.....64
参考文献.....65

## はじめに

室内に存在する化学物質のなかでも難燃剤は、身の回りの製品に数%オーダーと高濃度で含有している。また、難燃剤は部材に物理的に混合するため、製品中から容易に拡散・放散することが報告されている。既存のリスク評価スキームでは、難燃剤が準揮発性有機化合物（SVOC）に分類されることから、室内空気を介した経気曝露とハウスダストを介した経口曝露が主要な曝露経路とされている[1-7]。しかし近年、主要な難燃剤の一種であるリン系難燃剤のような、分子量が 400 程度以下でかつ両親媒性の化学物質が皮膚と接触した場合、化学物質は皮膚を透過し血液中に移行することが報告されている[2,8-11]。また、3 種類のリン系難燃剤を溶媒に溶かしたものをヒトの皮膚サンプルに塗布し、その皮膚透過量を実測した結果、24 時間で塗布した量の 10－30%が皮膚を透過したと報告されている[12]。しかし、上記の研究ではリン系難燃剤が 3 種と限定されており、また、塗布した負荷（濃度）も限られ、実際の製品からの経皮曝露量は測定されていないという課題が挙げられる。以上に加え、リン系難燃剤は人体と長時間直接接する機会の多い自動車シートなどの消費者製品に含まれていることを考えると[13,14]、リン系難燃剤の曝露経路の一つとして、経皮曝露を考慮すべきである[15,16]。実際、海外においては経皮曝露に関する研究が盛んに行われているものの、我が国においては限られているのが現状である。

既存の経皮曝露量推算スキームは、実情を反映していない実験系で得られた経皮吸収速度に関するパラメータを用いているため、正確性に課題があると考えられる。また、製品との短時間接触における化学物質の皮膚への蓄積の影響が考慮できないため、経皮曝露量の過小評価の可能性が考えられる。以上のように、製品からの化学物質の経皮曝露量を推算するニーズはあるものの、経皮曝露量の推定に必要なパラメータに関する情報の欠如や推算モデルの課題から、正確な評価ができていないのが現状である。

本研究では、ヒトとの接触面積多く、難燃剤が高濃度含まれている自動車シートを対象に、難燃剤の包括的なリスク評価スキームを構築することを目的として下記の研究を行う。

1. 自動車シート中リン系難燃剤の実態調査
   リン系難燃剤の一斉分析法を開発し、それを用いて自動車シート中のリン系難燃剤の定性・定量分析を行う。
2. 人工皮膚を用いた自動車シート中リン系難燃剤の皮膚透過試験
   実際の製品（自動車シート）を人工皮膚に直接接触させることで、製品からの経皮曝露量の実測を行う。
3. 経皮曝露量の推算のためのシミュレーションモデルの構築
   フィックの拡散方程式を基に、製品―皮膚間の経皮曝露量推算のためのシミュレーションモデルを構築する。
4. 自動車シート中難燃剤の経皮曝露量評価のフィールドテスト
   自動車シートに含まれる難燃剤の尿中代謝物濃度を測定し、自動車の乗車時間や含有難燃剤濃度、自宅やオフィスなどの室内空気やハウスダスト中の難燃剤濃度などの影響について、定量的に考察を行う。また、難燃剤の有害性情報の収集も行う。

# 1. 自動車シート中 PFRs の実態調査

## 1.1. 実験方法

### 1.1.1. 使用器具・試薬

本研究では、テトラヒドロフラン（高速液体クロマトグラフ用、純度：99.9%、富士フィルム和光純薬株式会社)、ジクロロメタン 濃縮 300（残留農薬・PCB 試験用、純度：99.5％、富士フィルム和光純薬株式会社)、トルエン 濃縮 300（残留農薬・PCB 試験用、純度：99.7％、富士フィルム和光純薬株式会社)、アセトニトリル（高速液体クロマトグラフ用、純度：99.9%、シグマアルドリッチ)、メタノール（高速液体クロマトグラフ用、純度：99.9%、シグマアルドリッチ）及び Milli-Q 水を用いた。

### 1.1.2. サンプル情報

本研究で採取した自動車シートのリストを表 1.1 に示す。

表 1.1 自動車シートのリスト

| Sample No. | Brand |
|---|---|
| No. 1 | ISUZU |
| No. 2 | TOYOTA |
| No. 3 | MAZDA |
| No. 4 | SUZUKI |
| No. 5 | HONDA |
| No. 6 | SUBARU |
| No. 7 | NISSAN |
| No. 8 | DAIHATSU |
| No. 9 | MITSUBISHI |
| No. 10 | TOYOTA |
| No. 11 | SUZUKI |
| No. 12 | MITSUBISHI |
| No. 13 | NISSAN |
| No. 14 | TOYOTA |
| No. 15 | SUZUKI |
| No. 16 | DAIHATSU |
| No. 17 | TOYOTA |
| No. 18 | NISSAN |
| No. 19 | MITSUBISHI |
| No. 20 | NISSAN |

### 1.1.3. 前処理法

本研究では自動車シートを生地（Fabric）とクッション部分（PUF）に分けて分析を行った。サンプル 0.1 g を自動車シートから切断して試験管に入れ、テトラヒドロフラン（THF）5 mL で超音波抽出し、その後トルエン 5 mL を加えて再度、超音波抽出を行ってから遠心分離した。上澄み 10 µL を分取し、マトリクススパイク及びシリンジスパイクを添加し、アセトニトリルで 1 mL に定容した。

### 1.1.4. リン系難燃剤の分析法

リン系難燃剤の分析は、液体クロマトグラフタンデム型質量分析計（LC-MS/MS）を用いて行った。詳細は後述する。

## 1.2. 結果と考察

### 1.2.1. 分析法の検討

本研究では抽出溶媒の候補として、以下の三種を試みた。一つ目の候補はジクロロメタン（DCM）である。DCM は性質の異なる多種の有機化合物を溶解することが知られており、我々の既往研究においても、ハウスダスト中の難燃剤の一斉分析法における抽出溶媒として使用されている。二つ目の候補は 25% 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール/クロロホルム（HFIP/CF）である。HFIP/CF は、我々の既往研究において、カーテン中の難燃剤の一斉分析法に使用されており、カーテンポリマー分子を完全に溶解できることが分かっている[17]。そのため、従来のポリマー溶剤と比較して、抽出効率が大幅に上がることが期待される。三つ目の候補はテトラヒドロフラン（THF）である。THF はポリマーなどの高分子を溶解し、かつ多くの有機化合物を溶解するため、候補に挙げた。

THF を用いた場合の抽出率を 100%としたとき、DCM 及び HFIP/CF を用いた場合の抽出率の範囲はそれぞれ、81–95%、70–98%となった。THF の抽出率が最も良かったため、本研究では THF を抽出溶媒として採用した。

### 1.2.2. 自動車シート中リン系難燃剤の実態調査

本研究で測定した自動車シート中リン系難燃剤の測定結果を表 1.2 及び 1.3 に示す。

表 1.2 自動車シート中リン系難燃剤の測定結果（Fabric）

論文投稿データにつき掲載不可

表 1.3 自動車シート中リン系難燃剤の測定結果（PUF）

論文投稿データにつき掲載不可

## 2. 人工皮膚を用いた自動車シート中リン系難燃剤の皮膚透過試験

### 2.1. 実験方法

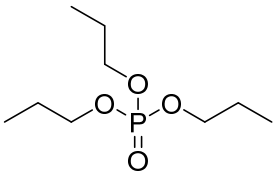
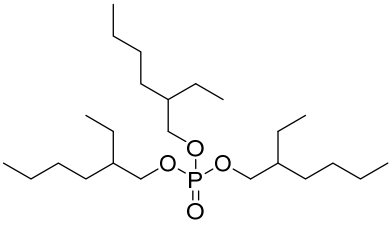
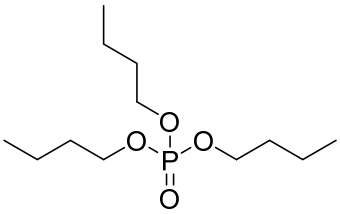
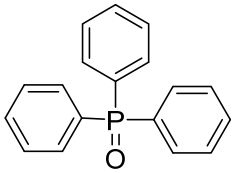
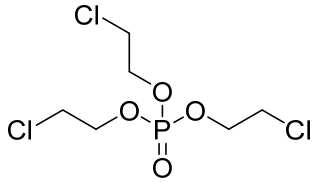
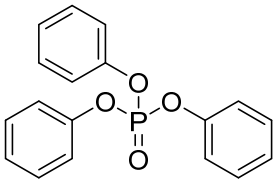
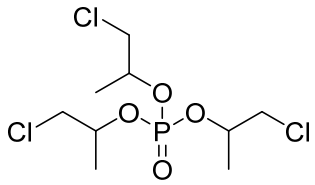
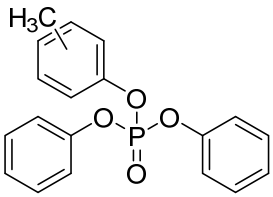
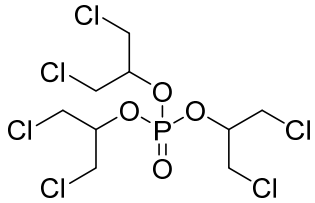
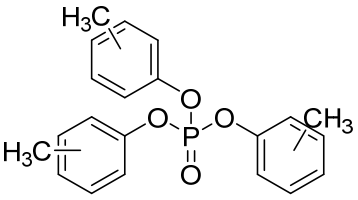
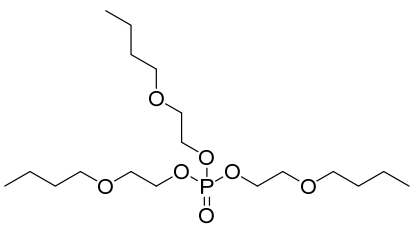
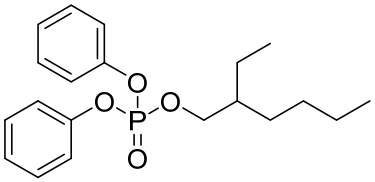
#### 2.1.1. 使用器具・試薬

TPP、TBP、TCEP、TCPP、TDCPP、TBOEP、TEHP、TPhPO、TPhP、CsDPhP、TCsP、EHDPhPは、東京化学工業から購入した。DEG-BDCIPP は、大八化学工業株式会社から購入した。人工皮膚（EPISKIN）は、ニコダームリサーチ株式会社から購入した。Dulbecco's Modified Eagle's Medium-high glucose（DMEM 培地）及びアセトニトリル、メタノールは Sigma-Aldrich から購入した。Q-sep 前処理チューブは島津製作所から、EMR-Lipid カラム（Captiva EMR−Lipid 600 mg/6 mL SPE Tube）は Agilent technology から購入した。皮膚透過試験に用いた衣類（綿100%、厚さ約 1 mm）は UNIQLO から購入した。ウシ血清アルブミン（BSA）、アセトン 300、トルエン 300、ヘキサン 300、酢酸エチルは富士フィルム和光純薬株式会社から購入した。すべての実験では、Milli−Q 水を使用した。

#### 2.1.2. 測定対象としたリン系化合物

本研究で測定対象としたリン系化合物は、下記の表 2.1 に示す 13 種類である。また、物質の性質については表 2.2 に示す。

表 2.1 測定対象としたリン系化合物 13 種類

| 物質 | 化学構造 | 物質 | 化学構造 |
|---|---|---|---|
| リン酸トリプロピル<br>TPP |  | リン酸トリス 2-エチルヘキシル<br>TEHP |  |
| リン酸トリブチル<br>TBP |  | トリフェニルホスフィンオキシド<br>TPhPO |  |
| リン酸トリス 2-クロロエチル<br>TCEP |  | リン酸トリフェニル<br>TPhP |  |
| リン酸トリス 2-クロロイソプロピル<br>TCPP |  | リン酸クレジルジフェニル<br>CsDPhP |  |
| リン酸トリス 1,3-ジクロロ-2-プロピル<br>TDCPP |  | リン酸トリクレジル<br>TCsP |  |
| リン酸トリス 2-ブトキシエチル<br>TBOEP |  | リン酸 2-エチルヘキシルジフェニル<br>EHDPhP |  |

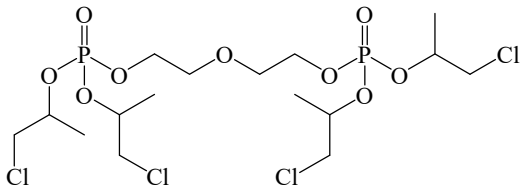
| | |
|---|---|
| リン酸ジエチレングリコールビス（1-クロロ-2-プロピル）<br>DEG-BDCIPP |  |

表 2.2　測定対象としたリン系化合物 13 種類の物性

| Compounds | Abbreviation | CAS | Molecular formula | Molecular weight |
|---|---|---|---|---|
| Tripropyl phosphate | TPP | 513-08-6 | $C_9H_{21}O_4P$ | 224.23 |
| Tributyl phosphate | TBP | 126-73-8 | $C_{12}H_{27}O_4P$ | 266.32 |
| Tris(2-chloroethyl) phosphate | TCEP | 115-96-8 | $C_6H_{12}Cl_3O_4P$ | 285.48 |
| Tris(2-chloroisopropyl) phosphate | TCPP | 13674-84-5 | $C_9H_{18}Cl_3O_4P$ | 327.57 |
| Tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate | TDCPP | 13674-87-8 | $C_9H_{15}Cl_6O_4P$ | 430.89 |
| Tris(2-butoxyethyl) phosphate | TBOEP | 78-51-3 | $C_{18}H_{39}O_7P$ | 398.48 |
| Tris(2-ethylhextyl) phosphate | TEHP | 78-42-2 | $C_{24}H_{51}O_4P$ | 434.64 |
| Triphenyl phosphine oxide | TPhPO | 791-28-6 | $C_{18}H_{15}OP$ | 278.29 |
| Triphenyl phosphate | TPhP | 115-86-6 | $C_{18}H_{15}O_4P$ | 326.29 |
| Cresyl diphenyl phosphate | CsDPhP | 26444-49-5 | $C_{19}H_{17}O_4P$ | 340.31 |
| Tricresyl phosphate | TCsP | 1330-78-5 | $C_{21}H_{21}O_4P$ | 368.37 |
| 2-Ethylhexyl diphenyl phosphate | EHDPhP | 1241-94-7 | $C_{20}H_{27}O_4P$ | 362.41 |
| Diethylene glycol bis (di (2-chloroisopropyl) phosphate) | DEG-BDCIPP | 52186-00-2 | $C_{16}H_{32}Cl_4O_9P_2$ | 572.18 |

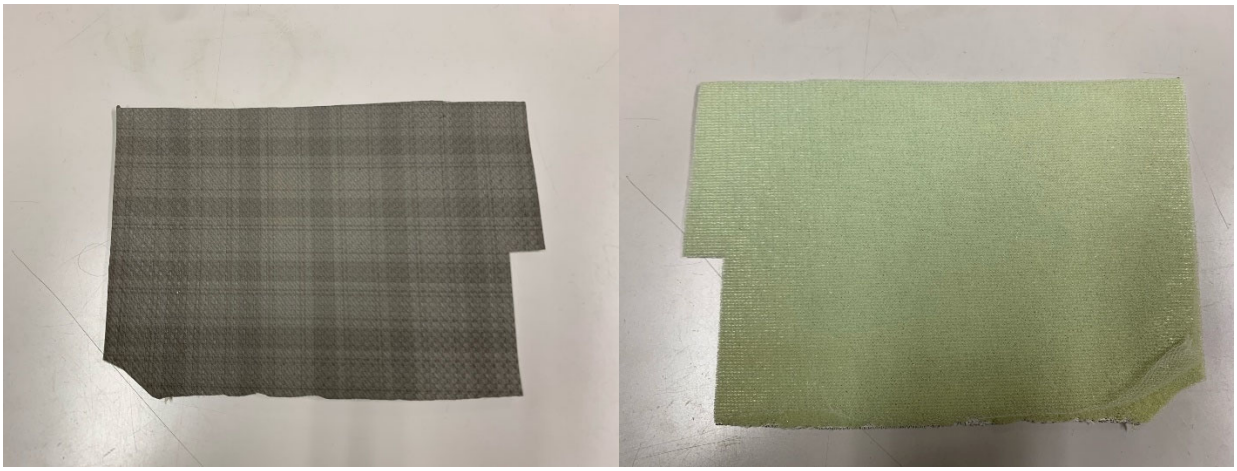
2.1.3. 皮膚透過試験に用いた自動車シート

本研究で使用した自動車シート中 PFRs 濃度を表 2.3 に示す。また、使用した自動車シートの写真を図 2.1 に示す。

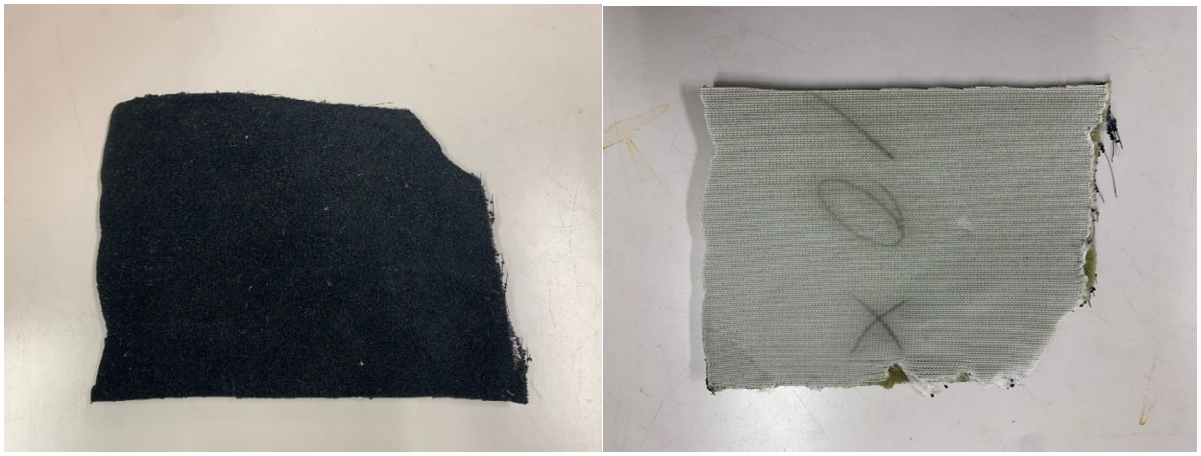
表 2.3 皮膚透過試験で用いた自動車シート

| |
|---|
| 論文投稿データにつき掲載不可 |

F1



F2



F3

図 2.1 自動車シートの写真

### 2.1.4. 皮膚透過試験法

レセプター溶液は、5% BSA 溶液となるように調製した。皮膚細胞がついたインサートセルを、レセプター溶液 2 mL を入れた培養セルに取り付け、37℃ 5% $CO_2$ インキュベーター内で平衡化を行った。その後、皮膚表面に自動車シートを接触させ、振とうしながらインキュベーター内で透過試験を行った。適当な時間ごとにレセプター溶液を回収した。

### 2.1.5. レセプター溶液の分析方法

#### 2.1.5.1. Q-sep を用いた前処理法

Q-sep は、 Quick、Easy、Cheap、Effective、Rugged、Safe をコンセプトとして、大量の試料を効率よく処理するために開発された QuEChERS 法のツールの一つである [18]。

レセプター溶液中 PFRs 分析の前処理として、Q-sep にレセプター溶液 2 mL、PFRs の混合標準液 100 μL、酢酸エチル：ヘキサン（1:1、 v/v）を 2 mL 添加し、約 2 分間撹拌を行った。その後、5 分間超音波処理を行い、遠心分離（4000 rpm、 3min）の後、上澄みを試験管に分取した。この操作を 3 回行った。3 回分の抽出液を、窒素パージを用いて濃縮し、アセトニトリルへ溶媒転換した。この濃縮液を EMR-Lipid カラムを用いて精製した。対象物を添加する前のカラムには、コンディショニングとして 3 mL のアセトニトリルを加えた。PFRs の溶出には、5 mL のアセトニトリルを使用した。溶出液は窒素パージで濃縮し、内標準物質を添加し、最終液量は 100 μL とした。

#### 2.1.5.2. 液液抽出を用いた前処理法

2 mL のレセプター溶液が入った試験管に、PFRs の混合標準液 100 μL、抽出溶媒（酢酸エチル：ヘキサン(1：1)）2 mL を添加した。1 分間ボルテックスし、遠心分離（3000 rpm、 3 min） を行い、上清を分取した。この操作を 3 回行い、上清を、窒素パージを用いて濃縮し、アセトニトリルで置換し、内標準物質を添加した。

### 2.1.6. リン系難燃剤の分析条件

LC-MS/MS を用いたリン系難燃剤の分析条件と分析対象物質ごとのトラディションのパラメータを表 2.4 及び表 2.5 にそれぞれ示す。

表 2.4 LC-MS/MS の分析条件

| HPCL | | |
|---|---|---|
| Equipment | Ultimate 3000 LC systems (Thermo Scientific) | |
| Column | Accucore Vanquish C18 Column (Internal diameter 2.1 mm, Length 100 mm, Grain Diameter 1.5 μm) | |
| Mobile phase | A：Water<br>B：acetonitrile / Methanol (1:4) | |
| Flow rate | 0.3 mL $min^{-1}$ | |
| Column open temperature | 50℃ | |
| Injection volume | 10 μL | |
| Gradient | 0～0.5 min | A:95%, B:5% |
| | ～7.0 min | B:100% |
| | ～15 min | B:101% |
| | ～15.1 min | A:95%, B:5% |
| | ～17 min | A:95%, B:6% |

| MS/MS | | |
|---|---|---|
| Equipment | TSQ Endura (Thermo Scientific) | |
| Ion source | APCI | |
| Ionization mode | Phosphorus compounds | Positive |
| Positive Ion Discharge Current (μA) | 4 | |
| Negative Ion Discharge Current (μA) | 4 | |
| Seath Gas (Arbitary unit) | 25 | |
| Aux Gas (Arbitary unit) | 5 | |
| Sweep gas (Arbitary unit) | 0 | |
| Ion Transfer Tube Temp (℃) | 250 | |
| Vaporizer Temp (℃) | 300 | |
| Positive Ion Discharge Current (μA) | 4 | |
| Negative Ion Discharge Current (μA) | 4 | |

表 2.5 トランジションのパラメータ

| Compound | Start Time (min) | End Time (min) | Polarity | Precursor (*m*/*z*) | Product (*m*/*z*) | Collision Energy (V) | RF Lens (V) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TMP | 0 | 14 | Positive | 141.025 | 79.217 | 23 | 69 |
| | 0 | 14 | Positive | 141.028 | 109.086 | 18 | 69 |
| TEP | 0 | 14 | Positive | 183.104 | 99.114 | 20 | 73 |
| | 0 | 14 | Positive | 183.105 | 127.145 | 12 | 73 |
| TPP | 0 | 14 | Positive | 225.126 | 81.191 | 46 | 74 |
| | 0 | 14 | Positive | 225.127 | 99.116 | 20 | 74 |
| TBP | 0 | 14 | Positive | 267.177 | 81.155 | 53 | 76 |
| | 0 | 14 | Positive | 267.178 | 99.088 | 19 | 76 |
| TPhPO | 0 | 14 | Positive | 279.11 | 77.214 | 48 | 148 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 14 | Positive | 279.15 | 201.036 | 28 | 148 |
| TCEP | 0 | 14 | Positive | 286.954 | 99.089 | 26 | 97 |
| | 0 | 14 | Positive | 286.955 | 125.06 | 19 | 97 |
| TCPP | 0 | 14 | Positive | 327.002 | 81.142 | 59 | 97 |
| | 0 | 14 | Positive | 327.003 | 99.119 | 25 | 97 |
| TPhP | 0 | 14 | Positive | 327.14 | 215.205 | 28 | 166 |
| | 0 | 14 | Positive | 327.15 | 250.98 | 28 | 166 |
| CsDPhP | 0 | 14 | Positive | 341.076 | 152.084 | 39 | 114 |
| | 0 | 14 | Positive | 341.078 | 229.033 | 29 | 114 |
| EHDPhP | 0 | 14 | Positive | 363.15 | 77.226 | 45 | 88 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 14 | Positive | 363.19 | 251.019 | 12 | 88 |
| TPCP | 0 | 14 | Positive | 369.12 | 165.074 | 44 | 142 |
| | 0 | 14 | Positive | 369.14 | 243.028 | 30 | 142 |
| TBOEP | 0 | 14 | Positive | 399.227 | 99.094 | 30 | 141 |
| | 0 | 14 | Positive | 399.229 | 143.052 | 21 | 141 |
| TDCPP | 0 | 14 | Positive | 430.877 | 81.153 | 51 | 109 |
| | 0 | 14 | Positive | 430.878 | 99.101 | 28 | 109 |
| DEG-BDCIPP | 5.5 | 8.5 | Positive | 572.96 | 169 | 28 | 185 |
| | 5.5 | 8.5 | Positive | 572.96 | 244.929 | 21 | 185 |
| TEHP | 0 | 14 | Positive | 435.327 | 71.186 | 22 | 116 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 14 | Positive | 435.329 | 99.107 | 19 | 116 |
| TEHP-$d_{51}$ | 0 | 14 | Positive | 486.654 | 102.122 | 22 | 144 |
| | 0 | 14 | Positive | 486.655 | 103.14 | 18 | 144 |
| TPCP-$d_{21}$ | 0.08 | 10.08 | Positive | 390.225 | 98.207 | 40 | 138 |
| | 0.08 | 10.08 | Positive | 390.227 | 175.137 | 36 | 138 |
| TPhP-$d_{15}$ | 0.22 | 8.22 | Positive | 342.153 | 160.138 | 44 | 109 |
| | 0.22 | 8.22 | Positive | 342.154 | 223.058 | 30 | 109 |
| TBP-$d_{27}$ | 0 | 14 | Positive | 294.328 | 83.173 | 59 | 94 |
| | 0 | 14 | Positive | 294.329 | 102.099 | 22 | 94 |
| TCEP-$d_{12}$ | 0 | 14 | Positive | 299.004 | 83.102 | 58 | 108 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 14 | Positive | 299.005 | 102.103 | 28 | 108 |
| TBOEP-$d_{12}$ | 0 | 14 | Positive | 411.177 | 308.365 | 13 | 132 |
| | 0 | 14 | Positive | 411.178 | 205.143 | 16 | 132 |
| $^{13}C_6$-HBBz | 0 | 15 | Negative | 494.604 | 79.104 | 30 | 152 |
| | 0 | 15 | Negative | 494.605 | 81.113 | 30 | 152 |

## 2.2. 結果と考察

### 2.2.1. 前処理方法の検討

Q-sep と EMR-Lipid カラムを用いた前処理方法①の回収率は TPhPO（8.8%）－TPhP（87%）の範囲だった。一方で、液液抽出を用いた前処理方法②の回収率は TDCPP（69%）－EHDPhP（87%）の範囲だった。以上の結果より、液液抽出を用いた前処理方法②が、適切な前処理方法であると考えられた。DEG-BDCIPP においては、前処理方法②のみで添加回収試験を行い、良好な回収率が得られることを確認した。

### 2.2.2. 皮膚透過試験の結果

添加回収試験において良好な添加回収率を示した前処理方法②を用いて、実際に自動車シート中 PFRs の皮膚透過試験を行った。

自動車シート F1 を対象とした場合の PFRs の皮膚透過試験結果を図 2.2 に示す。自動車シート中濃度の高さによらず、PFRs の皮膚透過量は TCEP が最も多い結果となった。Abou-Elwafa Abdallah et al. [12] は、PFRs を溶媒に溶解して（500 ng $cm^{-2}$）人工皮膚に添加した皮膚透過試験の結果を報告しており、本研究で得られた実際の製品を用いた皮膚透過試験結果と比較すると、遅い値であった。

論文投稿データにつき掲載不可

図 2.2 自動車シート（F1）中 PFRs の皮膚透過試験結果

### 2.2.3. 衣類の影響評価

自動車シートと人工皮膚の間に衣類を挟んだ場合の皮膚透過試験の結果を図 2.3 に示す。自動車シートと人工皮膚の間に衣類を挟んだ場合（F1＋衣類）も、TCEP、TCPP の皮膚透過量は自動車シートとの接触時間の増加と共に増加した。また、全ての結果において、F1＋衣類の方が PFRs の透過量は低かった。その減少率は最大で 95%、最小で 73%であり、衣類の存在が製品中 PFRs の皮膚透過を抑制することが示唆された。しかし、本研究で用いた衣類は新品であることに留意し、着用を続けて PFRs に汚染された場合、PFRs を含む製品との非接触時においても、汚染された衣類を介して経皮曝露する可能性が考える[19]。

論文投稿データにつき掲載不可

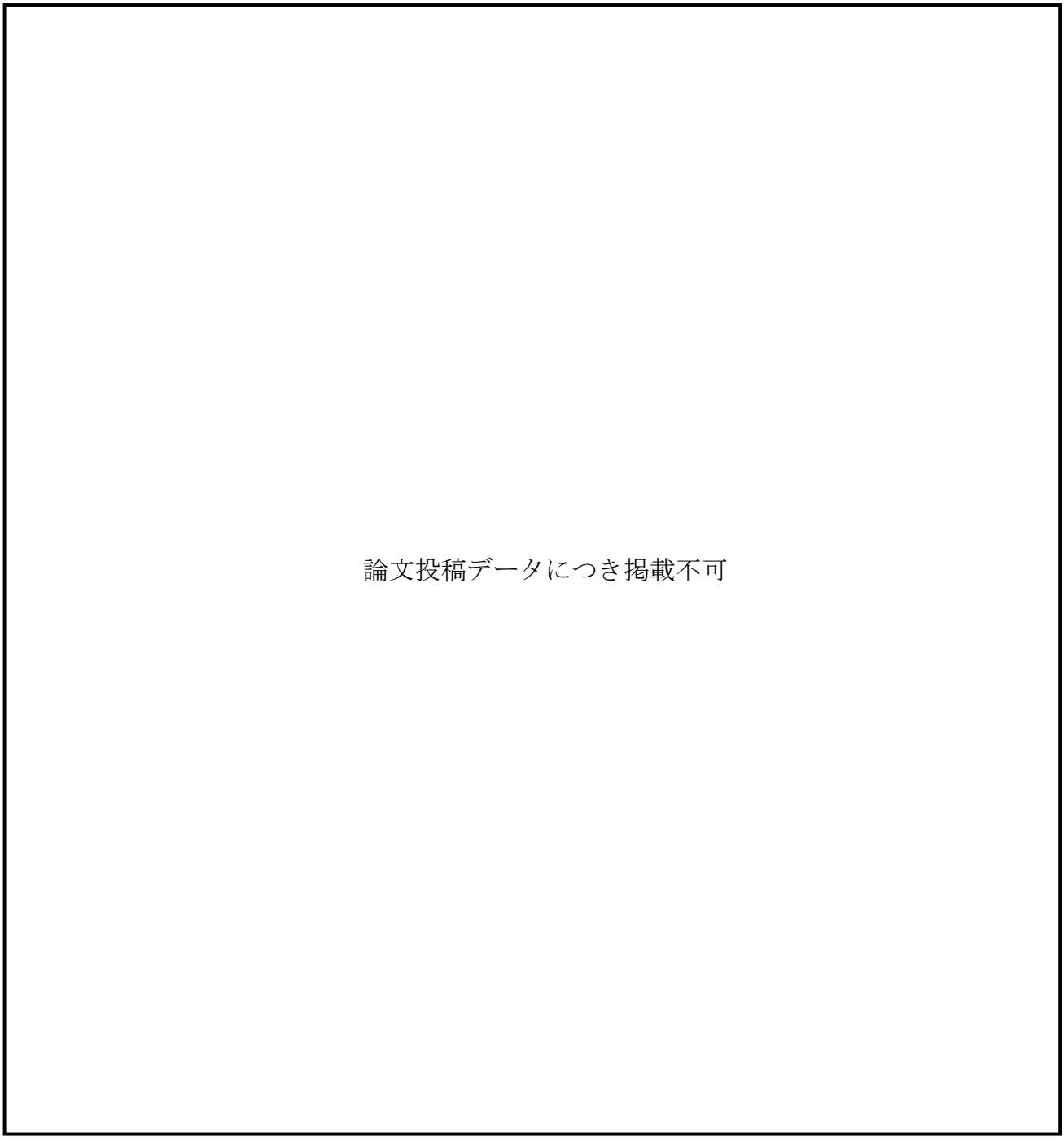



図 2.3 皮膚透過に及ぼす衣類の影響

### 2.2.7. 自動車シートの違いの影響

自動車シートの違いが及ぼす、TCPP の皮膚透過量への影響を図 2.4 に示す。皮膚透過量が最も多くなった F2 の自動車シートの素材は塩ビ素材の非ファブリック材であったのに対して、F1、F3 はファブリック材であり、F3 はモケット生地、F1 は凹凸のある平織物生地であった。以上の結果より、自動車シートに含まれる TCPP 濃度よりも、シートの素材が TCPP の皮膚透過に大きく関係する可能性が示唆された。

図 2.4 自動車シートの違いの影響（TCPP）

自動車シート別 DEG-BDCIPP の皮膚透過量を、図 2.5 に示す。DEG-BDCIPP は TCPP の二量体であり、主に柔軟なポリウレタンフォームに使用されている。皮膚透過試験の結果、自動車シート中濃度は F2 よりも F3 の方が 10 倍高いが、自動車シート F2 の方が透過量は多くなった。DEG-BDCIPP においても TCPP と同様、自動車シートの素材が DEG-BDCIPP の皮膚透過に大きく関係する可能性が示唆された。

図 2.5 自動車シートの違いの影響（DEG-BDCIPP）

## 3. 経皮曝露量の推算のためのシミュレーションモデルの構築

### 3.1. モデルの構築

#### 3.1.1. 皮膚透過量推定モデル

製品中 PFRs の皮膚透過を表現するために、本研究では槽列モデルを適用した。本モデルでは、皮膚内の濃度分布を、仮想的な完全混合の槽数で表現する。本研究では、皮膚内に 20 槽を仮定した。

皮膚の第 1 槽（$i = 1$）の PFRs 濃度の変化速度は、次のように表せる。

$$\frac{dC_{S,1}}{dt} = k_S\left(C_S^* - C_{S,1}\right) - k_S'(C_{S,1} - C_{S,2}) \quad (1)$$

ここで、$t$ は皮膚透過試験時間（h）、$C_S^*$は皮膚中の PFRs の飽和濃度（ng cm$^{-3}$）、$C_{S,1}$ は槽列モデルにおける皮膚中第 1 槽目の PFRs 濃度（ng cm$^{-3}$）、$C_{S,2}$ は槽列モデルにおける皮膚中第 2 槽目の PFRs 濃度（ng cm$^{-3}$）、$k_S$ 及び $k_S$'は総括物質移動係数（h$^{-1}$）である。

自動車シート中 PFRs 濃度 $C_P$（wt%）と皮膚中 PFRs 飽和濃度 $C_S^*$（ng cm$^{-3}$）との関係は、次の式で与えられる。

$$C_S^* = K_S C_P \quad (2)$$

ここで $K_S$ は平衡定数（ng cm$^{-3}$ wt%$^{-1}$）である。

$i$ 番目の槽（$i$＝2、 ...、($l$ – 1)）の PFRs の物質収支をとることで、次の式が得られる。

$$\frac{dC_{S,i}}{dt} = k'_S\left(C_{S,i-1} - C_{S,i}\right) - k'_S(C_{S,i} - C_{S,i+1}) \quad (3)$$

ここで、$C_{S,i\text{-}1}$ 及び $C_{S,i+1}$ はそれぞれ皮膚中の（$i$ – 1）槽目及び（$i$ + 1）槽目における PFRs 濃度である。

最終槽（$i = l$）の PFRs 濃度の変化は次式で表すことができる。

$$\frac{dC_{S,l}}{dt} = k'_S\left(C_{Sl-1} - C_{S,l}\right) - k_R(C_R^* - C_R)\frac{V_R}{V_{S,1}} \quad (4)$$

ここで、$k_R$ はレセプター溶液への総括物質移動係数（$h^{-1}$）、$C_R^*$ はレセプター溶液中の飽和濃度（ng $cm^{-3}$）、$C_R$ はレセプター溶液中の PFRs 濃度（ng $cm^{-3}$）、$V_R$ はレセプター溶液の体積（$cm^3$）、$V_{S,1}$ は皮膚 1 槽分の体積（$cm^3$）である。

レセプター溶液中の PFRs 濃度の変化は、次のように書くことができる。

$$\frac{dC_R}{dt} = k_R(C_R^* - C_R) \quad (5)$$

皮膚中の PFRs 濃度とレセプター溶液中の PFRs 濃度の関係は、次の式で表すことができる。

$$C_R^* = K_R C_{S,i} \quad (6)$$

ここで $K_R$ は平衡定数（–）である。

連立常微分方程式を数値的に解くことで、皮膚とレセプター溶液中の PFRs 濃度分布の変化を接触時間の関数として推定することができる。常微分方程式を解くために、4 次精度の Runge-Kutta 法を適用した。

ヒトへの経皮曝露の場合、血管に移行した PFRs は全身の血流や血液で希釈されるため、血中の PFRs 濃度はゼロと仮定した。これに伴い、自動車シートに直接接触した場合の PFRs の経皮曝露量（ng $cm^{-2}$）を推定するため、式(5)の代わりに以下の式を解いた。

$$\frac{dDE}{dt} = \frac{k_R K_R C_{S,l} V_R}{A} \quad (7)$$

ここで、$A$ は人工皮膚の表面積（$cm^2$）である。

### 3.1.2. モンテカルロシミュレーションを用いた確率論的曝露評価

経皮曝露評価に必要なパラメータとして、自動車シート中 PFRs 濃度、体重、接触体表面積、一日あたりの自動車乗車時間の 4 つがある。衣服を介した皮膚透過試験の結果から、新品の衣服を介することで皮膚透過量は 93%低減されるとし、経皮曝露量の推算には以下の式を用いた。

$$DED = \frac{I_D \times BSA \times (1-IR)}{BW} \quad (8)$$

ここで、$DED$は一日あたりの経皮曝露量（ng kg$^{-1}$ day$^{-1}$）、$I_D$は単位時間・面積あたりの皮膚透過量（ng cm$^{-2}$ day$^{-1}$）、$BSA$は接触体表面積（cm$^{-2}$）、$IR$は衣服による透過阻害率（–）、$BW$は体重（kg）を表している。

各パラメータの分布と上述した経皮曝露量の推算式を用いてモンテカルロシミュレーションを行った。モンテカルロシミュレーションの実行には Oracle® Crystal Ball を使用した。今回のシミュレーションでは試行回数を 100,000 回と設定した。また、モンテカルロシミュレーションの実行中に、すべての仮定とすべての予測間で順位相関係数を計算した。順位相関係数の二乗和が 100%となるように計算し、経皮曝露量への各パラメータの寄与率も求めた。

## 3.2. 結果と考察

### 3.2.1. 皮膚透過モデルを用いた皮膚透過量の推定

皮膚透過モデルを用いたシミュレーション結果（図 3.1）によると、製品から皮膚へ移行した TCPP は、時間の経過とともに皮膚中に濃度分布を形成することが示唆された。自動車シートとの接触（自動車平均乗車時間である 1.3 時間）が終わり、非接触時においても、時間をかけて TCPP は体内へ曝露する可能性が示唆された。接触開始から 24 時間経過した際の、衣服を介した TCPP の皮膚透過量は 100 ng cm$^{-2}$ と推算された。

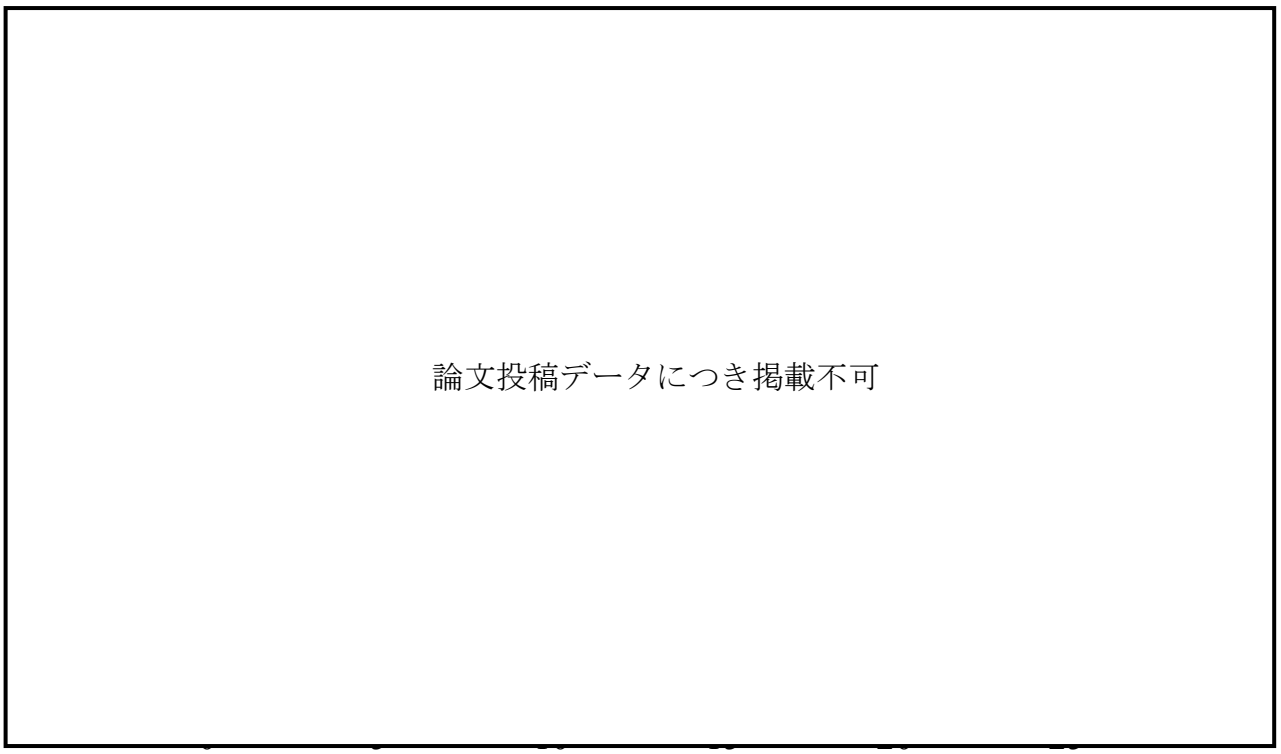



図 3.1 皮膚透過量推定モデルを用いた自動車シートと接触した場合の
TCPP の皮膚中濃度と皮膚透過量の経時変化の推定

### 3.2.2. 各パラメータの不確実性と変動性を考慮した確率論的曝露評価

自動車シート中 PFRs 濃度と自動車乗車時間から、皮膚透過量を推算する式を導出するため、任意の自動車シート中 TCPP 濃度に対して、接触時間を変化させた場合の皮膚透過量をそれぞれ推算した。それらの結果をもとに、次式を求めた。

$$I_D = 2900 \times C \times t^{0.52} \quad (9)$$

ここで、$C$は自動車シート中濃度（wt%）、$t$は一日あたりの自動車乗車時間（h）を表している。

モンテカルロシミュレーションにより推算された経皮曝露量分布を図 3.2 に示す。衣服の着用により、皮膚透過量が 93%低減されるとした場合、経皮曝露量は 5%ile で 8.1 ng kg$^{-1}$ day$^{-1}$、50%ile で 96 ng kg$^{-1}$ day$^{-1}$、95%ile で 1100 ng kg$^{-1}$ day$^{-1}$ と推算された。

各パラメータの経皮曝露量の推算値への寄与率は、自動車シート中濃度が 88%、一日あたりの自動車乗車時間が 7.5%、体重が 2.8%、接触体表面積が 1.6%となった。このことから、4 つのパラメータの中で、特に自動車シート中濃度に関する情報を正確に収集することで、効率的に経皮曝露量の推算における精度向上が期待できることが示唆された。

図 3.2 確率論的曝露評価の結果

### 3.2.3. 経皮曝露量の推算

皮膚透過モデルにより得られた皮膚透過量の推算値を用いて、自動車シートとの接触は背部、腰部の半分、臀部、大腿部の半分であると仮定し、また、新品の衣服の着用を考慮した経皮曝露量の推算を行った。自動車シート（F1）との直接接触による TCPP の経皮曝露量は、510 ng $kg^{-1}$ $day^{-1}$ と推算された。本推算は、新品の衣服の着用により皮膚透過量が 93%低減されると仮定したが、衣服の種類や厚み、衣服の汚染状況により、経皮曝露量は変化すると考えられるため、より詳細な検討が必要である。

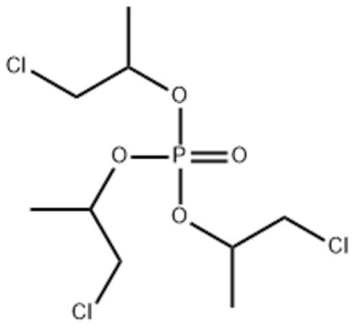
## 4. 自動車シート中難燃剤の経皮曝露量評価のフィールドテスト

### 4.1. 尿中代謝物測定のための分析法の検討

文献調査より分析対象とした候補物質とその構造を表 4.1 及び図 4.1 に示す。なお、今回の分析対象物質は、リン系難燃剤として使用されており、先行研究で対象としている 3 物質に加え、3 物質を加えた 6 物質とし、その代謝物、分解物の 4 物質を加えた計 10 項目を選定した。

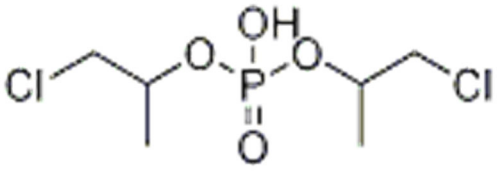
表 4.1 候補物質

| | 対象物質 | 代謝物・分解物 |
|---|---|---|
| 1 | Tris(1-chloro-2-propyl)phosphate (TCPP) | Bis-(1-chloro-2-propyl) phosphate (BClPP) |
| 2 | Tris(2-chloroethyl)phosphate (TCEP) | Bis(2-chloroethyl) phosphate (BCEP) |
| 3 | Tris(1,3-dichlro-2-propyl)phosphate (TDCPP) | Bis(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (BDCPP) |
| 4 | Triphenyl phosphate (TPhP) | Diphenyl phosphate (DPHP) |
| 5 | Tricresyl phosphate (TCsP) | ― |
| 6 | Cresyl diphenyl phosphate (CsDPhP) | ― |



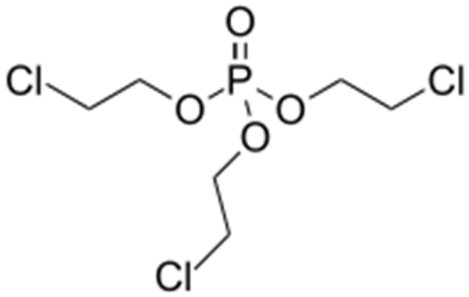
Tris(1-chloro-2-propyl)phosphate（TCPP）

CAS：13674-87-8



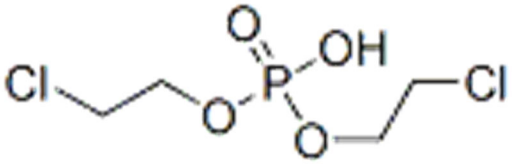
Bis-(1-chloro-2-propyl）phosphate（BClPP）

CAS：789440-10-4



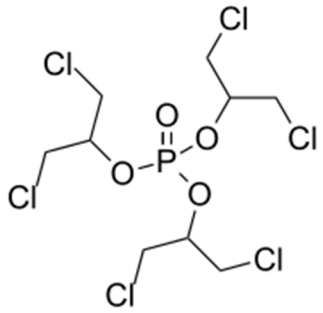
Tris（2-chloroethyl)phosphate（TCEP）

CAS：115-96-8



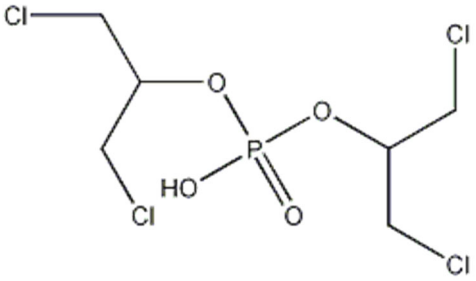
Bis(2-chloroethyl) phosphate（BCEP)

CAS：3040-56-0



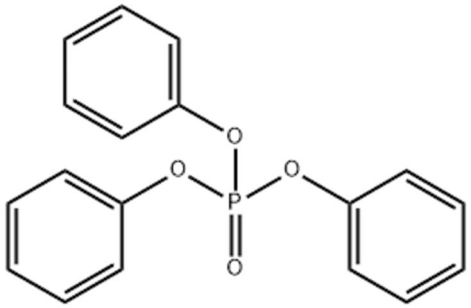

Tris(1,3-dichlro-2-propyl)phosphate（TDCPP)

CAS：13674-87-8



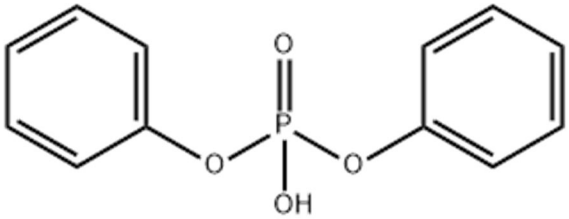

Bis(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate　(BDCPP)

CAS：72236-72-7




Triphenyl phosphate（TPhP）

CAS：115-86-6




Diphenyl phosphate（DPHP)

CAS：838-85-7

図 4.1 候補物質の構造式など

今回の分析では、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計（LC-MS/MS）を用いて測定を実施した。表 4.2 に測定条件を示す。

表 4.2 測定条件

〔LC 条件〕

LC 機種：ACQUITY UPLC I-Class Binary Solvent Manager (BSM)

分析カラム：BEH C18, 1.7 μm, 2.1 × 50 mm（Waters 社製）

流速：0.2 mL/min

カラム温度：40℃

移動相・グラジェント条件：下表参照

〔グラジェント条件〕

| Time (min) | LC-pump %A 超純水（0.1%ギ酸） | %B メタノール |
|---|---|---|
| 0.0 | 90 | 10 |
| 20.0 | 1 | 99 |
| 25.0 | 1 | 99 |
| 25.1 | 90 | 10 |
| 32.0 | 90 | 10 |

〔MS 条件〕

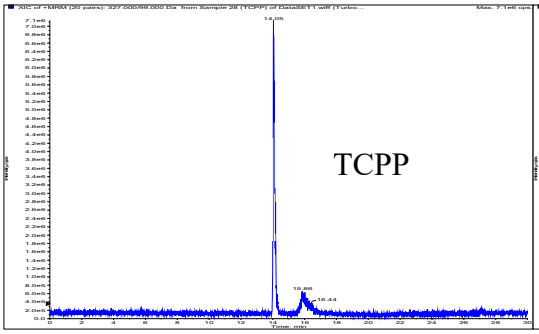
MS 機種：API-6500

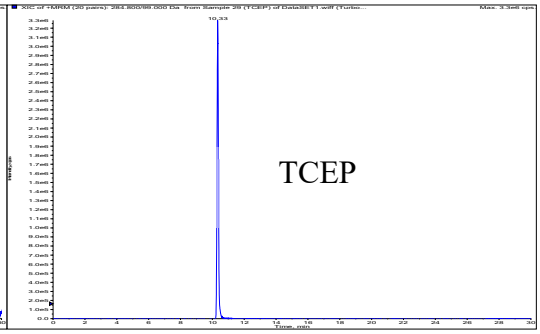
測定モード：ESI-Positive/Negative SRM

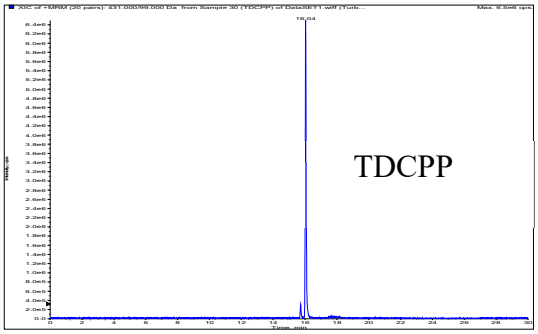
モニターイオン：

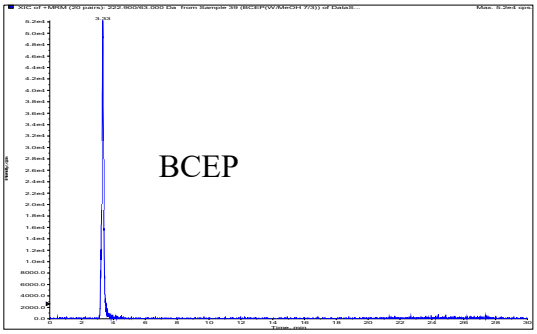
| | | |
|---|---|---|
| | (Positive) | |
| TCPP | 327.0＞99.0（定量） | 327.0＞251.0（確認） |
| TCEP | 284.8＞99.0（定量） | 286.8＞99.0（確認） |
| TCEP | 284.8＞99.0（定量） | 286.8＞99.0（確認） |
| BCEP | 222.9＞63.0（定量） | 222.9＞99.0（確認） |
| TDCPP | 431.0＞99.0（定量） | 431.0/81.0（確認） |
| TPhP | 327.0＞152.0（定量） | 327.0＞77.0（確認） |
| TCsP | 369.0＞164.9（定量） | 369.0＞65.1（確認） |
| CsDPhP | 341.0＞152.0（定量） | 341.0＞165.0（確認） |
| | (Negative) | |
| BDCPP | 318.8＞283.0（定量） | 318.8＞35.0（確認） |
| DPHP | 248.9＞93.0（定量） | 248.9＞155.1（確認） |

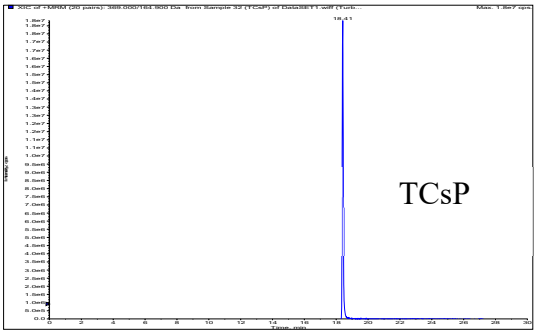
今回の測定で得られたクロマトグラムを図 4.2 に示す。各項目で良好なピーク形状であった。

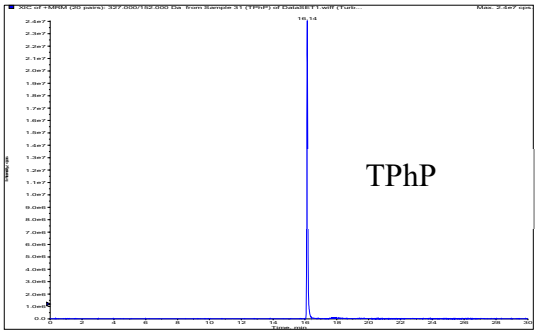

TCPP

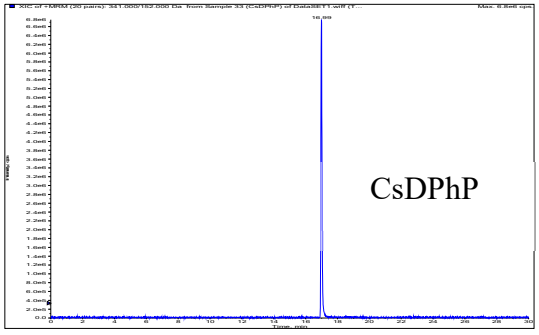

TCEP


TDCPP


BCEP


TCsP


TPhP


CsDPhP

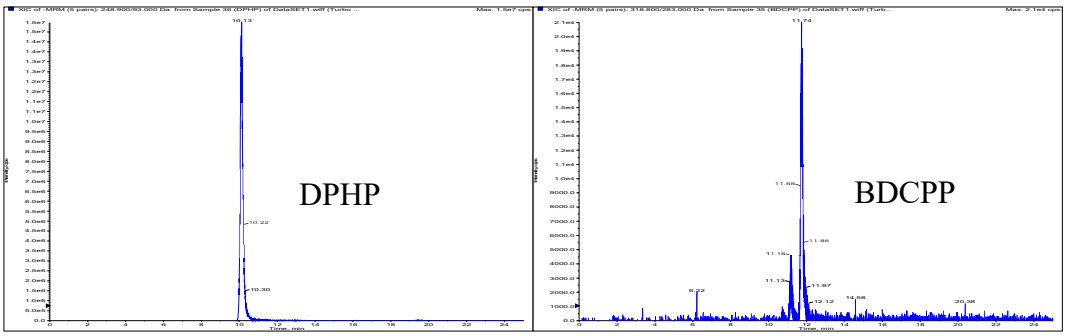



図 4.2 リン系難燃剤及びその代謝物のクロマトグラム

## 4.2. リン系難燃剤の有害性情報

### 4.2.1. 対象物質

代謝物の分析法を検討した物質に加え、製品中に添加されている可能性があるリン系難燃剤として表 4.3 に示す 15 物質を選定した。

表 4.3 有害性情報収集の対象物質

| 分類 | 化学物質名 | CAS |
|---|---|---|
| 芳香族リン酸エステル | リン酸トリフェニル (TPhP) | 115-86-6 |
| | リン酸クレジルジフェニル (CsDhP) | 26444-49-5 |
| | リン酸トリクレジル (TCsP) | 1330-78-5 |
| | リン酸トリキシレニル (TXP) | 25155-23-1 |
| | リン酸トリス(t-ブチル化フェニル) (TBPP など) | 混合物 |
| | リン酸トリス(イソプロピル化フェニル) (IPTPP) | 68937-41-7 |

| | | |
|---|---|---|
| | リン酸(2-エチルヘキシルジフェニル) (EHDPP) | 1241-94-7 |
| 芳香族縮合リン酸エステル | 1,3-フェニレンビス（ジフェニルホスフェート） | 57583-54-7<br>125997-21-9 |
| | 1,3-フェニレンビス（ジキシレニルホスフェート） | 139189-30-3 |
| | ビスフェノール A ビス（ジフェニルホスフェート） | 5945-33-5<br>181028-79-5 |
| 含ハロゲンリン酸エステル | リン酸トリス(ジクロロプロピル) (TDCPP) | 13674-87-8 |
| | リン酸トリス(β-クロロプロピル) (TCPP) | 13674-84-5 |
| | リン酸トリス(クロロエチル) (TCEP) | 115-96-8 |
| 含ハロゲン縮合リン酸エステル | テトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェート | 38051-10-4 |
| | ポリオキシアルキレンビスジクロロアルキルホスフェート | 184530-92-5 |

薄黄：代謝物の分析法を検討した対象物質

### 4.2.2. 調査方法

有害性情報は、以下に示す米国環境保護庁（US EPA）、経済協力開発機構（OECD）、欧州化学物質庁（ECHA）の Web サイトから収集した。

① US EPA 環境配慮設計プログラム（DfE: Design for the Environment）

有害化学物質による人や生態系などの環境に対するリスクを低減させることを目的に、製品に含まれる化学物質が「健康と環境にとってより安全であると判断できるか否か」を評価

し、適合品にラベル表示を認める制度である。難燃剤に関しては、2003 年に家具難燃剤パートナーシップ（FFRP: Furniture Flame Retardancy Partnership）が設置され、化学メーカー、家具メーカー、行政、NGO が参加している。当初は、ペンタブロモジフェニルエーテル（ストックホルム条約附属書 A 物質、化審法第一種特定化学物質）の代替品について、人の健康及び環境への影響を評価し、代替品が利用可能であることを示すことが目的であった。2015 年の DfE 報告書[20]では、軟質ポリウレタンフォーム（FPUF）製品に使用される可能性のある難燃剤を特定して、有害性評価を更新している。

本業務では、2015 年に更新された報告書から、対象物質のうち 8 物質の有害性情報を収集した。

② OECD SIDS (Screening Information DataSet)の初期評価報告書

OECD は、国際的な高生産量（HPV: High Production Volume）化学物質の調査を共同で行っている。HPV 化学物質とは、OECD 加盟国 1 か国での生産量が年間 1 万トン以上又は 2 か国以上の OECD 加盟国で生産量が 1、000 トン以上の化学物質と定義されている。スクリーニング情報データセット（SIDS）プログラムでは、OECD 加盟国が既存の情報を収集し、OECD で合意されたプロトコルに従って、割り当てられた HPV 化学物質の試験を実施している。その後、加盟国は HPV 化学物質の資料と初期評価報告書を作成する。

本業務では、①の資料から情報が得られなかった物質のうち 1 物質について、OECD SIDS の初期評価報告書[21]から有害性情報を収集した。

③ ECHA REACH 規則に基づいて提出された登録一式文書の情報[22]

ECHA は REACH（Registration, Evaluation, Authorisation, Restriction and CHemicals）規則に基づいて、欧州域内で取り扱われる化学物質の登録の際に、事業者から提出された物理化学的性状、人の健康や環境に対する有害性等の情報の概要を公開している[22]。

本業務では、①、②の資料から情報が得られなかった物質のうち 4 物質について、REACH 登録情報から有害性情報を収集した。

### 4.2.3. リン系難燃剤のヒトの健康に関する有害性情報

表 4.4 に急性毒性（経口、経皮、経気）、表 4.5 に発がん性及び遺伝毒性、表 4.6 に生殖毒性及び発達毒性、表 4.7 に神経毒性及び反復投与毒性、表 4.8 に皮膚感作性及び呼吸器感作性、表 4.9 に眼刺激性及び皮膚刺激性の情報を示す。化学物質名が薄黄色となっている箇所は代謝物の分析法を検討した物質を示している。また、毒性情報の箇所の色付けは、US EPA の DfE 報告書において、5 段階に分類されていた有害性のレベルを示している。薄青色は「VL（非常に低い）」、薄緑色は「L（低い）」、薄黄色は「M（中程度）」、薄橙色は「H（高い）」、薄赤色は「VH（非常に高い）」ことを表している[23]。なお、VH とランク付けされた化学物質、有害性の種類はない。

#### 4.2.3.1. 急性毒性

経口経由の急性毒性が、リン酸トリス（クロロエチル）（TCEP）で高く、リン酸トリクレジル（TCsP）で中程度であった。それ以外のリン系難燃剤の急性毒性は低かった。

#### 4.2.3.2. 発がん性

リン酸トリス（ジクロロプロピル）（TDCPP）及び、リン酸トリス（クロロエチル）（TCEP）で発がん性が確認された。リン酸トリフェニル（TPhP）、リン酸トリス（*t*-ブチル化フェニル）（TBPP など）、テトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェートでは、発がん性が推計されているが、不確実性がある。発がん性がないことが試験で確認されたのは、リン酸トリクレジル（TCsP）のみであり、8 物質については発がん性試験のデータが得られなかった。

#### 4.2.3.3. 遺伝子毒性

発がん性が確認されたリン酸トリス（ジクロロプロピル）（TDCPP）及び、リン酸トリス（クロロエチル）（TCEP）で中程度の遺伝子毒性が確認された。その他の物質は、2 物質でデータが得られなかったものの、11 物質は、遺伝子毒性が低いと考えられた。

#### 4.2.3.4. 生殖毒性

リン酸トリクレジル（TCsP）、リン酸トリス（イソプロピル化フェニル）（IPTPP）、リン酸トリス（ジクロロプロピル）（TDCPP）及びリン酸トリス（β-クロロプロピル）（TCPP）で、高い生殖毒性が確認された。リン酸トリキシレニル（TXP）及びリン酸クレジルジフェニル（CsDhP）は US EPA の評価がされていないが、毒性値から高い生殖毒性を有していると考えられる。

リン酸トリス（*t*-ブチル化フェニル）（TBPP など）、リン酸トリス（クロロエチル）（TCEP）及びテトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェートは、中程度の生殖毒性が確認された。リン酸（2-エチルヘキシルジフェニル）（EHDPP）は US EPA の評価がされていないが、毒性値から中程度の生殖毒性を有していると考えられる。

リン酸トリフェニル（TPhP）の生殖毒性は低かった。また、1,3-フェニレンビス（ジキシレニルホスフェート）は US EPA の評価がされていないが、毒性値から生殖毒性は低いと考えられる。3 物質については生殖毒性のデータが得られなかった。

#### 4.2.3.5. 発達毒性

リン酸トリス（β-クロロプロピル）（TCPP）、リン酸トリス（クロロエチル）（TCEP）及びテトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェートで、高い発達毒性が確認された。リン酸トリキシレニル（TXP）及びリン酸トリス（イソプロピル化フェニル）（IPTPP）は US EPA の評価がされていないが、毒性値から高い発達毒性を有していると考えられる。

リン酸トリクレジル（TCsP）及びリン酸トリス（ジクロロプロピル）（TDCPP）は、中程

度の発達毒性が確認された。リン酸（2-エチルヘキシルジフェニル）（EHDPP）は、US EPA の評価がされていないが、毒性値から中程度の発達毒性を有していると考えられる。

リン酸トリフェニル（TPhP）及びリン酸トリス（*t*-ブチル化フェニル）（TBPP など）の発達毒性は低かった。また、ビスフェノール A ビス（ジフェニルホスフェート）は US EPA の評価がされていないが、毒性値から生殖毒性は低いと考えられる。4 物質については生殖毒性のデータが得られなかった。

#### 4.2.3.6. 神経毒性

試験データに基づき神経毒性が高いと判断されたリン系難燃剤はなかったが、リン酸トリス（イソプロピル化フェニル）（IPTPP）は、神経毒性が高いと推測されている。リン酸トリキシレニル（TXP）は、US EPA の評価がされていないが、IPTPP と同程度の毒性値であることから、神経毒性が高い可能性がある。

リン酸トリクレジル（TCsP）、リン酸トリス（*t*-ブチル化フェニル）（TBPP など）及びリン酸トリス（クロロエチル）（TCEP）は、中程度の神経毒性が確認された。リン酸トリス（β-クロロプロピル）（TCPP）は Weight of Evidence（証拠の重み付け）評価により、中程度の神経毒性を有すると推定されている。

リン酸トリフェニル（TPhP）、リン酸トリス（ジクロロプロピル）（TDCPP）及びテトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェートの神経毒性は低かった。5 物質については神経毒性のデータが得られなかった。

#### 4.2.3.7. 反復投与毒性

リン酸トリフェニル（TPhP）、リン酸トリクレジル（TCsP）、リン酸トリス（*t*-ブチル化フェニル）（TBPP など）、リン酸トリス（イソプロピル化フェニル）（IPTPP）及びリン酸トリス（ジクロロプロピル）（TDCPP）は、高い反復投与毒性が確認された。

リン酸トリス（β-クロロプロピル）（TCPP）、リン酸トリス（クロロエチル）（TCEP）及びテトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェートは、中程度の反復投与毒性が確認された。5 物質については、毒性試験の詳細データが不明なため、US EPA のランク付けはできなかった。2 物質については反復投与毒性のデータが入手できなかった。

#### 4.2.3.8. 皮膚感作性

リン酸トリス（*t*-ブチル化フェニル）（TBPP など）で、中程度の皮膚感作性が確認され、6 物質で低い皮膚感作性が確認された。6 物質は、毒性試験の詳細データが不明なため、US EPA のランク付けはできなかった。2 物質については皮膚感作性のデータが入手できなかった。

#### 4.2.3.9. 呼吸器感作性

すべての物質について、呼吸器感作性のデータが入手できなかった。

#### 4.2.3.10. 眼刺激性

8 物質で低い眼刺激性が確認された。5 物質は毒性試験の詳細データが不明なため、US EPA のランク付けはできなかった。2 物質については眼刺激性のデータが入手できなかった。

#### 4.2.3.11. 皮膚刺激性

リン酸トリス（t-ブチル化フェニル）（TBPP など）で、中程度の皮膚刺激性が確認され、6 物質で低い皮膚刺激性、1 物質で非常に低い皮膚刺激性が確認された。リン酸クレジルジフェニル（CsDhP）は相反する 2 つのデータがあり、US EPA のランク付けはできなかった。リン酸（2-エチルヘキシルジフェニル）（EHDPP）は、わずかに刺激性があるという結果であることから、低い皮膚刺激性であると考えられる。また、リン酸トリキシレニル（TXP）、1,3-フェニレンビス（ジキシレニルホスフェート）及びビスフェノール A ビス（ジフェニルホスフェート）は刺激性がないという結果であることから、非常に低い皮膚刺激性であると考えられる。2 物質については皮膚刺激性のデータが入手できなかった。

表 4.4 リン系難燃剤の急性毒性

| 分類 | 化学物質名 | CAS | 急性毒性（経口） | 急性毒性（経皮） | 急性毒性（経気） | 情報源 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 芳香族リン酸エステル | リン酸トリフェニル (TPhP) | 115-86-6 | $LD_{50}$ >5,000 mg $kg^{-1}$ (Rat, Mouse) | $LD_{50}$ >7,900 mg $kg^{-1}$ (Rabbit) | 1h $LC_{50}$ >200 mg $L^{-1}$ (Rat) | US EPA (2015) |
| | リン酸クレジルジフェニル (CsDhP) | 26444-49-5 | $LD_{50}$ 6,400 mg $kg^{-1}$ (Rat) | $LD_{50}$ >5,000 mg $kg^{-1}$ (Rabbit) | 1h $LC_{50}$ >0.37 mg $m^{-3}$ (Sheep) | OECD (2002) |
| | リン酸トリクレジル (TCsP) | 1330-78-5 | $LD_{50}$ 1,160 mg $kg^{-1}$ (Rat) | $LD_{50}$ 3,700 mg $kg^{-1}$ (Rabbit) | 4h $LC_{50}$ >5.2 mg $L^{-1}$ (Rat) | US EPA (2015) |
| | リン酸トリキシレニル (TXP) | 25155-23-1 | $LD_{50}$ >5,000 mg $kg^{-1}$ (Rat) | $LD_{50}$ >2,000 mg $kg^{-1}$ (Rat) | データなし | ECHA dossier |
| | リン酸トリス(t-ブチル化フェニル) (TBPP など) | 混合物 | $LD_{50}$ >4,640 mg $kg^{-1}$ (Rat) | $LD_{50}$ >2,000 mg $kg^{-1}$ (Rat) | 4h $LC_{50}$ >3.1-18.9 mg $L^{-1}$ (Rat) | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(イソプロピル化フェニル) (IPTPP) | 68937-41-7 | $LD_{50}$ >5,000 mg $kg^{-1}$ (Rat) | $LD_{50}$ >2,000 mg $kg^{-1}$ (Rat) | 1h $LC_{50}$ >200 mg $L^{-1}$ (Rat) | US EPA (2015) |
| | リン酸(2-エチルヘキシルジフェニル) (EHDPP) | 1241-94-7 | $LD_{50}$ >15,800 mg $kg^{-1}$ (Rat) | データなし | 6h $LC_{50}$ 2.1 mg $L^{-1}$ (雄 Rat) | ECHA dossier |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 芳香族縮合リン酸エステル | 1,3-フェニレンビス（ジフェニルホスフェート） | 57583-54-7<br>125997-21-9 | データなし | データなし | データなし | - |
| | 1,3-フェニレンビス（ジキシレニルホスフェート） | 139189-30-3 | $LD_{50}$ >2,000 mg $kg^{-1}$ (Rat) | $LD_{50}$ >2,000 mg $kg^{-1}$ (Rat) | データなし | ECHA dossier |
| | ビスフェノール A ビス（ジフェニルホスフェート） | 5945-33-5<br>181028-79-5 | $LD_{50}$ >2,000 mg $kg^{-1}$ (Rat) | $LD_{50}$ >2,000 mg $kg^{-1}$ (Rat) | データなし | ECHA dossier |
| 含ハロゲンリン酸エステル | リン酸トリス(ジクロロプロピル) (TDCPP) | 13674-87-8 | $LD_{50}$ >2,000 mg $kg^{-1}$ (Rat) | $LD_{50}$ >2,000 mg $kg^{-1}$ (Rat) | $LC_{50}$ >5.22 mg $L^{-1}$ (Rat) | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(β-クロロプロピル) (TCPP) | 13674-84-5 | $LD_{50}$ 931-1,550 mg $kg^{-1}$ (Rat) | $LD_{50}$ >2,000 mg $kg^{-1}$ (Rat, Rabbit) | 4h $LC_{50}$ >5 mg $L^{-1}$ (雄 Rat) | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(クロロエチル) (TCEP) | 115-96-8 | $LD_{50}$ 46.4 mg $kg^{-1}$ (Rat) | $LD_{50}$ 2,150 - >5,000 mg $kg^{-1}$ (Rabbit) | 4h $LC_{50}$ >5 mg $L^{-1}$ (Rat) | US EPA (2015) |
| 含ハロゲン縮合リン酸エステル | テトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェート | 38051-10-4 | $LD_{50}$ >2,000 mg $kg^{-1}$ (Rat) | $LD_{50}$ >2,000 mg $kg^{-1}$ (Rabbit) | 4h $LC_{50}$ >1.65 mg $L^{-1}$ (Rat) | US EPA (2015) |
| | ポリオキシアルキレンビスジクロロアルキルホスフェート | 184530-92-5 | データなし | データなし | データなし | - |

表 4.5 リン系難燃剤の発がん性・遺伝毒性

| 分類 | 化学物質名 | CAS | 発がん性 | | 遺伝毒性 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 情報源 | 変異原性 | | 染色体異常 | | 情報源 |
| | | | | | in vivo | in vitro | in vivo | in vitro | |
| 芳香族リン酸エステル | リン酸トリフェニル (TPhP) | 115-86-6 | Marginal to low (OncoLogic, 2008) 推計 | US EPA (2015) | - | 陰性 | - | 陰性 | US EPA (2015) |
| | リン酸クレジルジフェニル (CsDhP) | 26444-49-5 | データなし | OECD (2002) | 陰性 | 陰性 | 陰性 | - | OECD (2002) |
| | リン酸トリクレジル (TCsP) | 1330-78-5 | 市販混合物を 2 年間食餌暴露後、ラット又はマウスに発がんなし | US EPA (2015) | - | 陰性 | - | 陰性 | US EPA (2015) |
| | リン酸トリキシレニル (TXP) | 25155-23-1 | データなし | ECHA dossier | - | 陰性 | - | 陰性 | ECHA dossier |
| | リン酸トリス(t-ブチル化フェニル) (TBPP など) | 混合物 | OncoLogic で発がん性の marginal リスクがあると推定（専門家判断） | US EPA (2015) | - | 陰性 | - | 陰性 | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(イソプロピル化フェニル) (IPTPP) | 68937-41-7 | Marginal (OncoLogic, 2008) 推計 | US EPA (2015) | 陰性 | 陰性 | 陽性 | - | US EPA (2015) |
| | リン酸(2-エチルヘキシルジフェニル) (EHDPP) | 1241-94-7 | データなし | ECHA dossier | - | 陰性 | 陰性 | - | ECHA dossier |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 芳香族縮合リン酸エステル | 1,3-フェニレンビス（ジフェニルホスフェート） | 57583-54-7<br>125997-21-9 | データなし | - | データなし | データなし | データなし | データなし | - |
| | 1,3-フェニレンビス（ジキシレニルホスフェート） | 139189-30-3 | データなし | ECHA dossier | - | 陰性 | - | - | ECHA dossier |
| | ビスフェノール A ビス（ジフェニルホスフェート） | 5945-33-5<br>181028-79-5 | データなし | ECHA dossier | - | 陰性 | - | - | ECHA dossier |
| 含ハロゲンリン酸エステル | リン酸トリス(ジクロロプロピル) (TDCPP) | 13674-87-8 | ≥20 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ で腎皮質腺腫、精巣間質性腫瘍が増加 (Rat 2 年間発がん性試験) | US EPA (2015) | 陰性 | 陽性 | 陰性 | 陽性 | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(β-クロロプロピル) (TCPP) | 13674-84-5 | データなし | US EPA (2015) | - | 陰性 | - | 陰性 | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(クロロエチル) (TCEP) | 115-96-8 | 103 週 Rat, mouse 経口曝露試験で腎腺腫確認 | US EPA (2015) | - | 陽性 | 陰性 | 陽性 | US EPA (2015) |
| 含ハロゲン縮合リン酸エステル | テトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェート | 38051-10-4 | Low-moderate concern (OncoLogic, 2008) 推計 | US EPA (2015) | 陰性 | 陰性 | 陰性 | 陰性 | US EPA (2015) |
| | ポリオキシアルキレンビスジクロロアルキルホスフェート | 184530-92-5 | データなし | - | データなし | データなし | データなし | データなし | - |

表 4.6. リン系難燃剤の生殖毒性・発達毒性

| 分類 | 化学物質名 | CAS | 生殖毒性 | 情報源 | 発達毒性 | 情報源 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 芳香族リン酸エステル | リン酸トリフェニル (TPhP) | 115-86-6 | NOAEL: 690 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat 経口生殖/発達試験) | US EPA (2015) | NOAEL: 690 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat 経口生殖/発達試験) | US EPA (2015) |
| | リン酸クレジルジフェニル (CsDhP) | 26444-49-5 | NOEL: 60 mg $kg^{-1}$ (Rat 生殖毒性試験、 親) | OECD (2002) | データなし | OECD (2002) |
| | リン酸トリクレジル (TCsP) | 1330-78-5 | LOAEL: 7 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (市販混合物を雌ラットに 2 年間食餌暴露、卵巣間質細胞過形成) | US EPA (2015) | 124 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ の用量で連続飼育した CD-1 マウスで、1 腹あたりの F1 仔の死亡数増加 | US EPA (2015) |
| | リン酸トリキシレニル (TXP) | 25155-23-1 | LOAEL: 62.5 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat) | ECHA dossier | LOAEL: 25 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat) | ECHA dossier |
| | リン酸トリス(t-ブチル化フェニル) (TBPP など) | 混合物 | 107.5～250 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ の間で影響が発生する可能性あり | US EPA (2015) | LOAEL: 5,000 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (生存胎児の減少、平均着床後損失の増加) | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(イソプロピル化フェニル) (IPTPP) | 68937-41-7 | LOAEL: 25 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (生殖/発達複合反復投与) | US EPA (2015) | LOAEL: 20 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (TCP データからの類推) | US EPA (2015) |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | リン酸(2-エチルヘキシルジフェニル) (EHDPP) | 1241-94-7 | LOAEL: 144 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat) | ECHA dossier | LOAEL: 144 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat) | ECHA dossier |
| 芳香族縮合リン酸エステル | 1,3-フェニレンビス（ジフェニルホスフェート） | 57583-54-7<br>125997-21-9 | データなし | - | データなし | - |
| | 1,3-フェニレンビス（ジキシレニルホスフェート） | 139189-30-3 | NOAEC: ≥1,000 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat) | ECHA dossier | データなし | ECHA dossier |
| | ビスフェノール A ビス（ジフェニルホスフェート） | 5945-33-5<br>181028-79-5 | データなし | ECHA dossier | NOAEL: 1,000 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ | ECHA dossier |
| 含ハロゲンリン酸エステル | リン酸トリス(ジクロロプロピル) (TDCPP) | 13674-87-8 | LOAEL: 5 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat 2 年間複合慢性毒性・発がん性試験) | US EPA (2015) | NOAEL: 100 及び 200 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat 出生前発達毒性試験) | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(β-クロロプロピル) (TCPP) | 13674-84-5 | LOAEL: 99 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat 2 世代生殖毒性試験、F0 雌の子宮重量減少) | US EPA (2015) | LOAEL: 99 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat 2 世代生殖毒性試験、未熟児増加) | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(クロロエチル) (TCEP) | 115-96-8 | 複数試験の Weight of Evidence (LOAEL: 1.5 mg $m^{-3}$ (信頼性低)) | US EPA (2015) | LOAEL: 175 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (18 週間曝露試験、雄 F2 仔の生存数減少) | US EPA (2015) |
| 含ハロゲン縮合リン酸エステル | テトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェート | 38051-10-4 | 600 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ で影響なし (Rat 経口 2 世代生殖試験) 等、複数データ | US EPA (2015) | LOAEL: 86 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (ラット経口 2 世代試験、仔体重減少) | US EPA (2015) |
| | ポリオキシアルキレンビスジクロロアルキルホスフェート | 184530-92-5 | データなし | - | データなし | - |

表 4.7 リン系難燃剤の神経毒性・反復投与毒性

| 分類 | 化学物質名 | CAS | 神経毒性 | 情報源 | 反復投与毒性 | 情報源 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 芳香族リン酸エステル | リン酸トリフェニル (TPhP) | 115-86-6 | NOAEL: 711 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat 成体神経毒性スクリーニング試験) | US EPA (2015) | LOAEL: 161.4 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (雄 Rat 28 日間食餌曝露試験、体重減少) | US EPA (2015) |
| | リン酸クレジルジフェニル (CsDhP) | 26444-49-5 | データなし | OECD (2002) | NOEL: 12 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat) | OECD (2002) |
| | リン酸トリクレジル (TCsP) | 1330-78-5 | LOAEL: 100 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (13 週経口投与、雌マウスに多巣性軸索変性) | US EPA (2015) | LOAEL: 13 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (マウス 2 年間食餌試験、肝臓病変増加) | US EPA (2015) |
| | リン酸トリキシレニル (TXP) | 25155-23-1 | 2,000 mg $kg^{-1}$ で神経毒性あり (鶏(hen)、単回経口投与試験) | ECHA dossier | NOAEL: 30 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat) | ECHA dossier |
| | リン酸トリス(t-ブチル化フェニル) (TBPP など) | 混合物 | LOAEL: 100 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (3 週間 Rat 経皮投与試験、コリンエステラーゼ阻害) | US EPA (2015) | LOAEL: 100 mg $m^{-3}$ (Rat 90 日吸入試験、肝指数の増加、尿パラメータの変化 | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(イソプロピル化フェニル) (IPTPP) | 68937-41-7 | 2,000 mg $kg^{-1}$ で脳 ChE、NTE 阻害 (Rat 単回経口投与試験、ortho-cresyl phosphate データからの類推) | US EPA (2015) | LOAEL: 25 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat 生殖/発達スクリーニング毒性試験) | US EPA (2015) |
| | リン酸(2-エチルヘキシルジフェニル) (EHDPP) | 1241-94-7 | NOAEL 20,000 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Chicken) | ECHA dossier | NOAEL 7.3 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat) | ECHA dossier |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 芳香族縮合リン酸エステル | 1,3-フェニレンビス（ジフェニルホスフェート） | 57583-54-7<br>125997-21-9 | データなし | - | データなし | - |
| | 1,3-フェニレンビス（ジキシレニルホスフェート） | 139189-30-3 | データなし | ECHA dossier | NOAEL: 250 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat) | ECHA dossier |
| | ビスフェノール A ビス（ジフェニルホスフェート） | 5945-33-5<br>181028-79-5 | データなし | ECHA dossier | NOAEL: 1,000 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat) | ECHA dossier |
| 含ハロゲンリン酸エステル | リン酸トリス(ジクロロプロピル) (TDCPP) | 13674-87-8 | Rat 急性、慢性、発達毒性試験、鶏(hens)急性、亜慢性毒性試験で神経毒性なし | US EPA (2015) | LOAEL: 5 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat 2 年間複合慢性毒性・発がん性試験、精嚢萎縮・分泌物減少) | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(β-クロロプロピル) (TCPP) | 13674-84-5 | 有機リン化合物の構造警告及び in vitro 試験による Weight of Evidence | US EPA (2015) | LOAEL: 雄 481、 雌 570 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat 90 日間食餌曝露試験、腎臓及び甲状腺の形態学的変化) | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(クロロエチル) (TCEP) | 115-96-8 | LOAEL: 88 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (103 週雌 Rat 曝露試験、大脳皮質変性) | US EPA (2015) | LOAEL: 88 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (103 週雌 Rat 曝露試験、腎尿細管上皮過形成、脳神経膠症) | US EPA (2015) |
| 含ハロゲン縮合リン酸エステル | テトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェート | 38051-10-4 | 600 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ までの用量で神経毒性なし (Rat 4 週間経口投与試験) | US EPA (2015) | LOAEL: 86 mg $kg^{-1}$ $day^{-1}$ (Rat 経口 2 世代試験、肝臓、甲状腺重量変化) | US EPA (2015) |
| | ポリオキシアルキレンビスジクロロアルキルホスフェート | 184530-92-5 | データなし | - | データなし | - |

表 4.8 リン系難燃剤の皮膚感作性・呼吸器感作性

| 分類 | 化学物質名 | CAS | 皮膚感作性 | | 呼吸器感作性 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 情報源 | | 情報源 |
| 芳香族リン酸エステル | リン酸トリフェニル (TPhP) | 115-86-6 | 感作性なし (guinea pigs) | US EPA (2015) | データなし | US EPA (2015) |
| | リン酸クレジルジフェニル (CsDhP) | 26444-49-5 | 感作性なし (ヒト、Rat) | OECD (2002) | データなし | OECD (2002) |
| | リン酸トリクレジル (TCsP) | 1330-78-5 | タンパク質結合に関する警告及び専門家の判断に基づくと、皮膚感作性の可能性は不確実 | US EPA (2015) | データなし | US EPA (2015) |
| | リン酸トリキシレニル (TXP) | 25155-23-1 | 感作性なし (ヒトモニタリングデータ、QSAR の Weight of Evidence) | ECHA dossier | データなし | ECHA dossier |
| | リン酸トリス(*t*-ブチル化フェニル) (TBPP など) | 混合物 | 近縁の化合物と比較して、感作性の懸念が低い | US EPA (2015) | データなし | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(イソプロピル化フェニル) (IPTPP) | 68937-41-7 | 感作性なし (guinea pigs) | US EPA (2015) | データなし | US EPA (2015) |
| | リン酸(2-エチルヘキシルジフェニル) (EHDPP) | 1241-94-7 | 感作性なし (ヒト) | ECHA dossier | データなし | ECHA dossier |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 芳香族縮合リン酸エステル | 1,3-フェニレンビス（ジフェニルホスフェート） | 57583-54-7<br>125997-21-9 | データなし | - | データなし | - |
| | 1,3-フェニレンビス（ジキシレニルホスフェート） | 139189-30-3 | 感作性なし (in vivo: LLNA、Buehler sensitization、in vitro: h-CLAT、Keratinosens and DPRA) | ECHA dossier | データなし | ECHA dossier |
| | ビスフェノール A ビス（ジフェニルホスフェート） | 5945-33-5<br>181028-79-5 | 感作性なし (guinea pigs) | ECHA dossier | データなし | ECHA dossier |
| 含ハロゲンリン酸エステル | リン酸トリス(ジクロロプロピル) (TDCPP) | 13674-87-8 | 感作性なし (guinea pigs) | US EPA (2015) | データなし | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(β-クロロプロピル) (TCPP) | 13674-84-5 | 感作性なし (guinea pigs、mouse、ヒト) | US EPA (2015) | データなし | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(クロロエチル) (TCEP) | 115-96-8 | 感作性なし (guinea pigs) | US EPA (2015) | データなし | US EPA (2015) |
| 含ハロゲン縮合リン酸エステル | テトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェート | 38051-10-4 | 感作性なし (guinea pigs 又はヒト) | US EPA (2015) | データなし | US EPA (2015) |
| | ポリオキシアルキレンビスジクロロアルキルホスフェート | 184530-92-5 | データなし | - | データなし | - |

表 4.9 リン系難燃剤の眼刺激性・皮膚刺激性

| 分類 | 化学物質名 | CAS | 眼刺激性 | | 皮膚刺激性 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 情報源 | | 情報源 |
| 芳香族リン酸エステル | リン酸トリフェニル (TPhP) | 115-86-6 | 眼に軽度の刺激を与えるが、72h 以内に消失 | US EPA (2015) | ウサギの皮膚で刺激性なし | US EPA (2015) |
| | リン酸クレジルジフェニル (CsDhP) | 26444-49-5 | ウサギに重度の刺激性あり | OECD (2002) | ・ウサギに重度の刺激性あり<br>・ウサギに刺激性なし | OECD (2002) |
| | リン酸トリクレジル (TCsP) | 1330-78-5 | 2/6 羽のウサギに結膜刺激が生じたが、48h 以内に消失 | US EPA (2015) | 1/6 羽のウサギに紅斑を生じさせたが、72h 以内に消失 | US EPA (2015) |
| | リン酸トリキシレニル (TXP) | 25155-23-1 | ウサギに刺激性なし | ECHA dossier | ウサギに刺激性なし | ECHA dossier |
| | リン酸トリス(t-ブチル化フェニル) (TBPP など) | 混合物 | ウサギの眼にわずかな刺激を与えたが、72h 以内に消失した。 | US EPA (2015) | ウサギに軽度の刺激を与えたが、72h 以内に消失した。 | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(イソプロピル化フェニル) (IPTPP) | 68937-41-7 | 刺激がない又はわずかな眼刺激があるが、刺入後 10 日以内に治癒 | US EPA (2015) | ウサギの皮膚で刺激性なし | US EPA (2015) |
| | リン酸(2-エチルヘキシルジフェニル) (EHDPP) | 1241-94-7 | ウサギにわずかに刺激性あり | ECHA dossier | ウサギにわずかに刺激性あり | ECHA dossier |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 芳香族縮合リン酸エステル | 1,3-フェニレンビス（ジフェニルホスフェート） | 57583-54-7<br>125997-21-9 | データなし | - | データなし | - |
| | 1,3-フェニレンビス（ジキシレニルホスフェート） | 139189-30-3 | ウサギに刺激性なし | ECHA dossier | ウサギに刺激性なし | ECHA dossier |
| | ビスフェノール A ビス（ジフェニルホスフェート） | 5945-33-5<br>181028-79-5 | 刺激性なし | ECHA dossier | 刺激性なし | ECHA dossier |
| 含ハロゲンリン酸エステル | リン酸トリス(ジクロロプロピル) (TDCPP) | 13674-87-8 | ウサギにわずかな結膜刺激が生じたが、24h～48h 以内に消失 | US EPA (2015) | ウサギにわずかな刺激が生じたが、72h 以内に消失 | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(β-クロロプロピル) (TCPP) | 13674-84-5 | ウサギに刺激がない～わずかな眼刺激がある | US EPA (2015) | ウサギ及びヒトで刺激性なし | US EPA (2015) |
| | リン酸トリス(クロロエチル) (TCEP) | 115-96-8 | ウサギにわずかな結膜刺激が生じた | US EPA (2015) | ウサギにわずかな刺激が生じた | US EPA (2015) |
| 含ハロゲン縮合リン酸エステル | テトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェート | 38051-10-4 | ウサギにわずかな結膜刺激が生じたが、24h 又は 48h 以内に消失 | US EPA (2015) | ウサギにわずかな刺激(紅斑はあるが浮腫はない)が生じたが、48h 又は 72h 以内に消失 | US EPA (2015) |
| | ポリオキシアルキレンビスジクロロアルキルホスフェート | 184530-92-5 | データなし | - | データなし | - |

### 4.3. リン系難燃剤の皮膚吸収及び体内動態に関する情報

US EPA の DfE 報告書[20]において整理されていた皮膚吸収 in vitro 試験の情報、体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）の情報を表 4.10 に示す。

#### 4.3.1. リン酸トリフェニル（TPhP）

主要な代謝物はリン酸ジフェニル（DPHP）であった。皮膚吸収に関する情報は記載がなかった。

#### 4.3.2. リン酸トリクレジル（TCsP）

主要な代謝物は、*p*-ヒドロキシ安息香酸、リン酸ジ-*p*-クレシル、リン酸 *p*-クレシル・*p*-カルボキシフェニルであった。放射性標識（$^{14}$C）-リン酸トリ-o-クレシルを経皮曝露した実験において、投与後 10 日間で尿中に 28%、糞中に 20%の放射能が測定されたことから、TCsP は皮膚吸収される可能性が高いとされていた。

#### 4.3.3. リン酸トリス（*p*-*t*-ブチルフェニル）（TBPP）

主要な代謝物の記載はなかった。皮膚吸収については、固体のままでは皮膚からの吸収がなく、溶液であっても皮膚からの吸収は悪い（肺や胃腸からの吸収も悪い）との知見があることから、TBPP は皮膚吸収される可能性が低いと考えられた。

#### 4.3.4. リン酸トリス（イソプロピル化フェニル）（IPTPP）

主要な代謝物は、IPTPP の環状代謝物であった。経皮吸収についてはヒト表皮を用いた in vitro 試験が行われており、吸収率（速度）は 0.54−3.32 μg/cm$^2$/h、定常状態は 1 時間以内に達成されていた。

#### 4.3.5. リン酸トリス（ジクロロプロピル）（TDCPP）

主要な代謝物は、リン酸ビス（1、3-ジクロロ-2-プロピル）（BDCPP）であり、排泄は主に尿（50%）から行われていた。経皮吸収については、マウス表皮を用いた in vitro 試験が行われており、吸収率は 39%−57%であった。投与量が多いほど、吸収率は低くなる傾向があった。

#### 4.3.6. リン酸トリス（β-クロロプロピル） （TCPP）

主要な代謝物は、リン酸ビス（1-クロロ-2-プロピル）（BCIPP）、リン酸ビス（1-クロロ-2-プロピル）1-ヒドロキシ-2-プロピル（BCIPHIPP）等であり、BCIPP が最も割合が多かった。経皮吸収については、ヒト表皮を用いた in vitro 試験が行われており、人工汗に溶解させた TCPP の 93.1%（低用量）及び 92.2%（高容量）が皮膚吸収されていた。

#### 4.3.7. リン酸トリス（クロロエチル） （TCEP）

主要な代謝物は、ビス（2-クロロエチル）ホスフェート（BCEP）であった。皮膚吸収に関

する情報は記載がなかった。

### 4.3.8. テトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェート

主要な代謝物は、排泄半減期は 99−113 時間で、胆管（60%）、尿（20%）から排泄された。皮膚吸収に関する情報は記載がなかった。

表 4.10 リン系難燃剤の皮膚吸収 in vitro 試験及び体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）の情報

| 物質名 | CAS | 皮膚吸収 in vitro 試験 | 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄） |
|---|---|---|---|
| リン酸トリフェニル (TPhP) | 115-86-6 | - | 【Patisaul *et al.*、 2013】<br>妊娠ラットに FM550 を 0、0.1 又は 1 mg/kg/day で妊娠期から授乳期まで投与した。PND21 の母親の脂肪、肝臓、筋肉組織から TBPH を含む FM550 の成分が検出され、最も高濃度だったのは脂肪組織であった（高用量で 768 ng/g w.w.、低用量で 29.6 ng/g w.w.、コントロールでは＜7.0 ng/g w.w.）。また、TBB の一次代謝物である TBBA も、21 日目の母親の肝臓組織から検出された。TBB は、プールした PND21 の仔の脂肪組織からも検出された。PND220 までにプールした仔の脂肪組織からは TBB は検出されなかった。<br>【OECD-SIDS、 2002; ECHA、 2012】<br>リン酸トリフェニルは、ラット肝ホモジネート中で加水分解され、代謝物であるリン酸ジフェニルを生成する。<br>【ECHA、 2012】<br>1997 年から 2007 年にかけて実施されたヒトのコホート研究において、母乳中の TPP 濃度が分析されました。全被験者の濃度中央値は 8.5 ng/g（最小-最大値：3.2～11ng/g）であった。 |
| リン酸トリクレジル (TCsP) | 1330-78-5 | - | 【Kurebayashi *et al.*、 1985; NTP、 1994】<br>入手可能な情報によると、リン酸トリクレジルの 3 つの異性体はすべて、ラットに経口投与した後、よく吸収された。放射性標識($^{14}$C)-リン酸トリ-o-クレシルをネコに経皮投与したところ、**投与後 10 日間で尿中に 28%、糞中に 20%**の放射能が回収された。構造や物性の類似性から、**他の異性体のリン酸トリクレシルエステルも皮膚から吸収される可能性が高い**とされている。放射性同位元素で標識した($^{14}$C)-リン酸トリ-*p*-クレシルをラットに強制経口投与したところ、24 時間後には放射能は組織内に広く分布し、脂肪組織、肝臓、腎臓、腸、胃で最も高い濃度となった。72 時間後には、体内の総放射能は 24 時間後の 25%にとどまった。<br>投与 24 時間後の肝臓では、親化合物及び *p*-クレシル *p*-カルボキシフェニルリン酸（代謝物）が検出された。また、親化合物は投与後 24 時間及び 72 時間に脂肪組織で検出され、72 時間には腎臓で微量に検出された。**トリ-*p*-クレシルの代謝物は、経口投与後 72 時間までのラットの血液、尿、糞、組織から確認された。**酸化は肝臓で、加水分解は腸で起こり、**尿中の代謝物には *p*-ヒドロキシ安息香酸、リン酸ジ-*p*-クレシル、リン酸 *p*-クレシル・*p*-カルボキシフェニルが含まれた。**胆汁中の主な代謝物は、リン酸ジ-*p*-クレシル、リン酸 *p*-クレシル *p*-カルボキシフェニル、及び酸化トリエステルであるリン酸ジ-*p*-クレシル *p*-カルボキシフェニル、リン酸 *p*-クレシルジ-*p*-カルボキシフェニルであった。主な糞便中の化合物は親化合物（リン酸トリ-*p*-クレシル）であった。投与後 3 日間の $^{14}CO_2$ の呼気中排泄量は全放射能の 18%であった。吸入したリン酸トリクレジルの吸収、分布、排泄に関する情報は得られなかった。 |
| リン酸トリス(t-ブチル化フェニル) (TBPP など) | 混合物 (78-33-1 など) | - | 【Fabian、 1982】<br>CASRN 56803-37-5 は、モルモットの皮膚に直接塗布しても容易には吸収されません。<br>【Dodd and Smith、 1994】<br>MIL-H-19457C 油圧作動油（CASRN 28777-70-0）は、経皮投与すると速やかに吸収される。<br>【専門家判断】<br>類縁化合物からの類推に基づくと、固体のままでは皮膚からの吸収はなく、溶液になると皮膚からの吸収は悪く、肺や胃腸からの吸収も悪い。 |
| リン酸トリス(イソプロピル化フェニル) (IPTPP) | 68937-41-7 | 【IUCLID、 2000; Environment Agency、 2009】<br>IPTPP 市販製剤である Reolube HYD 46 と Reofos 50 の吸収率を調べるため、ヒト表皮を用いた 2 つの in vitro 試験を行った。 | 【Yang *et al.*、 1990】<br>ウサギにリン酸イソプロピルトリフェニルを単回経口投与した。投与後 24 時間までの間、ウサギから採取した**胆汁中にリン酸イソプロピルトリフェニルの環状代謝物が検出された。**<br>【Patisaul *et al.*、 2013】<br>妊娠ラットに FM550 を 0、0.1 又は 1 mg/kg/day で妊娠期間中及び授乳期間中（GD8～PND21）に投与した。TBPH を含む FM550 の成分は、PND21 の仔の脂肪組織、肝臓、筋肉組織で検出され、最も高濃度だったのは脂肪組織であった（高用量で 768 ng/g w.w.、低用量で |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | IPTPP 成分である TPP の吸収率は、Reolube HYD 46 と Reofos 50 で、それぞれ 0.67 及び 0.9 μg/cm$^2$/h であった。IPTPP 成分 2-IDPP の吸収率は、Reolube HYD 46 と Reofos 50 で、それぞれ 0.54 と 3.32 μg/cm$^2$/h であった。定常状態は 1 時間以内に達成された。 | 29.6 ng/g w.w.、対照では<7.0 ng/g w.w.)。また、TBB の一次代謝物である TBBA も、21 日目の雌ラットの肝臓組織から検出された。TBB は、プールした PND21 の仔の脂肪組織からも検出された。PND220 までにプールした仔の脂肪組織からは TBB は検出されなかった。 |
| リン酸トリス(ジクロロプロピル) (TDCPP) | 13674-87-8 | 【Buist *et al.*、 2009】<br>アセトンに溶解した TDCPP のヘアレスマウス（成体）皮膚からの in vitro 吸収試験。<br>皮膚の負荷率 0.013 - 0.067 - 0.13 μg/cm 吸収率 (SD%): 57-45-39 (7.3-11-13) 。<br>% 吸収率と経皮吸収量の関係 : 投与量の増加に伴い、吸収率は減少した。 | 【Nomeir *et al.*、 1981 (as cited in ECHA、 2012)】<br>放射性同位元素で標識した TDCPP を雄の Sprague Dawley ラットに 0.2、2、20 μmol/kg（～86 μg/kg、860 μg/kg、8.6 mg/kg）を単回経口投与したところ、24 時間以内に消化管から 90%以上吸収され、その後、TDCPP は体内で腎臓、肝臓、肺、血液、筋肉に分布した。<br>【EU、 2008】<br>TDCPP は動物実験の結果から 100%吸収されると想定されており、経口投与で容易に吸収される。ヒト皮膚膜からの吸収率は、0.003、0.01、0.12 mg/m$^3$ の投与量でそれぞれ 15.4、10.69、6.0%と計算された。TDCPP は、経口、経皮、静脈内での曝露により、肝臓、腎臓、肺に優先的に分布する。組織内に入った後、親化合物と代謝物は速やかに排泄され、組織内の濃度は低いレベルであった。**TDCPP は酸化により代謝物であるリン酸ビス（1、3-ジクロロ-2-プロピル）（BDCPP）に速やかにかつ広範に代謝される。排泄は主に尿（50%）から行われるが、便や呼気からも排出される。**この化合物は速やかに排泄されるため、体内に蓄積されることはないと考えられる。<br>【Lynn *et al.*、 1981 (as cited in ECHA、 2012)】<br>Sprague-Dawley の雄ラットに不特定量の $^{14}$C-TDCPP を頸静脈カテーテルで静脈内投与したところ、TDCPP は血漿から組織へと速やかに分布した。投与された TDCPP は、5 分後と 30 分後にはすべての組織で検出されたが、8 時間後には脂肪でのみ検出された。投与 24 時間後にはどの組織からも TDCPP は検出されなかった。組織中、TDCPP の濃度が最も高かったのは、腎臓（6.75 nmoles/g)、肝臓（2.75 nmoles/g)、小腸（1.98 nmoles/g)、血液（1.84 nmoles/g）であった。**ラットでは、BDCP が TDCPP の主要な代謝物であることが報告されている。**TDCPP を静脈内投与した後、30 分以内に体内に回収できたのは 19%であり、82%の TDCPP は体内に残留していた。<br>【Van den Eade *et al.*、 2013】<br>1.0 mg/mL の HLM 又は S9 タンパク質、50 μM の TBOEP、TCEP 又は TCPP、あるいは 20 μM の TPHP 又は TDCPP、及び総量 1 mM の NADPH 再生液を用いたインキュベーション実験を 1 時間行った。HLM と S9 のインキュベーションでは、それぞれ 46%と 68%の化合物のクリアランスがあった。第 I 相代謝物には、TDCPP の酸化的脱塩素化生成物と加水分解生成物である BDCPP（M1)、ビス（1、3-ジクロロ-2-プロピル）1-クロロ-2-プロパノールリン酸塩（M2)、1、 3-ジクロロ-2-プロピル、1-クロロ-2-プロパノールリン酸エステル（M3)、2 回の酸化的脱塩素反応の生成物（M4)、ビス（1、3-ジクロロ-2-プロピル)、1-カルボキシ-3-クロロ-2-プロピルリン酸エステル（M5）などがある。グルタチオンで塩素原子を置換したもの（M6）が唯一の第二相代謝物として検出されたが、この付加物が主要な代謝物であった。 |

表 4.10 リン系難燃剤の皮膚吸収 in vitro 試験及び体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）の情報（つづき）

| 物質名 | CAS | 皮膚吸収 in vitro 試験 | 体内動態（吸収、分布、代謝、排泄） |
|---|---|---|---|
| リン酸トリス(β-クロロプロピル)(TCPP) | 13674-84-5 | 【TNO、 2006 (as cited in EU、2008)】<br>8 時間の暴露期間に試験した TCPP の濃度は、2.049、99.96 又は 997.33 μg/cm$^2$ であった。24 時間後の受容体液への TCPP の平均浸透量は、低用量、中用量、高用量でそれぞれ 0.39、9.64、17.75 μg/cm$^2$ であった。0.002 mg/cm$^2$ では、全吸収率は 17%から 32.8%で、平均全吸収率は 22.7%であった。中用量の 0.1mg/cm$^2$ では、総吸収率は 9.8%から 18.2%で、平均総吸収率は 13.6%であった。1 mg/cm$^2$ での総吸収率は 2.3%から 5.2%で、平均総吸収率は 3.7%であった。<br>【TNO、 2005 (as cited in EU、2008)】<br>8 時間の暴露期間中に試験した人工汗液中の TCPP の実際の濃度は 76 μg/mL と 506 μg/L であった。塗布後 24 時間の時点で、受容体液、受容体区画洗浄液、皮膚（テープストリップを除く）への TCPP の総平均吸収率は、低用量と高用量でそれぞれ 33.3%と 38.1%であった。ヒト皮膚における TCPP の平均回収率は、低用量で 93.1%、高用量で 92.2%であった。無限条件（24 時間暴露）での人工汗中の TCPP の透過定数（$K_p$）は 7.65×10$^{-3}$cm/h であった。 | 【Minegishi *et al.*、 1988】<br>Wistar 系雄性ラットに $^{14}$C 標識 TCPP を 50 μmol/kg（～14 mg/kg）単回強制経口投与。<br>組織内最大濃度（5.7 時間）<br>脳、心臓、筋肉、精巣では低い組織/血液比が記録された。脂肪組織、脾臓、肺では中程度の比率が得られ、肝臓、腎臓では高い比率が記録された。肝臓と腎臓では、投与後 12 時間の間に最も多くの放射能が検出された。投与後 7 日目には、肝臓で最も高い放射能量が検出された。すべての組織からの排泄半減期が最も長かったのは脂肪組織であった（TCPP では 103 時間）。<br>【Stauffer Chem Co、 1984 (as cited in OECD-SIDS、 2000; EU、 2008)】<br>Sprague-Dawley ラットに $^{14}$C 標識した Fyrol PCF を 20 又は 200 mg/kg で単回経口又は i.v.で投与した。尿が主な排泄経路であった。被験物質は速やかに代謝され、主な代謝物は O、O-[ビス(1-クロロ-2-プロピル)]-O-(2-プロピオン酸)リン酸、ビス(1-クロロ-2-プロピル)モノリン酸、1-クロロ-2-プロパノールであった。8 日後の体への負荷は 1%未満であり、生物蓄積性は低いと考えられた。<br>【Minegishi *et al.*、 1988】<br>Wistar 系雄性ラットに 14C 標識 TCPP を 50μmol/kg（～14mg/kg）単回強制経口投与したところ、TCPP の 60%が尿中に排泄され、7 日以内の回復率は 100%に近かった。胆管にカニュレーションを施したラットを用いた実験では、胆汁排泄のピークは TCPP 投与後約 2 時間であった。投与した TCPP の 45%が 48 時間で胆汁中に排泄された。TCEP の胆汁／糞便排泄比は 1 を超えていたことから、腸肝循環が起こっていると考えられた。<br>【Minegishi et al.、 1988】<br>Wistar 系雄性ラットに 50μmol/kg の TCPP を投与した。投与した放射性物質の 97.8%が回収され、回収された用量のうち 67%と 22%が尿と糞に、7.7%が呼気に回収され、投与から 168 時間後には組織内にほとんど放射能が残存していなかった。<br>【BASF、 2007 (as cited in EU、 2008)】<br>14C 標識された TCPP をラット肝画分と 4 時間又は 24 時間インキュベートした。TCPP は、肝 S9 画分及び肝切片では塩素置換により水酸化代謝物に代謝され、続いて肝切片ではグルクロン酸抱合が起こった。S9 画分と肝切片では、それぞれ 11%と 39%の未代謝の TCPP が検出された。<br>【Van den Eade *et al.*、 2013】<br>1.0mg/mL の HLM 又は S9 タンパク質、50 μM の TBOEP 又は TCEP、又は TCPP、又は 20 μM の TPHP 又は TDCPP、及び総量 1 mM の NADPH 再生液を用いたインキュベーション実験を 1 時間行った。HLM と S9 のインキュベーションでは、化合物のクリアランスはそれぞれ 33%と 28%であった。**第 I 相代謝物には、TCPP の酸化的脱塩素化生成物と加水分解生成物であるリン酸ビス（1-クロロ-2-プロピル）（BCPP、M1）、リン酸ビス（1-クロロ-2-プロピル）1-ヒドロキシ-2-プロピル（M2）、リン酸ビス（1-クロロ-2-プロピル）1-カルボキシ-2-プロピル（M3）、リン酸 1-クロロ-2-プロピル、1-ヒドロキシ-2-プロピル（M4）が含まれ**、第 II 相代謝物は検出されなかった。**BCIPP は最も豊富な代謝物であった。** |
| リン酸トリス(クロロエ | 115-96-8 | - | 【Chapman *et al.*、 1991 (as cited in WHO、 1998)】<br>TCEP は、雄ラットでは肝ミクロソーム画分で代謝されるが、雌では代謝されない。肝切片と血漿は雌雄ともに代謝を示した。ヒトの肝 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| チル)<br>(TCEP) | | | 切片及びミクロソームは TCEP を代謝したが、血漿及び全血では代謝しなかった。<br>【Minegishi *et al.*、 1988 (as cited in WHO、 1998)】<br>Wistar 系ラットに 50 µmol/kg の 14C 標識 TCEP を経口投与した。投与後 6 時間の間に、TCEP はいくつかの組織（主に肝臓と腎臓）に分布し、濃縮された。大部分の物質は 24 時間以内に排泄され、168 時間までに排泄された。<br>【Herr *et al.*、 1991 (as cited in WHO、 1998)】<br>雄と雌の Fischer-344 ラットに 0、 175、 350、 700 mg/kg の $^{14}C$ 標識 TCEP を経口投与したところ、175 mg/kw 投与したラットの血漿中濃度及び代謝物は 30 分までにピークに達した。海馬とその他の脳組織における TCEP の濃度差はなかった。<br>【Burka *et al.*、 1991 (as cited in WHO、 1998)】<br>雄の B6C3F1 マウスに 175 mg/kg の $^{14}C$ 標識 TCEP を経口投与したところ、8 時間以内に 70%以上が尿中に排泄された。<br>尿中代謝物：リン酸ビス(2-クロロエチル)カルボキシメチル、リン酸水素ビス(2-クロロエチル)、リン酸ビス(2-クロロエチル)2-ヒドロキシエチルグルクロニド。<br>【EC、 2000】<br>TCEP は消化管から容易に吸収され、経口投与後 72 時間以内に排泄される。<br>【EC、 2000】<br>ラットに $^{14}C$ TCEP を 100～140 mg/kg で経口投与又は食事に混ぜて投与したときの吸収試験。投与量（経口投与及び食事）の 80%が 5 日以内に尿中に排泄された。<br>【Van den Eade *et al.*、 2013】<br>1.0mg/mL の HLM 又は S9 タンパク質、50 µM の TBOEP 又は TCEP、又は TCPP、又は 20 µM の TPHP 又は TDCPP、及び総量 1 mM の NADPH 再生液を用いたインキュベーション実験を 1 時間行った。HLM と S9 のインキュベーションでは、それぞれ 7%と 13%の化合物のクリアランスがあった。**ビス（2-クロロエチル）ホスフェート（BCEP）とヒドロキシエチル 2-クロロエチルリン酸水素が唯一の代謝物として検出された。フェーズ II の代謝物は検出されなかった。BCEP は主要な代謝物として検出された。** |
| テトラビス（クロロエチル）ジクロロネオペンチルグリコールージフォスフェート | 38051-10-4 | 【EU、 2008; OECD、 2009】<br>ヒト皮膚膜における in vitro 経皮吸収試験 ; V6 の原液と V6 のエタノール溶液（0.2 mg/cm$^3$）のデリバリーはそれぞれ 0.51%と 6%であった。 | 【EU、 2008b; OECD、 2009】<br>$^{14}C$ 標識リン酸 P、P'-[2、2-ビス(クロロメチル)-1、3-プロパンジイル] P、P、P'、P'-テトラキス(2-クロロエチル)エステル(V6)をラットに経口投与した。バイオアベイラビリティーは、低用量（15 mg/kg）で 100%以上、高用量（600 mg/kg）で 50%以上であった。15mg/kg で消化管から完全に吸収された。**排泄半減期は 99～113 時間で、胆管（60%）、尿（20%）から排泄され、残りは $^{14}CO_2$ として排出された。V6 とその代謝物は全身に分布し（標的臓器はなし）、糞中には 4 種類の主要代謝物が確認された。** |

## 4.4. まとめ

難燃剤の包括的なリスク評価スキームの構築に資するため、「自動車シートに含まれる難燃剤の尿中代謝物測定のための分析法検討」及び「リン系難燃剤の有害性情報及び経皮曝露による影響の情報収集」を実施し、以下の成果を得た。

＜自動車シートに含まれる難燃剤の尿中代謝物測定のための分析法検討＞

・先行研究で対象としている 3 物質に加え、3 物質を加えた 6 種類のリン系難燃剤を選定した。

・文献調査より、対象難燃剤の代謝物、分解物として、4 物質を選定した。

・標準試薬を入手するとともに、分析機器の条件設定を行い、良好なピーク形状が得られることを確認した。

＜リン系難燃剤の有害性情報及び経皮曝露による影響の情報収集＞

・業界団体の資料より、国内製品に含まれる可能性があるリン系難燃剤として、分析法検討対象物質を含む 15 物質を選定し、人の健康に対する有害性情報を収集した。

・リン系難燃剤の体内動態及び皮膚吸収に関する情報を収集、整理した。

リン系難燃剤の中には、発がん性、遺伝毒性、生殖毒性が確認されたものも含まれており、低用量の曝露であっても人の健康リスクの懸念が生じる可能性がある。また、化審法に基づく優先評価化学物質のリスク評価においては、原則として経口経路及び吸入経路を想定しており、経皮経路の曝露は想定していないが、欧米では消費者製品を通じた曝露、経皮経路の曝露についてもリスク評価において考慮されている。

今後、国内において、経皮曝露を考慮したリスク評価の導入を検討するうえでも、その寄与を正確に把握することが必要であり、経皮曝露も含んだ包括的なリスク評価スキームを構築するための研究が重要であると考えられる。

本業務において、精緻な曝露評価手法開発をサポートする、バイオモニタリング（尿中のリン系難燃剤及びその代謝物の測定）に必要な機器分析の準備、リスク評価に必要な有害性情報の収集を行った。今後、実際の生体試料を用いた分析前処理法等の検討、経皮経由の曝露の寄与が大きくなる化学物質の性状等の整理、経皮曝露により健康に影響を及ぼすメカニズム（作用機序）の整理等、包括的なリスク評価スキーム構築に向けて、調査、検討を続ける必要があると考えられる。

## 参考文献


1. Hou, M.; Shi, Y.; Na, G.; Cai, Y., A review of organophosphate esters in indoor dust, air, hand wipes and silicone wristbands: Implications for human exposure. *Environment international* **2021,** *146*, 106261.
2. Fan, Y.; Chen, Q.; Wang, Z.; Zhang, X.; Zhao, J.; Huang, X.; Wei, P.; Hu, P.; Cao, Z., Identifying dermal exposure as the dominant pathway of children's exposure to flame retardants in kindergartens. *The Science of the total environment* **2021**, 152004.
3. Sun, Y.; Liu, L.-Y.; Sverko, E.; Li, Y.-F.; Li, H.-L.; Huo, C.-Y.; Ma, W.-L.; Song, W.-w.; Zhang, Z.-F., Organophosphate flame retardants in college dormitory dust of northern Chinese cities: Occurrence, human exposure and risk assessment. *Science of The Total Environment* **2019**.
4. Tan, H.; Chen, D.; Peng, C.; Liu, X.; Wu, Y.; Li, X.; Du, R.; Wang, B.; GUO, Y.; Zeng, E. Y., Novel and Traditional Organophosphate Esters in House Dust from South China: Association with Hand Wipes and Exposure Estimation. *Environmental science & technology* **2018**.
5. Phillips, A. L.; Hammel, S. C.; Hoffman, K.; Lorenzo, A. M.; Chen, A.; Webster, T. F.; Stapleton, H. M., Children's residential exposure to organophosphate ester flame retardants and plasticizers: Investigating exposure pathways in the TESIE study. *Environment international* **2018,** *116*, 176-185.
6. Nguyen, L. V.; Diamond, M. L.; Kalenge, S.; Kirkham, T. L.; Holness, D. L.; Arrandale, V. H., Occupational Exposure of Canadian Nail Salon Workers to Plasticizers Including Phthalates and Organophosphate Esters. *Environmental Science & Technology* **2022**.
7. Schreder, E. D.; Uding, N.; La Guardia, M. J., Inhalation a significant exposure route for chlorinated organophosphate flame retardants. *Chemosphere* **2016,** *150*, 499-504.
8. Tang, J.; Lin, M.; Ma, S.; Yang, Y.; Li, G.; Yu, Y.; Fan, R.; An, T., Identifying Dermal Uptake as a Significant Pathway for Human Exposure to Typical Semivolatile Organic Compounds in an E-Waste Dismantling Site: The Relationship of Contaminant Levels in Handwipes and Urine Metabolites. *Environmental Science & Technology* **2021**.
9. Gbadamosi, M. R.; Abdallah, M. A.-E.; Harrad, S., A critical review of human exposure to organophosphate esters with a focus on dietary intake. *Science of The Total Environment* **2021,** *771*, 144752.
10. Mendelsohn, E.; Hagopian, A.; Hoffman, K.; Butt, C. M.; Lorenzo, A.; Congleton, J.; Webster, T. F.; Stapleton, H. M., Nail polish as a source of exposure to triphenyl phosphate. *Environment international* **2016,** *86*, 45-51.
11. Weschler, C. J.; Nazaroff, W. W., SVOC exposure indoors: fresh look at dermal pathways. *Indoor air* **2012,** *22*, (5), 356-77.
12. Abou-Elwafa Abdallah, M.; Pawar, G.; Harrad, S., Human dermal absorption of chlorinated organophosphate flame retardants; implications for human exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology* **2016,** *291*, 28-37.
13. Wu, Y.; Miller, G. Z.; Gearhart, J.; Romanak, K.; Lopez-Avila, V.; Venier, M., Children’s Car Seats

Contain Legacy and Novel Flame Retardants. *Environmental Science & Technology Letters* **2018,** *6*, (1), 14-20.

14. Liu, X.; Cao, Z.; Yu, G.; Wu, M.; Li, X.; Zhang, Y.; Wang, B.; Huang, J., Estimation of Exposure to Organic Flame Retardants via Hand Wipe, Surface Wipe, and Dust: Comparability of Different Assessment Strategies. *Environmental Science & Technology* **2018,** *52*, (17), 9946-9953.
15. Tay, J. H.; Sellström, U.; Papadopoulou, E.; Padilla-Sánchez, J. A.; Haug, L. S.; de Wit, C. A., Assessment of dermal exposure to halogenated flame retardants: Comparison using direct measurements from hand wipes with an indirect estimation from settled dust concentrations. *Environment international* **2018,** *115*, 285-294.
16. Abdallah, M. A.-E.; Harrad, S., Dermal contact with furniture fabrics is a significant pathway of human exposure to brominated flame retardants. *Environment international* **2018,** *118*, 26-33.
17. Miyake, Y.; Tokumura, M.; Nakayama, H.; Wang, Q.; Amagai, T.; Ogo, S.; Kume, K.; Kobayashi, T.; Takasu, S.; Ogawa, K.; Kannan, K., Simultaneous determination of brominated and phosphate flame retardants in flame-retarded polyester curtains by a novel extraction method. *The Science of the total environment* **2017,** *601-602*, 1333-1339.
18. Morrison, S. A.; Sieve, K. K.; Ratajczak, R. E.; Bringolf, R. B.; Belden, J. B., Simultaneous extraction and cleanup of high-lipid organs from white sturgeon (Acipenser transmontanus) for multiple legacy and emerging organic contaminants using QuEChERS sample preparation. *Talanta* **2016,** *146*, 16-22.
19. Morrison, G. C.; Weschler, C. J.; Beko, G.; Koch, H. M.; Salthammer, T.; Schripp, T.; Toftum, J.; Clausen, G., Role of clothing in both accelerating and impeding dermal absorption of airborne SVOCs. *J Expos Sci Environ Epidemiol* **2016,** *26*, (1), 113-118.
20. EPA, U. Flame Retardants Used in Flexible Polyurethane Foam: An Alternatives Assessment Update. https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-08/documents/ffr_hazards.pdf
21. OECD SIDS, DIPHENYL CRESYL PHOSPHATE. https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=56b1aceb-6c16-41ab-832d-de08e040c0d5
22. ECHA Registered substances. https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances
23. EPA, U. Design for the Environment Program Alternatives Assessment Criteria for Hazard Evaluation. https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-01/documents/aa_criteria_v2.pdf