

令和5年度化学物質規制対策

「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

令和6年3月

静岡県公立大学法人 静岡県立大学

目次

はじめに.....	4
実施体制.....	6
1. 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.....	7
1.1. 実験方法.....	7
1.1.1. 使用器具・試薬.....	7
1.1.2. サンプル情報.....	7
1.1.3. 前処理法.....	7
1.1.4. リン系難燃剤の分析法.....	7
1.2. 結果と考察.....	7
1.2.1. 自動車シート中リン系難燃剤の実態調査.....	7
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.....	10
2.1. 実験方法.....	10
2.1.1. 使用器具・試薬.....	10
2.1.2. 測定対象としたリン系難燃剤.....	10
2.1.3. 皮膚透過試験に用いた自動車シート.....	10
2.1.4. 皮膚透過試験法.....	15
2.1.5. レセプター溶液の分析方法.....	15
2.1.6. リン系難燃剤の分析条件.....	15
2.2. 結果と考察.....	20
2.2.1. 自動車シート中 PFRs の皮膚透過試験結果.....	20
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.....	21
3.1. 皮膚と衣服への蓄積を考慮した皮膚透過モデルの構築.....	21
3.2. 衣服の着用の有無による皮膚透過量への影響.....	23
3.3. 他の曝露経路との比較.....	25
4. 経皮曝露量を推算するための定量的構造物性相関 (QSPR) の構築.....	26
4.1. 速度論的パラメーターの推算.....	26
4.2. 機械学習を用いた経皮曝露量の予測方法の評価.....	27
5. 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.....	29
5.1. 検討概要.....	29
5.2. 方法.....	31
5.2.1. 固相 (WAX) 抽出の回収率確認.....	31
5.2.2. 尿試料を用いた分析法の確認.....	32
5.2.3. 固相 (Envi-carb) を用いたクリーンアップの検討.....	32
5.2.4. 精度管理.....	33
6. 難燃剤の尿中代謝物測定の実験的アプローチ.....	35
6.1. 尿試料入手のための準備.....	35

6.1.1. 研究倫理審査の申請.....	35
6.1.2. 被験者のリクルート.....	36
6.1.3. 説明会の開催.....	36
6.1.4. 尿試料の輸送・保管・クレアチニン濃度測定.....	36
6.2. アンケート調査結果の集計.....	37
6.3. 尿試料の分析.....	41
6.3.1. 前処理.....	41
6.3.2. 測定.....	42
6.3.3. 尿試料中の対象物質濃度.....	43
7. 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.....	52
7.1. 欧米規制当局における経皮曝露評価.....	52
7.1.1. 米国 有害物質規制法（TSCA）	52
7.1.2. 欧州 化学物質の登録，評価，認可及び制限に関する規則（REACH 規則） ..	53
7.2. リン系難燃剤の皮膚代謝.....	54
7.3. 近年報告されたリン系難燃剤の曝露量調査.....	55
7.3.1. カナダ全土の妊娠コホート調査.....	55
7.3.2. 欧州の子供たちにおける難燃剤への曝露 - HBM4EU aligned studies.....	56
7.3.3. カリフォルニア州の通勤時間と難燃剤曝露量の関連性調査.....	58
7.3.4. イラクの自動車粉塵経皮接触によるヒト曝露評価.....	58
7.4. まとめ.....	59
参考文献.....	59
調査結果の発表状況.....	62
原著論文.....	62
国内学会.....	62
受賞.....	62

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。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。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。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、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。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. 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

人工皮膚 EpiSkin は、皮膚刺激性試験（OECD TG439）に採用されているほか、国内では皮膚腐食性試験の動物実験代替法として最も有用であるとされているヒト表皮モデルである。リン系難燃剤の経皮曝露量を、EpiSkin とヒトの皮膚を用いて皮膚透過速度を実測した既往研究では、人工皮膚を用いた場合でも、ヒトの皮膚の皮膚透過速度と同等の結果が得られたと報告している。しかし、リン系難燃剤3種と限定されており、また、塗布した負荷が実製品の難燃剤の含有量と比較し桁違いに少ない濃度に限られ、溶媒に溶かした難燃剤の測定しか行われていない。

本研究では EpiSkin を用いて、リン系難燃剤の皮膚透過速度の測定を行う。人工皮膚表面にサンプル（難燃剤標準溶液など）を添加後、一定時間ごとにレセプター液中の難燃剤濃度を測定することで皮膚透過量を測定する。本研究では、既往研究のように分析用標準試薬を適当な溶媒に溶かした試験溶液だけでなく、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も行い定量的に考察する。

2. 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。また、短時間接触に伴う皮膚中濃度分布や、製品から離れた際に皮膚中に残存した難燃剤の継続的な経皮曝露も考慮するため、槽列モデルを導入する。

3. 経皮曝露量を推算するための定量的構造物性相関 (QSPR) の構築

難燃剤の構造的・物理化学的性質を示す分子記述子を、求めたい速度論的パラメーターと関係づけることで QSPR を作成する。これにより、実験データのない難燃剤の分子記述子から、皮膚中の透過速度の予測が可能となる。

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、自動車の乗車時間などの影響について考察を行う。また、難燃剤の有害性情報（特に経皮曝露）の収集も行う。

実施体制

研究統括：

徳村 雅弘（静岡県立大学 食品栄養科学部 助教）

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

澤井 淳（いであ株式会社 環境創造研究所 リスク評価部）

山本 潤（いであ株式会社 環境創造研究所 環境化学部）

羽山 真介（いであ株式会社 環境創造研究所 環境化学部）

戸田 美沙（いであ株式会社 環境創造研究所 リスク評価部）

山口 夏純（いであ株式会社 環境創造研究所 環境化学部）

1. 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

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

論文投稿データにつき掲載不可

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 μ L 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（PFRs）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. 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服 (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。

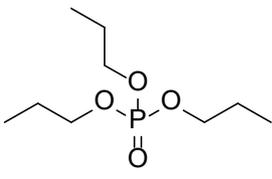
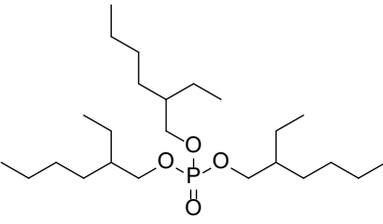
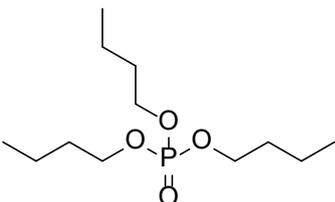
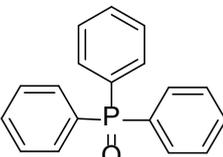
2.1.2. 測定対象としたリン系難燃剤

本研究で測定対象としたリン系難燃剤は, 表 2.1 および 2.2 に示す。

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。

表 2.1. 測定対象としたリン系難燃剤の化学構造

物質	化学構造	物質	化学構造
リン酸トリプロピル TPP		リン酸トリス 2-エチル ヘキシル TEHP	
リン酸トリブチル TBP		トリフェニル ホスフィン オキシド TPhPO	

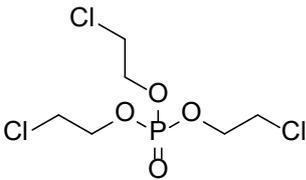
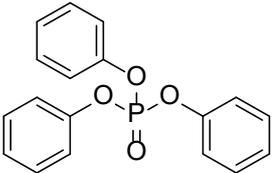
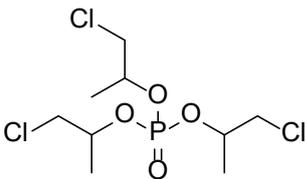
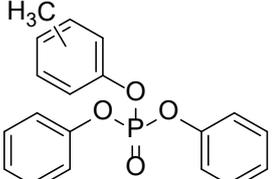
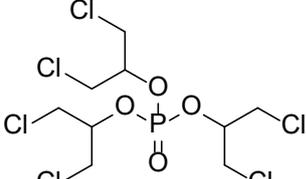
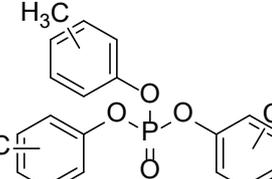
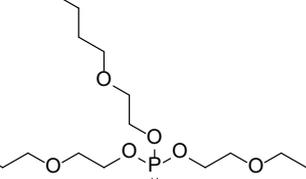
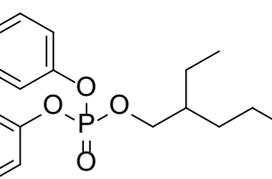
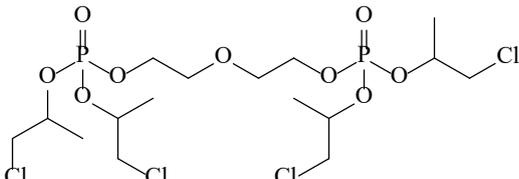
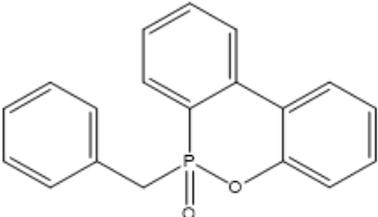
<p>リン酸トリス 2-クロロエチル TCEP</p>		<p>リン酸トリフェニル TPhP</p>	
<p>リン酸トリス 2-クロロイソプロピル TCPP</p>		<p>リン酸クレジルジフェニル CsDPhP</p>	
<p>リン酸トリス 1,3-ジクロロ-2-プロピル TDCPP</p>		<p>リン酸トリクレジル TCsP</p>	
<p>リン酸トリス 2-ブトキシエチル TBOEP</p>		<p>リン酸 2-エチルヘキシルジフェニル EHDPhP</p>	
<p>リン酸ジエチレングリコールビス (1-クロロ-2-プロピル) DEG-BDCIPP</p>			
<p>6-ベンジルベンゾ[c][2,1]ベンゾキサホスフィニン 6-オキシド BzIDOPO</p>			

表 2.2. 測定対象としたリン系難燃剤

Compounds	Abbreviation	CAS	Molecular formula	Molecular weight
Tripropyl phosphate	TPP	513-08-6	C ₉ H ₂₁ O ₄ P	224.23
Tributyl phosphate	TBP	126-73-8	C ₁₂ H ₂₇ O ₄ P	266.32
Tris(2-chloroethyl) phosphate	TCEP	115-96-8	C ₆ H ₁₂ Cl ₃ O ₄ P	285.48
Tris(2-chloroisopropyl) phosphate	TCPP	13674-84-5	C ₉ H ₁₈ Cl ₃ O ₄ P	327.57
Tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate	TDCPP	13674-87-8	C ₉ H ₁₅ Cl ₆ O ₄ P	430.89
Tris(2-butoxyethyl) phosphate	TBOEP	78-51-3	C ₁₈ H ₃₉ O ₇ P	398.48
Tris(2-ethylhexyl) phosphate	TEHP	78-42-2	C ₂₄ H ₅₁ O ₄ P	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 ₄ P	326.29
Cresyl diphenyl phosphate	CsDPhP	26444-49-5	C ₁₉ H ₁₇ O ₄ P	340.31
Tricresyl phosphate	TCsP	1330-78-5	C ₂₁ H ₂₁ O ₄ P	368.37
2-Ethylhexyl diphenyl phosphate	EHDPhP	1241-94-7	C ₂₀ H ₂₇ O ₄ P	362.41
Diethylene glycol bis (di (2-chloroisopropyl) phosphate)	DEG-BDCIPP	52186-00-2	C ₁₆ H ₃₂ C ₁₄ O ₉ P ₂	572.18

6-benzylbenzo[c][2,1]benzoxaphosphinine
6-oxide

BzlDOPO

113504-81-7

C₁₉H₁₅O₂P

306.29

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

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°C 5% CO₂ 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 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、窒素パーズを用いて濃縮し、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ンジ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 B : acetonitrile / Methanol (1:4)	
Flow rate	0.3 mL min ⁻¹	
Column open temperature	50°C	
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	Positive	
Positive Ion Discharge Current (μA)	4	
Negative Ion Discharge Current (μA)	4	
Seath Gas (Arbitrary unit)	25	
Aux Gas (Arbitrary unit)	5	
Sweep gas (Arbitrary unit)	0	
Ion Transfer Tube Temp (°C)	250	
Vaporizer Temp (°C)	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 (<i>m/z</i>)	Product (<i>m/z</i>)	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- <i>d</i> ₅₁	0	14	Positive	486.654	102.122	22	144
	0	14	Positive	486.655	103.14	18	144
TPCP- <i>d</i> ₂₁	0.08	10.08	Positive	390.225	98.207	40	138
	0.08	10.08	Positive	390.227	175.137	36	138
TPhP- <i>d</i> ₁₅	0.22	8.22	Positive	342.153	160.138	44	109
	0.22	8.22	Positive	342.154	223.058	30	109

TBP- <i>d</i> ₂₇	0	14	Positive	294.328	83.173	59	94
	0	14	Positive	294.329	102.099	22	94
TCEP- <i>d</i> ₁₂	0	14	Positive	299.004	83.102	58	108
	0	14	Positive	299.005	102.103	28	108
TBOEP- <i>d</i> 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. 自動車シート中 PFRs の皮膚透過試験結果

図 2.1 に自動車シート中 PFRs の皮膚透過試験の結果を示す。塗りつぶしのプロットは表皮素材が非ファブリック材であることを、白抜きのプロットはファブリック材であることを示している。この結果において、非ファブリック材のプロットの方が、皮膚透過量が多い傾向があることから、自動車シート中濃度と比較して、自動車シート表面の性状が皮膚透過により強い影響を及ぼす可能性が示唆された。

図 2.2 に PFRs の皮膚透過速度と $\text{Log } K_{ow}$ の関係を示す。Abdallah et al.¹ はヒト皮膚と EPISKIN 表面に既知濃度の TCEP, TCPP, TDCPP 溶液を添加し、皮膚透過量を測定した。その結果を用いて TCEP, TCPP, TDCPP の皮膚透過定数を推算したところ、皮膚透過定数と $\text{Log } K_{ow}$ の間には有意な負の相関が確認された。しかし、本研究で対象とした自動車シートと PFRs においては、皮膚透過速度と $\text{Log } K_{ow}$ に、統計学的に有意な相関はみられなかった。これは、PFRs の $\text{Log } K_{ow}$ と比較して、自動車シート表面の性状や自動車シート中 PFRs 濃度の方が、皮膚透過速度により強い影響を与えるためだと考えられる。

以上の結果から、溶媒に溶解させた PFRs を使用した皮膚透過試験結果は、製品を使用した皮膚透過試験結果と皮膚透過速度が異なることが考えられる。そのため、製品中 PFRs の経皮曝露評価を行う場合、実際の製品性状を考慮する必要があることが示唆された。



図 2.1. 自動車シート中 PFRs の皮膚透過試験の結果
(a : BzIDOPO, b : CsDPhP, c : DEG-BDCIPP, d : EHDPPhP, e : TBOEP,
f : TCEP, g : TCPP, h : TCsP, i : TDCPP, j : TPhP)

論文投稿データにつき掲載不可

図 2.2. PFRs の皮膚透過速度と Log K_{ow} の関係

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. 皮膚と衣服への蓄積を考慮した皮膚透過モデルの構築

製品との接触における皮膚透過において、衣服への蓄積も考慮するために、衣服中濃度に対しても槽列モデル (Tanks-in-series model) を適用した (図 2.3) ^{2,3}。本研究では、皮膚内、衣服内にそれぞれ 20 槽のタンクを仮定した。この数は、皮膚内、衣服内の混合がプラグフローに非常に近いことを示している ⁴⁻⁶。

衣服の第 1 槽 ($i=1$) の PFRs 濃度の変化は、次のように表せる。

$$\frac{dC_{C,1}}{dt} = k_C(C_{C,1}^* - C_{C,1}) - k'_C(C_{C,1} - C_{C,2}) \quad (1)$$

ここで、 t は皮膚透過試験時間 (h)、 $C_{C,i}^*$ は衣服中の PFRs の飽和濃度 (ng cm^{-3})、 $C_{C,1}$ は槽列モデルにおける衣服中第 1 槽目の PFRs 濃度 (ng cm^{-3})、 $C_{C,2}$ は槽列モデルにおける衣服中第 2 槽目の PFRs 濃度 (ng cm^{-3})、 k_C および k'_C は総括物質移動係数 (h^{-1}) である。

また、自動車シート中 PFRs 濃度 C_P (wt%) と衣服中 PFRs 飽和濃度 C_C^* (ng cm^{-3}) との関係は、次の平衡式で与えられる。

$$C_{C,1}^* = K_C C_P \quad (2)$$

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

衣服の i 番目の槽 ($i=2, \dots, 19$) の PFRs の物質収支をとることで、次の式が得られる。

$$\frac{dC_{C,i}}{dt} = k'_C(C_{C,i-1} - C_{C,i}) - k'_C(C_{C,i} - C_{C,i+1}) \quad (3)$$

ここで、 $C_{C,i-1}$ および $C_{C,i+1}$ はそれぞれ衣服中の ($i-1$) 槽目および ($i+1$) 槽目における

PFRs 濃度である。

衣服の最終槽の PFRs 濃度の変化は次式で表すことができる。

$$\frac{dC_{C,20}}{dt} = k'_C(C_{C,19} - C_{C,20}) - k_S(C_{S,1}^* - C_{S,1})\frac{V_{S,1}}{V_{C,20}} \quad (4)$$

ここで、 k_S は皮膚への総括物質移動係数 (h^{-1})、 $C_{S,1}^*$ 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 ($ng\ cm^{-3}$)、 $V_{S,1}$ は皮膚 1 槽分の体積 (cm^3)、 $V_{C,20}$ は衣服 1 槽分の体積 (cm^3) である。

また、衣服の最終槽における PFRs 濃度 $C_{C,20}$ ($ng\ cm^{-3}$) と皮膚中 PFRs 飽和濃度 $C_{S,1}^*$ ($ng\ cm^{-3}$) との関係は、次の平衡式で与えられる。

$$C_{S,1}^* = K_S C_{C,20} \quad (5)$$

ここで K_S は平衡定数 (-) である。

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

$$\frac{dC_{S,1}}{dt} = k_S(C_{S,1}^* - C_{S,1}) - k'_S(C_{S,1} - C_{S,2}) \quad (6)$$

ここで $C_{S,2}$ 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 は総括物質移動係数 (h^{-1}) である。

皮膚の i 番目の槽 ($i=2, \dots, 19$) の PFRs の物質収支をとることで、次の式が得られる。

$$\frac{dC_{S,i}}{dt} = k'_S(C_{S,i-1} - C_{S,i}) - k'_S(C_{S,i} - C_{S,i+1}) \quad (7)$$

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

皮膚の最終槽の PFRs 濃度の変化は次式で表すことができる。

$$\frac{dC_{S,20}}{dt} = k'_S(C_{S,19} - C_{S,20}) - k_R K_R C_{S,20} \frac{V_R}{V_{S,20}} \quad (8)$$

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})、 K_R は平衡定数 (-)、 V_R はレセプター溶液の体積 (cm^3)、 $V_{S,20}$ 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。

$$\frac{dC_R}{dt} = k_R K_R C_{S,20} \quad (9)$$

以上の連立常微分方程式を数値的に解くことで、衣服、皮膚、レセプター溶液中の PFR の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。速度論的パラメーターは、皮膚透過試験の実験データとパラメーターフィッティングすることで得られた。

自動車のシートに直接接触した場合の PFRs の皮膚透過量 (DE) ($ng\ cm^{-2}$) を推定するために、以下の式を解いた。

$$\frac{dDE}{dt} = \frac{k_R K_R C_{S,20} V_R}{A} \quad (10)$$

ここで、 A は人工皮膚の表面積 (cm^2) である。

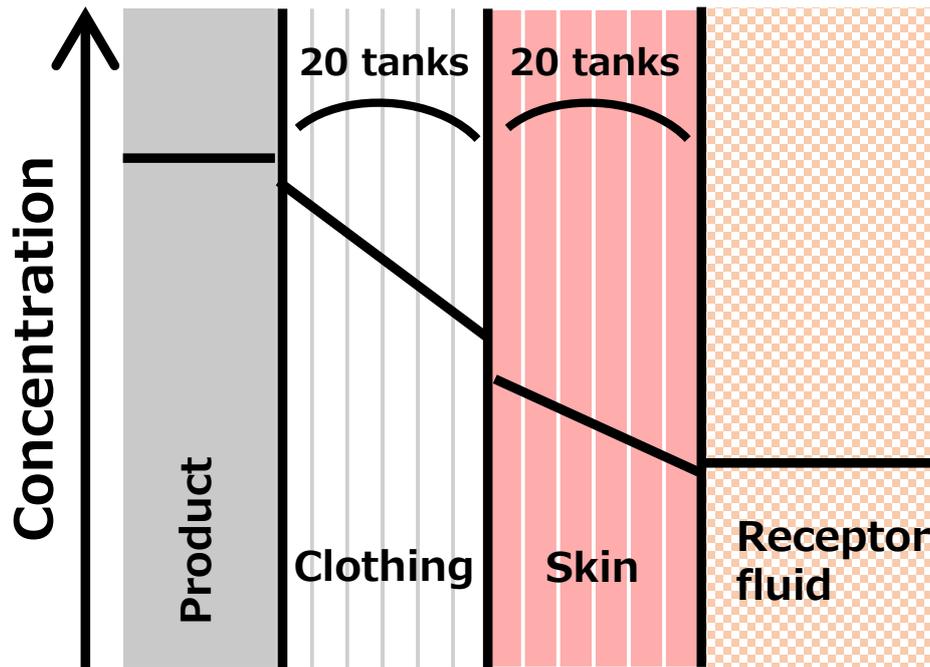


図 2.3. 本研究で使用した衣服と皮膚への蓄積を考慮した PFRs 皮膚透過モデルの模式図

3.2. 衣服の着用の有無による皮膚透過量への影響

衣服の着用が皮膚透過量に与える影響を評価するために、構築した皮膚透過モデルを用いて皮膚透過に関わる速度論的パラメータのフィッティングを行った。その結果を表 2.6 にまとめる。また、皮膚透過モデルを用いて推算した衣服を介した場合の皮膚透過量、皮膚中濃度、衣服中濃度の推算結果を図 2.4 に示す。自動車シートとの接触時間は、日本人の平均自動車乗車時間である 1.3 時間⁷と仮定し、自動車シートとの接触開始から 24 時間後までの皮膚透過量を推算した。衣服は自動車シートとの接触時に着用していたものを 24 時間着用し続けると仮定した。

TCPP の第 10 槽目の衣服中濃度は、製品との接触開始から徐々に上昇し 1.4 時間後に最大値 (48 ng cm^{-3}) に達し、約 8 時間かけて低減した。第 10 槽目の皮膚中濃度は、製品との接触開始から徐々に上昇し 3.3 時間後に最大値 (530 ng cm^{-3}) に達し、約 15 時間かけて低減した。皮膚透過量は、接触開始から 2 時間程度はほとんど増加しなかった。しかし、製品との接触が終了した 1.3 時間から約 12 時間かけて徐々に増加した。TPhP の第 10 槽目の衣服中濃度は、製品との接触開始から徐々に上昇し 2.0 時間後に最大値 (96 ng cm^{-3}) に達し、約 20 時間かけて低減した。第 10 槽目の皮膚中濃度は、接触開始から 2 時間程度はほとんど上昇しなかった。その後、徐々に上昇し 13.7 時間後に最大値 (980 ng cm^{-3}) に達し、接触開始から 24 時間経っても濃度は低減しきらず、最大値の 80%程度が残存した。皮膚透過量は、接触開始から 5 時間程度はほとんど増加しなかった。その後、徐々に増加し、接触開始から 24 時間経った後でも増加する可能性が示唆された。この結果から、自動車シートとの接触時間の経過とともに、PFRs の衣服への移行が起こり、さらに皮膚へ移行し、血中へ移行す

ることが明らかとなった。そのため、衣服と皮膚の透過における衣服への蓄積を考慮しない場合においては、短時間接触における皮膚透過量は衣服の着用によって大幅に低減される可能性がある。しかし、今回のように衣服への蓄積を考慮した場合には、製品との接触が終了したあとでも、衣服に蓄積した PFRs が継続的に血中へ移行し続けることによって、皮膚透過量は増加するため、衣服の着用によって皮膚透過量はやや低減されるまたは多くなることが明らかとなった。

経皮曝露評価における衣服の役割として、衣服の着用によって PFRs のような SVOC は完全に透過しない、透過量を低減する、透過を阻害するが蓄積するという 3 つの考え方があある。Abdallah and Harrad⁸ は、製品との接触における経皮曝露評価において衣服を着用することで、製品との接触面積が減少すると仮定している。Hammel et al.⁹ はフタル酸エステル類の尿中代謝物を分析することで経皮吸収における衣服の影響を評価した。その結果、新品の衣服を着用することでフタル酸エステル類の曝露量を低減することができることを報告した。Morrison et al.¹⁰ は新品の衣服を着用した場合と、室内空気に 9 日間さらされた衣服を着用した場合のフタル酸エステル類の経皮吸収量を比較したところ、室内空気にさらされた衣服を着用した方が、経皮吸収量を増加させる可能性を報告した。本研究の結果から、衣服の着用は、製品との短時間の接触においては PFRs の皮膚透過を阻害する可能性が示唆された。しかし、製品との接触時に PFRs が衣服中に蓄積することで、衣服を着用し続けた場合、衣服が曝露媒体となり、経皮曝露量が増加する可能性がある。しかし、既存の曝露評価法においては衣服への蓄積を考慮した例は限られており、経皮曝露量を過小評価している可能性がある。Kvasnicka et al.¹¹ はフタル酸エステル類を一定濃度に保ったチャンバー内で 6 時間過ごし、その後、接触開始から 54 時間後までは、室内空気中で過ごしたときのチャンバー内濃度、皮膚中濃度、室内空気中濃度を測定した。このシナリオは、汚染されていない衣服を着用して汚染された職場に出勤し、汚染された衣服を着用して帰宅する居住者を想定したものである。その結果から、チャンバー内のフタル酸エステル類が、まず衣服に蓄積し、時間をかけて汚染されていない室内空気中へと放出されることを明らかにしている。以上のことから、衣服は SVOC に対して高い吸着力を持つため、経皮曝露量を阻害する可能性がある一方で、SVOC を蓄積するため、衣服を着用し続けることで、衣服からの SVOC の曝露が起こる可能性があることを報告している。

本研究で使用した衣服はポリエステル 100% のものであり、脂溶性の物質が吸着しやすい可能性がある。そのため $\text{Log } K_{ow}$ が比較的大きい物質である TPhP や CsDPhP は衣服中に残存しやすく、衣服から皮膚への移行に時間を要し、衣服中濃度が高いままになっていることが考えられる。このことから、PFRs の衣服への蓄積は、経皮曝露評価において無視することのできない現象である可能性が示唆された。Liu et al.¹² は TCEP と TCPP において、衣服の素材がポリエステルのもので比較して綿のものの方が、吸着量が多くなることを明らかにした。本研究では衣服としてポリエステル 100% の Y シャツを用いて試験を行ったが、衣服の素材によって PFRs の吸着のしやすさは変化すると考えられるため、衣服の着用による影響評価の精緻化のためには、今後様々な素材、厚みの衣服を検討していく必要がある。

表 2.6. 速度論的パラメータのフィッティング結果

論文投稿データにつき掲載不可

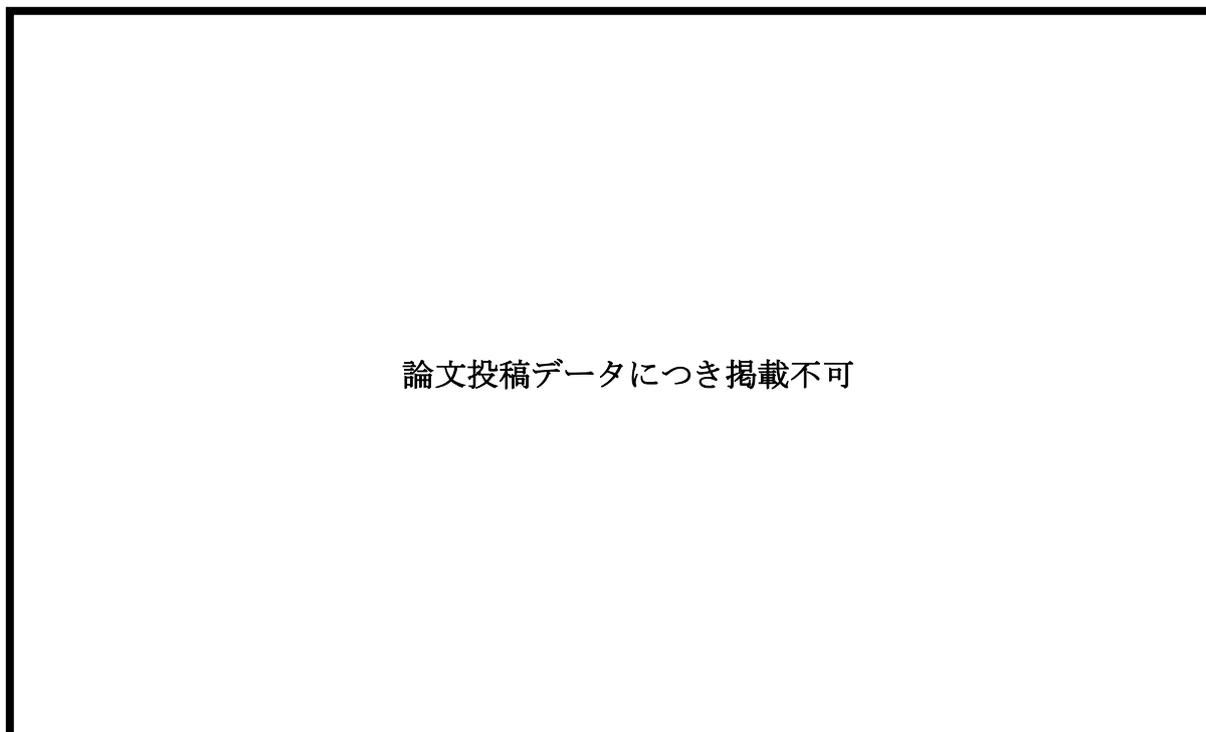


図 2.4. 自動車シート (F1) との接触における皮膚と衣服への蓄積を考慮した皮膚透過モデルを用いて推算した皮膚透過量と皮膚中濃度 (第 10 槽) と衣服中濃度 (第 10 槽) (a : CsDPhP, b : TCEP, c : TCPP, d : TPhP)

3.3. 他の曝露経路との比較

皮膚への蓄積を考慮した皮膚透過モデルを用いて推算した単位面積あたりの皮膚透過量を基に、接触表面積、体重を用いて、日本人の 1 日あたりの経皮曝露量を推算した。経皮曝露量の推算に用いた参考パラメータは表 2.7 に示す。皮膚への蓄積のみを考慮した場合の経皮曝露量は、CsDPhP で 400, TCEP で 2400, TCPP で 1600, TPhP で $240 \text{ ng kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ となることが明らかとなった。衣服を介した場合の 1 日あたりの経皮曝露量は CsDPhP で 2500, TCEP で 9300, TCPP で 1200, TPhP で $880 \text{ ng kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ となることが明らかとなった。

衣服を介した場合の 1 日あたりの経皮曝露量と他の曝露経路からの曝露量を比較すると、CsDPhP は経口曝露量と比較して 25,000 倍、TCEP は経口曝露量と比較して 2800 倍、TCPP は経気道曝露量と比較して 290 倍、TPhP はダストを介した経皮曝露量と比較して 730 倍となることが明らかとなった (図 2.5)。この結果から、PFRs の衣服や皮膚への蓄積を考慮して経皮曝露評価法を精緻化しても、製品との直接接触に伴う経皮曝露は主要な曝露経路となりえることが示唆された。本研究の経皮曝露量の推算は、新品のポリエステル 100%製の Y

シャツを着用すると仮定したが、衣服の種類や厚み、衣服の汚染状況によっても曝露量は変化すると考えられるため、さらなる精緻化のために、様々な種類の衣服を用いて試験を行う必要がある。

表 2.7 経皮曝露量の推算に用いたパラメータ

1日あたりの曝露に関する参考パラメータ	
全身表面積 (cm ²) ¹³	1.4 × 10 ⁴
自動車シートとの接触面積 (cm ²) ¹³	
身体部位別表面積の全身に対する比率	3.7 × 10 ³
背部 : 7.3%, 腰部 (1/2) : 1.35%, 臀部 : 8.2%, 大腿部 (1/2) : 9.15%	
体重 (成人) (kg) ¹⁴	50

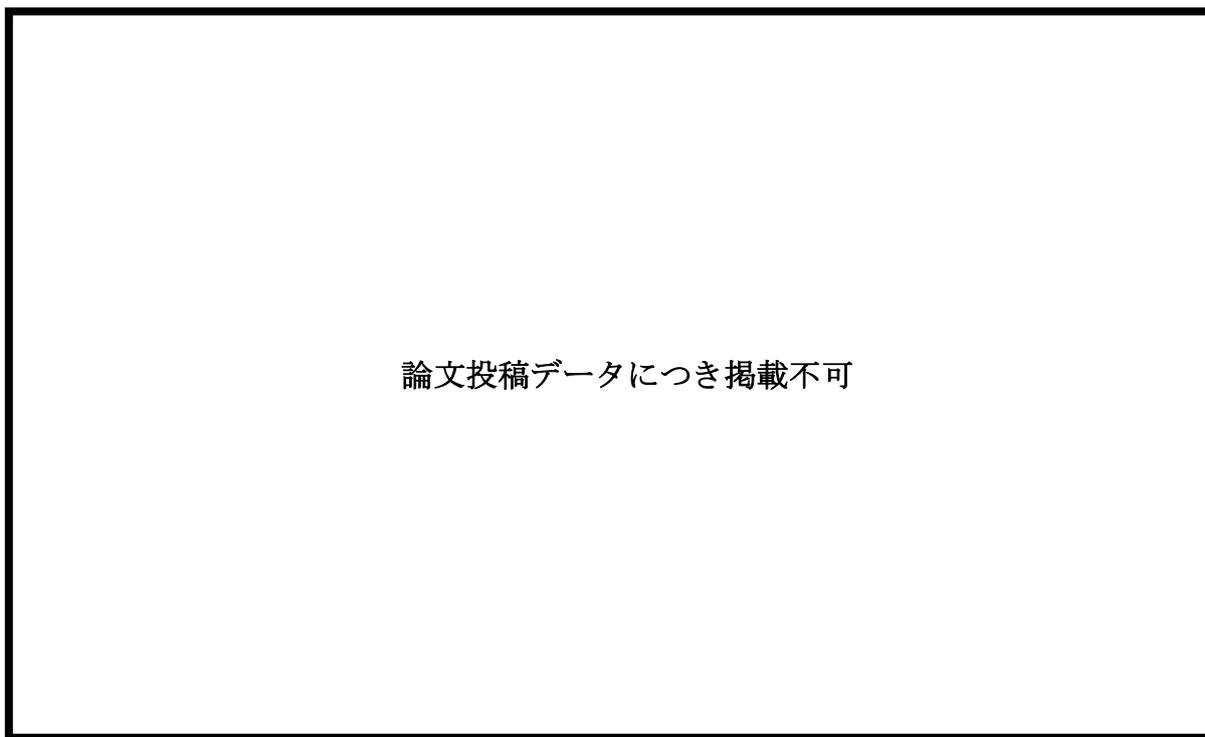


図 2.5 衣服を介した場合の経皮曝露量と他の曝露経路による曝露量の比較

*¹Wu et al.¹⁵ *²Cequier et al.¹⁶ *³Cao et al.¹⁷ *⁴Abdallah et al.¹

4. 経皮曝露量を推算するための定量的構造物性相関 (QSPR) の構築

4.1. 速度論的パラメーターの推算

人工皮膚を用いた皮膚透過試験の結果と構築した皮膚透過モデルを用いて、皮膚透過に関する速度論的パラメータのフィッティングを行った。速度論的パラメーターのまとめを表 4.1 に示す。

表 4.1 速度論的パラメーターのまとめ

論文投稿データにつき掲載不可

4.2. 機械学習を用いた経皮曝露量の予測方法の評価

本研究では目的変数として透過に関わる速度論的パラメータ (k_S , K_S , k_{RK_R}) を, 説明変数として物理化学的パラメータを含めた分子記述子と物性値を使用した。分子記述子は Python の RDKit を使用し, PFRs の化学構造 (SMILES) より, 物性値は EPI Suite より得た。予測手法は, ランダムフォレストを使用した。

経皮曝露量の推算に必要な 3 つの皮膚透過に関わる速度論的パラメータ (K_S , k_S , k_{RK_R}) の機械学習を用いた予測結果を示す (図 4.1)。縦軸は, 機械学習を用いた予測において得られた各パラメータの予測値を, 実測により得られたデータと皮膚透過モデルを用いて推算した各パラメータの平均値で除した値を, 横軸は, 実測により得られたデータと皮膚透過モデルを用いて推算した各パラメータの予測値を, 実測により得られたデータと皮膚透過モデルを用いて推算した各パラメータの平均値で除した値を示している。この結果から, 3 つの透過に関わるパラメータにおいて, ほとんどが誤差範囲 10%に入る事が明らかとなった。F2 との接触における TCPP の皮膚透過試験結果と皮膚透過モデルを用いて, 3 つの速度論的パラメータに $\pm 10\%$ の誤差が生じた場合, 経皮曝露量としてどの程度の誤差が生じるか推算した。その結果, $K_S + 10\%$ で $+10\%$, $K_S - 10\%$ で -10% , $k_S + 10\%$ で $+5.2\%$, $k_S - 10\%$ で -5.5% , $k_{RK_R} + 10\%$ で $+0.0020\%$, $k_{RK_R} - 10\%$ で -0.0020% となる事が明らかとなった。3 つのパラメータすべてで $+10\%$ の誤差が生じた場合, 経皮曝露量は $48,000 \text{ ng kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ となり, 経皮曝露量としての誤差は, 16% となる事が明らかとなった。この値は TCPP の参照容量 (RfD: Reference dose) 値である $80,000 \text{ ng kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$ ¹⁸ を超えない値であり, 経皮曝露量の推算において予測における誤差を考慮しても, リスクの懸念はない可能性が示唆された。ただし, PFRs の包括的なリスクを評価するためには, 他の曝露経路を介した PFRs の曝露を考慮する必要がある。

論文投稿データにつき掲載不可

図 4.1 皮膚透過モデルを用いて推算した皮膚透過に関する速度論的パラメータの値と機械学習を用いて推算した皮膚透過に関する速度論的パラメータの値の比較 (Normalized value (Measured) は実測値を実測平均値で, Normalized value (Predicted) は予測値を実測平均値で除した値をとった)

5. 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

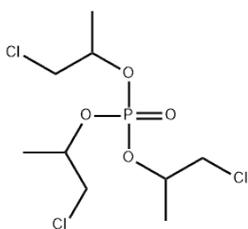
5.1. 検討概要

令和3年度に、難燃剤の尿中代謝物やその測定法について文献を用いて情報収集し、分析法を検討するという目標に対し6種類のリン系難燃剤及び4種類の難燃剤代謝物・分解物の選定、対象物質の標準試薬の入手、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の確認まで行った。令和4年度は、令和3年度に検討した分析機器の条件をベースに、対象項目の追加、クロマトグラム及び検量線の確認、固相抽出カラムの溶出条件及び試料採取容器の検討を行った。

令和5年度は、令和4年度に入手した尿試料を用いて前処理方法の検討を行った。また、実試料を用いた検証、フィールド調査を実施した。測定対象物質を表5.1、図5.1に示す。

表 5.1. 測定対象物質

	対象物質	代謝物・分解物
1	Tris(1-chloro-2-propyl)phosphate (TCPP)	Bis-(1-chloro-2-propyl) phosphate (BCIPP)
2	Tris(2-chloroethyl)phosphate (TCEP)	Bis(2-chloroethyl) phosphate (BCEP)
3	Tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate (TDCPP)	Bis(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (BDCPP)
4	Triphenyl phosphate (TPhP)	Diphenyl phosphate (DPHP) 4-hydroxy diphenyl (4HO-DPHP)
5	Tricresyl phosphate (TCsP)	<i>p</i> -Hydroxybenzoic acid
6	Cresyl diphenyl phosphate (CsDPhP)	—

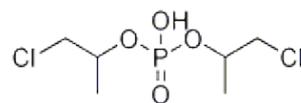


Tris (1-chloro-2-propyl) phosphate (TCPP)

CAS : 13674-84-5

C₉H₁₈Cl₃O₄P

MW : 327.57

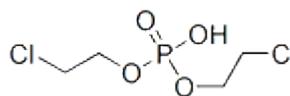
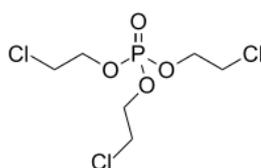


Bis (1-chloro-2-propyl) phosphate (BCIPP)

CAS : 789440-10-4

C₆H₁₃Cl₂O₄P

MW : 251.04

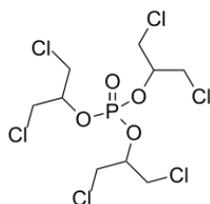


Tris (2-chloroethyl) phosphate (TCEP)

CAS : 115-96-8

$C_6H_{12}Cl_3O_4P$

MW : 285.48

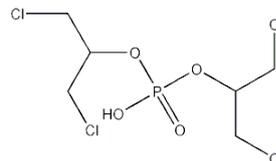


Bis (2-chloroethyl) phosphate (BCEP)

CAS : 3040-56-0

$C_4H_9Cl_2O_4P$

MW : 222.99

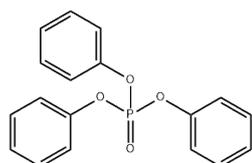


Tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP)

CAS : 13674-87-8

$C_9H_{15}Cl_6O_4P$

MW : 430.89

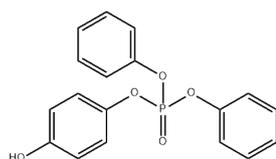


Triphenyl phosphate (TPhP)

CAS : 115-86-6

$C_{18}H_{15}O_4P$

MW : 326.29

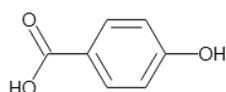


4-hydroxy diphenyl (4HO-DPHP)

CAS : 56806-74-7

$C_{18}H_{15}O_5P$

MW : 342.29



p-Hydroxybenzoic Acid

CAS : 99-96-7

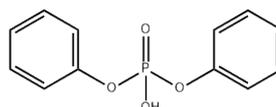
$C_7H_6O_3$

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

CAS : 72236-72-7

$C_6H_{11}Cl_4O_4P$

MW : 319.93

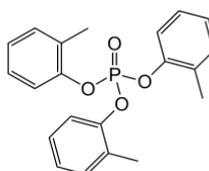


Diphenyl phosphate (DHP)

CAS : 838-85-7

$C_{12}H_{11}O_4P$

MW : 250.19

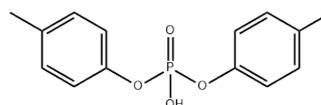


Tricresyl phosphate (TCsP)

CAS : 1330-78-5

$C_{21}H_{21}O_4P$

MW : 368.37



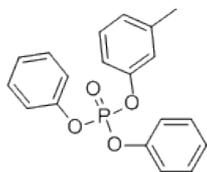
Di-*p*-cresyl phosphate

CAS : 843-24-3

$C_{14}H_{15}O_4P$

MW : 138.12

MW : 278.24



Cresyl diphenyl phosphate (CsDPhP)

CAS : 26444-49-5

C₁₉H₁₇O₄P

MW : 340.31

図 5.1 測定対象物質の構造式等

5.2. 方法

5.2.1. 固相 (WAX) 抽出の回収率確認

超純水 2 mL に 1 ng 添加し、固相カートリッジ (WAX) を用いた抽出の確認を行った。溶出は、5%アンモニア含有 MeOH 3 mL で行ったが、器具などへの吸着が懸念される項目の確認のため、追加で 5%アンモニア含有酢酸エチル/MeOH (5:1) 5 mL で溶出した。結果を図 5.2 に示す。5%アンモニア含有 MeOH の分画で、TCPP, *p*-hydroxy benzoic acid を除く 11 項目は 63-89%回収され、5%アンモニア含有酢酸エチル/MeOH (5/1) の分画を含めると 75-89%と良好な回収率が得られた。TCPP については感度不良のため、添加した対象物質による評価はできなかったが、内標準物質の回収率は 108%と良好な結果を得た。

論文投稿データにつき掲載不可

図 5.2. 固相 (WAX) の回収率確認試験の結果

5.2.2. 尿試料を用いた分析法の確認

尿試料 500 μ L を WAX 30 mg を用いて分析した結果を表 5.2 に示す。また、尿試料を用いて 10 ng を添加し回収率の確認を行った。その結果を図 5.3 に示す。尿試料から、有機リン系難燃剤 1 物質 (TCPP) と代謝物 4 物質 (BCIPP, DPHP, *p*-hydroxy benzoic acid, Di-*p*-tolyl phosphate) が検出された。添加回収試験の結果, TCsP, *p*-hydroxy benzoic acid を除く 11 物質は 83–102% と良好な回収率が得られた。TCsP は吸着の影響があり, 最終溶媒の水と MeOH の割合に留意する必要があるため, 最終溶液をメタノールにすることとした。*p*-hydroxy benzoic acid において, 尿試料中濃度が非常に高いため, 除タンパクした試料を希釈することとした。

表 5.2. 尿試料中の濃度

論文投稿データにつき掲載不可

論文投稿データにつき掲載不可

図 5.3. 固相抽出 (WAX) の添加回収試験

5.2.3. 固相 (Envi-carb) を用いたクリーンアップの検討

尿の前処理液は, 試料により着色があり, 夾雑物による影響が大きいことが予想されたため, 固相 (Envi-carb) を用いたクリーンアップを行うため, 溶出条件の確認を行った。その

結果を図 5.4 に示す。器具等への吸着があると考えられる項目については、回収できなかったが、その他の項目については、4 mL で溶出が確認されており、また、尿試料による着色成分は除去できることを確認した。

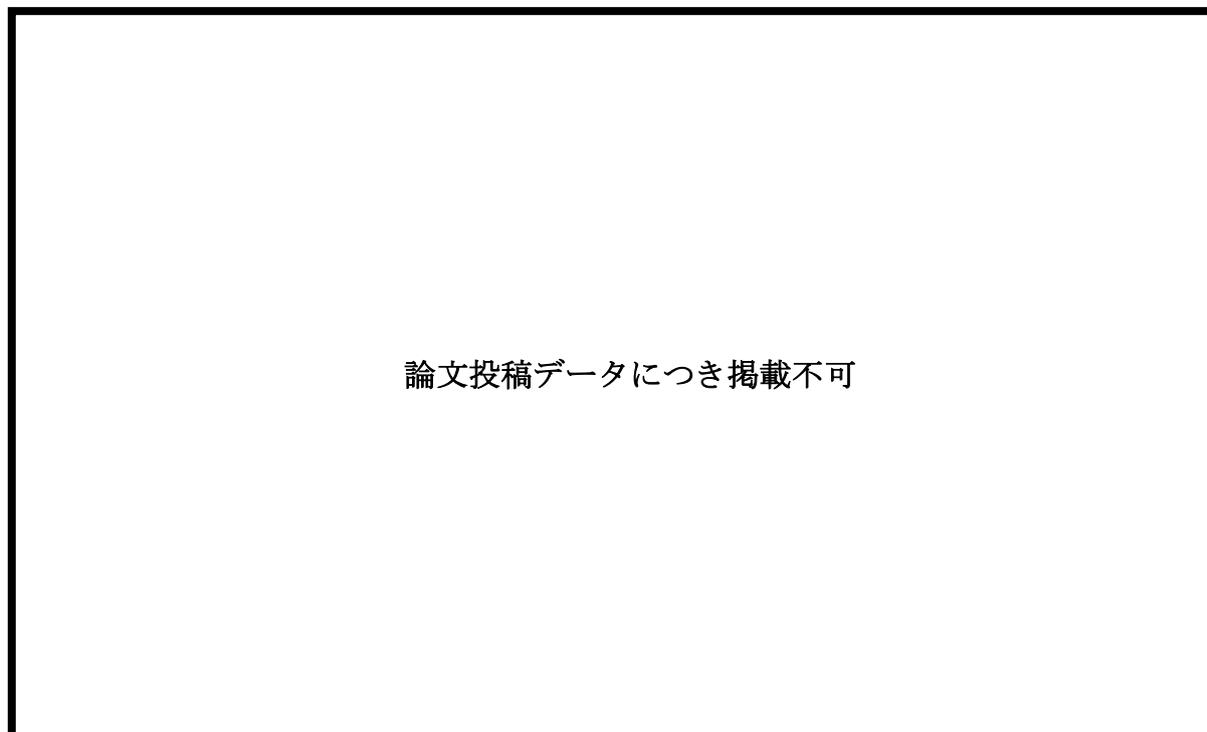


図 5.4. 固相クリーンアップ (Eivi-carb) の溶出結果

5.2.4. 精度管理

本調査における分析法の精度管理データの結果を表 5.3-5.6 に示す。

表 5.3 装置検出下限値

(ng/mL)	TCPP	TCEP	TDCPP	TPhP	TCsP	CsDPhP	BCIPP
IDL 1	0.102	0.098	0.108	0.106	0.106	0.106	0.108
IDL 2	0.100	0.101	0.103	0.103	0.105	0.095	0.103
IDL 3	0.098	0.106	0.099	0.104	0.093	0.096	0.102
IDL 4	0.106	0.105	0.102	0.104	0.108	0.092	0.101
IDL 5	0.102	0.096	0.101	0.107	0.100	0.091	0.102
IDL 6	0.095	0.097	0.095	0.106	0.102	0.095	0.097
IDL 7	0.101	0.104	0.106	0.108	0.105	0.106	0.106
平均	0.101	0.101	0.102	0.105	0.103	0.097	0.103
標準偏差	0.00346	0.00408	0.00432	0.00181	0.00502	0.00621	0.00355
t 値	1.943	1.943	1.943	1.943	1.943	1.943	1.943

IDL (ng/mL)	0.013	0.016	0.017	0.007	0.020	0.024	0.014
IQL (ng/mL)	0.035	0.041	0.043	0.018	0.050	0.062	0.035
CV (%)	3.4	4.0	4.2	1.7	4.9	6.4	3.5

表 5.4. 装置検出下限値

(ng/mL)	BCEP	BDCPP	DPHP	4HO- DPHP	<i>p</i> -hydroxy -benzoic acid	Di- <i>p</i> -tolyl-phosphate
IDL 1	0.102	0.098	0.101	0.105	0.103	0.096
IDL 2	0.096	0.106	0.110	0.105	0.108	0.094
IDL 3	0.099	0.108	0.096	0.097	0.108	0.091
IDL 4	0.105	0.106	0.096	0.109	0.105	0.093
IDL 5	0.092	0.102	0.101	0.107	0.106	0.092
IDL 6	0.099	0.092	0.106	0.096	0.093	0.099
IDL 7	0.098	0.093	0.108	0.107	0.095	0.101
平均	0.099	0.101	0.103	0.104	0.103	0.095
標準偏差	0.00415	0.00650	0.00559	0.00512	0.00613	0.00372
t 値	1.943	1.943	1.943	1.943	1.943	1.943
IDL (ng/mL)	0.016	0.025	0.022	0.020	0.024	0.014
IQL (ng/mL)	0.042	0.065	0.056	0.051	0.061	0.037
CV (%)	4.2	6.5	5.5	4.9	6.0	3.9

表 5.5. 検出下限値

(ng/mL)	TCPP	TCEP	TDCPP	TPhP	TCsP	CsDPhP	BCIPP
MDL 1	0.510	0.495	0.480	0.495	0.530	0.530	0.540
MDL 2	0.520	0.525	0.460	0.530	0.540	0.475	0.515
MDL 3	0.490	0.465	0.510	0.510	0.530	0.505	0.500
MDL 4	0.455	0.540	0.505	0.525	0.510	0.530	0.510
MDL 5	0.475	0.500	0.510	0.460	0.480	0.510	0.525
MDL 6	0.475	0.490	0.540	0.530	0.480	0.530	0.550
MDL 7	0.505	0.485	0.530	0.540	0.480	0.530	0.530

平均	0.490	0.500	0.505	0.513	0.507	0.516	0.524
標準偏差	0.0231	0.0252	0.0275	0.0277	0.0269	0.0209	0.0174
t 値	1.943	1.943	1.943	1.943	1.943	1.943	1.943
MDL (ng/mL)	0.090	0.098	0.107	0.108	0.105	0.081	0.068
MQL (ng/mL)	0.23	0.25	0.28	0.28	0.27	0.21	0.17
CV (%)	4.7	5.0	5.5	5.4	5.3	4.1	3.3

表 5.6. 検出下限値

(ng/mL)	BCEP	BDCPP	DPHP	4HO- DPHP	<i>p</i> -hydroxy -benzoic acid	Di- <i>p</i> -tolyl- phosphate
MDL 1	0.480	0.490	0.505	0.480	0.525	0.515
MDL 2	0.470	0.525	0.485	0.535	0.515	0.540
MDL 3	0.455	0.530	0.545	0.535	0.520	0.540
MDL 4	0.480	0.465	0.525	0.510	0.520	0.505
MDL 5	0.485	0.475	0.505	0.535	0.465	0.475
MDL 6	0.525	0.460	0.530	0.530	0.460	0.505
MDL 7	0.490	0.465	0.540	0.515	0.495	0.495
平均	0.484	0.487	0.519	0.520	0.500	0.511
標準偏差	0.0215	0.0293	0.0217	0.0204	0.0274	0.0235
t 値	1.943	1.943	1.943	1.943	1.943	1.943
MDL (ng/mL)	0.084	0.114	0.084	0.079	0.106	0.091
MQL (ng/mL)	0.22	0.29	0.22	0.20	0.27	0.24
CV (%)	4.5	6.0	4.2	3.9	5.5	4.6

6. 難燃剤の尿中代謝物測定の実験テスト

6.1. 尿試料入手のための準備

6.1.1. 研究倫理審査の申請

曝露状況の異なる被験者サンプルを収集するためには、事前に研究倫理審査を受ける必要がある。人を対象とする生命科学・医学系研究に携わる全ての関係者に対して、「人間の尊厳及び人権保護」、「研究の適正な推進」のため遵守すべき事項が、省庁（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）や大学においてガイドラインとしてまとめられている。

本研究では、静岡県立大学の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイドランス」にしたがい、研究倫理審査依頼書、研究倫理審査申請書、研究計画書、説明文書、同意書、同意撤回書、被験者募集記事原稿、アンケート調査票、対象者コード No.一覧表を作成、提出し、倫理審査を依頼した。提出書類を付属資料に示す。

事前審査及び10月5日に開催された本審査（審査委員会）における指摘事項を反映し、12月8日の迅速審査において承認が得られた。

6.1.2. 被験者のリクルート

倫理審査委員会での意見を反映し、一般から広く募集することとした。被験者は静岡市、焼津市、藤枝市に在住で、募集記事を見て応募いただいた方の中から50名を選考した。募集期間は2023年12月22日～2024年1月12日であった。1名は選考後に辞退されたため、49名を被験者とした。なお、選定基準及び除外基準は以下のとおりであった。また、選考にあたっては、自動車乗車時間が多い方（職業ドライバーなど）、普通の方（通勤などで使用）、少ない方（あまり自動車を使わない）が一定数得られるようにした。被験者には、尿試料の採取容器（プラスチック製容器）及びアンケート調査票などを説明会の前に送付した。

【選定基準】

- 1) 20歳以上の方
- 2) ご本人の同意が得られる方

【除外基準】

- 1) 医師の診断を受けて何らかの腎疾患がある方（自己申告）
- 2) 過去にシリコン製品や薬品類で皮膚炎等を生じたことがある方（自己申告）
- 3) その他、研究責任者が研究への参加に対して不適切と判断した方

6.1.3. 説明会の開催

2024年1月20日（土）の10:30～11:30に、静岡パルシェ7階第1・第2会議室にて、被験者向けの説明会を開催した。第1回の説明会には19名の被験者が参加した。研究説明文書を用いて説明した後、説明会参加者（被験者）に同意書へ署名いただいた。尿試料及びアンケート調査票は、説明会時に、事前に送付していた試料採取容器及び調査票を提出いただいた。

その他、1月20日の説明会に参加できない方向けに、個別に5回に分けて、研究説明文書を用いて説明し、尿試料の採取容器（プラスチック製容器）及びアンケート調査票などを配布した。尿試料及びアンケート調査票などは、1月24日～28日にかけて提出いただいた。

6.1.4. 尿試料の輸送・保管・クレアチニン濃度測定

2024年1月20日に提出された尿試料19検体は、氷冷したクーラーボックスに入れ、静岡市内からいであ株式会社環境創造研究所（焼津市）まで自動車で輸送した。1月24日～28日にかけて提出された尿試料は、被験者にいであ株式会社環境創造研究所に持ち込んでいただいた。尿試料は、分析に供するまで4℃の低温保管庫で保管した。また、尿成分は日内変動が著しく増減するため、個人の24時間排泄量を推定するために、尿中のクレアチニン濃度で除して補正を行うことが一般的である。本業務においても、尿試料49検体についてクレアチニン濃度を測定し、尿中難燃剤濃度の補正を行った（表6.1）。

表 6.1. 尿中クレアチニン濃度

論文投稿データにつき掲載不可

6.2. アンケート調査結果の集計

被験者 49 名のうち、回答の得られた 45 名分のアンケート内容を集計し、整理した。

居住環境について、寝室以外で長く滞在する部屋の床材はフローリングが 62%と最も多かった (図 6.1)。その部屋にある製品は、テレビ、パソコン、冷蔵庫などの家電製品、カーテン、ソファなどの繊維製品、テーブル、棚などのプラスチック製家具のすべて、または家電製品、繊維製品の両方という回答がほとんどであった (図 6.2)。また、その部屋の換気頻度は 1 日に 1 回以上が 93%を占めており (図 6.3)、掃除の頻度は 1 週間に 1 回以上が 73%であった (図 6.4)。空気清浄機は 75%が使用していなかった (図 6.5)。寝具の種類は、布団、ベッド (コイルマットレス)、ベッド (ウレタンマットレス) がそれぞれ同程度の割合 (3 割程度) であった (図 6.6)。

現在の職業は、専門・技術職が 51%と最も多く、次いで運輸・通信職が 18%、無職が 16%であった。

生活スタイルについて、在宅時間は平日では 10~12 時間が最も多かったが、休日では 16~20 時間が最多であった (図 6.7)。寝具の上で過ごす時間は平日で 7 時間以下がほとんどであったが、休日は 6~10 時間の割合が高かった (図 6.8)。休日の在宅時間、寝具の上で過ごす時間は、平日と比較して、時間が多い方向に分布が移動した。一方でソファの上で過ごす時間は、1 時間以内がほとんどで、平日と休日とで大きな差は無かった (図 6.9)。車の運転時間について、全く運転をしない方が 7 名であった (図 6.10)。平日の運転時間は 1 時間以内が最も割合が高く、10 時間以上は運輸・通信職の方がほとんどであった。一方で、休日に 5 時間超の運転をする方はおらず、平日と休日とで時間の分布が大きく異なった。以上のことから、平日は車または職場における曝露時間が長く、自宅における曝露時間は短い、休日はその関係が逆転することが示唆された。

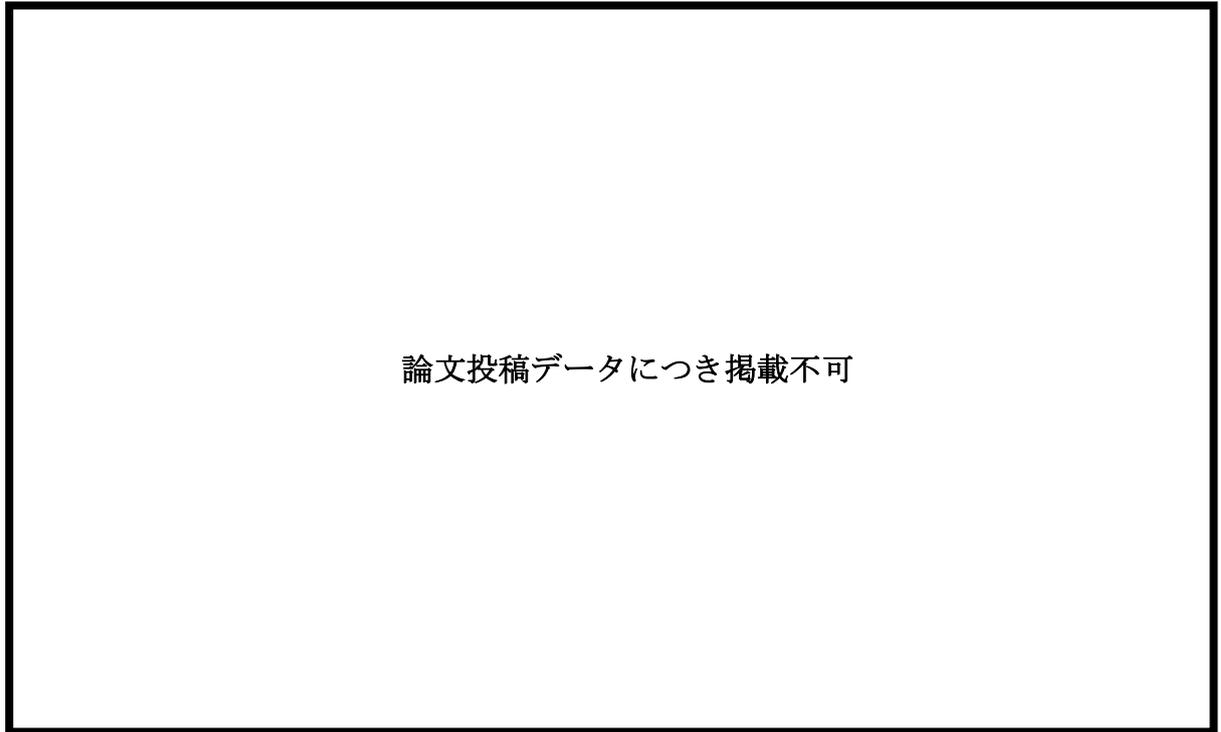


図 6.1. 長く滞在する部屋の床材

図 6.2. 部屋にある製品

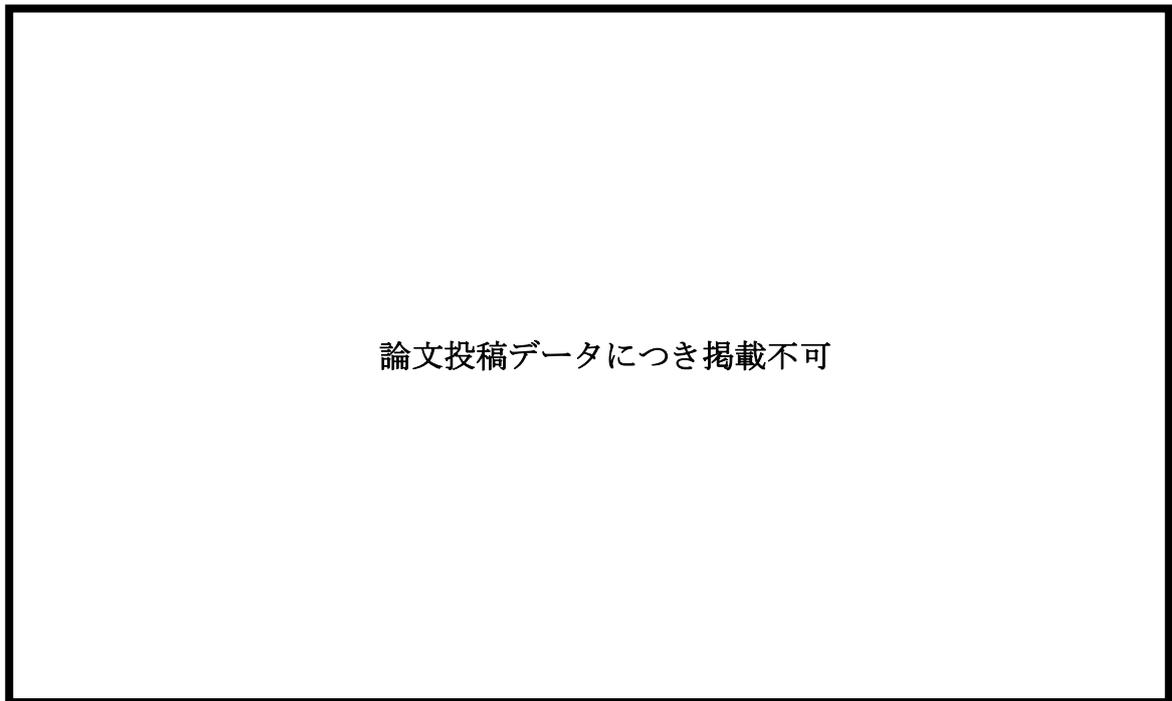


図 6.3. 換気の頻度

図 6.4. 掃除の頻度



図 6.5. 空気清浄機の使用

図 6.6. 寝具の種類



図 6.7. 平日及び休日の在宅時間

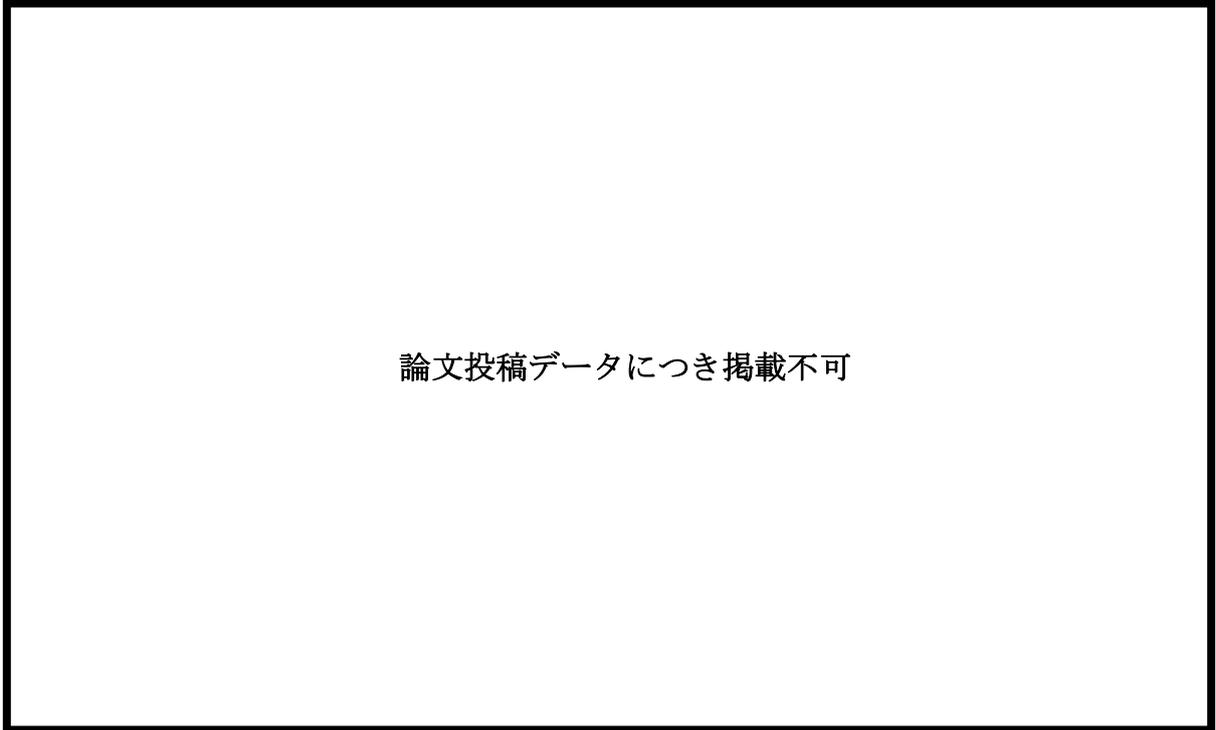


図 6.8. 平日及び休日の寝具の上で過ごす時間



図 6.9. 平日及び休日のソファの上で過ごす時間

論文投稿データにつき掲載不可

図 6.10. 平日及び休日の車の運転時間

6.3. 尿試料の分析

6.3.1. 前処理

6.3.1.1. *p*-Hydroxybenzoic Acid

試料 0.5 mL をガラス製の試験管にとり、酢酸緩衝液 0.5 mL と β -グルクロニダーゼ 20 μ L を加え、37°C でインキュベーションした。アセトニトリル 2 mL を加え 1 分間振とうして除タンパクを行った。遠心分離 (3000 rpm, 10 min) を行った後、上澄み液 200 μ L を水とアセトニトリルで希釈し、水/アセトニトリル (80/20) に調整した溶液を LC/MS で測定した。

6.3.1.2. *p*-Hydroxybenzoic Acid 以外

試料 1.0 mL を、ガラス製パスツールピペットを用いてガラス製の試験管にとり、使用したパスツールピペットを 5%アンモニア含有メタノール 1 mL で洗浄し、ガラス製バイアルに保存した。試料液に内標準物質を 10 ng 添加し、酢酸緩衝液 1 mL と β -グルクロニダーゼ 40 μ L を加え、37°C で 17 時間インキュベーションし脱抱合処理を行った。試料を 5%ギ酸水溶液 2 mL で希釈した後、あらかじめ 5%アンモニア含有メタノール 5 mL, メタノール 5 mL, 2%ギ酸水溶液 5 mL でコンディショニングした固相カートリッジ (WAX 6 cc, 150 mg, Waters 社製) に試料を通液した後、2%ギ酸水溶液 3 mL で固相カートリッジを洗浄した。10 mL のシリンジで脱水を行った後、試料分取の際に保存した 5%アンモニア含有メタノール 1 mL を含む 3 mL で溶出を行い、ガラス製 KD 濃縮管に受けた。溶出液を 40°C に加温しながら窒素ガスを緩やかに吹き付け 1.0 mL まで濃縮したものをガラス製バイアルに入れ測定した。なお、夾雑物の影響により感度低下が確認された試料については、予め 5%アンモニア含有

メタノール 5 mL で洗浄した Envi-Carb に試料測定液 0.5 mL を通液した後、5%アンモニア含有メタノール 4 mL で溶出した。溶出液を 40°C に加温しながら窒素ガスを緩やかに吹き付け 0.5 mL まで濃縮したものをガラス製バイアルに入れ測定した。

6.3.2. 測定

6.3.2.1. *p*-Hydroxybenzoic Acid

LC: UPLC (AB Sciex 社製)

測定カラム: ACQUITY UPLC BEH C18 (2.1 mm× 50 mm, 1.7 μm)

リテンションギャップカラム: ACQUITY UPLC BEH C18 (2.1 mm× 50 mm, 1.7 μm)

移動相 A: 0.1%ギ酸含有水溶液

B: メタノール

グラジエント B(%): 8% (0-10 min)

流量: 0.20 mL/min

カラム温度: 40 °C

注入量: 10 μL

MS/MS: API-7500 (AB Sciex 社製)

イオン化モード: ESI-negative(-)

6.3.2.2. 4HO-DPHP

LC: UPLC (Waters 社製)

測定カラム: ACQUITY UPLC BEH C18 (2.1 mm× 50 mm, 1.7 μm)

リテンションギャップカラム: Atlantis T3 (2.1 mm× 50 mm, 3 μm)

移動相 A: 純水

B: メタノール

グラジエント B(%): 50% (0 min) –80% (7 min) –99% (7.1-12 min) – 50% (12.1-18 min)

流量: 0.20 mL/min

カラム温度: 40 °C

注入量: 2 μL

MS/MS: API-6500 (AB Sciex 社製)

イオン化モード: ESI-negative(-)

6.3.2.3. *p*-Hydroxybenzoic Acid と 4HO-DPHP 以外

LC: UPLC (AB Sciex 社製)

測定カラム: ACQUITY UPLC BEH C18 (2.1 mm× 50 mm, 1.7 μm)

リテンションギャップカラム: ACQUITY UPLC BEH C18 (2.1 mm× 50 mm, 1.7 μm)

移動相 A: 0.5mM 酢酸アンモニウム含有水溶液

B: メタノール

グラジエント B(%): 1% (0 -5min) –40% (5.1 min) –99% (20-25 min) – 1% (25.1-30 min)

流量: 0.20 mL/min

カラム温度: 40 °C

注入量: 2 µL

MS/MS: API-7500 (AB Sciex 社製)

イオン化モード: ESI-positive(+), ESI-negative(-)

表 6.2. モニターイオン (下線は Negative で分析を行う)

物質名	Transition1 (m/z)	Transition2 (m/z)	物質名	Transition1 (m/z)	Transition2 (m/z)
TCPP	327.0>174.9	327.0>250.9	<u>BCIPP</u>	249.0>35.0	249.0>62.9
TCEP	285.0>222.9	285.0>62.9	BCEP	223.0>62.9	221.0>35.0
TDCPP	430.9>208.9	430.9>98.9	<u>BDCPP</u>	318.9>35.0	317.0>35.0
TPhP	327.0>214.9	327.0>152.0	<u>DPHP</u>	249.0>93.0	249.0>78.9
TCsP	369.0>165.0	369.0>90.9	<u>4HO-DPHP</u>	341.0>249.1	341.0>93.0
CsDPhP	341.0>90.9	341.0>152.0	<u>p-Hydroxybenzoic Acid</u>	141.0>96.0	141.0>97.0
			Di-p-cresyl phosphate	279.0>91.0	279.0>165.0

6.3.3. 尿試料中の対象物質濃度

尿試料 49 検体の分析結果を表 6.3–6.6 に示す。

表 6.3. 尿試料中リン系難燃剤及び代謝物濃度

論文投稿データにつき掲載不可

表 6.4. 尿試料中リン系難燃剤及び代謝物濃度

論文投稿データにつき掲載不可

表 6.5. 尿試料中リン系難燃剤及び代謝物濃度

論文投稿データにつき掲載不可

表 6.6. 尿試料中リン系難燃剤及び代謝物濃度

論文投稿データにつき掲載不可

6.3.3.1. 平日に自宅で過ごす時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係

TCPP, TCEP, TDCPP, TPhP, TCsP, 4OH-DPHP, *p*-Hydroxybenzoic Acid において有意差があった ($p < 0.05$) (図 6.11)。

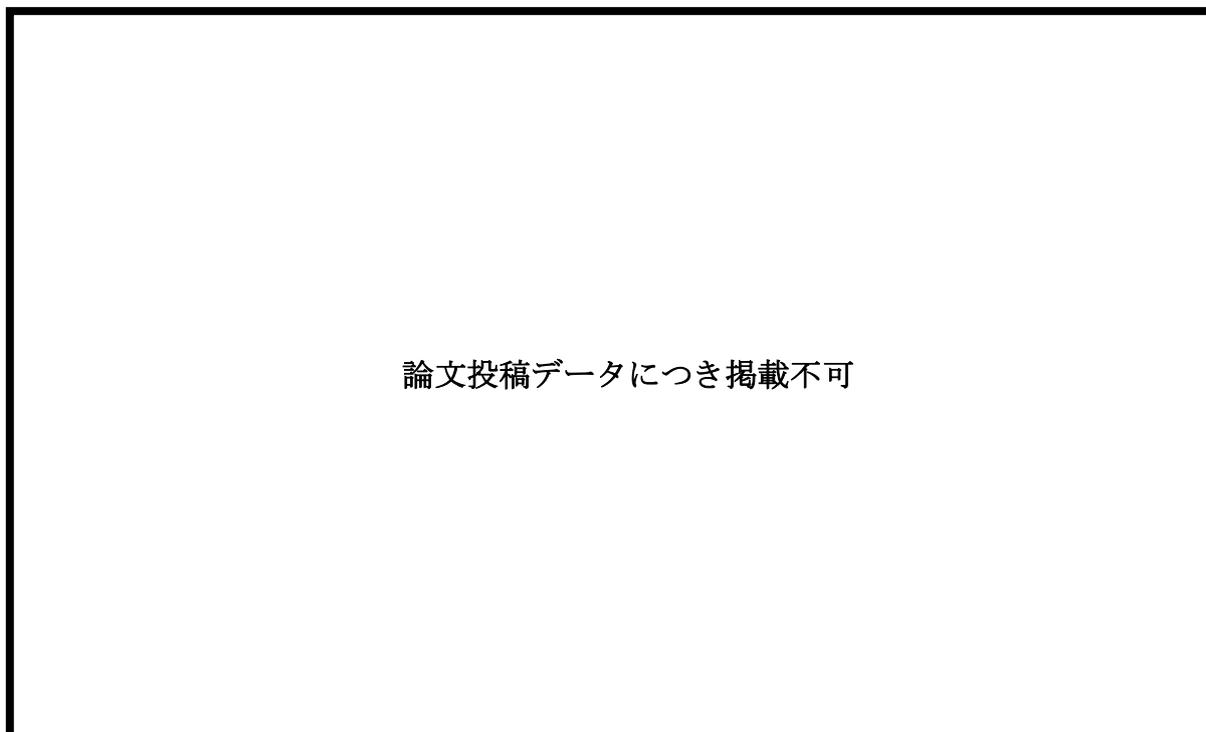


図 6.11. 平日に自宅で過ごす時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係
(1) TCPP (2) TCEP (3) TDCPP (4) TPhP (5) TCsP (6) CsDPhP (7) BCIPP
(8) BCEP (9) BDCPP (10) DPHP (11) 4OH-DPHP (12) *p*-Hydroxybenzoic Acid
(13) Di-*p*-tolyl phosphate

6.3.3.2. 休日に自宅で過ごす時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係

BDCPP において有意差があった ($p < 0.05$) (図 6.12)。

論文投稿データにつき掲載不可

図 6.12. 休日に自宅で過ごす時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係
(1) TCPP (2) TCEP (3) TDCPP (4) TPhP (5) TCsP (6) CsDPhP (7) BCIPP
(8) BCEP (9) BDCPP (10) DPHP (11) 4OH-DPHP (12) *p*-Hydroxybenzoic Acid
(13) Di-*p*-tolyl phosphate

6.3.3.3. 平日に車の運転をする時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係
BDCPP において有意差があった ($p < 0.05$) (図 6.13)。

論文投稿データにつき掲載不可

図 6.13. 平日に車の運転をする時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係
(1) TCPP (2) TCEP (3) TDCPP (4) TPhP (5) TCsP (6) CsDPhP (7) BCIPP
(8) BCEP (9) BDCPP (10) DPHP (11) 4OH-DPHP (12) *p*-Hydroxybenzoic Acid
(13) Di-*p*-tolyl phosphate

6.3.3.4. 休日に車の運転をする時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係
BDCPP と DPHP において有意差があった ($p < 0.05$) (図 6.14)。

論文投稿データにつき掲載不可

図 6.14. 休日に車の運転をする時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係
(1) TCPP (2) TCEP (3) TDCPP (4) TPhP (5) TCsP (6) CsDPhP (7) BCIPP
(8) BCEP (9) BDCPP (10) DPHP (11) 4OH-DPHP (12) *p*-Hydroxybenzoic Acid
(13) Di-*p*-tolyl phosphate

6.3.3.5. 平日に寝具の上で過ごす時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係
測定対象とした有機リン化合物において、有意差は見られなかった (図 6.15)。

論文投稿データにつき掲載不可

図 6.15. 平日に寝具の上で過ごす時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係
(1) TCPP (2) TCEP (3) TDCPP (4) TPhP (5) TCsP (6) CsDPhP (7) BCIPP
(8) BCEP (9) BDCPP (10) DPHP (11) 4OH-DPHP (12) *p*-Hydroxybenzoic Acid
(13) Di-*p*-tolyl phosphate

6.3.3.6. 休日に寝具の上で過ごす時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係

測定対象とした有機リン化合物において、有意差は見られなかった（図 6.16）。

論文投稿データにつき掲載不可

図 6.16. 休日に寝具の上で過ごす時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係
(1) TCPP (2) TCEP (3) TDCPP (4) TPhP (5) TCsP (6) CsDPhP (7) BCIPP
(8) BCEP (9) BDCPP (10) DPHP (11) 4OH-DPHP (12) *p*-Hydroxybenzoic Acid
(13) Di-*p*-tolyl phosphate

6.3.3.7. 平日にソファの上で過ごす時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係

TCPP, TCEP, TPhP, TCsP, 4OH-DPHP, *p*-Hydroxybenzoic Acid において有意差があった ($p < 0.05$) (図 6.17)。

論文投稿データにつき掲載不可

図 6.17. 平日にソファの上で過ごす時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係
(1) TCPP (2) TCEP (3) TDCPP (4) TPhP (5) TCsP (6) CsDPhP (7) BCIPP
(8) BCEP (9) BDCPP (10) DPHP (11) 4OH-DPHP (12) *p*-Hydroxybenzoic Acid
(13) Di-*p*-tolyl phosphate

6.3.3.8. 休日にソファの上で過ごす時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係
測定対象とした有機リン化合物において、有意差は見られなかった (図 6.18)。

論文投稿データにつき掲載不可

図 6.18. 休日にソファの上で過ごす時間とクレアチニン補正後の尿中濃度の関係
(1) TCPP (2) TCEP (3) TDCPP (4) TPhP (5) TCsP (6) CsDPhP (7) BCIPP
(8) BCEP (9) BDCPP (10) DPHP (11) 4OH-DPHP (12) *p*-Hydroxybenzoic Acid
(13) Di-*p*-tolyl phosphate

7. 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

7.1. 欧米規制当局における経皮曝露評価

7.1.1. 米国 有害物質規制法 (TSCA)

米国環境保護庁 (US EPA) は、2016 年に改正された TSCA に基づき、化学物質の製造、輸入、加工、流通、使用、廃棄を規制している。2020 年 12 月から 2023 年 1 月にかけて、改正 TSCA に基づき選定された優先度の高い 10 物質のリスク評価結果が公表されている。

Lynch et al.¹⁹ は、リスク評価結果が公表された 10 物質のうち、トリクロロエチレン、四塩化炭素、パークロロエチレンの 3 種類の有機塩素系化学物質について、リスク評価における、製造と原料使用の職業的経皮曝露シナリオについて、手法のレビューを行っている。また、曝露評価モデル IH SkinPermTM を用いて代替曝露推定値を作成し、リスク評価結果と比較している。AIHA 曝露評価戦略委員会が開発した Microsoft Excel ベースのモデリングツールである IH SkinPermTM は産業衛生界で広く受け入れられているという理解に基づいて選択されている。IH SkinPerm は、化学物質の物理化学的特性、皮膚表面の pH、用量推定値、皮膚表面積、定量的構造活性相関 (QSAR)、微分方程式皮膚輸送モデル、作業時間を用いて、対象化学物質の経皮流束を予測する。このモデルは、特定の曝露シナリオに基づいた柔軟な入力が可能でありながら、実行は比較的簡単であるため、バランスがとれている。

TSCA リスク評価の職業経皮曝露評価では、各シナリオについて可能な最大経皮曝露濃度

を算出する。各職業曝露シナリオ（OES）の中で、3つの潜在的曝露シナリオの一部またはすべてについて経皮曝露が評価される（図 7.1）。

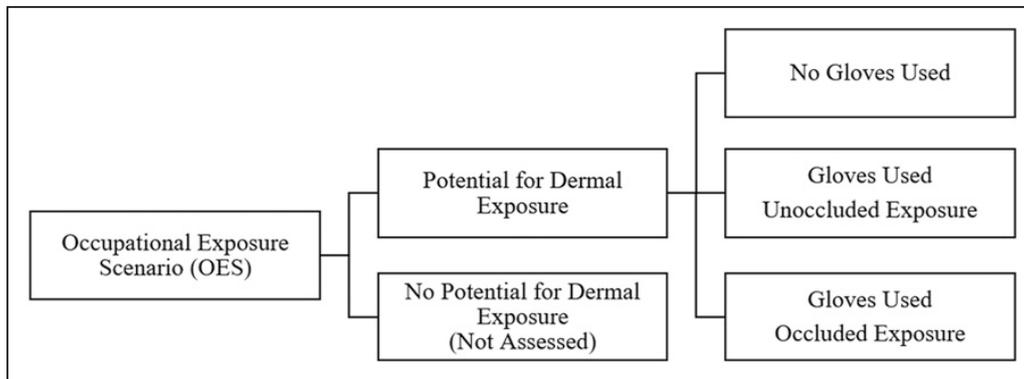


図 7.1. 有害物質規制法リスク評価の最初の 10 件で評価された経皮曝露シナリオ

TSCA リスク評価は、段階的評価アプローチとなっており、施設検査、調査、経皮曝露が可能かどうか、可能であればプロセスのどこで可能かを決定するための情報聴取を含む定性的データ収集から始まる。同様の経皮曝露の可能性のある労働者のグループ（SEGs）は、特定の作業（例えば、原料化学物質の積み下ろし）に基づいて定義され、評価者は、データ収集、定量的曝露とリスク評価、リスク管理戦略の必要性があるかどうかを決定する。US EPA の現在の手法には、曝露評価の最初の段階として、特定の使用条件（COU）内の相対的な曝露可能性の定性的評価が含まれていることを示すものはない。また、曝露評価の基礎として、経験的サンプリングデータがあればそれを優先する階層的手法を採用しているが、多くの場合、経験的な経皮曝露データが入手できないため、曝露評価モデルが採用されている。

レビューと代替曝露量解析の結果、現行の TSCA モデリング手法では、塩素系化学物質の製造および原料使用シナリオの総皮膚吸収曝露量が、IH SkinPerm で推計された値よりも 2～20 倍高くなる可能性があることが示されている。

10 種類の高優先度化学物質について実施された経皮曝露評価モデルでは、使用された仮定と、化学物質製造・加工施設における典型的な産業衛生慣行における作業と曝露の可能性について知られていること（および知ることができること）との間に多くの相違が存在するため、このような違いが生じたとしている。このため、早期の定性的な情報収集を優先し、作業頻度、作業時間、その他のパラメータについて慎重な現場データと仮定選択を取り入れ、手袋の選択と交換について一般的に使用されている方法を考慮し、モデルによる推定が必要な場合には、妥当性が確認され、専門家の評価を受けたモデル（IH SkinPerm など）を利用すべきと提言されている。

7.1.2. 欧州 化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する規則（REACH 規則）

REACH の下では、化学物質の特定された用途のほとんどは測定が不可能であるため、欧州における曝露と規制上のリスク評価は、主にモデルに依存している。曝露評価モデルは不可欠であるが、多くの課題やギャップが存在することから、国際曝露学会欧州支部（ISES

Europe) が策定した欧州曝露科学戦略の優先分野の1つとなっている。

Schlüter et al.²⁰ は、欧州曝露科学戦略 2020-2030 の策定経緯の他、経皮曝露評価の課題についても整理している。ISES Europe のワーキンググループは、欧州で使用されている曝露評価モデルの目録を作成し、曝露評価モデリングの落とし穴に関する既存の文献をレビューすることにより、欧州における曝露評価モデリングの最先端を評価し、モデリングに関連する重要な戦略要素を特定している。そして、曝露評価モデリングのための欧州曝露科学戦略を実施するための4つの戦略目標が、関連するアクションプランとロードマップとともに策定された。この中で、新たな開発が最も急がれると思われる具体的な分野として経皮曝露が挙げられ、課題について以下のように述べられている。

- ✓ 職業曝露及び消費者曝露のいずれにおいても、経皮曝露に関するデータ及びモデリング手法は、吸入曝露に比べて十分ではない。
- ✓ 利用可能なツールはいくつかあるが (RISKOFDERM, MEASE, ECETOC TRA, Crème cosmetics, PACEM など)、いずれも多くの入力パラメータを必要とし、そのパラメータは入手できないか、入手が困難であることが多い (経皮吸収など)。
- ✓ 経皮曝露モデルの評価に関する情報は非常に限られている。飛沫による偶発的曝露、汚染表面との接触、空气中物質の皮膚への沈着、その後の異なる皮膚層への取り込みなどのプロセスに関するモデリングアプローチにも限界が存在する。

また、McNally らの論文を引用し、職場における経皮曝露の測定に基づき、特定の作業から生じる手の曝露は、物質移動プロセス (沈着、直接排出・直接接触、接触移動) の1つまたは2つによって支配されており、経皮曝露評価モデルのよりメカニズム的なアプローチにつながる可能性があるとしている。

7.2. リン系難燃剤の皮膚代謝

Di Bona et al.²¹ は、8種類のリン系難燃剤 (リン酸トリフェニル (TPhP), リン酸トリ-m-トリル (TMTP), リン酸エチルヘキシルジフェニル (EHDPHP), リン酸トリブトキシエチル (TBOEP), リン酸ジフェニル (DPHP), リン酸トリクロロエチル (TCEP), リン酸トリス (1,3-ジクロロイソプロピル) (TDCIPP) およびビスフェノール A ビス (ジフェニルホスフェート) (BDP)) について、ヒト肝マイクロソーム (HLM), ヒト肝細胞 (HuHEP), ヒト皮膚マイクロソーム (HSM) という3つのマトリックスを用いて、異なる時点におけるこれらの代謝を調査している。測定には LC-QTOF/MS を用いている。

HSM では、TPhP の代謝は HLM よりも少なく、検出された代謝物は TPhP-76 のみであった。この結果は、ヒト皮膚マイクロソームも TPhP の代謝に関与している可能性を示している。HLM のデータとは異なり、HSM では、調査した他のすべてのリン系難燃剤で高い代謝安定性が観察された。

HLM と HSM のデータの違いは、Abdallah et al.²² が皮膚代謝酵素の活性を比較している。ヒト皮膚における CYP450 酵素のレベルは、ヒト肝臓よりも少なくとも 300 倍低いが、ヒト

皮膚と肝臓のカルボキシルエステラーゼ 1 (CES1) の相対レベルは 0.62 で、有意な差はないとしており、皮膚では CYP450 酵素のレベルが低く、CES1 のレベルが肝臓と同程度であることが、他の代謝物が観察されなかった理由と考えられている。

7.3. 近年報告されたリン系難燃剤の曝露量調査

7.3.1. カナダ全土の妊娠コホート調査

Ashley-Martin et al.²³ は、カナダで実施された Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) 研究 (2008~2011 年) のデータとバイオバンク検体を用いて、妊娠中の参加者 1,865 人を対象に、15 種類のリン酸エステル代謝物と 1 種類の難燃性代謝物の尿中濃度を測定し、社会人口統計学的特性及び検体採取特性との関連を調査している。

6 種類のリン酸エステル代謝物が、参加者の大部分 (68.1~97.4%) から検出された。リン酸ビス (2-クロロエチル) (BCEP) の検出率が最も高く (97.4%)、次いで多く検出されたのがリン酸ジフェニル (DPhP) であった (86.6%)。また、DPhP の幾何平均濃度が最も高く (0.657 µg/L)、リン酸-1-ヒドロキシ-2-プロピルビス(1-クロロ-2-プロピル) (BCIPHIPP) は 95 パーセント最大濃度 (152 µg/L) が最も高かった。リン酸トリクレジルの代謝物の検出率は 5%未満であった。

社会人口統計学的特性との比較結果は以下のように報告されている。

- ✓ 年齢: BCEP, リン酸ビス(1,3-ジクロロ-2-プロピル) (BDCIPP), DPhP と逆相関していた。25 歳以下の参加者と 35 歳以上の参加者の代謝物濃度の差は、BCEP で最も顕著であった。
- ✓ 妊娠前の BMI: BCEP, リン酸ビス(2-クロロイソプロピル) (BCIPP), BDCIPP, BCIPHIPP, DPhP と正の相関があった。
- ✓ 所得: 高所得の参加者と比較して、世帯所得が 50,000 ドル未満の参加者では BCEP 濃度が高い傾向があった。
- ✓ 学歴: 高卒以下の参加者は、大卒の参加者よりも BCEP, BDCIPP, DPhP の幾何平均濃度が高い傾向があった。
- ✓ 出生国: カナダ以外で生まれた参加者は、BDCIPP とリン酸ジブチル (DBP) の幾何平均濃度が低く、BCIPHIPP と BCIPP の濃度が高い傾向があった。
- ✓ 職業: BCEP 濃度の間には全体的な関連 ($p = 0.049$) が認められたが、一対比較では統計的に有意なものはなく、また、職業と他のリン酸エステル代謝物との間には関連は認められなかった。

検体採取特性との比較結果は以下のように報告されている。

- ✓ 採取時刻: DPhP 濃度は、1 日の後半に採取された検体で高い傾向があった
- ✓ 排尿間隔: DPhP, DBP, BDCIPP, および BCEP の濃度は、最終排尿からの時間と正の相関があり、最終排尿から 170 分以上経過した検体では、平均して濃度が高かった。
- ✓ 採取時期: BCEP, BCIPP, BDCIPP, BCIPHIPP の尿中濃度は、平均して、夏季に採取された検体の方が、他の季節に採取された検体よりも高かった。夏の BCEP と BDCIPP の

幾何平均濃度は冬の約2倍であった。気温が高いほど揮発量が増加し、その後の吸入量が増加する可能性が考えられる。

曝露量、曝露経路と代謝物濃度の関係を考察する上で、考慮しなければならない事項として、親物質の代謝速度、様々な媒体中の濃度と曝露可能性が挙げられる。体内曝露量を代謝物濃度として把握する方法については、Guo et al.²⁴の論文を引用して、ほとんどのリン酸エステル類は血液から速やかに排出されて24時間以内に尿中に排出されるジエステルに代謝されるため、リン酸エステル代謝物濃度の測定は、血液や母乳ではなく尿が好ましいとしている。しかし、採取時刻による違い（日内変動）や採取間隔の違いが結果に影響する可能性があることから、尿試料の採取時期はできる限り揃えるか、記録しておく必要があると考えられる。

曝露経路の把握については、空気や粉塵を介した継続的な吸入、経口、経皮曝露や、食品の摂取を介した時折の経口曝露が考えられるが、親化合物と代謝物の両方が粉塵中や食品中で検出されていることから、外因的に代謝物に曝露される可能性なども考慮しておく必要がある。例えばDPhPとDBPは、親化合物よりも高い頻度で食品サンプルから検出されている。また、DPhPはTPHPの非特異的代謝産物であるため、観測された濃度は他の化合物（リン酸2-エチルヘキシルジフェニルなど）への曝露に関連している可能性もある。

7.3.2. 欧州の子供たちにおける難燃剤への曝露 - HBM4EU aligned studies

van Der Schyff et al.²⁵は、欧州ヒトバイオモニタリングイニシアチブ（HBM4EU）の研究結果のうち、子供の難燃剤への曝露量調査結果について報告している。HBM4EUは、欧州委員会の研究・イノベーションプログラムHorizon 2020の共同出資による大規模なヒトバイオモニタリング（HBM）プロジェクトで、欧州30か国と欧州環境庁が参加している。その主な目的のひとつは、欧州市民の化学物質への内部曝露に関するエビデンスを強化することである。難燃剤は、欧州連合（EU）機関およびHBM4EUパートナー国によって、規制に影響を及ぼす知識のギャップが依然として存在するため、優先的に研究すべき物質として特定されている。

HBM4EUでは、「現在の曝露」を2014年から2020年間に採取されたサンプルと定義しているため、欧州の子供における現在の難燃剤曝露を評価するために、2014年から2021年間に6～13歳であった子供2,136人から採取された尿および血液サンプルが使用された。2017年以前に採取された血液と尿（スポットと朝排尿の両方）サンプルは、特定の研究のバイオバンクから取得され、2017年から2020年までのサンプルは新規に採取された。

左打ち切りデータ（検出/定量限界以下）が個体の20%未満を占める場合は、打ち切りデータを置き換えるためにインピュテーション（欠測値補完）を実施している。インピュテーションは、例えば0.5*LOQ（定量下限値）のような固定値の単純な置換に依存するものよりも、より現実的なデータ分布を提供することができ、HBM4EU研究で使用するために選択されている。非打ち切りデータに最も適合する分布を見つけるために、最尤推定（MLE）法が用いられている。また、インピュテーション後、尿データは既知のクレアチニン濃度で代謝物濃度を除すことにより標準化している。

尿中リン系難燃剤濃度について、欧州各国間での比較がされている。

- ✓ **BCEP** : 4 か国で分析されたが、ドイツとチェコの尿検体で 40%以上が LOQ を超え、チェコの検体はドイツよりも BCEP の濃度が有意に高かった。
- ✓ **BCIPP** : 7 か国で分析されたが、BCEP と同様、40%以上で LOQ を超えたのはドイツとチェコの検体だけであった。BCEP とは対照的に、ドイツの検体はチェコの検体よりも BCIPP のレベルが高かった。BDCIPP はベルギー、フランス、ドイツ、スロベニア、チェコ、ノルウェー、スロバキア、デンマークで定量されたが、スロバキアとノルウェーの 60%以上の検体で LOQ 以下であった。チェコのサンプルは他のすべての国よりも低濃度であったが、フランス、ドイツ、スロベニアは他の国よりも有意に高濃度であった。
- ✓ **DPhP** : 最も多く検出されており、99%の尿検体から検出された。デンマークは他のすべての国よりも DPhP 濃度が低く、ベルギーとスロベニアは最も高かった。DPhP はまた、すべての国で最も高濃度に検出されたリン系難燃剤代謝物であった。子供の尿中の DPhP 濃度は、他のリン系難燃剤代謝物よりも一桁高い場合もあった。スロベニアのサンプルの DPhP 濃度は、リン系難燃剤代謝物の中で中央値が最も高かった (2.43 µg/g クレアチニン)。

BCEP, BCIPP, BDCIPP は、塩素化リン系難燃剤の直接代謝物であり、親化合物 (TCEP, リン酸トリス(1-クロロ-2-プロピル) (TCIPP), TDCIPP) は通常、家具、PUF フォームを含む製品、電子機器などの消費者製品に含まれている。また、これらの化合物は、欧州加盟国間でも差がみられるが、ヒトへの曝露に直接関係するマトリックス、特に室内定住粉塵、室内空気、他のマトリックスにおける地域差が確認されており、その差は通常、欧州、アジア、北米の間で顕著であるとしている。

- ✓ **BDCIPP** : 中国と比較して米国では 1 桁高かったが、欧州の値はこの 2 つのレベルの間にあった。
- ✓ **DPhP** : 欧州と欧米は同程度であったが、中国と日本は欧州よりも小児の尿中濃度が低かった。

生活スタイルと尿中リン系難燃剤濃度の比較考察もされている。

- ✓ **BDCIPP, DPhP** : 掃除を「まったくしない」または「ほとんどしない」チェコの家庭で高かった。リン系難燃剤は、屋内のハウスダスト中に存在するため、居住空間のホコリを除去することは、吸入および経皮曝露を制限する良い方法であり、屋内ダスト中の難燃剤濃度レベルの低下と関連している。
- ✓ **BDCIPP** : フランスとベルギーの研究では、車内で過ごした時間と正の相関があった。BDCIPP の親化合物である TDCIPP は、車の内張りに存在することが知られており、温度が上昇すると揮発量が増加する可能性がある。

しかし、最も多くの検体で検出された DPhP は、非特異的代謝物である。難燃剤や可塑剤として使用され、PUF, 油圧作動油, ポリ塩化ビニル (PVC), マニキュアなどの化粧品など、多種多様な製品に含まれる化合物である TPhP の代謝物であるとともに、リン酸-2-エチルへ

キシルジフェニル (EHDPHP) とレゾルシノールビス (ジフェニルホスフェート) (RDP) の代謝物でもある。

7.3.3. カリフォルニア州の通勤時間と難燃剤曝露量の関連性調査

Reddam et al.²⁶ は、カリフォルニア大学リバーサイド校の学生を対象に、シリコンリストバンドを使用してリン酸エステル類への個人曝露量をモニターし、これらの学生の一部において曝露量が通勤時間と関連しているかどうかを調べている。被験者にリストバンドを連続 5 日間装着させるとともに、通学時間に関するアンケートを毎日行い、リストバンドから検出されたリン系難燃剤と、参加者固有の通学時間スコアを比較している。通勤時間スコアは、被験者が各交通手段に費やした時間を、30 分未満を 1 点、30～60 分を 2 点、60～180 分を 3 点、180 分以上を 4 点とし、1 日の通勤時間を合計して通勤時間スコアとしている。

分析結果に基づき、以下のように考察されている。

- ✓ 分析されたリン酸エステル類 22 物質のうち、少なくとも 62 のリストバンドで 13 物質が検出された (検出率 70%)。これらの 13 種類の OPE のうち、TDCIPP は、年齢を共変量として調整した後でも、通勤時間の合計スコアによって有意に予測された唯一のリン酸エステル類であり、通勤時間の長さが TDCIPP への人体曝露の増加と関連していることを示唆している。
- ✓ 一般的にリン酸エステル濃度は、住宅や商業環境と比較して、自動車からの粉塵で高いが、特に自動車内の TDCIPP 濃度が一貫して高いことから、発泡ポリウレタンが世界中の自動車内での TDCIPP 曝露の主要な原因である可能性が示唆される。実際、TDCIPP はダッシュボードのホコリから一般的に検出される。
- ✓ 2011 年に TDCIPP がカリフォルニア州の化学物質規制であるプロポジション 65 リストに追加され、2013 年に Technical Bulletin 117 が改訂された後、カリフォルニア州内及び全米で、家具特有の燃焼性基準に適合するための TDCIPP の使用が減少した。しかし、自動車にはすでにカリフォルニア州のプロポジション 65 リストに含まれる数多くの有害化学物質が含まれていること、1971 年に採択された厳しい燃焼性基準 (FMVSS No.302) に適合させる必要があることから、米国では TDCIPP が常設のシート、自動車のダッシュボード、コンソール内のプラスチック及び電子機器にそれぞれ添加され続ける可能性がある。

7.3.4. イラクの自動車粉塵経皮接触によるヒト曝露評価

Hashim and Al-Omran²⁷ は、世界的に室内粉塵中の塩素化リン酸エステル類を調査した多くの研究で、家庭、学校、オフィスなどの他の微小環境と比較して、自動車内の TCIPP 濃度が最も高いことが報告されていることから、イラクのバスラにおいて、製造年、生産国の異なる 24 台の自家用車から採取した自動車粉塵試料中の TCIPP 濃度を調査している。

- ✓ イラクの自動車ダスト中の TCIPP 中央値濃度は、オランダ、南アフリカ、オーストラリア、クウェート、コロンビア、イギリス、ドイツで調査された濃度より低い。日本、サウジアラビア、エジプト、パキスタンで調査された濃度より高い。TCIPP の濃度は、

ギリシャ、ブラジルで報告された濃度に匹敵する。

- ✓ イラクに輸入される自動車のほとんどは韓国製であり、クウェートに輸入される自動車のほとんどは日本製と米国製である。調査の結果、日本車と米国車の TCIPP 濃度の中央値は、韓国車よりそれぞれ 2.2 倍と 2.5 倍高かった。自動車の粉塵からヒトが TCIPP に曝露される量は、自動車の製造国によって異なる可能性がある。
- ✓ 調査した 3 つの被験者グループのうち、タクシー運転手は他の成人や幼児の約 7 倍、幼児は約 2 倍の TCIPP に曝露されている。

7.4. 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リン系難燃剤の経皮曝露評価の現状及び課題、皮膚代謝に関する新たな情報、近年報告された曝露量調査について情報収集し、以下の成果を得た。

- ・ 欧州、米国の化学物質規制で実施されているリスク評価では、依然として経皮曝露評価手法に課題が残されたままであることが確認された。経皮曝露に関するデータが入手できない場合には、曝露評価モデルが用いられる。米国では IH SkinPerm, 欧州では RISKOFDERM, MEASE, ECETOC TRA, Crème cosmetics, PACEM などの利用可能なモデルが存在するが、曝露シナリオをいかに現実的な設定とするか、実際の現象をできる限り反映したパラメータをどのように取得していくかが課題である。
- ・ 過年度の情報収集において、リン系難燃剤の皮膚代謝については、肝臓での代謝と働く酵素の違いがあるため、リン酸トリフェニルの代謝物が異なることが明らかとなっていた。今年度の情報収集により、リン酸トリフェニル (TPhP) の複数ある代謝物のうち、皮膚代謝では 1 種類の物質 (DPhP) しか生成されないことが確認できた。また、他の 7 種類のリン系難燃剤については、皮膚代謝を受けない可能性が高いことも確認された。代謝速度は速いものの、経皮吸収されたリン系難燃剤が、肝臓で代謝される前に体内を循環する可能性があり、経皮曝露後の体内動態を踏まえたリスク評価が重要となると考えられた。
- ・ 近年報告されたリン系難燃剤の曝露量調査として、カナダ、欧州 30 か国、米国カリフォルニア州、イラクの事例を収集、整理した。カナダ、欧州の事例はヒトの生体試料（血液や尿）を分析したもの、米国カリフォルニア州の事例はリストバンドに吸着させて分析したもの、イラクの事例は粉塵を分析したものであった。リン系難燃剤の分析を行った媒体は異なるものの、自動車乗車時間が長い程（通学時間が長い学生やタクシー運転手）、リン酸トリス (1,3-ジクロロイソプロピル) (TDCIPP) やリン酸トリス (1-クロロ-2-プロピル) (TCIPP) の曝露量が増える可能性が高まることが確認できた。また、リン系難燃剤及びその代謝物の曝露量を把握する方法として、尿試料を測定することが適切であることや、一般的に尿中では DPhP が高濃度かつ高頻度で検出されることも確認できた。

参考文献

- (1) Abou-Elwafa Abdallah, M.; Pawar, G.; Harrad, S. Human Dermal Absorption of Chlorinated Organophosphate Flame Retardants; Implications for Human Exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2016**, *291*, 28–37.
- (2) Tokumura, M.; Baba, M.; Znad, H. T.; Kawase, Y.; Yongsiri, C.; Takeda, K. Neutralization of the Acidified Seawater Effluent from the Flue Gas Desulfurization Process: Experimental Investigation, Dynamic Modeling, and Simulation. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2006**, *45* (18), 6339–6348.
- (3) Katoh, T.; Tokumura, M.; Yoshikawa, H.; Kawase, Y. Dynamic Simulation of Multicomponent Gas Separation by Hollow-Fiber Membrane Module: Nonideal Mixing Flows in Permeate and Residue Sides Using the Tanks-in-Series Model. *Separation and Purification Technology* **2011**, *76* (3), 362–372.
- (4) Tokumura, M.; Baba, M.; Kawase, Y. Dynamic Modeling and Simulation of Absorption of Carbon Dioxide into Seawater. *Chemical Engineering Science* **2007**, *62* (24), 7305–7311.
- (5) Tokumura, M.; Nakajima, R.; Znad, H. T.; Kawase, Y. Chemical Absorption Process for Degradation of VOC Gas Using Heterogeneous Gas–Liquid Photocatalytic Oxidation: Toluene Degradation by Photo-Fenton Reaction. *Chemosphere* **2008**, *73* (5), 768–775.
- (6) Tokumura, M.; Katoh, T.; Ohata, H.; Kawase, Y. Dynamic Modeling and Simulation of Ozonation in a Semibatch Bubble Column Reactor: Decolorization and Mineralization of Azo Dye Orange II by Ozone. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2009**, *48* (17), 7965–7975.
- (7) 製品評価技術基盤機構. 室内暴露にかかわる生活・行動パターン情報 4.1. 自動車の運転時間. https://www.nite.go.jp/chem/risk/exp_4_1.pdf.
- (8) Abdallah, M. A.-E.; Harrad, S. Dermal Uptake of Chlorinated Organophosphate Flame Retardants via Contact with Furniture Fabrics; Implications for Human Exposure. *Environmental Research* **2022**, 112847.
- (9) Hammel, S. C.; Eftekhari, A.; Eichler, C. M. A.; Liu, C.-W.; Nylander-French, L. A.; Engel, L. S.; Lu, K.; Morrison, G. C. Reducing Transdermal Uptake of Semivolatile Plasticizers from Indoor Environments: A Clothing Intervention. *Environ. Sci. Technol.* **2023**, *57* (49), 20678–20688.
- (10) 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. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* **2016**, *26* (1), 113–118.
- (11) Kvasnicka, J.; Cohen Hubal, E. A.; Diamond, M. L. Modeling Clothing as a Secondary Source of Exposure to SVOCs across Indoor Microenvironments. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* **2023**. <https://doi.org/10.1038/s41370-023-00621-2>.
- (12) Liu, X.; Allen, M. R.; Roache, N. F. Characterization of Organophosphorus Flame Retardants' Sorption on Building Materials and Consumer Products. *Atmospheric Environment* **2016**, *140*, 333–341.
- (13) 産業技術総合研究所. 室内製品暴露評価ツール (ICET) 住宅・世帯・人データベース説明資料. <https://riss.aist.go.jp/icet/download/>.
- (14) 製品評価技術基盤機構. 製品含有化学物質のリスク評価 ヘキサブロモシクロドデカン. <https://www.nite.go.jp/data/000010128.pdf>.
- (15) Wu, M.; Yu, G.; Cao, Z.; Wu, D.; Liu, K.; Deng, S.; Huang, J.; Wang, B.; Wang, Y. Characterization and Human Exposure Assessment of Organophosphate Flame Retardants in Indoor Dust from Several Microenvironments of Beijing, China. *Chemosphere* **2016**, *150*, 465–471.

- (16) Cequier, E.; Ionas, A. C.; Covaci, A.; Marcé, R. M.; Becher, G.; Thomsen, C. Occurrence of a Broad Range of Legacy and Emerging Flame Retardants in Indoor Environments in Norway. *Environ. Sci. Technol.* **2014**, *48* (12), 6827–6835.
- (17) Cao, D.; Lv, K.; Gao, W.; Fu, J.; Wu, J.; Fu, J.; Wang, Y.; Jiang, G. Presence and Human Exposure Assessment of Organophosphate Flame Retardants (OPEs) in Indoor Dust and Air in Beijing, China. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2019**, *169*, 383–391.
- (18) Ali, N.; Dirtu, A. C.; Van den Eede, N.; Goosey, E.; Harrad, S.; Neels, H.; 't Mannetje, A.; Coakley, J.; Douwes, J.; Covaci, A. Occurrence of Alternative Flame Retardants in Indoor Dust from New Zealand: Indoor Sources and Human Exposure Assessment. *Chemosphere* **2012**, *88* (11), 1276–1282.
- (19) Lynch, H. N.; Gloekler, L. E.; Allen, L. H.; Maskrey, J. R.; Bevan, C.; Maier, A. Analysis of Dermal Exposure Assessment in the US Environmental Protection Agency Toxic Substances Control Act Risk Evaluations of Chemical Manufacturing. *Toxicol. Ind. Health* **2023**, *39* (1), 49–65.
- (20) Schlüter, U.; Meyer, J.; Ahrens, A.; Borghi, F.; Clerc, F.; Delmaar, C.; Di Guardo, A.; Dudzina, T.; Fantke, P.; Fransman, W.; Hahn, S.; Heussen, H.; Jung, C.; Koivisto, J.; Koppisch, D.; Paini, A.; Savic, N.; Spinazzè, A.; Zare Jeddi, M.; von Goetz, N. Exposure Modelling in Europe: How to Pave the Road for the Future as Part of the European Exposure Science Strategy 2020-2030. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* **2022**, *32* (4), 499–512.
- (21) Di Bona, S.; Artino, E.; Buiarelli, F.; Di Filippo, P.; Galarini, R.; Lorenzetti, S.; Lucarelli, F.; Cruciani, G.; Goracci, L. Metabolic Stability of Eight Airborne Organophosphate Flame Retardants (OPFRs) in Human Liver, Skin Microsomes and Human Hepatocytes. *Sep. Technol.* **2023**, *10* (11), 548.
- (22) Abdallah, M. A.-E.; Nguyen, K.-H.; Moehring, T.; Harrad, S. First Insight into Human Extrahepatic Metabolism of Flame Retardants: Biotransformation of EH-TBB and Firemaster-550 Components by Human Skin Subcellular Fractions. *Chemosphere* **2019**, *227*, 1–8.
- (23) Ashley-Martin, J.; MacPherson, S.; Zhao, Z.; Gaudreau, É.; Provencher, G.; Fisher, M.; Borghese, M. M.; Bouchard, M. F.; Booij, L.; Arbuckle, T. E. Descriptive Analysis of Organophosphate Ester Metabolites in a Pan-Canadian Pregnancy Cohort. *Sci. Total Environ.* **2023**, 163327.
- (24) Guo, Y.; Liang, C.; Zeng, M.-X.; Wei, G.-L.; Zeng, L.-X.; Liu, L.-Y.; Zeng, E. Y. An Overview of Organophosphate Esters and Their Metabolites in Humans: Analytical Methods, Occurrence, and Biomonitoring. *Sci. Total Environ.* **2022**, *848*, 157669.
- (25) van der Schyff, V.; Kalina, J.; Govarts, E.; Gilles, L.; Schoeters, G.; Castaño, A.; Esteban-López, M.; Kohoutek, J.; Kukučka, P.; Covaci, A.; Koppen, G.; Andryšková, L.; Piler, P.; Klánová, J.; Jensen, T. K.; Rambaud, L.; Riou, M.; Lamoree, M.; Kolossa-Gehring, M.; Vogel, N.; Weber, T.; Göen, T.; Gabriel, C.; Sarigiannis, D. A.; Sakhi, A. K.; Haug, L. S.; Murinova, L. P.; Fabelova, L.; Tratnik, J. S.; Mazej, D.; Melymuk, L. Exposure to Flame Retardants in European Children — Results from the HBM4EU Aligned Studies. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **2023**, *247*, 114070.
- (26) Reddam, A.; Tait, G.; Herkert, N.; Hammel, S. C.; Stapleton, H. M.; Volz, D. C. Longer Commutes Are Associated with Increased Human Exposure to Tris(1,3-Dichloro-2-Propyl) Phosphate. *Environ. Int.* **2020**, *136*, 105499.
- (27) Hashim, B. B.; Al-Omran, L. S. Human Exposure Assessment of Tris (1-Chloro-2-Propyl) Phosphate (TCIPP) via Dermal Contact with Car Dust. *Journal of Basrah Researches (Sciences)* **2023**, *49* (1).

調査結果の発表状況

原著論文

1. Mai Shindo, Maho Ishida, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Yuichi Miyake, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Determination of Potential Dermal Exposure Rates of Phosphorus Flame Retardants via the Direct Contact with a Car Seat using Artificial Skin, Chemosphere (IF=8.8), in press, 2024.

国内学会

1. 石田 真穂, 西村 有里, 徳村 雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 白井 智大, 宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 自動車シート中難燃剤の経皮曝露評価と機械学習を用いた予測手法の検討, 2023 年室内環境学会学術大会, 那覇. (2023 年 12 月)
2. 石田 真穂, 西村 有里, 徳村 雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 各種自動車シートにおける難燃剤の経皮曝露評価, 環境科学会 2023 年会, 神戸. (2023 年 9 月)
3. 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 室内製品中難燃剤の経皮曝露における皮膚と衣服への蓄積が及ぼす影響評価, 第 2 回 環境化学物質 3 学会合同大会, 徳島. (2023 年 6 月)

受賞

1. 2023 年室内環境学会学術大会 大会長奨励賞, 石田 真穂, 西村 有里, 徳村 雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 白井 智大, 宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 自動車シート中難燃剤の経皮曝露評価と機械学習を用いた予測手法の検討 (2023 年 12 月)
2. 第 2 回環境化学物質 3 学会合同大会 SETAC 賞, 石田 真穂, 徳村 雅弘, 王 斉, 井立 寛人, 宮崎 高則, 大曲 遼, 野呂 和嗣, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 室内製品中難燃剤の経皮曝露における皮膚と衣服への蓄積が及ぼす影響評価 (2023 年 6 月)