

令和元年度厚生労働科学研究費補助金  
(健康安全・危機管理対策総合研究事業)  
分担研究報告書

5. SVOC の多経路多媒体曝露を考慮した居住者の健康リスク評価

分担研究者 東 賢一 近畿大学医学部 准教授

**研究要旨:** これまでシックハウス症候群は、揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds: VOCs) やアルデヒド類が原因とされてきており、室内空気中濃度の指針値策定等の対策が行われてきた。しかし近年、VOCs よりも揮発性が低く吸着性の高い準揮発性有機化合物 (Semi-Volatile Organic Compounds: SVOC) による健康影響が懸念されている。SVOC は、VOCs に比べて蒸気圧が低いため、室内環境中では空気中のみならず、物体表面やダスト表面にも付着して存在している。従って、室内に居住する居住者の体内への侵入経路としては、室内空気中から吸入曝露する経路、室内ダストをマウシング等で経口摂取する経路、飲食物や食器に付着または混入したダストや SVOC を経口摂取する経路、室内空気中から経皮吸収する経路、室内ダストや SVOC 含有製品に接触して経皮吸収する経路が存在し、室内環境で居住者は多経路多媒体曝露を複合的に受けている。そこで本研究では、SVOC の中でもフタル酸エステル類とリン酸エステル類に着目し、日本の家屋における室内ダストと室内空気中におけるフタル酸エステル類とリン酸エステル類の実態調査を行い、居住者の健康リスク評価を行うことを目的とする。今年度は、フタル酸エステル類 9 物質及びアジピン酸エステル類 2 種類とその代替物質 2 物質およびリン酸エステル類 11 物質に関する有害性情報を収集し、健康リスク評価に必要な耐容一日摂取量 (TDI) をとりまとめた。また、一般家屋における室内ダストと室内空気中 SVOC 濃度および健康状態の実態調査を実施し、世帯調査 70 名、個人調査 222 名、ダスト採取 71 世帯からデータと試料を得た。次年度も同規模の実態調査を実施し、今年度のデータとあわせて、健康リスク評価および住環境関連症状やアレルギー症状との関係を解析して全体をとりまとめる。

**A. 研究目的**

これまでシックハウス症候群は、揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds: VOCs) やアルデヒド類が原因とされてきており、室内空気中濃度の指針値策定等の対策が行われてきた。しかしながら近年、VOCs よりも揮発性が低く吸着性の高い準揮発性

有機化合物 (Semi-Volatile Organic Compounds: SVOC) による健康影響が懸念されている。

SVOC の中でもフタル酸エステル類は、主に塩化ビニル樹脂の可塑剤として、建材や生活用品等に幅広く利用されており、リン酸エステル類は、樹脂や繊維に難燃性を付与する

目的で同様に幅広く利用されている。いずれの物質も、VOCs に比べて蒸気圧が低いため、室内環境中では空気中のみならず、物体表面やダスト表面にも付着して存在している。従って、室内に居住する居住者の体内への侵入経路としては、室内空気中から吸入曝露する経路、室内ダストをマウシング等で経口摂取する経路、飲食物や食器に付着または混入したダストや SVOC を経口摂取する経路、室内空気中から経皮吸収する経路、室内ダストや SVOC 含有製品に接触して経皮吸収する経路が存在し、室内環境で居住者は多経路多媒体曝露を複合的に受けている。

そこで本研究では、室内ダストに着目し、日本の家屋における室内ダストと室内空気中におけるフタル酸エステル類とリン酸エステル類の実態調査を行い、居住者の健康リスク評価を行うことを目的とする。

本研究で得られた成果は、一般家屋における生活衛生上の課題を明らかにするものであり、今後の生活衛生行政における施策の立案に寄与するものである。

## B. 研究方法

### B1 有害性情報の収集とリスク評価値の検討

フタル酸エステル類とリン酸エステル類に関して、一般毒性、神経毒性、生殖発生毒性、発がん性等に関する有害性情報およびこれらの有害性に関する量反応関係に関する科学的知見が記載された国際機関や諸外国の評価文書等を網羅的に収集するとともに、Pubmed や TOXLINE 等のデータベース検

索を行い、各物質の有害性情報をとりまとめた。特に、各物質の評価値の導出に必要なエンドポイント及び NOEL や LOEL 等の情報収集を行うとともに、各評価機関が導出した耐容一日摂取量 (TDI) を調査した。

フタル酸エステル類に関する日本と欧州の規制状況を表 5-1 に示す。厚生労働省が室内濃度指針値を策定しているフタル酸エステル類は、フタル酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHP) とフタル酸ジ-n-ブチル (DnBP) の 2 物質である。一方、内閣府食品安全委員会 (以下、食品安全委員会) が食品衛生法で規制しているのは、フタル酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHP)、フタル酸ジ-n-ブチル (DnBP)、フタル酸ベンジルブチル (BBP)、フタル酸ジ-イソノニル (DINP)、フタル酸ジ-イソデシル (DIDP)、フタル酸ジ-n-オクチル (DNOP) の 6 物質である。

表 5-1 日本と欧州における規制状況

所管	基準値設定	対象物質
厚生労働省	室内濃度指針値	フタル酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHP) フタル酸ジ-n-ブチル (DBP)
内閣府 食品安全委員会	食品衛生法による器具及び容器包装の規格基準	フタル酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHP) フタル酸ジ-n-ブチル (DBP) フタル酸ベンジル

		ブチル (BBP) フタル酸ジ-イソノ ニル (DINP) フタル酸ジ-イソデ シル (DIDP) フタル酸ジ-n-オク チル (DNOP)
欧州連 合	RoHS (電 子電気機 器での有 害物質の 使用制限)  REACH (化学品 の登録、評 価、認可及 び制限に 関する規 則)	フタル酸ジ-2 エチ ルヘキシル (DEHP) フタル酸ジ-n-ブチ ル (DBP) フタル酸ベンジル ブチル (BBP) フタル酸ジ-イソ ブチル (DIBP)

従って、これら 6 物質が国内で使用されているフタル酸エステル類であり、本調査の評価対象物質とした。なお、欧州連合ではフタル酸ジ-イソブチル (DiBP) が規制されており、DiBP は DnBP の異性体であることから評価対象物質とした。また、揮発性が高いフタル酸ジメチル (DMP) とフタル酸ジエチル (DEP) も汎用のフタル酸エステル類であることから評価対象物質とした。また、欧州では、DEHP から Di(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) へと代替されていることが明らかとなっている。DINCH

は BASF 社が開発した非フタル酸系可塑剤 (Hexamoll®DINCH®) である。また、Di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHTP) も代替物質として欧州では使用されている。そこで、この 2 物質も評価対象物質とした。さらに、フタル酸エステル類と構造が類似しているアジピン酸エステル類も既往研究の実態調査でフタル酸エステル類と共通の室内環境や消費者製品から検出されており、アジピン酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHA) とアジピン酸ジ-イソノニル (DINA) も評価対象物質とした。従って、フタル酸エステル類 9 物質およびアジピン酸エステル類 2 物質とその代替物質 2 物質の合計 13 物質となる。

リン酸エステル類に関しては、汎用性のあるリン系難燃剤として、Trimethyl phosphate (TMP)、Triethyl phosphate (TEP)、Tripropyl phosphate (TPP)、Tris(isobutyl) phosphate (TIBP)、Tris(2-butoxyethyl) phosphate (TBOEP)、Tris(2-ethylhexyl) phosphate (TEHP)、Tris(2-chloroethyl) phosphate (TCEP)、Tris(2-chloroisopropyl) phosphate (TCIPP)、Tris(1,3-dichloroisopropyl) phosphate (TDCIPP)、Triphenyl phosphate (TPHP)、Tricresyl phosphate (TCsP) の合計 11 物質とした。

## B2 一般家屋における室内ダストと室内空气中 SVOC 濃度および健康状態の実態調査 (全国規模の断面調査)

### B2.1 研究デザイン

近年、インターネットの普及に伴い、イン

ターネットを利用した質問調査方法が普及し、喘息やアレルギー疾患の有病率の疫学調査でも利用されるようになってきていた<sup>1),2)</sup>。本分担研究者も、インターネットを利用した化学物質高感受性や循環器疾患に関する疫学調査で学術成果をあげてきた<sup>3),5)</sup>。インターネット調査においても、調査協力者に対して材料やサンプルを送付し、居住環境の調査が可能である。

そこで本研究では、インターネットを利用した質問調査およびダストの採取を行った。本研究は、人体から採取された試料を用いない観察研究である。

## B2.2 調査対象と調査手順

本調査は、既存のインターネット調査会社である株式会社マクロミルに委託し、そのモニター会員を調査対象とした。ここは、インターネット調査会社としては国内最大手であり、約 120 万人のモニターを有する。

ダストの収集にあたっては、在室時間が長く、掃除機を使用する頻度が多い専業主婦を対象とした。そして、対象世帯に対して、室内ダストの採取、室内環境に関する世帯アンケート調査、世帯員全員に対する健康に関する個人アンケート調査を実施することとした。従って、マクロミルのモニターのうち、調査対象者の包含基準として、女性、年齢 20 歳～69 歳、5 地域（北海道、関東、中部、関西、九州）、専業主婦、既婚とした。包含基準に合致した調査対象者は、北海道 8,993 名、関東 74,191 名、中部 31,218 名、関西 37,001 名、九州 16,123 名の合計 167,526 名であっ

た。

これらの対象者に対して、第一ステップとして、職業、同居家族人数、自宅の部屋数、居間と寝室の存在状況、掃除機の種類と使用頻度、ダスト採取の協力可否に関する事前スクリーニング調査を行った。事前スクリーニング調査によって、調査関連業種と一人暮らしの世帯を排除した。また、配偶者と同居していること、居間と寝室が独立して存在することを包含基準とした。なお、掃除機の中のダストを回収してダスト採取量を確保するために、「紙パック式のキャニスター」、「サイクロン式のキャニスター」、「コード付きスティックタイプ」、「コードレススティックタイプ」のいずれかの掃除機を使用していることを包含基準とし、ハンディタイプの掃除機とロボット掃除機の使用者は除外した。これらの基準を満たしたものの中から最終的な調査対象者を無作為抽出し、北海道 12 名、関東 24 名、中部 12 名、関西 12 名、九州 12 名の合計 72 名をダスト採取およびアンケート調査の対象者とした。事前スクリーニング調査は 2019 年 10 月 4 日～10 月 8 日に実施した。

続いて第二ステップとして、事前スクリーニング調査で抽出した 72 名に対して、アンケート調査（世帯調査票、個人調査票（同居世帯人全員））とダスト採取（居間と寝室の 2 カ所、掃除機のダストパック内のダスト）依頼を行った。アンケート調査およびダスト採取を 2019 年 10 月 21 日～11 月 11 日に実施した。

## B2.3 自記式調査票

世帯調査票と個人調査票を独自に作成した。世帯調査票における設問項目は、住まいの周辺環境、建物の基本属性、窓の種類と構成、リフォーム歴、居室の内装材、冷暖房、換気、ダンプネスやカビの状況、加湿器などとした。健康に関する個人調査票では、基本属性、診断・治療歴、喫煙歴、シックハウス症候群に関連する自覚症状に関する項目とした。自覚症状については、米国環境保護庁<sup>6)</sup>、米国国立労働安全衛生研究所<sup>7)</sup>、欧州共同研究<sup>8)</sup>によるシックビルディング症候群の質問票を参照した。

### (倫理面での配慮)

本調査は、国立保健医療科学院研究倫理審査委員会の承認(承認番号NIPH-IBRA#12251)および近畿大学医学部倫理委員会の承認(承認番号31-103)を得て実施している。

## C. 研究結果および考察

### C1. 有害性情報の収集とリスク評価値の検討

#### C1.1 フタル酸エステル類とアジピン酸エステル類およびその代替物質

厚生労働省は、DBP(フタル酸ジブチルとして)については2001年に $220\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、DEHPについては2002年に $120\mu\text{g}/\text{m}^3$ の室内濃度指針値を策定した。これらの指針値は、いずれも齧歯類の経口曝露による実験結果を吸入換算して導出されており、DBPの耐容一日摂取量(TDI)が $66\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (ラ

ット出生児の生殖器の構造異常等の発生毒性1))、DEHPのTIDが $37\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (マウス胎児の形質異常や胚致死等の発生毒性、ラット精巢の病理組織学的変化2),3))と判断された。

食品安全委員会は、その後の知見をレビューし、DBPに関しては、ラットの生殖発生毒性試験における出生児の精母細胞の形成遅延および乳腺の組織変性から最小毒性量(LOAEL)を $2.5\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし4)、不確実係数500を適用してTDIを $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している5)。DEHPに関しては、ラットの生殖発生毒性における出生児における生殖器官の重量減少等から無毒性量(NOAEL)を $3\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし6)、不確実係数100を適用してTDIを $30\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している7)。厚生労働省は、これらの結果を踏まえて、2019年1月に室内濃度指針値の改正を実施し、DBPについては $17\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、DEHPについては $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ とした。食品安全委員会は、その他のフタル酸エステル類に関しても有害性評価を実施している。BBPに関しては、ラットの生殖発生毒性実験における出生児の低体重からNOAELを $20\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし8)、不確実係数100を適用してTDIを $200\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している9)。DINPに関しては、ラットの慢性毒性実験における肝臓と腎臓への影響からNOAELを $15\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし10)、不確実係数100を適用してTDIを $150\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している11)。DIDPに関しては、イヌの亜急性毒性実験における肝細胞への影響からNOAELを $15\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし12),13)、

不確実係数 100 を適用して TDI を  $150 \mu\text{g/kg/day}$  と導出している 14)。DNOP に関しては、マウスの慢性毒性実験における肝細胞への影響から LOAEL を  $113 \text{ mg/kg/day}$  とし 15)、不確実係数 300 を適用して TDI を  $370 \mu\text{g/kg/day}$  と導出している 16)。他の機関としては、欧州食品安全機関 (EFSA) 17)-21)が TDI を公表しているが、食品安全委員会の評価が最新であることから、食品安全委員会の TDI を採用することとした。DEP については、世界保健機関 (WHO) 22)、米国毒物疾病登録庁 (ATSDR) 23)、米国環境保護庁 (USEPA) 24)が TDI を公表している。WHO の評価が最新であることから、WHO の TDI を採用することとした。なお、DiBP は DnBP の異性体であることから、同一の TDI とした 25)、26)。DMP については、Giovanoulis らが導出した TDI を用いた 27)、28)。

アジピン酸エステル類のうち、DEHA については、ラットの胎児への影響に基づき、米国環境保護庁が  $600 \mu\text{g/kg/day}$  29)、欧州連合が  $300 \mu\text{g/kg/day}$  30)、WHO が飲料水質ガイドラインにおいて  $280 \mu\text{g/kg/day}$  31)の TDI を導出している。欧州連合と WHO は同じ研究をキー研究としており、数値の丸め方が異なる。従って、WHO が導出した  $280 \mu\text{g/kg/day}$  の TDI を採用した。

DINA については、欧州化学品庁 (ECHA) が有害性評価を行っており、ラットの生殖発生毒性試験でみられた母ラットと胎仔における体重増加の有意な抑制から得られた  $170 \text{ mg/kg/day}$  の NOAEL に対して、不確

実係数 200 (曝露期間 2、種差 10、個体差 10) を適用して  $850 \mu\text{g/kg/day}$  の TDI 導出している 32)。この実験は、DEHA で実施されたものであったが、DINA と DEHA は化学的に類似していることから、DEHA の実験結果が採用されている。なお、ビーグル犬の 13 週間試験において、DINA を用いた実験も報告されており、肝臓重量の増加、肝臓と腎臓における組織学的変化から 1.0%の混餌投与を NOAEL としている 32)。この投与量は体重と食事量を用いて摂取量に換算する必要があるが、情報不足で正確な摂取量が計算できないとしながらも、約  $274 \text{ mg/kg/day}$  の摂取量が推算されている。以上より、DINA の亜慢性毒性試験で得られた約  $274 \text{ mg/kg/day}$  の NOAEL と、DEHA の生殖発生毒性試験で得られた  $170 \text{ mg/kg/day}$  の NOAEL を鑑みて、データの信頼性から ECHA が導出した  $850 \mu\text{g/kg/day}$  の TDI を採用した。

フタル酸エステル類の代替物質の 1 つ DINCH については、EFSA が  $1000 \mu\text{g/kg/day}$  の TDI を 2006 年に公表しているが 33)、その後、2014 年に Bhat らが最新の知見に基づいた  $700 \mu\text{g/kg/day}$  の TDI を公表しており 34)、この TDI を用いることとした。DEHTP については、EFSA が 2 年間の慢性毒性試験 35)に基づき  $1000 \mu\text{g/kg/day}$  の TDI を 2008 年に公表しており 36)、この TDI を用いることとした。表 5-1 にこれらの結果をまとめた。

## C1.2 リン酸エステル類

リン酸エステル類の TDI について、各評価機関および研究者が導出した値を表 5-2 に示す。米国環境保護庁 (USEPA)、米国毒物疾病登録庁 (ATSDR) などが評価値を公表している。Van de Eede らが独自の TDI (論文中では RfD) を導出しているが、無毒性量 (NOARL) や最小毒性量 (LOAEL) の根拠となる参考文献の多くが企業報告書となっており、これらの報告書を入手して実験内容を確認できないこと、また、慢性試験の NOAEL に対して 10000 の不確実係数を適用して TDI を導出しており、過大な不確実係数を適用していることから、Van de Eede らの TDI は採用できない。いずれにおいても、各評価機関が適正な TDI を導出しているため、各機関が導出した TDI を採用することとした。

なお、TPHP については、環境省が初期リスク評価を行っており、NOAEL を特定している。TDI まで導出していないため、ラットの NOAEL 161 mg/kg/day に不確実係数 1000 (種差、個体差、短試験期間) を適用した 160000 ng/kg/day を TDI とした。TPP については、利用可能なデータが得られなかった。

## C1.3 多媒体曝露評価モデル

既報の厚生労働科学研究 (平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金 (健康安全・危機管理対策総合研究事業) 総括・分担研究報告書「半揮発性有機化合物をはじめとした種々の化学物質曝露によるシックハウス症候群

への影響に関する検討」) で開発した図 5-1 に示す曝露評価モデルを用いる。この曝露評価モデルを用いて体内負荷量を算出し、健康リスク評価を行う。

## C2. 一般家屋における室内ダストと室内空气中 SVOC 濃度および健康状態の実態調査 (全国規模の断面調査)

調査の結果、70 名の世帯調査票および 220 名の個人調査票を回収した。ダストは 71 世帯から回収した。従って、調査に同意が得られなかったのは、アンケート調査 2 世帯、そのうちダスト採取 1 世帯であった。

表 5-1 に回答者の基本属性、図 5-2 に住居の基本データ、図 5-3 に回答者の疾病の状況、図 5-4 に住環境関連症状および日常生活での症状全般の有症率を示す。

ダスト中フタル酸エステル類とリン酸エステル類の定量分析結果から、曝露評価モデルを用いて体内負荷量を算出し、健康リスク評価を実施する。また、住環境関連症状やアレルギー症状との関係を解析する予定である。

## D. 総括

フタル酸エステル類 9 物質およびアジピン酸エステル類 2 物質とその代替物質 2 物質およびリン酸エステル類 11 物質に関する有害性情報を収集し、健康リスク評価に必要な耐容一日摂取量 (TDI) をとりまとめた。また、一般家屋における室内ダストと室内空气中 SVOC 濃度および健康状態の実態調査を実施し、世帯調査 70 名、個人調査 222 名、

ダスト採取 71 世帯からデータと試料を得た。次年度も同規模の実態調査を実施し、今年度のデータとあわせて、健康リスク評価および住環境関連症状やアレルギー症状との関係を解析して全体をとりまとめる。

## E. 参考文献

- 1) 赤澤晃ら：気管支喘息の有症率、ガイドラインの普及効果と QOL に関する全年齢全国調査に関する研究, 厚生科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業, 平成 21 年度総括・分担研究報告書, pp.45-49, 2010 年 3 月
- 2) 谷口正実ら：本邦における成人喘息有病率とその危険因子、年次推移、地域差などに関する研究, 厚生科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業, 気管支喘息の有症率、ガイドラインの普及効果と QOL に関する全年齢全国調査に関する研究, 平成 19-21 年度総合研究報告書, pp.45-49, 2010 年 3 月
- 3) Azuma K, Uchiyama I, Katoh T, Ogata H, Arashidani K, Kunugita N. Prevalence and Characteristics of Chemical Intolerance: A Japanese Population-Based Study. Arch Environ Occup Health 70:341-353, 2015.
- 4) Azuma K, Uchiyama I. Association between environmental noise and subjective symptoms related to cardiovascular diseases among elderly individuals in Japan. PLoS One 12(11):e0188236, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0188236.

5) Azuma K, Uchiyama I, Kunugita N. Factors affecting self-reported chemical intolerance: A five-year follow-up study in Japan. J Psychosom Res 118:1-8, 2019.

6) US Environmental Protection Agency: A standardized EPA protocol for characterizing indoor air quality in large office buildings. Washington, D.C., US Environmental Protection Agency, 2003

7) National Institute for Occupational Safety and Health: Indoor Air Quality and Work Environment Symptoms Survey, NIOSH Indoor Environmental Quality Survey. Washington, DC: NIOSH, 1991

8) Andersson K: Epidemiological approach to indoor air problems. Indoor Air 4 (suppl): 32-9, 1998

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Azuma K, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Sakai S. Risk assessment concepts and approaches for indoor air chemicals in Japan. International Journal of Hygiene and Environmental Health 225, 113470, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113470>, 2020.
- 2) 東 賢一. 健康リスクの立場からみた環境過敏症の予防について. 室内環境; 22(2), 203-208, 2019.
- 3) 東 賢一. 今後の室内化学物質汚染. 空気清浄; 57(2), 15-20, 2019.
- 4) 東 賢一. 室内化学物質汚染の現状と対

策. クリーンテクノロジー; 30(2), 41-45, 2020.

## 2. 書籍

1) Azuma K. Guidelines and Regulations for Indoor Environmental Quality, Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer, Singapore, pp.303-318, 2019.

2) 東 賢一. [対策] 室内汚染対策/室内環境指針値、[物質編] マンガン及びその化合物. 大気環境の事典. 朝倉書店, 東京, 2019.

## 3. 学会発表

1) Azuma K, Inaba Y, Kim H, Bekki K, Hayashi M, Uchiyama I, Kunugita N. Health risk assessment of human exposure to phthalates-contaminated indoor dust in the environment of homes. 31st annual conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Utrecht, The Netherlands, 25-28 August 2019.

2) 東 賢一、稲葉洋平、金 勲、戸次加奈江、林 基哉、内山巖雄、樺田尚樹. 一般住宅の室内ダストに含まれるフタル酸エステル類による居住者の健康リスク評価. 第 90 回日本衛生学会学術総会, 盛岡, 2020 年 3 月 26 日-28 日.

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

予定なし

表 5-1. フタル酸エステル類およびその代替物質の TDI (µg/kg/day)

	食品安全委員会				USEPA				Others	Ref.
	設定		設定		設定		設定			
	TDI	年	TDI	年	TDI	年	TDI	年		
DEHP	<u>30</u>	2013	50	2005						
DnBP	<u>5</u>	2014	10	2005						
DiBP	n.a.		n.a.							Koch (2011), 5 Beko (2013)
BBP	<u>200</u>	2015	500	2005						
DINP	<u>150</u>	2015	150	2005						
DIDP	<u>150</u>	2016	150	2005						
DNOP	<u>370</u>	2016	n.a.							
DMP	n.a.		n.a.		n.a.		n.a.			Giovanoulis (2016), Gray (2000)
DEP	n.a.		n.a.		<u>5000</u>	2003	6000	1995	800	1987
DEHA			(EU)	2000	<u>280</u>	2004			600	1992
DINA										ECHA <u>850</u> (2020)
DINCH										<u>700</u> Bhat (2014)
DEHTP			<u>1000</u>	2008						

※ 黒字下線の数値をリスク評価に使用

<参考文献>

- 1) Wine RN, Li LH, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE. Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. Environ Health Perspect 105:102-107, 1997.
- 2) Lamb JC 4th, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel JR. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. Toxicol Appl Pharmacol 88:255-269, 1987.
- 3) Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. Food Chem Toxicol 35:225-239, 1997.
- 4) Lee KY, Shibutani M, Takagi H, Kato N, Takigami S, Uneyama C, Hirose M. Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. Toxicology 203(1-3):221-238, 2004.
- 5) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ジブチル (DBP). 食品安全委員会, 東京, 2014.
- 6) Christiansen S, Boberg J, Axelstad M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Metzdorff SB, Hass U. Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. Reprod Toxicol 30:313-321, 2010.
- 7) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP). 食品安

- 全委員会, 東京, 2013.
- 8) Nagao T, Ohta R, Marumo H, Shindo T, Yoshimura S, Ono H. Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reprod Toxicol* 14:513–532, 2000.
  - 9) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ベンジルブチル (BBP). 食品安全委員会, 東京, 2015.
  - 10) Lington AW, Bird MG, Plutnick RT, Stubblefield WA, Scala RA. Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundam Appl Toxicol* 36:79–89, 1997.
  - 11) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ジイソノニル (DINP). 食品安全委員会, 東京, 2015.
  - 12) Hazleton Laboratories. 13-week dietary administration – dogs plasticizer (DIDP) submitted to WR Grace and Company, 1968. As cited in CERHR, 2003.
  - 13) CERHR. (Centre for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of diisodecyl phthalate (DIDP). Research Triangle Park, National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services. NIH Publication No. 03-4485, 2003.
  - 14) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ジイソデシル (DIDP). 食品安全委員会, 東京, 2016.
  - 15) Wood C.E., M.P. Jokinen, C.L. Johnson, G. R. Olson, S. Hester, M. George, A.N. Chorley, G. Carswell, J.H. Carter, C. R. Wood, V. S. Bhat, J.C. Corton, A.B. DeAngelo. Comparative Time Course Profiles of Phthalate Stereoisomers in Mice. *Toxicol Sci* 139:21–34, 2014.
  - 16) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ジオクチル (DNOP). 食品安全委員会, 東京, 2016.
  - 17) EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the commission related to butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials. *EFSA J* 3(9): 241, 1–14, 2005.
  - 18) EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the commission related to di-butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. *EFSA J* 3(9): 242, 1–17, 2005.
  - 19) EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the commission related to bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. *EFSA J* 3(9): 243, 1–20, 2005.
  - 20) EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the commission related to Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials. *EFSA J* 3(9): 244, 1–18, 2005.
  - 21) EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the commission related to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. *EFSA J* 3(9): 245, 1–14, 2005.
  - 22) WHO. DIETHYL PHTHALATE. Concise International Chemical Assessment Document 52, World Health Organization, Geneva, 2003.
  - 23) ATSDR. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR DIETHYL PHTHALATE. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, 1995.
  - 24) USEPA. Diethyl phthalate; CASRN 84-66-2. Integrated Risk Information System (IRIS), U.S.

- Environmental Protection Agency, Cincinnati, 1987.
- 25) Koch HM, Wittassek M, Brüning T, Angerer J, Heudorf U. Exposure to phthalates in 5-6 years old primary school starters in Germany--a human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. *Int J Hyg Environ Health* 214:188–195, 2011.
  - 26) Bekö G, Weschler CJ, Langer S, Callesen M, Toftum J, Clausen G. Children's phthalate intakes and resultant cumulative exposures estimated from urine compared with estimates from dust ingestion, inhalation and dermal absorption in their homes and daycare centers. *PLoS One*. 2013 Apr 23;8(4):e62442, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0062442.
  - 27) Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci* 58:350–365, 2000.
  - 28) Giovanoulis G, Alves A, Papadopoulou E, Cousins AP, Schütze A, Koch HM, Haug LS, Covaci A, Magnér J, Voorspoels S. Evaluation of exposure to phthalate esters and DINCH in urine and nails from a Norwegian study population. *Environ Res* 151:80–90, 2016.
  - 29) USEPA. Di(2-ethylhexyl)adipate; CASRN 103-23-1. Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC, 1992.
  - 30) EU. Opinion of the Scientific Committee on Food on a survey on dietary intake of the food contact material di-2-(ethylhexyl) adipate (DEHA). SCF/CS/PM/3276 Final /31920, Scientific Committee on Food, European Commission, Brusel, 2000.
  - 31) WHO. Di(2-ethylhexyl)adipate in Drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/68, World Health Organization, Geneva, 2004.
  - 32) ECHA (European Chemicals Agency). Diisononyl adipate REACH Dossier, 2020. Available at: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13808> (Accessed April 7, 2020).
  - 33) EFSA. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 12th list of substances for food contact materials. *EFSA J*. 395–401:1–21, 2006.
  - 34) Bhat VS, Durham JL, Ball GL, English JC. Derivation of an oral reference dose (RfD) for the nonphthalate alternative plasticizer 1,2-cyclohexane dicarboxylic acid, di-isononyl ester (DINCH). *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 17:63–94, 2014.
  - 35) Deyo JA. Carcinogenicity and chronic toxicity of di-2-ethylhexyl terephthalate (DEHT) following a 2-year dietary exposure in Fischer 344 rats. *Food Chem. Toxicol* 46:990–1005, 2008.
  - 36) EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 18th list of substances for food contact materials. Question N° EFSA-Q-2007-167, EFSA-Q-2006-177, EFSA-Q-2005-152, EFSA-Q-2007-022, EFSA-Q-2007-004, EFSA-Q-2007-024. *EFSA J*. 628–633, 1–19, 2008.

表 5-2. リン系難燃剤の TDI

化合物	略称	CAS	TDI (ng/kg/day)	Endpoint	References
Trimethyl phosphate	TMP	512-56-1	<b>10000</b>	ラットの体重増加の抑制	USEPA PPRTV 2010 <sup>1)</sup>
Triethyl phosphate	TEP	78-40-0	<b>1000000</b>	ラットの腎臓と肝臓重量増加	ECHA 2020 <sup>2)</sup>
Tripropyl phosphate	TPP	513-08-6	—	—	—
Tris(isobutyl) phosphate	TIBP	126-71-6	<b>10000 (TnBP)</b>	ラットの流涎	USEPA PPRTV 2010 <sup>3)</sup>
			80000 (TnBP)	ラットの膀胱過形成	ATSDR 2012 <sup>4)</sup>
			2400 (TnBP)	ラットの発がん影響	Pharmaco (2014) <sup>5)</sup> cited in Van de Eede (2011) <sup>6)</sup>
Tris(2-butoxyethyl) phosphate	TBOEP	78-51-3	<b>90000</b>	ラットの肝細胞の空胞変性	ATSDR 2012 <sup>4)</sup>
			1500	ラットの肝毒性	Monsanto (1987) <sup>7)</sup> cited in Van de Eede (2011) <sup>6)</sup>
Tris(2-ethylhexyl) phosphate	TEHP	78-42-2	<b>100000</b>	マウスの濾胞上皮細胞の過形成	USEPA PPRTV 2002 <sup>8)</sup>
Tris(2-chloroethyl) phosphate	TCEP	115-96-8	<b>7000</b>	ラットの肝臓と腎臓重量の増加	USEPA PPRTV 2009 <sup>9)</sup>
			200000	ラットの腎尿細管上皮過形成	ATSDR 2012 <sup>4)</sup>
			2200	ラットの肝臓と腎臓重量の増加	Matthews (1990) <sup>10)</sup> cited in Van de Eede (2011) <sup>6)</sup>
Tris(2-chloroisopropyl) phosphate	TCIPP	13674-84-5	<b>10000</b>	マウスにおける肝細胞肥大	USEPA PPRTV 2012 <sup>11)</sup>
			8000	動物における肝臓重量の増加と体重増加の抑制	Stauffer (1981) <sup>12)</sup> cited in Van de Eede (2011) <sup>6)</sup>
Tris(1,3-dichloroisopropyl) phosphate	TDCIPP	13674-87-8	<b>20000</b>	ラットの腎尿細管上皮過形成	ATSDR 2012 <sup>4)</sup>
			1500	マウスの肝臓重量の増加	Kamata (1989) <sup>13)</sup> cited in Van de Eede (2011) <sup>6)</sup>
Triphenyl phosphate	TPHP	115-86-6	<b>160000</b>	体重増加の抑制	環境省 (2005) <sup>14)</sup> から導出 (ラットの NOAEL 161 mg/kg/day に不確実

					係数 1000(種差、個体差、短試験期間)を適用)
			7000	動物における肝臓重量の増加と体重増加の抑制	Stauffer (1981) <sup>12)</sup> cited in Van de Eede (2011) <sup>6)</sup>
Tricresyl phosphate	TCsP	1330-78-5	<u>20000</u>	ラットの卵巣における病変	ATSDR 2012 <sup>4)</sup>
			1300	副腎、卵巣、肝臓における病変	NTP (1994) <sup>15)</sup> cited in Van de Eede (2011) <sup>6)</sup>

※ 黒字下線の数値をリスク評価に使用

<参考文献>

- 1) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Trimethyl Phosphate (CASRN 512-56-1). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2010.
- 2) ECHA. Triethyl phosphate. Toxicological information, 2020. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, accessed on 21 January, 2020.
- 3) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Tributyl phosphate (CASRN 126-73-8). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2010.
- 4) ATSDR. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR PHOSPHATE ESTER FLAME RETARDANTS. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, 2012.
- 5) Pharmaco LSR Inc. Pharmaco report entitled an oncogenicity study of TBP in the rat via dietary administration. Report No. 89-3533, Test conducted at the request of the Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association, Inc, 1994.
- 6) Van den Eede N, Dirtu AC, Neels H, Covaci A. Analytical developments and preliminary assessment of human exposure to organophosphate flame retardants from indoor dust. Environ Int 37:454–461, 2011.
- 7) Monsanto. Eighteen-week feeding study of tributoxyethyl phosphate with Sprague–Dawley rats. St Louis, Missouri, Monsanto: Department of Medicine and Health Sciences, (Unpublished report No. ML-84-437, EHL No. 84108), 1987.
- 8) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Tris(2-ethylhexyl)phosphate (CASRN 78-42-2). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2002.
- 9) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Tris(2-chloroethyl)phosphate (TCEP) (CASRN 115-96-8). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2009.
- 10) Matthews HB, Dixon D, Herr DW, Tilson H. Subchronic toxicity studies indicate that tris (2-chloroethyl) phosphate administration results in lesions in the rat hippocampus. Toxicol Ind Health 61:1–15, 1990.
- 11) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Tris(1-chloro-2-propyl)phosphate (CASRN 13674-84-5). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2012.
- 12) Stauffer. Fyrol PCF 3-month dietary subchronic study in rats. Report No. T-10118; 1981.
- 13) Kamata E, Naito K, Nakaji Y, Ogawa Y, Suzuki S, Kaneko T, Takada K, Kurokawa Y, Tobe

M. Acute and subacute toxicity studies of tris(1, 3-dichloro-2-propyl) phosphate on mice. Bull Natl Inst Hyg Sci 1989;107:36-43.

- 14) 環境省. リン酸トリフェニル. 化学物質の環境リスク評価第4巻, 環境省環境リスク評価室, 東京, 2005.
- 15) NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of tricresyl phosphate (CAS No. 1330-78-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage and feed studies). US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, TR433. NIH Publication No. 94-316, 1994.

y (ug/m3)	0.02	ガス気中濃度	
F (ug/m3)	1.39	粒子気中濃度	
Cdust (ug/g)	17334.41	ダスト中濃度	

↓

	小児(3歳)	成人	
InhR (m3/d)	9.55	17.30	呼吸量
EDair (h/d)	24.00	15.80	室内空気への曝露時間
EDdust (h/d)	14.11	8.38	ダストへの曝露時間(Beko 2013)
BW (kg)	14.2	59.7	体重
IngR (mg/d)	60.0	30.0	ダスト経口摂取量
SA (m2)	0.61	1.58	皮膚表面積
fSAair	1.00	1.00	皮膚の曝露割合(空気)
fSA dust	0.25	0.25	皮膚の曝露割合(ダスト)
Ms (g/m2)	9.20	9.20	皮膚への付着量
f1	0.0021	0.0011	皮膚から体内への吸収割合(物質で異なる)Wormuth 2006より

日本人のデータ使用

Exposure Pathway	ug/kg/day	ug/kg/day	
Inhalation (air)	0.015	0.004	ガスの吸入摂取
Inhalation (particles)	0.93	0.26	粒子の吸入摂取
Inhalation (total)	0.95	0.27	全吸入摂取量
Ingestion (dust)	73.24	8.71	ダストの経口摂取
Dermal Sorption (from air)	0.13	0.05	空気からの経皮吸収
Dermal Sorption (from dust adhered skin)	0.319	0.061	皮膚に付着したダストからの経皮吸収
Total Daily Exposure	74.64	9.09	全摂取量

USEPAより

図 5-1 多媒体曝露評価モデルと参考値

<詳細データ>

一般家屋における室内ダストと室内空气中 SVOC 濃度および健康状態の実態調査

表 5-3 基本属性

	n/N (%)
性別	
男性	105 (47.3)
女性	117 (52.7)
年齢層	
10代未満	36 (16.2)
10代	30 (13.5)
20代	19 (8.6)
30代	35 (15.8)
40代	44 (19.8)
50代	41 (18.5)
60代以上	17 (7.7)
職業	
勤め人	64 (28.8)
自由業・自営業	7 (3.2)
パート・アルバイト	8 (3.6)
学生（高校、専門学校、大学等）	22 (9.9)
小学生・中学生	19 (8.6)
未就学	29 (13.1)
主婦	65 (29.3)
無職	8 (3.6)
喫煙	
なし	167 (75.2)
過去にあり	32 (14.4)
時々	3 (1.4)
毎日	18 (8.1)
無回答	2 (0.9)

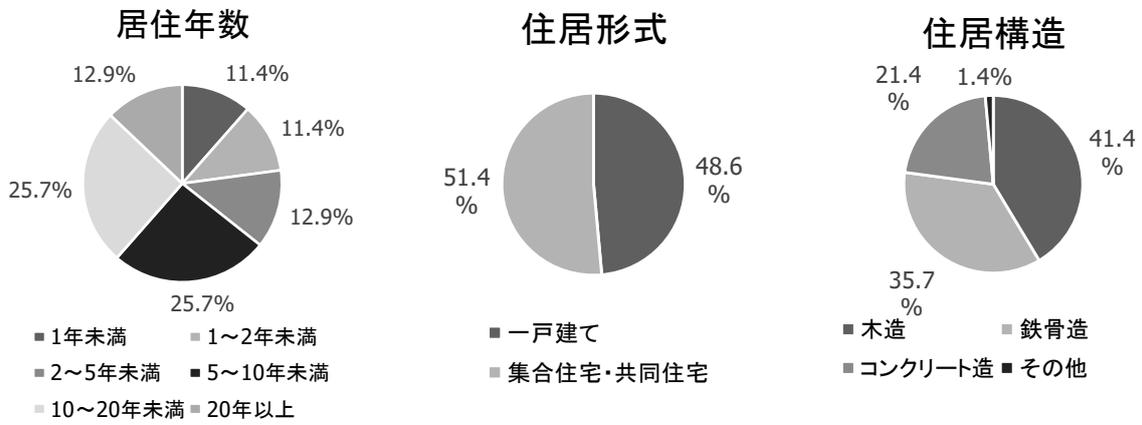


図 5-2. 住居の状況 (N=70)

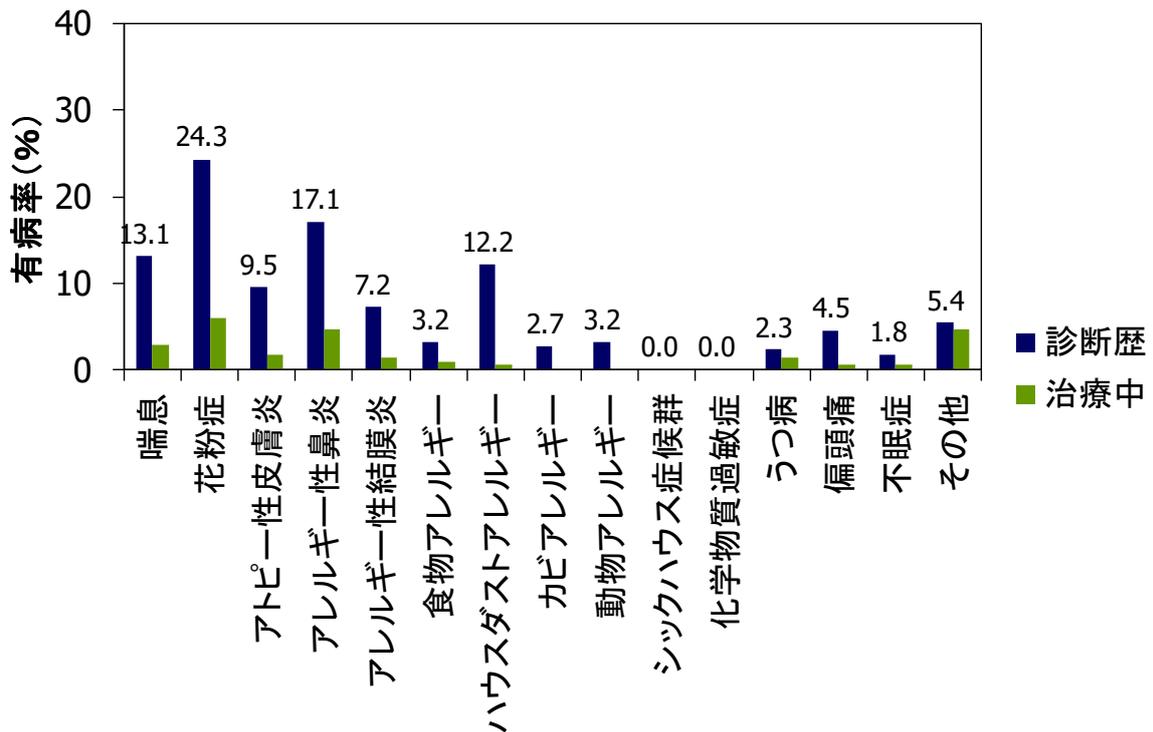
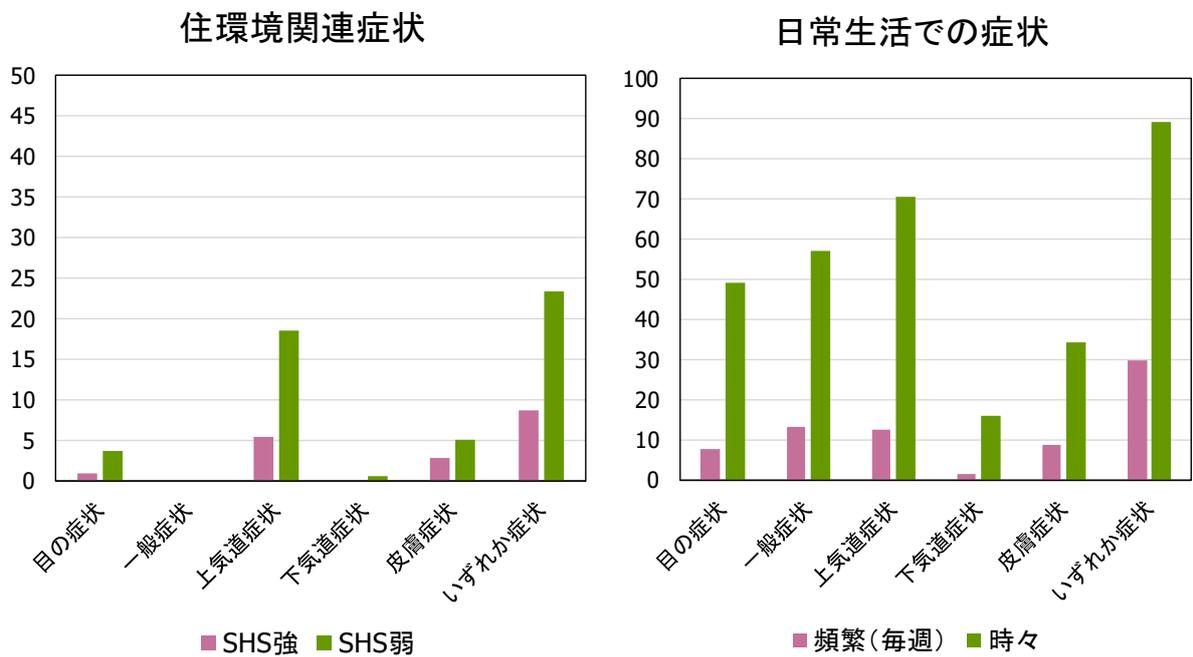


図 5-3. 疾病の状況 (N=222)



※住環境との関係強い (SHS 強) : 頻繁 (毎週) / 住宅の環境が関連  
 住環境との関係弱い (SHS 弱) : 時々 / 住宅の環境が関連

図 5-4. 住環境関連症状および日常生活での症状全般の有症率 (N=222)