

# 化学物質体内動態モデル及び曝露逆推計 モデル構築システムの開発

(課題番号:5-2003、体系的番号:JPMEERF20205003)

【行政要請研究テーマ(行政ニーズ)】

(5-1)子どもの化学物質ばく露低減策に活用可能なばく露シナリオの解明

【実施期間】 2020年度～2022年度

【研究代表者】 磯部友彦(国立環境研究所)

## 実施体制

サブテーマ1: バイオモニタリングによる曝露逆推計モデルの構築と研究基盤整備

(国立環境研究所: 磯部友彦、中山祥嗣、岩井美幸、高木麻衣)

サブテーマ2: 曝露モニタリングのための食事・生活用品介入試験

(名古屋大学: 上山純)

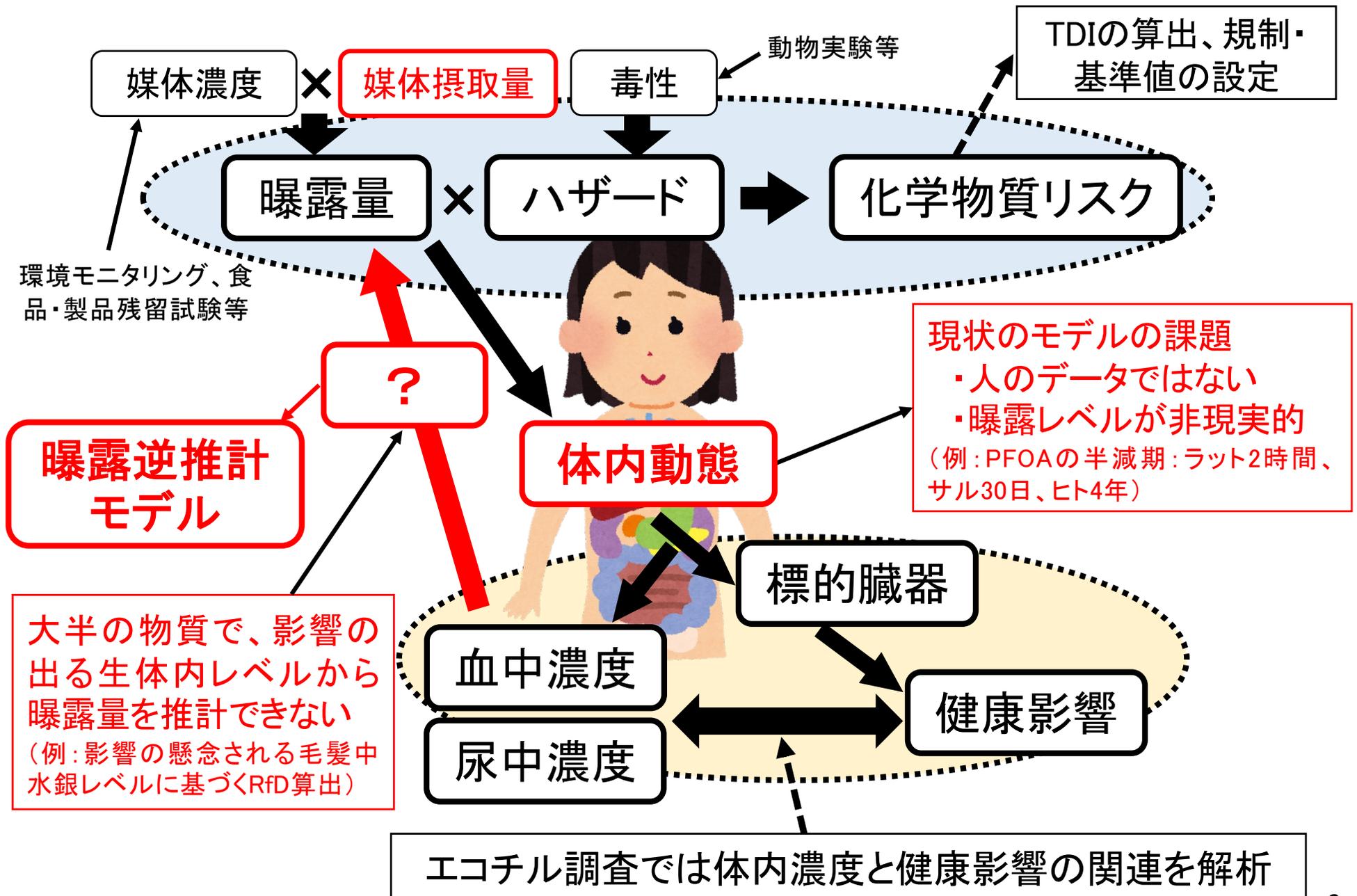
サブテーマ3: 曝露媒体中化学物質濃度の計測と曝露量推計

(産業技術総合研究所: 小栗朋子、篠原直秀)

サブテーマ4: 生体試料計測による化学物質体内動態の把握

(愛媛大学: 国末達也、仲山慶、田上瑠美)

# 1. 研究開発背景: 化学物質リスク評価・管理の枠組み



# 1. 研究開発背景: 体内動態モデルの整備状況(エコチル調査対象物質)

エコチル調査対象化学物質(抜粋)とヒトPKモデルの有無

エコチル調査対象物質名	ヒトPKモデル	エコチル調査対象物質名	ヒトPKモデル
水銀	あり	有機リン系殺虫剤および代謝物(DMP,DEP,DMTP,DETP)	あり
鉛	あり	4-ニトロフェノール(パラチオン代謝物)	なし
カドミウム	あり	アセフェート	なし
ヒ素	あり	メタミドフォス	なし
銅	なし	ピレスロイド系殺虫剤および代謝物(PBA,DCCA)	あり
亜鉛	なし	ネオニコチノイド系農薬	なし
クロム	あり	エチレンチオ尿素(mancozeb代謝物)	なし
ポリ塩化ビフェニル(PCB)、水酸化PCB	あり	アトラジン	あり
ポリ臭素化ジフェニルエーテル(PBDE)	あり	ベンタゾン	なし
ポリ臭素化ビフェニル(PBB)	なし	ジウロン、DCMU	なし
ダイオキシシ、ジベンゾフラン、コプラナーPCB	あり	プロモプチド、プロモプチド脱臭素体	なし
ヘキサクロロベンゼン(HCB)	あり	グリフォサート・グリホサート	なし
ペンタクロロベンゼン(PeCB)	なし	フルトラニル	なし
クロルデン	あり	カルプロバミド	なし
ジクロロジフェニルトリクロロエタン(DDT)	あり	イプロジオン	なし
ディルドリン	なし	フルスルファミド	なし
アルドリン	なし	ディート	なし
エンドリン	なし	ニトロムスク類	なし
ヘプタクロル、ヘプタクロルエポキシド	なし	環状ムスク類	なし
ヘキサクロロシクロヘキサン	なし	フタル酸エステル類および代謝物(DEHP,DMP,DBP,DEP,DOP等)	なし
マイレックス	なし	ペンタクロロフェノール	なし
クロルデコン	なし	ビスフェノールA(BPA)、ビスフェノールF、ビスフェノールS等	一部あり
トキサフェン(パーラー)	なし	テトラブロモビスフェノールA	なし
ヘキサブロモシクロデカン(HBCD・HBCDD)	なし	ノニルフェノール(NP)	なし
ペルフルオロオクタタン酸(PFOA)	あり	パラベン(メチル、エチル、プロピル、ブチル等)	一部あり
ペルフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)	あり	トリクロサン	なし
有機フッ素化合物(PFHxA, PFNA, PFHxS等)	なし	ベンゾフェノン、ベンゾフェノン3等	なし
ヨウ素	なし	PAHs(BaP等)および代謝物	なし
過塩素酸	なし	リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル、リン酸トリブチル等	なし
硝酸	なし	バラジクロロベンゼン	なし
ピリジン	なし	植物エストロゲン(ダイゼイン、ジェニステイン等)	あり
アクリルアミド	あり	カフェイン	あり

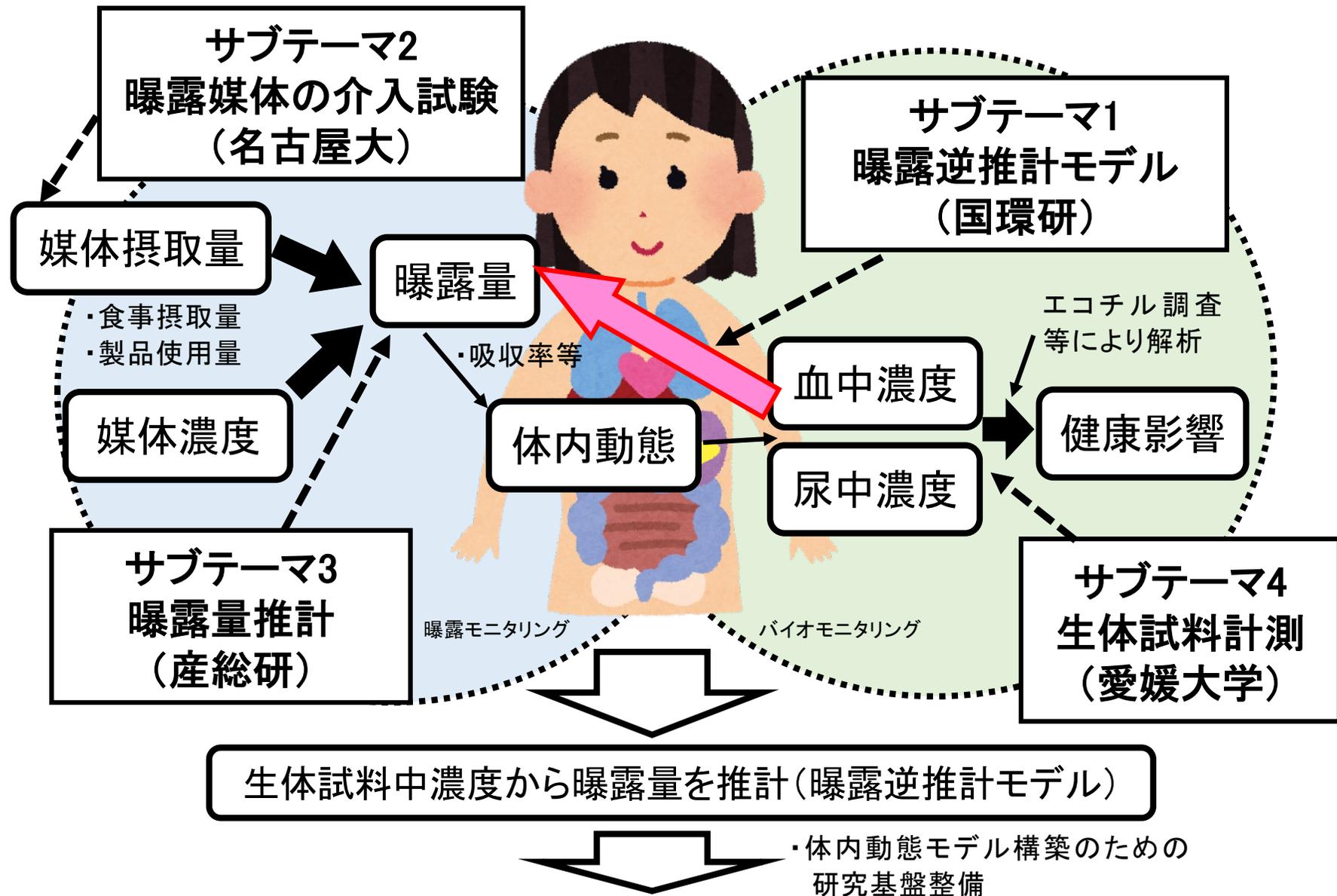
浸透系農薬

日用品含有物質

とくに日用品に含まれる化学物質の体内動態に関する情報は皆無

大半の物質についてヒトの体内動態モデルがない

## 2. 研究開発目的: 本研究のゴール



**バイオモニタリングに基づく化学物質リスク管理**

### 3. 目標と計画: 本研究のアウトプット・アウトリーチ アウトプット

- 市販の食事・パーソナルケア製品を用いた介入試験による体内動態解明
  - 低コスト・低侵襲な体内動態研究手法の提案
- 試料バンク(生体、食事)、曝露モデルパラメータDBの構築
  - 化学物質の体内動態の研究基盤を提供
- 曝露逆推計モデル構築と曝露シミュレーション
  - 体内濃度から曝露量、媒体濃度を推計



#### アウトリーチ: エビデンスに基づく政策立案に貢献

- ✓ 化学物質のリスク評価・管理
- ✓ 大規模疫学調査等の影響評価に基づく曝露低減策や規制・基準の作成

## 4. 研究開発内容：各サブテーマの実施計画

- サブテーマ1

- 曝露媒体および生体試料の濃度から体内動態モデルを構築
  - 動態パラメータを用いた曝露逆推計モデルの構築
  - 生体試料、曝露媒体試料の分注とバンク化
  - 曝露係数及び動態モデルパラメータ等のデータベース化

- サブテーマ2

- 体内動態研究を効率的・低侵襲に実施するための介入試験(100名)
  - 曝露媒体試料(食事、パーソナルケア製品、ハウスダスト)および生体試料(尿、血液)の採取

- サブテーマ3

- 曝露媒体(食事、飲料、間食、パーソナルケア製品、ハウスダスト)の測定
  - 評価対象化学物質の曝露量推計

- サブテーマ4

- バイオモニタリングに最適な分析法の開発
  - 体内濃度の測定：尿中濃度の経時的推移など体内濃度の実測

## 4. 研究開発内容：評価対象物質

食品・日用品に含まれる物質を対象にPKを解析

モデル化学物質	用途	曝露経路
パラベン類(メチル、エチルパラベン等)	防腐剤	経皮・経口
トリクロサン、トリクロカルバン	静菌作用	経皮・経口
ビスフェノール類	樹脂原料	経口
ベンゾフェノン類	日焼け止め	経皮
アルキルフェノール類	樹脂原料等	経口
フタル酸エステル	可塑剤	経口
ネオニコチノイド農薬	浸透系農薬	経口
フィプロニル	浸透系農薬	経口
DEET等	忌避剤	経皮



曝露逆推計モデルの構築により、生体試料中濃度  
から曝露媒体中濃度を予測

対象物質ごとに状況を報告

## 5-1. 成果の概要

- (1) 曝露係数調査(サブテーマ1)
- (2) 介入試験実施(サブテーマ1、2)
- (3) フェノール系化合物(サブテーマ1、2、3、4)
- (4) ネオニコチノイド系農薬(サブテーマ1、2)
- (5) 忌避剤(DEET)(サブテーマ2)
- (6) フタル酸エステル(サブテーマ2、3)

# (1) ばく露係数調査の概要

対象者: 20-60代の男性1199名、女性1201名  
(年代、性別ごとに約240名)

回答期間: 2021年2月、2022年2月、8月の1週間

\* COVID-19蔓延予防のために、緊急事態宣言や蔓延防止等重点措置が発令中

調査手法:

- Webアンケート会社によるリクルートと実施
- PCPs使用量は**推進費5-1557で開発した質問票**を使用

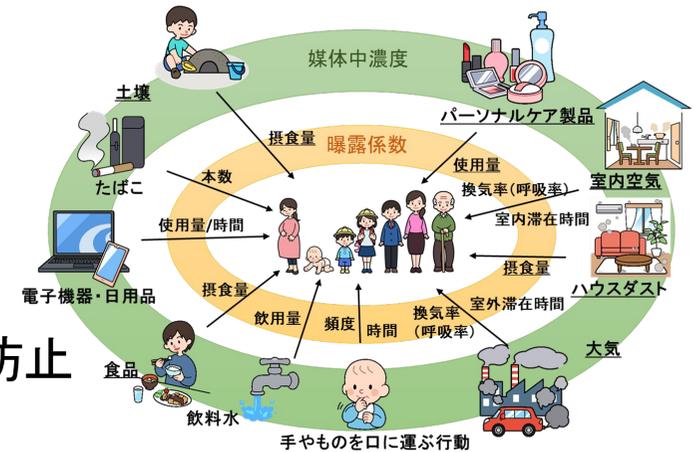
## ○アンケート内容

### 基礎的な情報

性別、年齢、居住地、職業、世帯年収、身長、体重、婚姻状況

### 収集したばく露係数

喫煙の有無・本数、飲酒量、睡眠時間、浴槽に浸かる時間、シャワー時間、プール利用時間、飲用水量、屋外滞在時間、スマートフォン使用時間、PC使用時間、消毒剤の使用回数、PCPs使用量(化粧品、化粧水、ハンドクリーム、日焼け止め、ハンドソープ、消毒液、シャンプーなど)



第一回調査の  
回答者居住場所  
(人数)▶

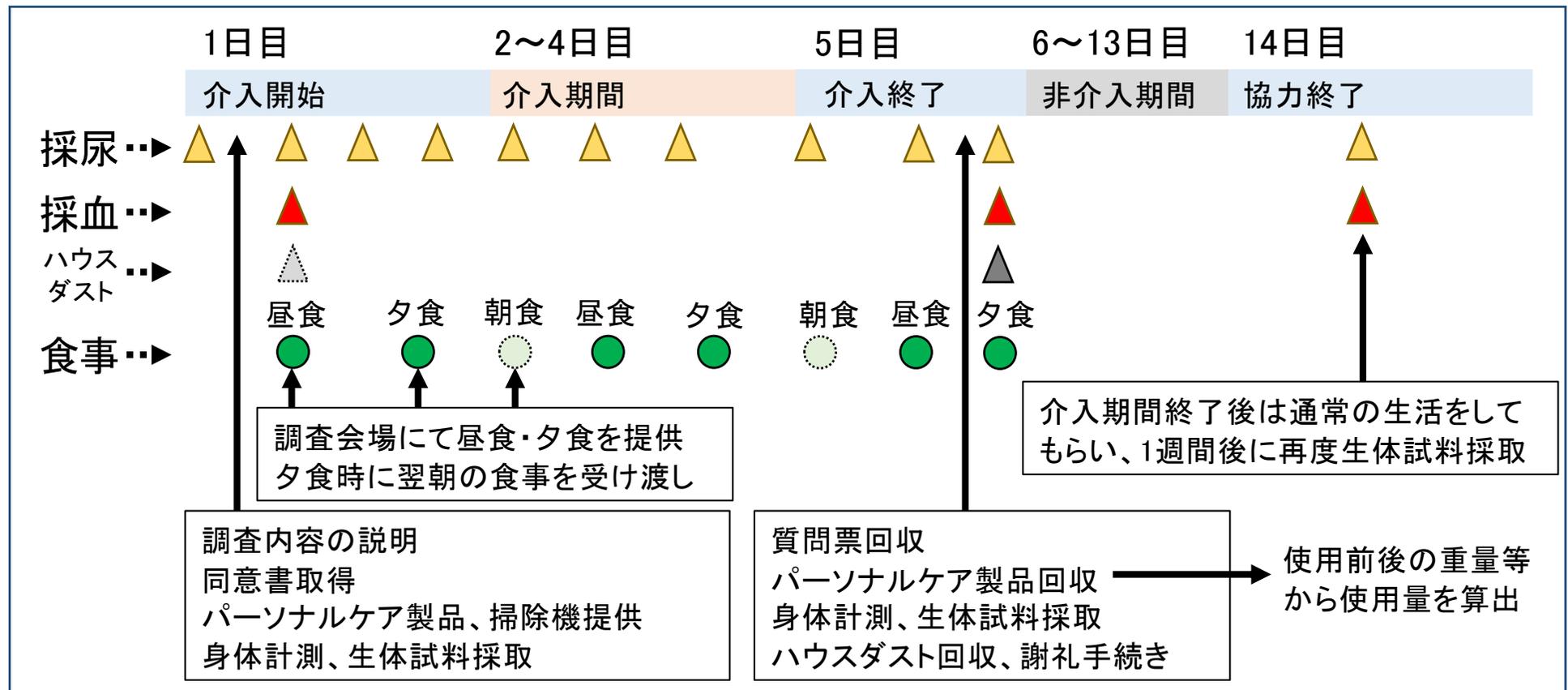


# 曝露係数

## パーソナルケア製品の利用率(%)と使用量(g/週)

	A社(2021/2022年2月)				A社(2022年8月)				B社(2022年8月)			
	男	女			男	女			男	女		
N	600	600			350	350			249	251		
	率	率	中央値	P95	率	率	中央値	P95	率	率	中央値	P95
アイシャドウ	2	53			1	53			0.4	59		
アイブロウ	1	58			1	63			0	67		
アイライナー	1	36			1	38			0	42		
チーク	1	23			2	29			0	25		
リップクリーム	28	67			21	56			20	65		
マスカラ	1	35			1	33			0	43		
顔用日焼け止め	15	52	0.3	7	20	67	1.8	7.8	24	73	2.1	12.6
化粧下地	1	46	-	2.5	2	42	-	2.5	2	57	0.4	3.7
ファンデーション	3	62	0.4	3.2	3	64	0.5	3.5	2	67	0.5	3.7
化粧水	25	81	3.5	28	26	83	6.7	28	26	86	6.8	35
乳液	17	49	-	9.8	15	49	-	9.8	17	48	-	7.8
その他クリーム	13	53	0.6	11	10	42	-	11	12	46	-	11
ハンドクリーム	32	75	1.4	8	19	53	0.2	4.4	25	60	0.6	5.6
クレンジング	2	66	2.5	12	3	64	2.9	14	3	69	3	14
洗顔料	50	84	3.5	15	49	87	3.5	18	45	85	3.5	21
ボディソープ	61	72	21	63	64	75	21	84	68	73	21	84
シャンプー	87	94	21	63	86	96	21	63	90	97	21	69
リンス	42	86	21	63	40	91	21	84	47	90	21	63
洗い流さないトリートメント	5	38	-	21	2	34	-	15	4	34	-	21
歯磨き粉	91	94	5.6	17	91	97	6.3	16	96	97	6.3	16.8
ハンドソープ	59	79	7	50	57	81	9	53	69	84	14	70
虫よけ	18	22			23	25			20	30		

## (2) 介入試験の概要



- ✓ 食事(間食、飲料含む)は大学生協及び近隣スーパーの中食サービスを利用して提供
- ✓ パーソナルケア製品は市販品の中からパラベン非添加(香料等もなるべく非添加)の製品を選択し、合わない参加者のためのバックアップセットも作成

市販食品・日用品を使用することで調査協力者への負担を低減

## (2) 介入試験の実施

曝露モニタリングのための食事・生活用品介入試験

### 実施スペース(名古屋大学大幸キャンパス)

- 学生数約1000人、教員数約80人(いずれも医療系)
- 広いスペース確保、空気の循環、基本的対策



大幸キャンパス入口



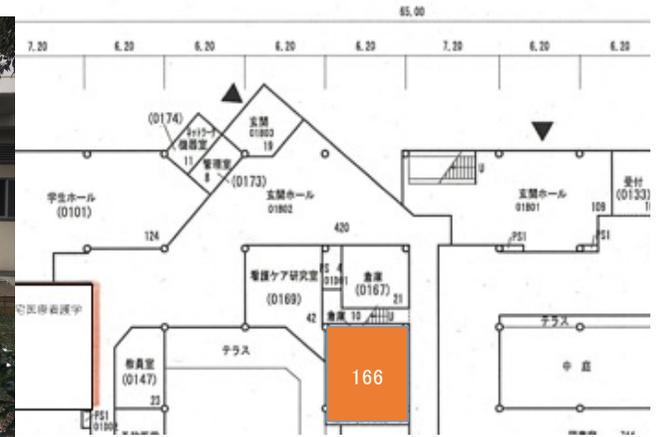
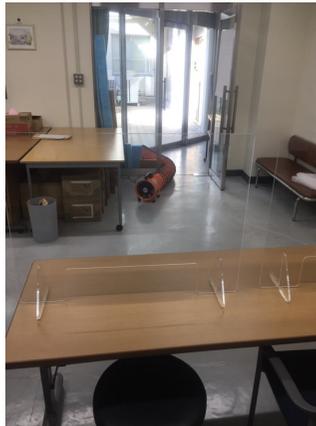
玄関ホール



166室



166室



- 検体処理、保管は南館3階検査第四研究室  
採血や尿回収は166室だが、処理と保管はコチラ

# 介入試験期間中に提供・採取した曝露媒体試料

**食事:** 陰膳72検体

(1試験14食×4回, プレ16食×1回)

朝食



昼食



夕食



**間食:** 5検体  
(14種類)



**飲料:** 8検体  
(8種類)



**パーソナルケア製品 (PCPs) :** 30検体  
(27種+3種 (希望者のみ) )

**防腐剤、界面活性剤、酸化防止剤を含まないもの**

(化粧水、乳液、美容液、化粧下地、ファンデーション、ボディクリーム、メイク落とし、洗顔料、ボディソープ、シャンプー、リンス、ハンドソープ、日焼け止め、虫よけ、制汗剤、ヘアワックス、シェービングクリーム etc.)



**ハウスダスト:** 100検体



研究参加者宅のハウスダスト

- すべての曝露媒体試料 (食事/PCPs /ハウスダスト) は、化学分析用試料として各分担機関に配布
- 長期保管用として分注した試料は国立環境研究所に-80°Cにて保管

## (3) フェノール系化合物

### パラベン類 (防腐剤)

- Methyl paraben (MeP)
- Ethyl paraben (EtP)
- Propyl paraben (PrP)
- Isopropyl paraben (isoPrP)
- Butyl paraben (BuP)
- Isobutyl paraben (isoBuP)
- Pentyl paraben (PeP)
- Heptyl paraben (HeP)
- Benzyl paraben (BeP)

### トリクロサン・トリクロカルバン (抗菌剤)

- Triclosan (TCS)
- Triclocarban (TCC)

### ベンゾフェノン類 (紫外線吸収剤)

- 2,4-Dihydroxy benzophenone (BP-1)
- 2,2',4,4'-Tetrahydroxy benzophenone (BP-2)
- 2-Hydroxy-4-methoxy benzophenone (BP-3)
- 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenone (BP-8)
- 4-Hydroxy benzophenone (4-OH-BP)

### ビスフェノール類 (エポキシ樹脂等の原料)

- Bisphenol A (BPA)
- Bisphenol AF (BPAF)
- Bisphenol B (BPB)
- Bisphenol C (BPC)
- Bisphenol F (BPF)
- Bisphenol S (BPS)
- Bisphenol Z (BPZ)

### 臭素系難燃剤

- Tetrabromobisphenol A (TBBPA)

### アルキルフェノール類 (界面活性剤の原料、酸化防止剤)

- p-n-Nonylphenol (4-n-NP)
- Nonylphenol 13 isomers  
(4-NP 13 isomers)
- p-n-Octylphenol (4-n-OP)
- p-tert-Octylphenol (4-t-OP)

# 分析法概要(尿中フェノール系化合物)

ヒト尿試料 (250  $\mu$ L)

←1M酢酸アンモニウム緩衝液  
( $\beta$ -グルクロニダーゼ/  
アリルスルファターゼ含む)

脱抱合処理  
(37°C, 16時間)

←メタノール  
←内部標準物質  
←超純水  
←5%アンモニア水

固相抽出 (Oasis MAX)

←洗浄1 5%アンモニア水  
←洗浄2 5%アンモニア含有メタノール  
←洗浄3 2%ギ酸含有超純水/メタノール (6:4)  
←抽出 2%ギ酸含有MTBE/メタノール (3:7)



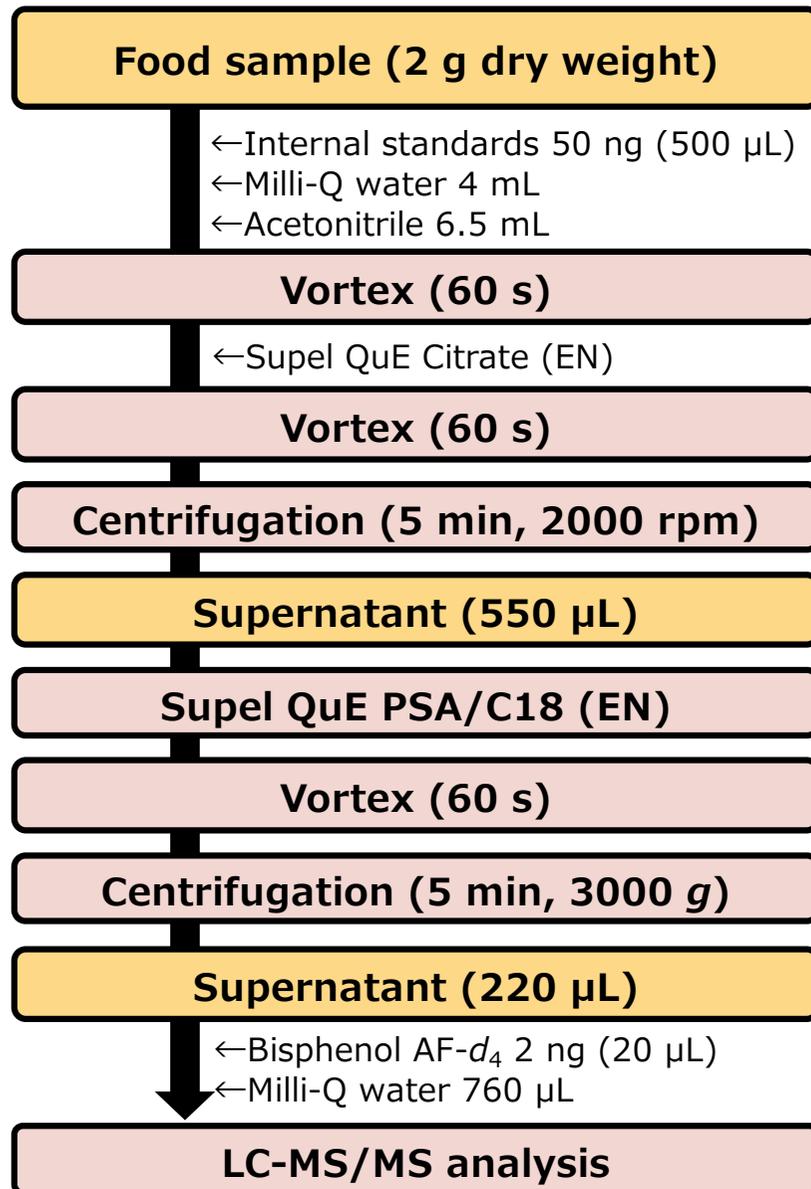
濃縮

←250  $\mu$ L アセトニトリル  
←750  $\mu$ L 超純水

LC-MS/MS分析



# 分析法概要 (食事試料中フェノール系化合物)



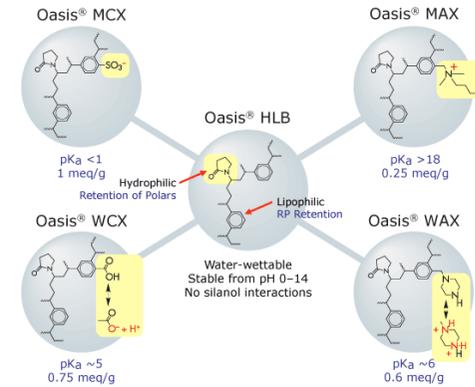
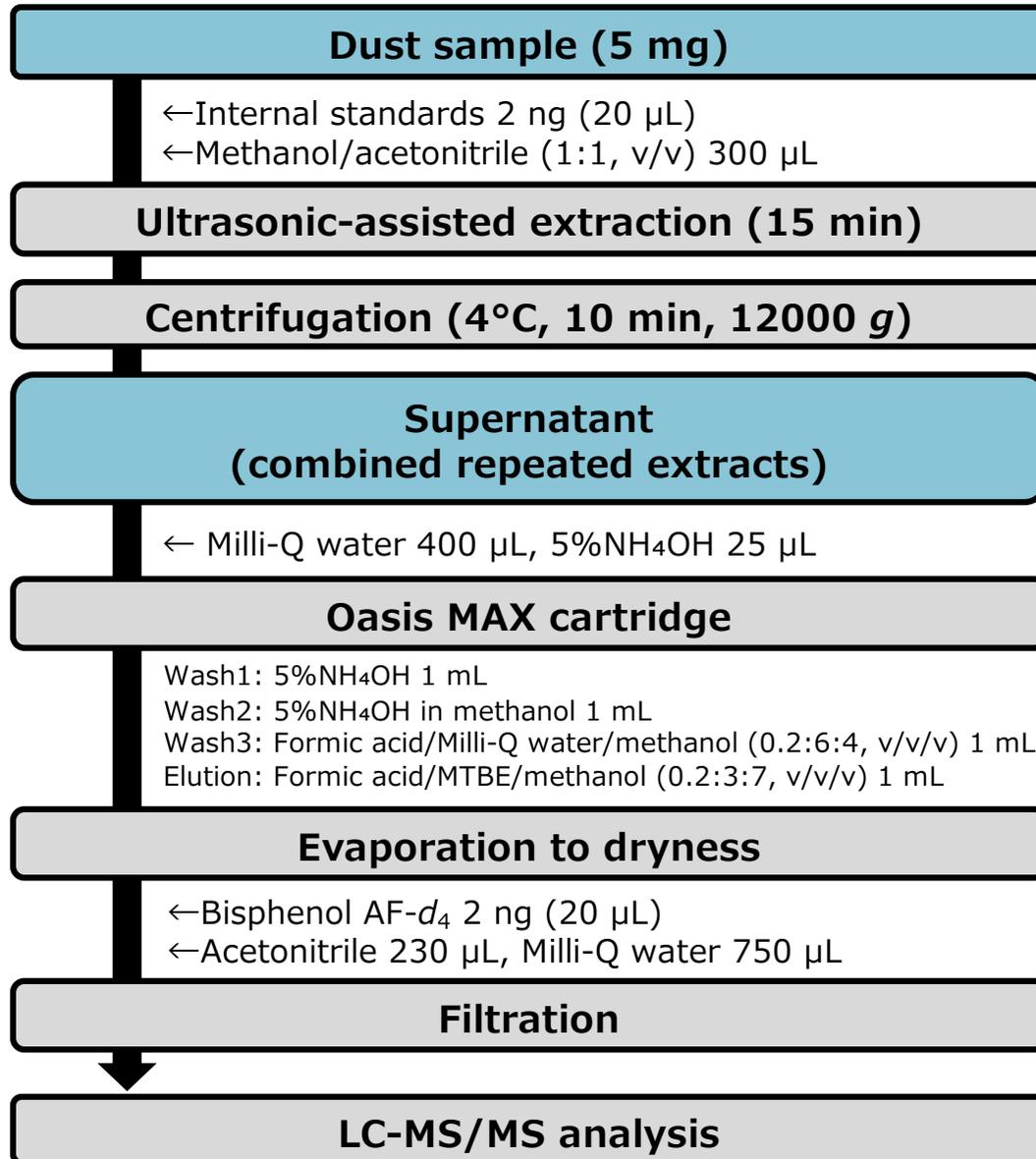
キャッチャーズ  
QuEChERS用 抽出・精製チューブ

**Supel™ QuE**



Quick/迅速 Easy/簡単 Cheap/安価 Effective/効果的 Rugged/堅牢 Safe/安全

# 分析法概要(ハウスタスト試料中フェノール系化合物)



**OASIS®**  
SAMPLE EXTRACTION PRODUCTS



**Oasis MAX cartridge**  
強陰イオン交換逆相カートリッジ

# 測定対象物質(フェノール系化合物)

## パラベン類(防腐剤)

- Methyl paraben (MeP)
- Ethyl paraben (EtP)
- Propyl paraben (PrP)
- Isopropyl paraben (isoPrP)
- Butyl paraben (BuP)
- Isobutyl paraben (isoBuP)
- Pentyl paraben (PeP)
- Heptyl paraben (HeP)
- Benzyl paraben (BeP)

## トリクロサン・トリクロカルバン(抗菌剤)

- Triclosan (TCS)
- Triclocarban (TCC)

## ベンゾフェノン類(紫外線吸収剤)

- 2,4-Dihydroxy benzophenone (BP-1)
- 2,2',4,4'-Tetrahydroxy benzophenone (BP-2)
- 2-Hydroxy-4-methoxy benzophenone (BP-3)
- 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenone (BP-8)
- 4-Hydroxy benzophenone (4-OH-BP)

## ビスフェノール類 (エポキシ樹脂等の原料)

- Bisphenol A (BPA)
- Bisphenol AF (BPAF)
- Bisphenol B (BPB)
- Bisphenol C (BPC)
- Bisphenol F (BPF)
- Bisphenol S (BPS)
- Bisphenol Z (BPZ)

## 臭素系難燃剤

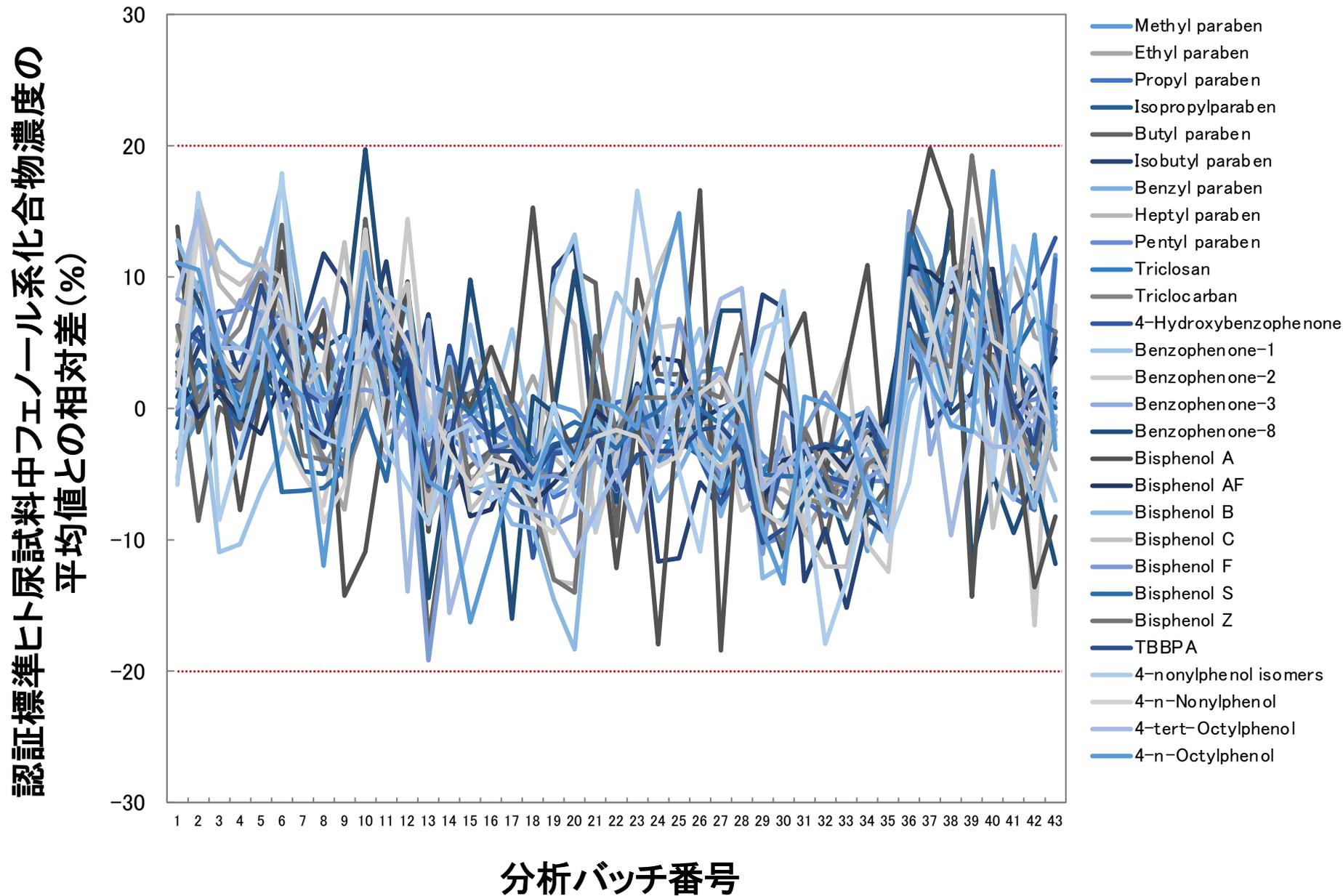
- Tetrabromobisphenol A (TBBPA)

## アルキルフェノール類 (界面活性剤の原料、酸化防止剤)

- p-n-Nonylphenol (4-n-NP)
- Nonylphenol 13 isomers  
(4-NP 13 isomers)
- p-n-Octylphenol (4-n-OP)
- p-tert-Octylphenol (4-t-OP)

黒字は尿中検出率50%以上の物質

# 認証標準ヒト尿試料(SRM3673)における濃度変動



# パラベン含有PCP製品中濃度(パラベン類)

	製品中含有量 (平均値, 最小値~最大値 [μg/g])		
	メチルパラベン	エチルパラベン	プロピルパラベン
化粧水	2000 (1200~3200)	0.53 (<0.016~2.3)	<0.010 (<0.010~1.5)
乳液・保湿クリーム	2300 (2200~2500)	<0.016 (<0.016~0.018)	440 (<0.010~1300)
フェイスパウダー	870	0.017	0.025
トリートメント・コンディショナー	2000 (1900~2000)	<0.016	<0.010 (<0.010~0.028)
洗顔料	2000	<0.016	0.011
ボディソープ	18 (14~22)	<0.016	6.9 (4.6~9.1)
髭剃りジェル・クリーム	1300 (800~1900)	0.029 (<0.016~0.051)	4.5 (<0.010~9.0)
歯磨き粉	1700 (1500~1700)	0.15 (0.063~0.28)	0.056 (<0.010~0.20)

調査参加者10名が使用したパラベン含有製品: **MePの検出率と濃度は高値**  
 介入試験期間中に配布した代替製品: パラベン類は未検出または低濃度

# 尿試料で検出率50%以上の物質(フェノール系化合物)

## パラベン類(防腐剤)

- Methyl paraben (MeP)
- Ethyl paraben (EtP)
- Propyl paraben (PrP)
- Isopropyl paraben (isoPrP)
- Butyl paraben (BuP)
- Isobutyl paraben (isoBuP)
- Pentyl paraben (PeP)
- Heptyl paraben (HeP)
- Benzyl paraben (BeP)

## トリクロサン・トリクロカルバン(抗菌剤)

- Triclosan (TCS)
- Triclocarban (TCC)

## ベンゾフェノン類(紫外線吸収剤)

- 2,4-Dihydroxy benzophenone (BP-1)
- 2,2',4,4'-Tetrahydroxy benzophenone (BP-2)
- 2-Hydroxy-4-methoxy benzophenone (BP-3)
- 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenone (BP-8)
- 4-Hydroxy benzophenone (4-OH-BP)

## ビスフェノール類 (エポキシ樹脂等の原料)

- Bisphenol A (BPA)
- Bisphenol AF (BPAF)
- Bisphenol B (BPB)
- Bisphenol C (BPC)
- Bisphenol F (BPF)
- Bisphenol S (BPS)
- Bisphenol Z (BPZ)

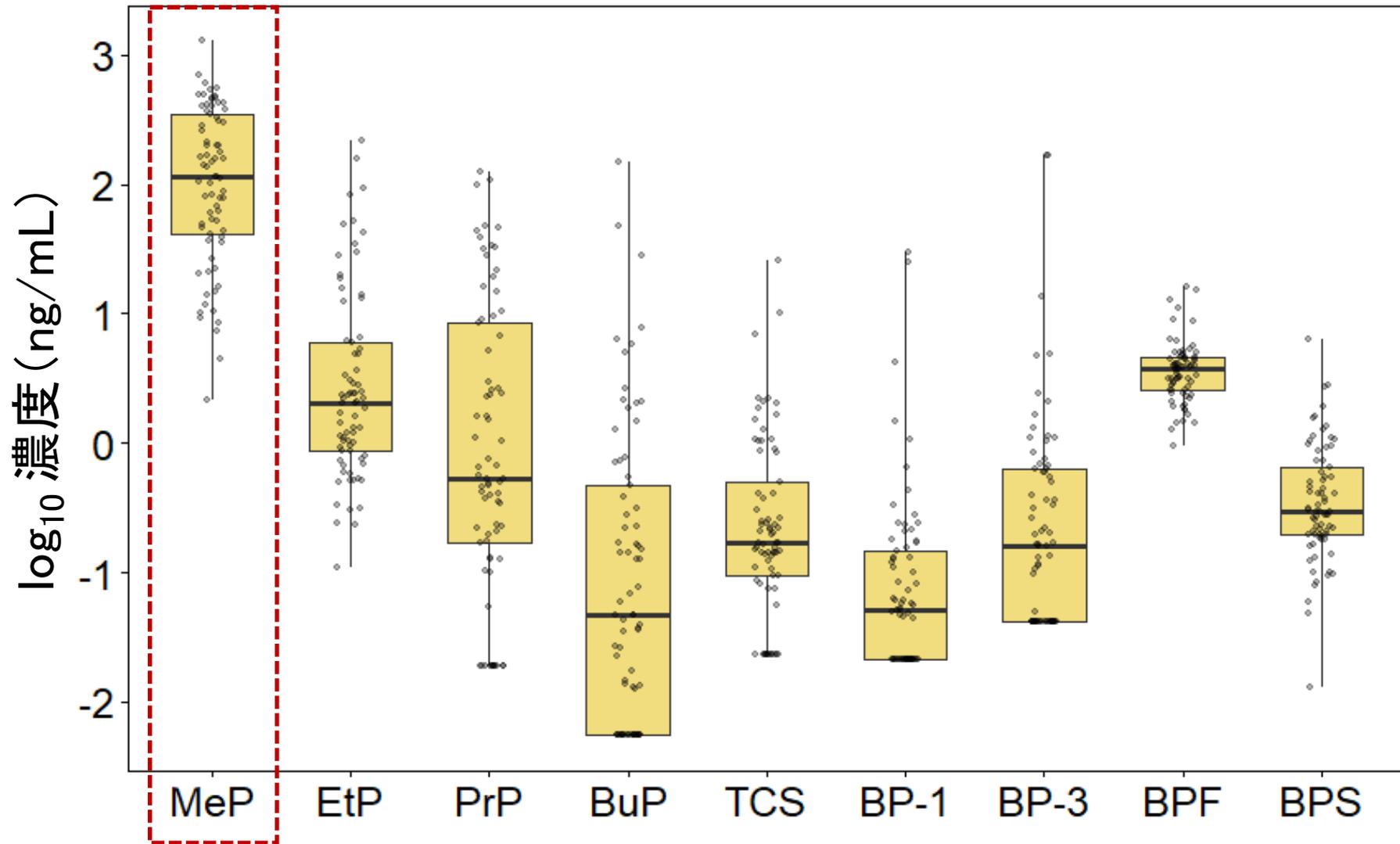
## 臭素系難燃剤

- Tetrabromobisphenol A (TBBPA)

## アルキルフェノール類 (界面活性剤の原料、酸化防止剤)

- p-n-Nonylphenol (4-n-NP)
- Nonylphenol 13 isomers  
(4-NP 13 isomers)
- p-n-Octylphenol (4-n-OP)
- p-tert-Octylphenol (4-t-OP)

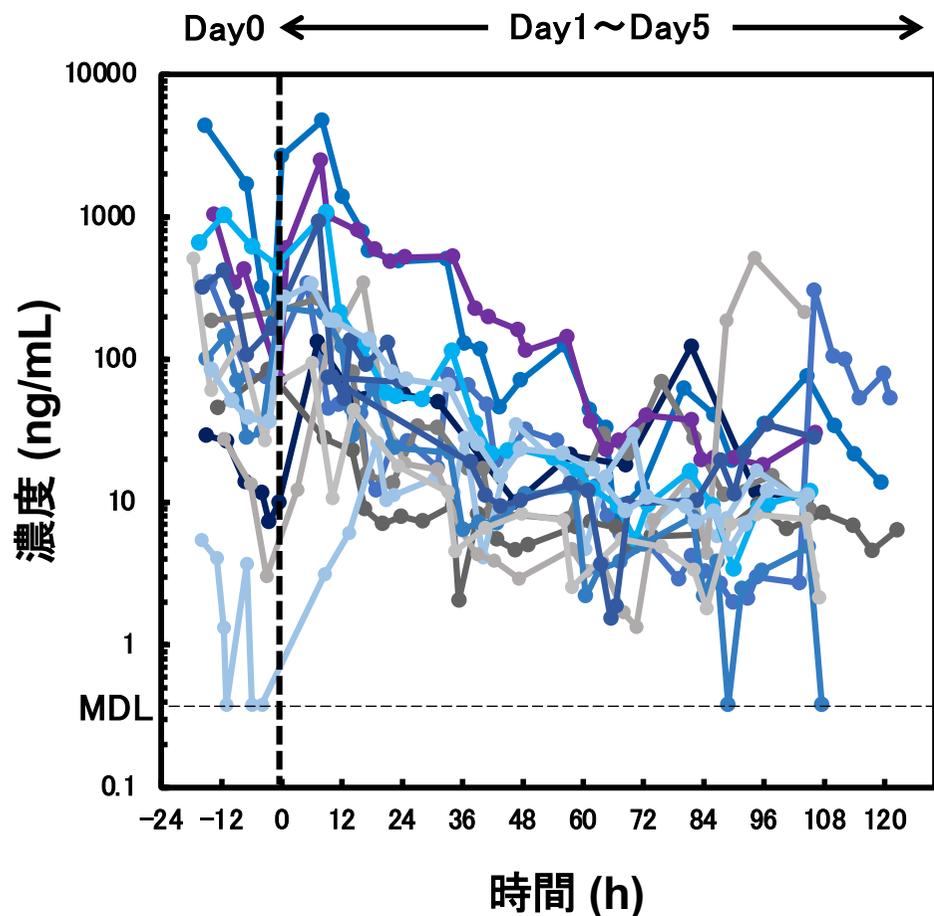
# 介入試験前日 (Day0) の尿中濃度 (フェノール系化合物)



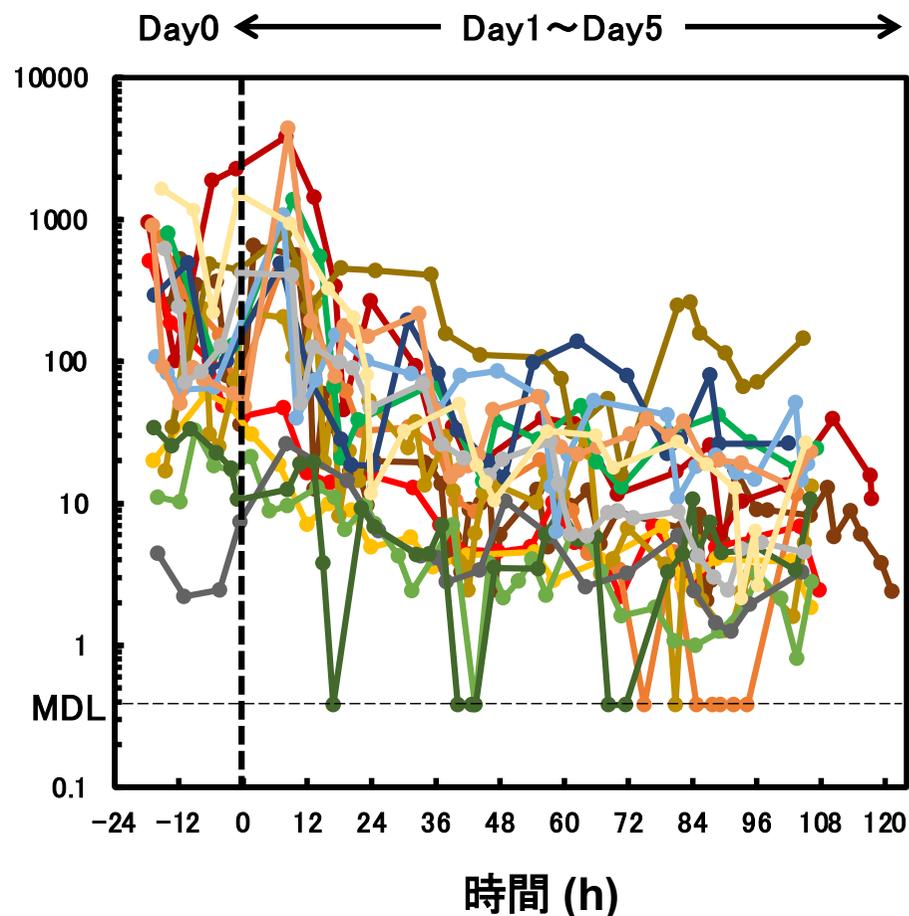
パーソナルケア製品に高配合される  
**MePが最も高濃度** (2.1 ~ 1300 ng/mL)

# 尿中メチルパラベンの介入試験期間中の濃度推移

## 男性

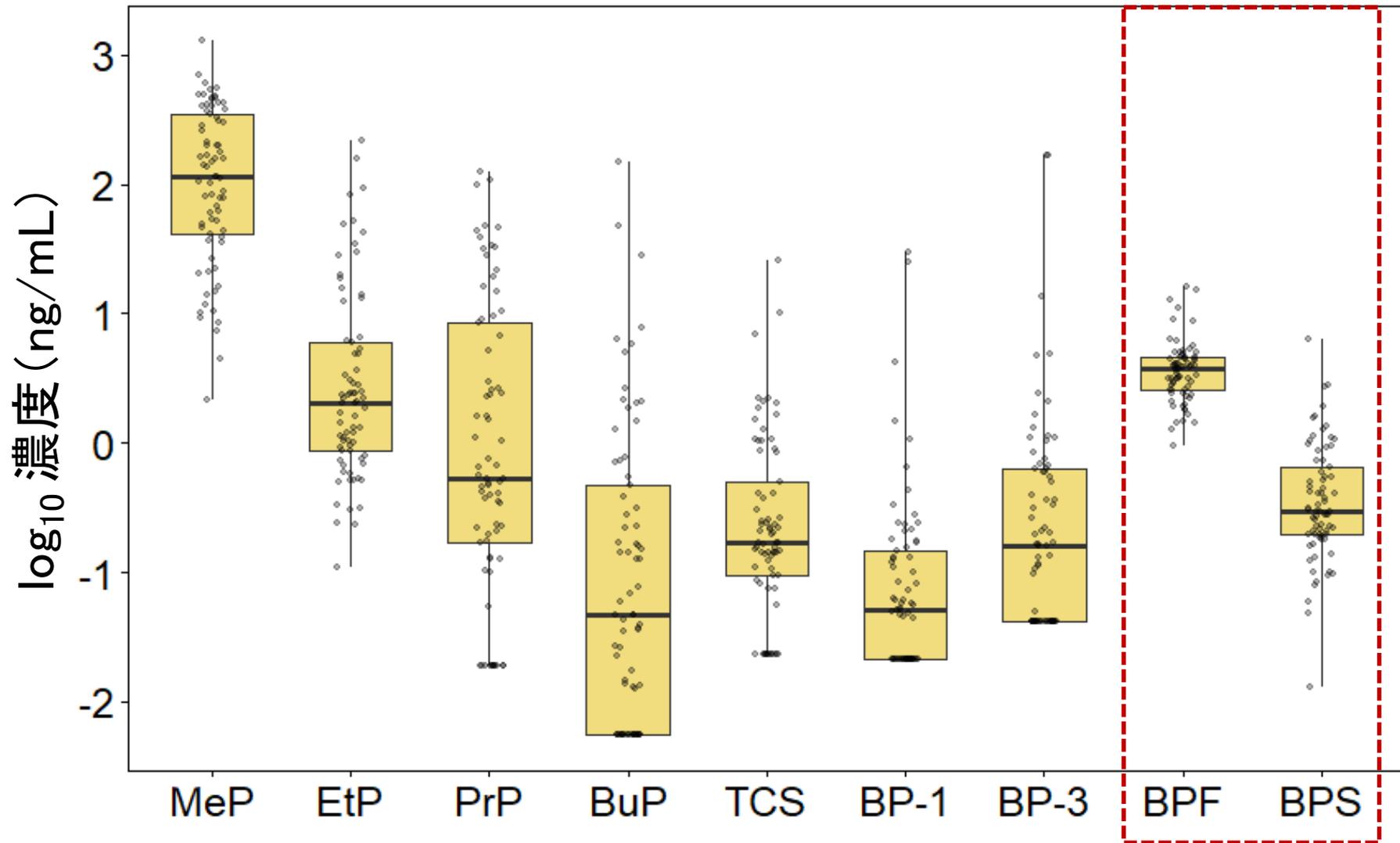


## 女性



パラベン類を含まない代替PCP製品の使用により  
試験前日 (Day0) から試験期間中 (Day1~5) にかけて濃度が減少

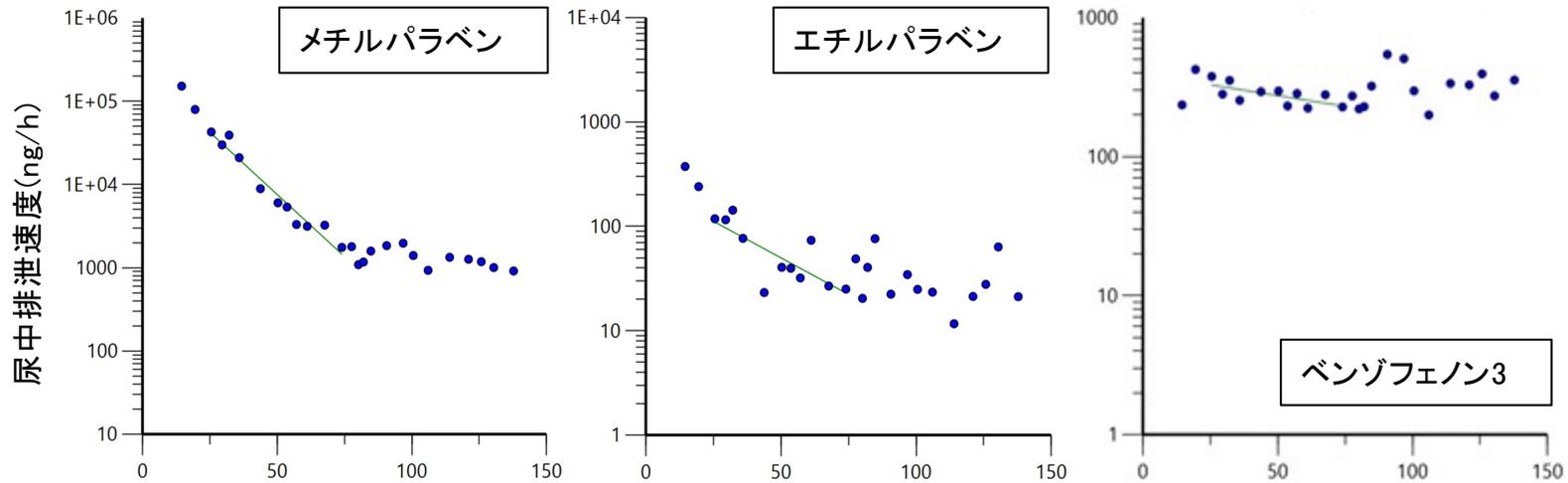
# 介入試験前日の尿中濃度(フェノール系化合物)



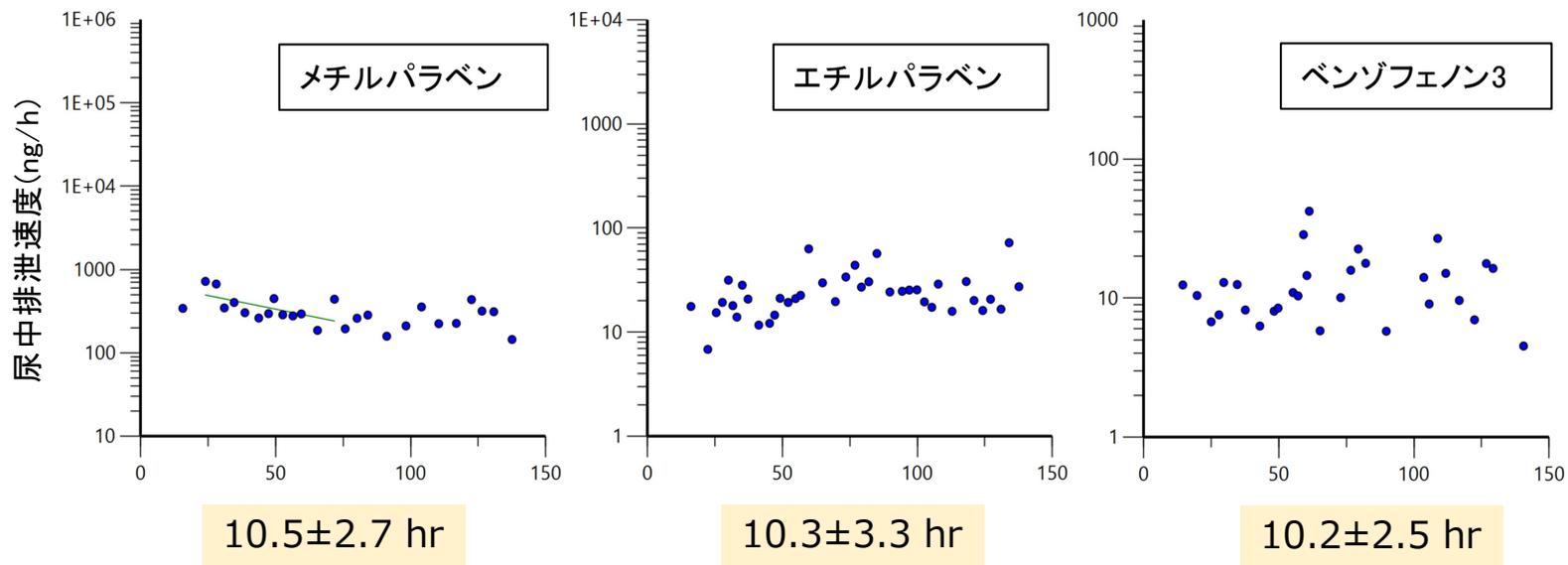
パラベン類以外では**BPF**や**BPS**が相対的に高濃度

# 消失半減期の試算(フェノール系化合物)

曝露が普段からあった場合: 介入により低下→解析に使用



曝露が普段からほとんどなかった場合: 介入による低下はほとんどない



## 曝露量の推定(パラベン類)

### パーソナルケア製品を介した経皮曝露量( $\mu\text{g}/\text{day}$ )

$$\Sigma [\text{製品中濃度} (\mu\text{g}/\text{g}) \times \text{一回の使用量} (\text{g}) \times \text{使用回数} \times \text{保持係数}]$$

製品中濃度: 本研究の実測値

一回の使用量と使用回数: アンケートの値を使用

保持係数<sup>[1]</sup>: 0.01-1 (洗い流す場合は0.01, 洗い流さない場合は1など, 使用形態に基づく値)

### 食事を介した経口曝露量( $\mu\text{g}/\text{day}$ )

$$\Sigma [\text{食事中濃度} (\mu\text{g}/\text{g}) \times \text{食事摂取量} (\text{g})] (3\text{食} \times 5\text{日間})$$

食事中濃度: 本研究の実測値

食事摂取量: 介入試験中に提供した各食事の重量(全て摂取したと仮定)

### ハウスダストを介した経口曝露量( $\mu\text{g}/\text{day}$ )

$$\text{ハウスダスト中濃度} (\mu\text{g}/\text{g}) \times \text{ハウスダスト摂取量} (\text{g}/\text{day}) \times 5 (\text{day})$$

ハウスダスト中濃度: 本研究の実測値

ハウスダスト摂取量<sup>[2]</sup>: 0.02 g/day

[1] Scientific committee on Consumer Safety (SCCP), 2021, SCCS/1628/21

[2] U.S.EPA, 2017, Exposure Factors Handbook, Chapter 5 (update), Soil and Dust Ingestion

## 尿中排泄量から曝露量を逆推定(メチルパラベン)

尿中排泄量 ( $\mu\text{g}$ )

$$\Sigma [\text{随時尿中濃度} (\mu\text{g/mL}) \times \text{各尿量} (\text{mL})]$$

推計曝露量 ( $\mu\text{g}$ )

$$5 \text{ 日間の尿中排泄量} (\mu\text{g}) / (\text{尿中排泄率} (\%) / 100)$$

尿排泄率<sup>[1]</sup>: 15-18%



パーソナルケア製品を介した経皮曝露量 ( $\mu\text{g/day}$ )

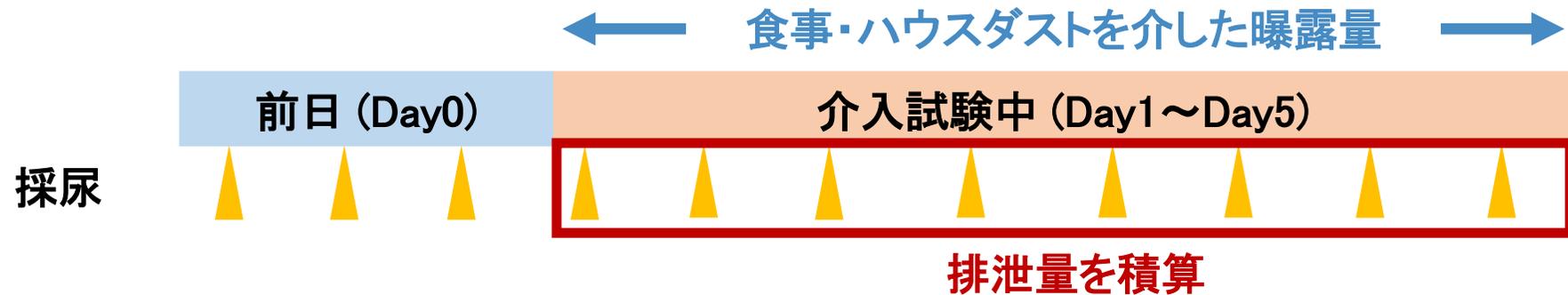
$$\Sigma [\text{製品中濃度} (\mu\text{g/g}) \times \text{一回の使用量} (\text{g}) \times \text{使用回数} \times \text{保持係数}]$$

[1] Moos et al. 2016. *Archives of Toxicology* 90, 2699-2709.

## 尿中排泄量の推定(トリクロサン・ビスフェノール類)

尿中排泄量 ( $\mu\text{g}/\text{day}$ )

$\Sigma$  [随時尿中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )  $\times$  各尿量 ( $\text{mL}$ )] (5 日間)



尿中排泄率 (%)

5日間の尿中排泄量 ( $\mu\text{g}$ )  $\div$  5日間の曝露量 (食事+ハウスダスト) ( $\mu\text{g}$ )  $\times$  100

## 尿中排泄率の推定結果(ビスフェノール類)

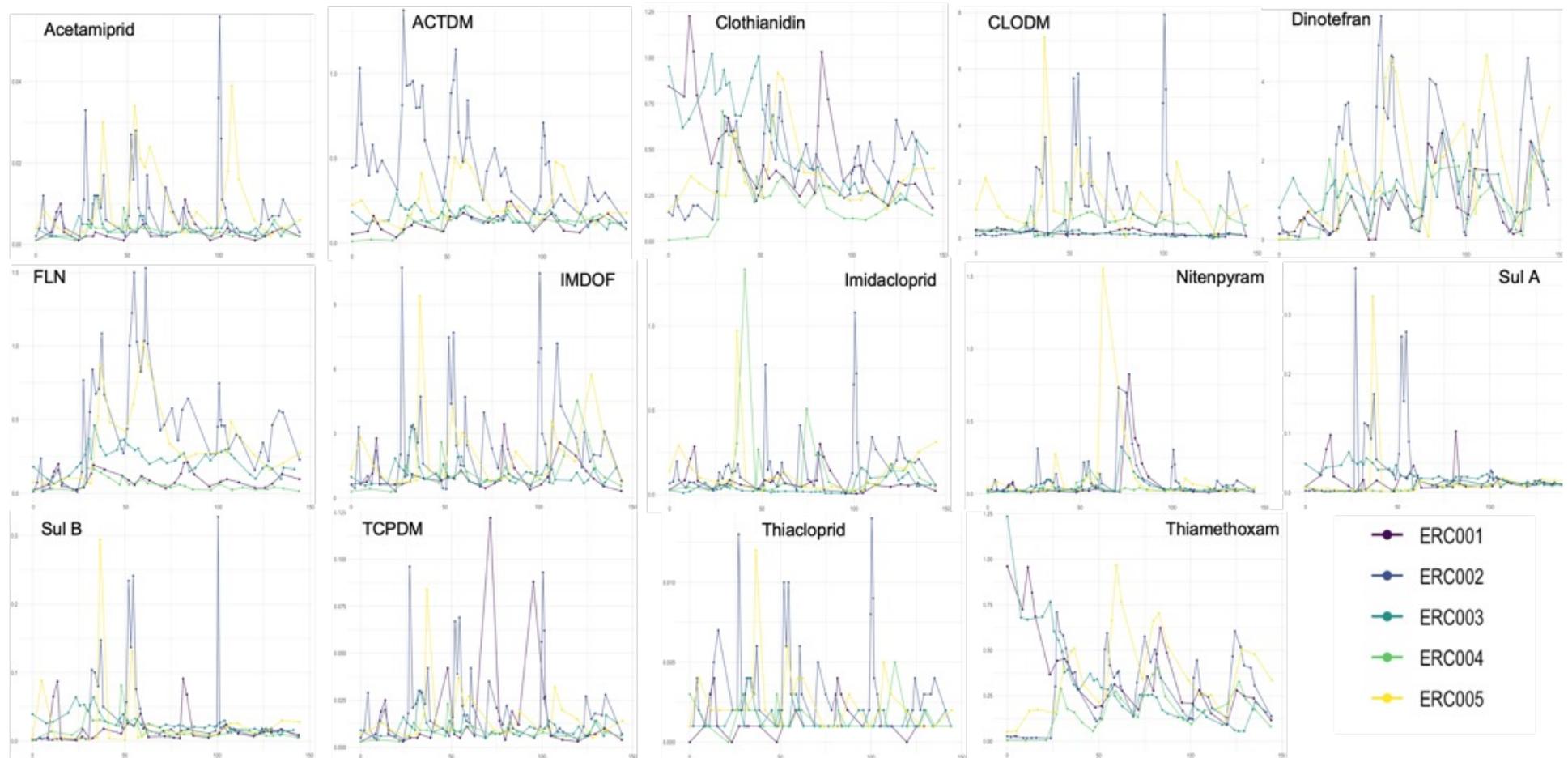
### ビスフェノールF & ビスフェノールS

すべての検体において尿中排泄率は100%を大幅に超過

⇒ 主要な曝露経路は食事やハウスダストの摂取以外である  
ことが示唆

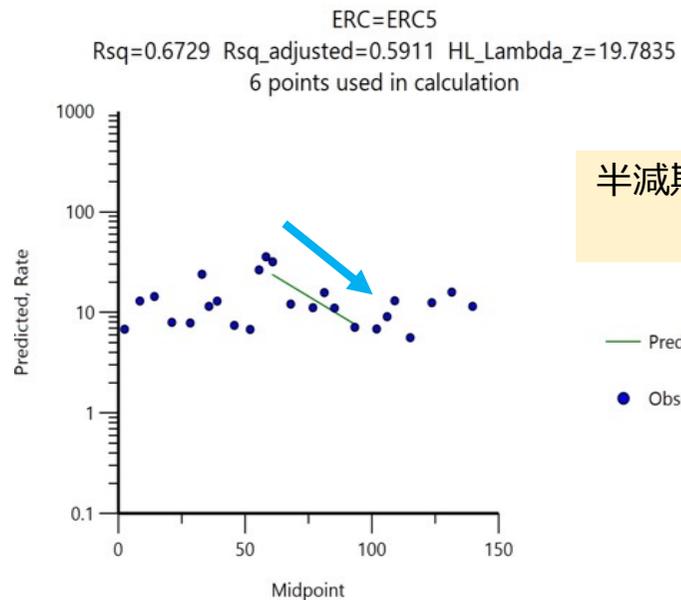
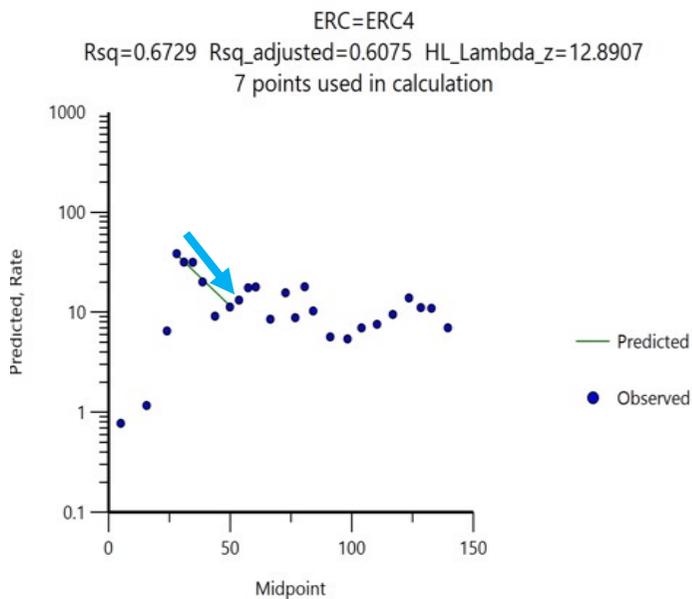
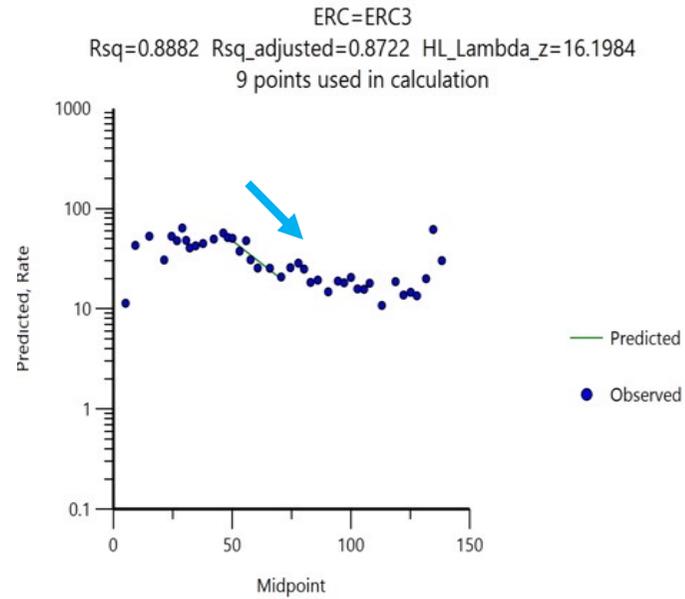
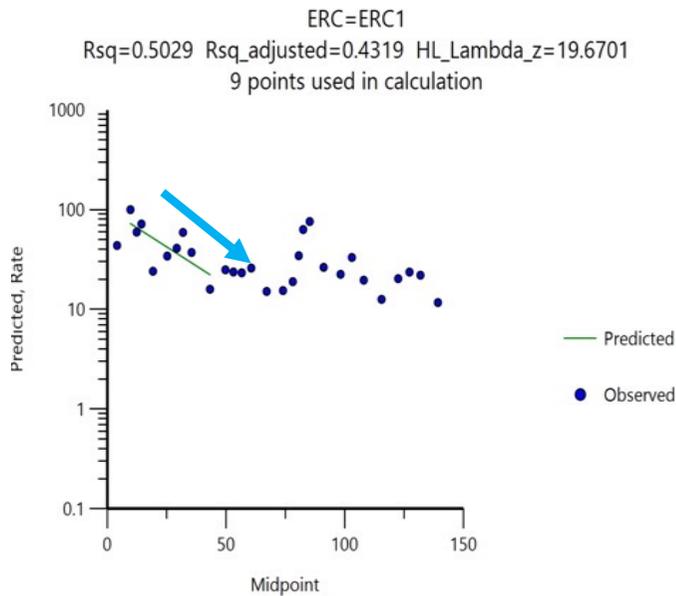
室内空気の吸入曝露  
大学生活における曝露  
アルバイト活動における曝露  
など

## (4) ネオニコチノイド系農薬：濃度変動



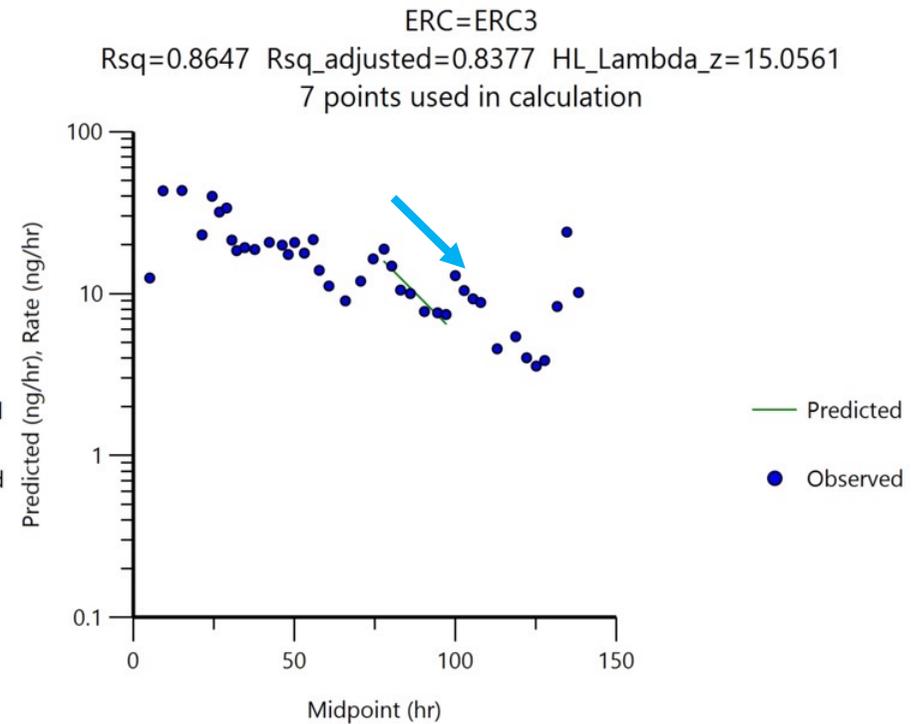
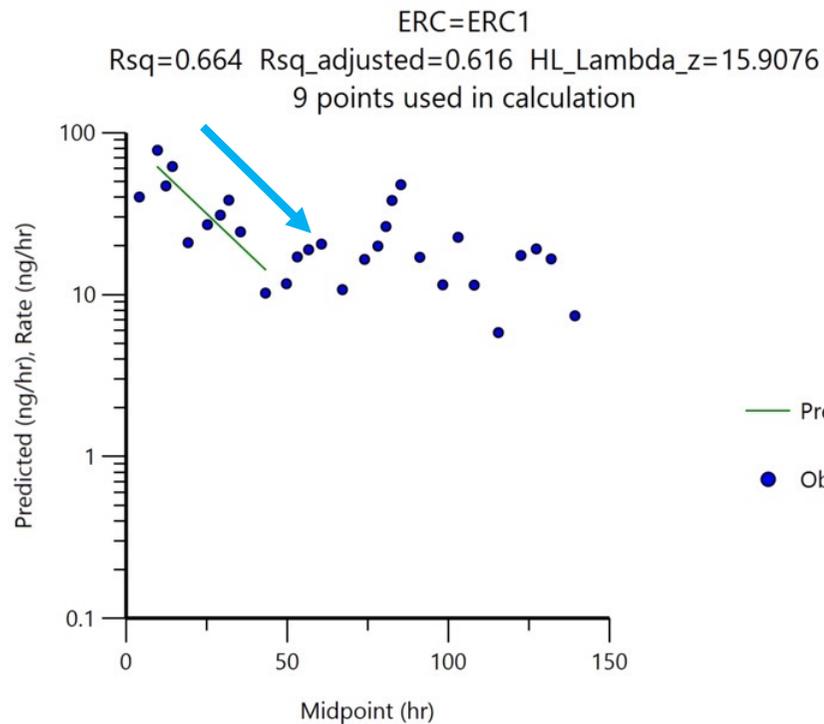
Creatinine-based concentration ( $\mu\text{g/g}$ ) of target NEOs in 5 participants

# ネオニコチノイド系農薬：クロチアニジン



半減期 Mean 17.1hr  
SD 3.3 hr

# ネオニコチノイド系農薬：チアメトキサム



- 5名分について介入期間中の随時尿を分析
- クロチアニジン・チアメトキサムの検出率100%
- 減少傾向を示した物質について半減期を算出→既存の報告と同程度
- 期間中に増減を繰り返す物質あり→提供物（食事または飲料）の一部に含まれていた可能性

半減期	Mean 15.5hr
	SD 0.6 hr

## (5) 忌避剤 (DEET・ピカリジン)

- 解析対象：4名

ID	Picaridin塗布時間	DEET塗布時間 1回目	DEET塗布時間 2回目	DEET塗布時間 3回目	DEET塗布時間 4回目
002		Day1 11:30	Day4 20:00		
003	Day1 15:45	Day4 11:15			
057		Day1 11:15			
063		Day2 19:00			
068		Day2 6:30	Day3 7:00	Day4 7:00	Day5 7:00

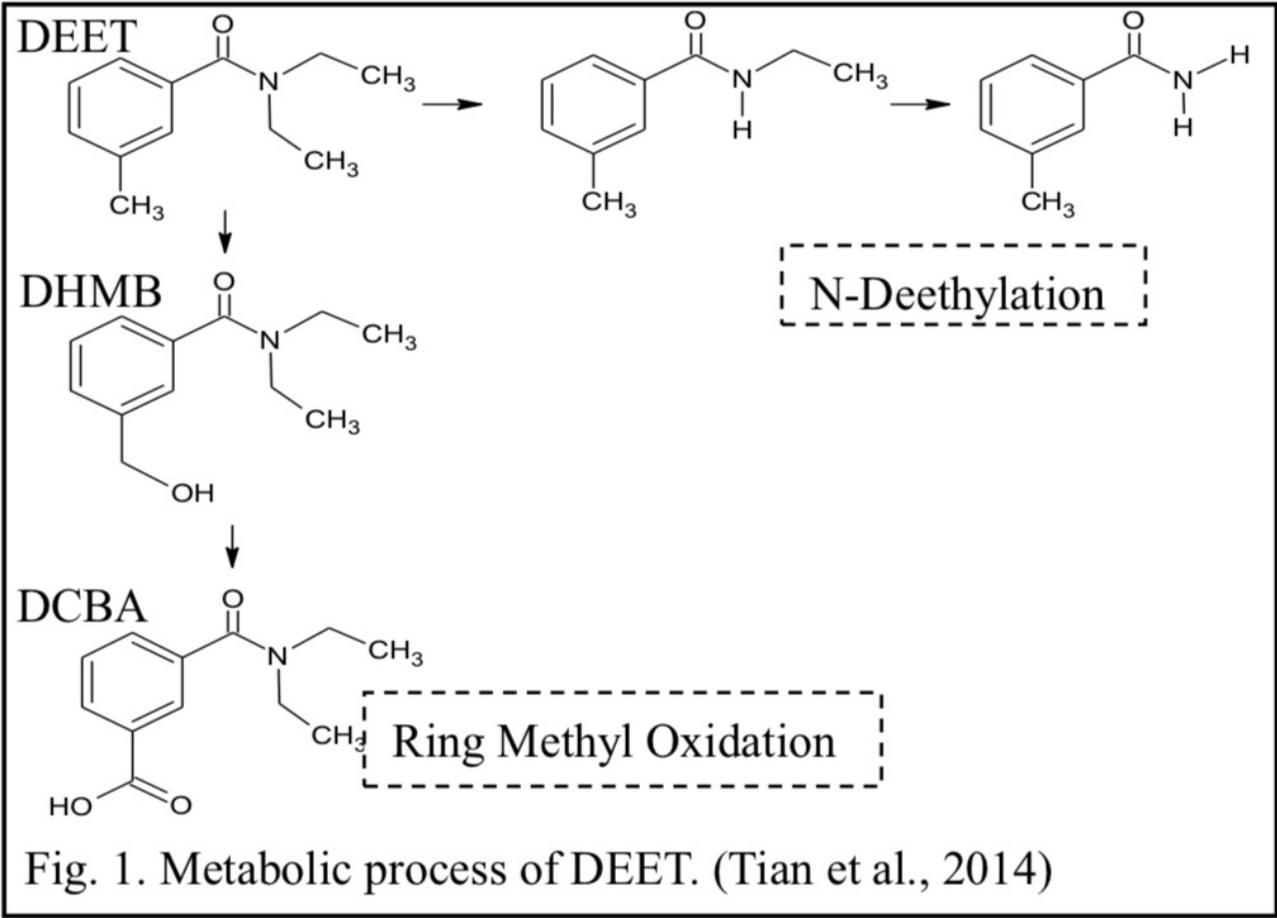
- DEET使用量 74~370mg/回
- 体内動態解析  
Phoenix (Cetara, USA) , Urine model, Linear Trapezoidal Linear Interpolation
- 解析対象条件  
MDL未満はMDL/ $\sqrt{2}$ のあてはめ、  
顕著なC<sub>max</sub>, 減衰の確認, R<sup>2</sup>>0.5, 5point以上



DEET含有製品

# DEETの代謝経路

測定対象物質 →



## (6) フタル酸エステル類及び代替物

### フタル酸エステル類 (可塑剤)

- Diethyl phthalate (DEP)
- Dipropyl Phthalate (DnPP)
- Diisobutyl phthalate (DiBP)
- Dibutyl phthalate (DnBP)
- Dipentyl phthalate (DPentylP)
- Di-n-hexyl phthalate (DnHexylP)
- Benzyl butyl phthalate (BBP)
- Dicyclohexyl phthalate (DCHP)
- Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)
- Diisononyl Phthalate (DINP)
- Diisodecyl phthalate (DIDP)
- Di-n-octyl Phthalate (DNOP)

### 代替フタル酸エステル類(可塑剤)

- 2,2,4-Trimethylpentane-1,3-diyl diisobutyrate (TXIB)\*
- Di-isononyl-cyclohexane -1,2-dicarboxylate (DINCH)
- Di(2-ethylhexyl) Adipate (DEHA)\*
- Diisononyl adipate (DINA)\*
- Di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHT)
- Acetyl tributyl citrate (ATBC)\*
- Trioctyl trimellitate (TOTM)\*

### フタル酸エステル類分解物・溶剤

- 2-Ethyl-1-hexanol\*
- 2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate (Texanol)\*

黒字は尿中検出率50%以上の物質

\*は尿・未測定

# 全体の進捗：物質ごとの状況

食品・日用品に含まれる物質を対象にPKを解析

モデル化学物質	生体試料	曝露媒体	PKモデル	逆推計
パラベン類	+++	+++	●	●
トリクロサン、トリクロカルバン	+++	+++	▲	●
ビスフェノール類	++	++	▲	▲
ベンゾフェノン類	++	-	▲	▲
アルキルフェノール類	<MDL	<MDL	×	×
フタル酸エステル	++	++	▲	▲
ネオニコチノイド農薬	+	x	▲	▲
フィプロニル	<MDL	x	×	×
忌避剤(DEET等)	++	++	●	●



成果：パラベン等一部の物質について、ある程度の精度で逆推計が可能

課題：反復曝露・曝露をコントロールできない物質について動態パラメータを得ることは困難

## まとめ

- **化学物質の体内動態研究のための新たな調査スキームの提案**  
体内動態研究を効率的・低侵襲に実施するための介入試験を実施  
曝露媒体試料(食事、パーソナルケア製品、ハウスタスト)および生体試料(尿、血液)を採取
- **試料のバンク化及び情報のデータベース化**  
曝露係数調査の結果、動態モデルパラメータ、参加者の生活習慣・食生活等に関する情報をデータベース化  
曝露媒体・生体試料を分注し、利用可能な形態で保存
- **曝露媒体・生体試料の分析法開発**  
パラベン類・トリクロサン等のフェノール系化合物、フタル酸エステル類(代替物質を含む)、農薬類(ネオニコチノイド、フィプロニル、忌避剤等)、リン系難燃剤の分析法を確立
- **動態パラメータの取得と曝露逆推計**  
曝露媒体および生体試料の濃度から動態モデルパラメータを算出  
尿中排泄率を用いて一部の対象物質について曝露を逆推計

## 5-2. 環境政策等への貢献

- 曝露係数・動態モデルパラメータデータベースの公開

化学物質リスクは曝露量(推計値)と有害性(ハザード)の積で評価され、曝露媒体濃度に基づいて管理される。曝露量を知るには曝露媒体濃度(水、土、空気、食事等)に加えてそれらにどれくらい晒されるかという情報、すなわち曝露係数が必要である。さらに、曝露量が把握できても体内動態に関する情報が整備されていないならば、体内濃度を推測することができない。そのため、本研究では曝露係数・体内動態パラメータのデータベースを構築した。これを公開することで化学物質リスク評価・管理行政の一助になると考える。

- エコチル調査の成果を化学物質規制に活用する枠組みの構築

本研究は、体内濃度から曝露量を推計するための体内動態パラメータを提供する。本研究課題で構築される曝露逆推計モデル(exposure reconstruction model)のアプローチを適用することで、曝露指標(体内濃度)から個人の曝露量を推計することが可能となり、影響評価研究の結果と直結する。すなわち、エコチル調査等で明らかになった、健康影響を引き起こす化学物質の体内濃度から、環境行政の対象となる環境中・製品中の化学物質濃度を推計することを可能とし、科学的根拠に基づいた化学物質規制に貢献する。

## 5-3. 研究目標の達成状況

- 課題全体：目標どおりの成果をあげた  
評価対象物質の動態モデルパラメータを取得  
動態モデルパラメータを用いて生体試料濃度から曝露量を逆推計
- サブテーマ1：目標どおりの成果をあげた  
曝露媒体および生体試料の濃度から体内動態モデルを構築  
動態モデルパラメータを用いた曝露逆推計モデルの構築  
試料のバンク化、曝露係数等のデータベース化
- サブテーマ2：目標を上回る成果をあげた  
コロナ禍にもかかわらず介入試験を完遂  
曝露媒体試料、生体試料の採取
- サブテーマ3：目標どおりの成果をあげた  
曝露媒体の分析と曝露量推計
- サブテーマ4：目標どおりの成果をあげた  
生体試料の分析と経時的推移など体内濃度の実測

## 6. 研究成果の発表状況

査読付き論文に準ずる成果発表	3 件
その他誌上発表(査読なし)	1 件
口頭発表(学会等)	23 件
「国民との科学・技術対話」の実施	13 件
マスコミ等への公表・報道等	0 件
本研究費の研究成果による受賞	0 件
その他の成果発表	2 件