

# 化粧品成分の安全性評価のための製品性状を考慮した経皮曝露量推算スキームの構築 —マニキュア用可塑剤の経皮曝露を考慮したリスクトレードオフ評価—

静岡県立大学

徳村 雅弘

Phosphorus-based compounds are ubiquitously found in indoor environment owing to their various applications (e.g., plasticizer and flame retardant), which are taken via various exposure routes. Conventionally, dust ingestion and inhalation are known as dominant exposure routes for these compounds. In this study, the dermal exposure to phosphorus-based compounds via using nail polish was quantitatively investigated as an alternative exposure route. The concentrations of phosphorus-based compounds in 45 nail polishes purchased from Japanese market were determined. Triphenyl phosphate (TPhP) were detected from the nail polishes made in USA, whose concentrations ranged 1.1–1.8 wt%. The potential dermal exposure rates of TPhP via using the nail polishes were estimated by using ConsExpo (Consumer Exposure Model v 5.0). The potential dermal exposure rates ranged 200 (5%ile)–1700 (50%ile)–5000 (95%ile) ng kg-bw<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>, which were more than 1400 times higher than the exposure rates via dust ingestion and inhalation previously reported. Margin of exposure (MOE) was 3.6×10<sup>5</sup> (5%ile)–4.1×10<sup>4</sup> (50%ile)–1.4×10<sup>4</sup> (95%ile). As a comparison, the potential dermal exposure rates of dibutyl phthalate (DBP) and acetyltributylcitrate (ATBC), which are conventional and alternative plasticizers, respectively, were also estimated. The potential dermal exposure rates of DBP and ATBC ranged 360–3500–14000 and 430–4100–17000 ng kg-bw<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>, respectively. MOEs of DBP and ATBC were 4.1×10<sup>3</sup>–4.2×10<sup>2</sup>–1.1×10<sup>2</sup> and 2.3×10<sup>5</sup>–2.4×10<sup>4</sup>–5.9×10<sup>3</sup>, respectively. The dermal exposure to TPhP via using nail polish could be a significant exposure route and source for phosphorus-based compounds.

## 1. 緒言

リン系化合物は、可塑剤や難燃剤として多くの室内製品で使用されている<sup>1-6)</sup>。これらリン系化合物は、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な曝露経路として考えられていた<sup>7-9)</sup>。しかし、近年、経皮曝露がリン系化合物の重要な曝露経路の一つである可能性が示唆されている<sup>10-13)</sup>。例えば、Cequier et al. (2014)<sup>14)</sup>は、皮膚に付着したハウスダストを介したリン系化合物の経皮曝露量が、経口曝露量と同等であったと報告している。また、Pelletier et al. (2017)<sup>15)</sup>によれば、空気との接触に伴う気相中リン系化合物の経皮曝露量が、呼吸に伴う経気曝露量と同等であることを報告している。以上の様に、ハウスダストや空気を介したリン系化合物の経皮曝露に関する研究は行われているものの、リン系化合物を含む製品との直接接触に伴う経皮曝露に関する研究は、ほとんど行われていない。化学物質の移動速度(拡散速度)は、媒体間の濃度差に比例することを考えると、ハウスダストおよび空気中と比べてリン系化合物濃度が非常に高い製品との直接接触に伴う経皮曝露は、リン系化合物の主要な曝露経路となりえる<sup>16)</sup>。

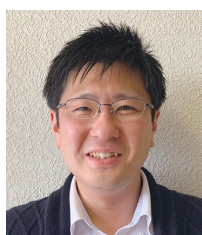
リン酸トリフェニル (TPhP) は、フタル酸ジブチル (DBP) の代替として、マニキュア用の可塑剤として使用され始めた<sup>17)</sup>。Young et al. (2018)<sup>18)</sup>によれば、米国で販売されているマニキュア中のTPhP濃度は、<0.002–7940 μg g<sup>-1</sup>であったと報告している。一方、Mendelsohn et al. (2016)<sup>17)</sup>は、マニキュアを使用した人と使用していない人の尿中のTPhP代謝物濃度を測定し、マニキュアの使用に伴うTPhPの経皮曝露量は、経気曝露量より多かったと報告している。しかし、米国製以外のマニキュアに含まれるTPhPの情報はなく、定量的な曝露量評価に関する研究は行われていない。

本研究では、日本で購入したマニキュア液45サンプル中の、TPhPを含む15種のリン系化合物を測定し、マニキュアの使用に伴うTPhPの経皮曝露量の推算を行った。経皮曝露量の推算には、オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM) が、消費者製品中に含まれる化学物質の曝露評価を行うために開発した無料ソフトウェアであるConsExpo (バージョン5.0)を使用した<sup>19)</sup>。比較のため、被代替可塑剤であるDBPと、代替可塑剤であるクエン酸アセチルトリブチル(ATBC)の経皮曝露量も推算した<sup>20)</sup>。

## 2. 方法

### 2.1. 試薬とサンプル

リン酸トリブチル (TBP) -*d*<sub>27</sub>, リン酸トリス (2-エチルヘキシル) (TEHP) -*d*<sub>51</sub>, TPhP-*d*<sub>15</sub>, リン酸トリクレジル (TCsP) -*d*<sub>21</sub>, およびリン酸トリス (2-クロロエチル) (TCEP) -*d*<sub>12</sub>を林純薬品工業株式会社から購入し、内部標準として用いた。アセトニトリル, メタノール, および



Estimation of Dermal Exposure Rates of Cosmetic Ingredients –Risk Tradeoff Assessment for Plasticizers in Nail Polish–

Masahiro Tokumura

University of Shizuoka

アセトンは、富士フィルム和光純薬株式会社から購入した。日本で販売されているマニキュアの代表的なサンプルを得るため、売上や人気に基づいて購入するマニキュアを選択した。マニキュアは、フランス製が9サンプル、日本製が17種、中国製が2種、台湾製が6種、韓国製が2種、アメリカ製が9種であった。

## 2.2. 分析方法

分析用の試料を調製するため、およそ10mgのマニキュア液を10mL試験管に入れ、5mLのアセトンに溶解し、10分間超音波処理した後、3000rpmで10分間遠心分離した。次に、上清み50 $\mu$ Lに930 $\mu$ Lのアセトニトリルおよび20 $\mu$ Lの混合内部標準溶液を加えた。液体クロマトグラフ-タンデム質量分析装置(LC-MS/MS)(Thermo Fisher Scientific Inc.)を用いて、試料中のリン系化合物の分析を行った。イオン化には、大気圧化学イオン化法(APCI)を用いた。カラムにはAccucore Vanquish C18カラム(長さ:100mm, 内径:2.1mm, 粒径:1.5 $\mu$ m; Thermo Fisher Scientific Inc.)を用いた。分析条件は我々の既往研究と同様に行った<sup>5, 21, 22</sup>)。注入量は10 $\mu$ Lとした。移動相には水(溶媒A)と20%アセトニトリル/メタノール溶液(溶媒B)を用い、流速は300 $\mu$ L min<sup>-1</sup>とした。カラム温度は50 $^{\circ}$ Cに保持した。

## 2.3. 精度管理

リン系化合物の検量線は、3-1000ng mL<sup>-1</sup>(3, 10, 30, 100, 300, 1000ng mL<sup>-1</sup>)の濃度範囲において直線性を示した( $r^2 > 0.99$ )。すべてのサンプルにおいて内標準物質の回収率は良好であった(101-109%)。リン系化合物の検出下限値は、シグナル/ノイズ比(S/N比)が3-10のブランクサンプルを5回注入したときの標準偏差の3倍とした。本研究で測定対象としたリン系化合物は、ブランク試料中からは検出されなかった。

## 2.4. 経皮曝露量およびリスクの推算方法

マニキュア中の可塑剤の経皮曝露量(ng kg-bw<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>)はConsExpoを用いて計算した。パラメータとしては、マニキュア中の可塑剤濃度(wt%)、塗布したマニキュアの量(g)、使用頻度(year<sup>-1</sup>)、塗布面積(cm<sup>2</sup>)、可塑剤の皮膚透過係数(cm h<sup>-1</sup>)および使用者の体重(kg)を用いた。ConsExpoでは、入力パラメータは個々の任意の確率密度分布を与えることができるので、各々のパラメータの確率密度分布に従って10万回のランダムサンプリングを行い、経皮曝露量分布を求めた。マニキュア液中のDBP(0.7-7.0wt%)とATBC(0.8-7.0wt%)の濃度分布は、既往研究より得た<sup>23-25</sup>)。使用者の体重として、一般的な日本の成人女性の体重を用いた<sup>26</sup>)。温度は室温とした。可塑剤は、爪は透過しないこ

とが報告されているため<sup>27</sup>)、爪の周りにはみ出たマニキュアのみを経皮曝露を考慮し、その面積は文献から得た値に基づいて決定した<sup>27</sup>)。マニキュアの塗布量や曝露時間、使用頻度の値は文献から得た<sup>27</sup>)。可塑剤の皮膚透過係数は、ConsExpoに搭載されている定量的構造活性相関(QSAR)モデルにより、分子量とオクタノール/水分配係数(Log  $K_{ow}$ )から推算した。マニキュアの使用に伴う可塑剤の経皮曝露のリスクを評価するため、曝露マージン(MOE)(-)を用いた。MOEは、参照用量(RfD)を、経皮曝露量で割ることで求めた<sup>28</sup>)。

## 3. 結果と考察

### 3.1. マニキュアに使用されている可塑剤の調査

マニキュア容器に貼られているラベルの成分表によると、主要な可塑剤としてはATBC(45本中33本)、TPhP(2本)、トリメチルペンタニルジイソブチレート(2本)、DBP(1本)、スクロースベンゾエート(1本)が使用されていた。また、2種類の可塑剤が含まれていた場合もあり、トリメチルペンタンジイルジベンゾエート(6本)、スクロースベンゾエート(6本)、カンファー(3本)、ATBC(2本)、TPhP(1本)が含まれていた。DBPが含まれていたマニキュアも存在した。

### 3.2. マニキュアに含まれるリン系化合物の調査

マニキュア中の15種類のリン系化合物濃度を測定した結果を図1に示す。米国製の3つのマニキュアからTPhPが検出された(1.1, 1.4, 1.8wt%)。低濃度ではあるが、リン酸クレジルジフェニル(CsDPhP)も検出された(0.040, 0.019wt%)。他のリン系化合物は、いずれのサンプルにおいても検出されなかった。既往研究においても、Mendelsohn et al. (2016)<sup>17</sup>)は、米国製のマニキュアからTPhPを検出している(0.49-1.7wt%)。

### 3.3. マニキュアに使用されている可塑剤の経皮曝露量の推算

TPhP, DBPおよびATBCの経皮曝露量の推算結果を図2に示す。TPhP, DBPおよびATBCの経皮曝露量はそれぞれ200(5%ile)-1700(50%ile)-5000(95%ile), 360-3500-14000および430-4100-17000 ng kg-bw<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>であった。TPhPの経皮曝露量(例えば50%ile値)が最も少なく、ATBCが最も多かった。ConsExpoに搭載されているQSARにより推算された可塑剤の皮膚透過係数は、本研究で対象としている3種類の可塑剤の分子量(TPhP: 326, DBP: 278, ATBC: 402)とLog  $K_{ow}$ (TPhP: 4.59, DBP: 4.50, ATBC: 4.29)が同等であったことから、差異は小さかった(TPhP: 0.089, DBP: 0.097, ATBC: 0.076 cm h<sup>-1</sup>)<sup>29</sup>)。一方、マニキュア中のATBC濃度の範囲(0.8-7.0

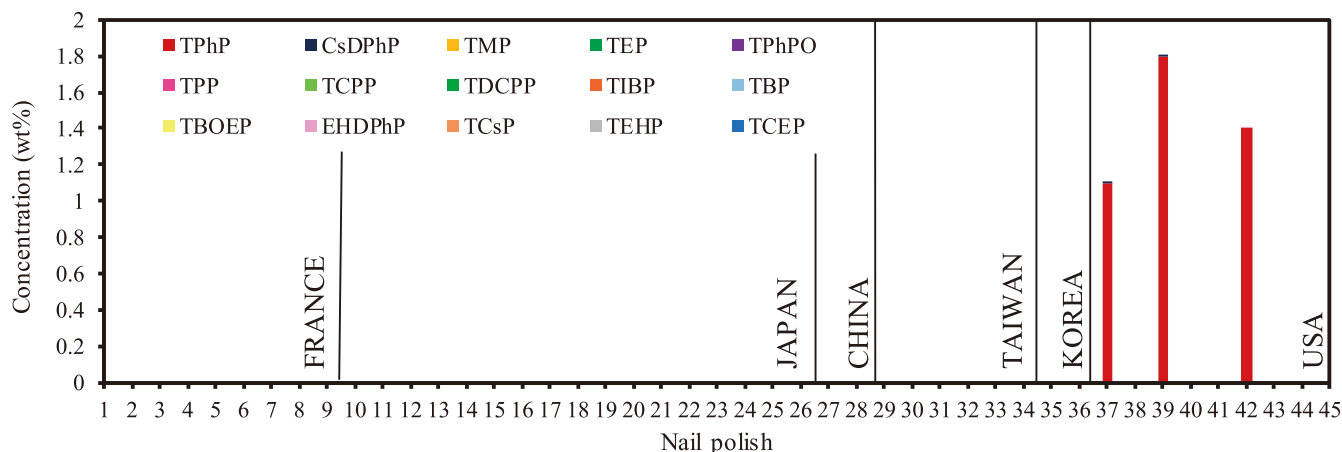
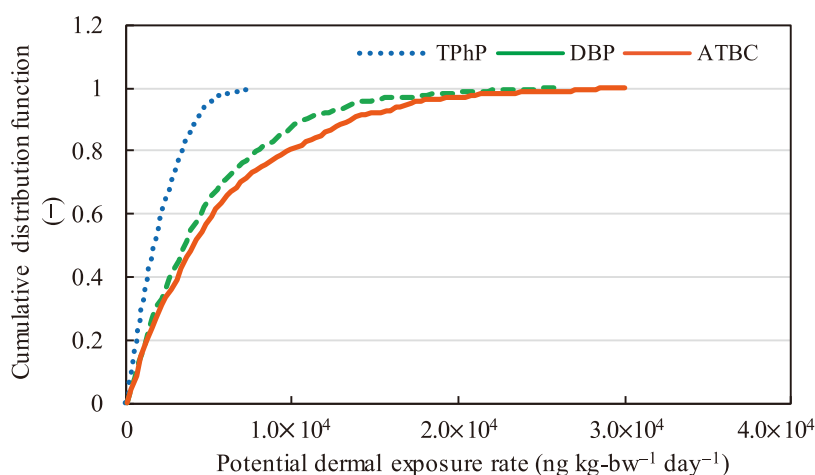


図1 日本で購入したマニキュアに含まれるリン系化合物

図2 マニキュアに含まれる可塑剤の経皮曝露量分布  
(TPhP: リン酸トリフェニル, DBP: フタル酸ジブチル, ATBC: クエン酸アセチルトリブチル)

wt%) は、TPhP濃度の範囲(1.1-1.8 wt%) よりも高かったことから、マニキュア中の可塑剤の経皮曝露量を決定するための重要なパラメータであることが示唆された。

### 3.4. マニキュアに使用されている可塑剤のリスク評価

マニキュア中に含まれる可塑剤の経皮曝露に対するMOEの推算結果を図3に示す。TPhP, DBPおよびATBCのMOEの範囲は、それぞれ、 $3.6 \times 10^5$  (5%ile) —  $4.1 \times 10^4$  (50%ile) —  $1.4 \times 10^4$  (95%ile),  $4.1 \times 10^3$  —  $4.2 \times 10^2$  —  $1.1 \times 10^2$  および  $2.3 \times 10^5$  —  $2.4 \times 10^4$  —  $5.9 \times 10^3$  であった。ATBCの経皮曝露量が最も多かったが、リスクに関してはDBPがもっと高かった。これは、DBPのRfD値が最も低かったためだと考えられる (TPhP:  $70,000,000 \text{ ng kg-bw}^{-1} \text{ day}^{-1}$ <sup>30)</sup>, DBP:  $1,500,000$ <sup>31)</sup>, ATBC:  $100,000,000$ <sup>32)</sup>)。2つの代替可塑剤(TPhPおよびATBC)は、被代替可塑剤(DBP)よりも低いMOEであった。

### 3.5. 他の曝露経路との比較

本研究で推算したTPhPの経皮曝露量を、既往研究で報告されている他の曝露経路からの曝露量と比較した<sup>6, 14, 33-38)</sup>。その結果を図4に示す。本研究で推算したマニキュアを介したTPhPの経皮曝露量は  $1700 \text{ ng kg-bw}^{-1} \text{ day}^{-1}$  (50%ile) であり、空気を介した経気曝露や、ハウスダストや食品を介した経口曝露、皮膚に付着したハウスダストを介した経皮曝露と比較し、およそ1400倍以上も多いことが示唆された。一般的なハウスダスト中のTPhP濃度と比べ(数百  $\text{ng g}^{-1}$ )、マニキュア液中のTPhP濃度は1.1-1.8wt%と非常に高い。Fickの法則によると、媒体間の濃度差に比例してTPhPの移行速度が上昇することから、ハウスダストと比べてより高濃度のTPhPを含むマニキュア液と直接接触することで経皮曝露量が多くなったと考えられる。

## 4. 総括

本研究では、化粧品の例としてマニキュア、化粧品成分の例として可塑剤をとりあげ、皮膚との直接接触に伴う経

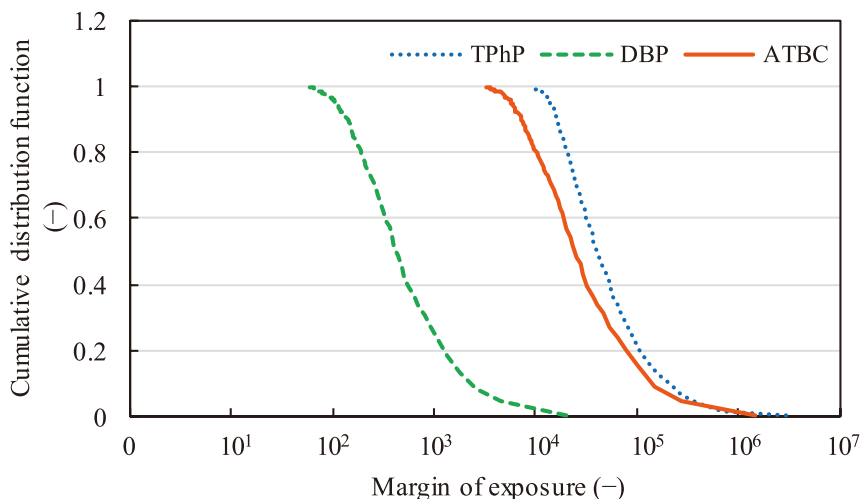


図3 マニキュアに含まれる可塑剤の曝露マージン(MOE)分布(TPhP：リン酸トリフェニル，DBP：フタル酸ジブチル，ATBC：クエン酸アセチルトリブチル)

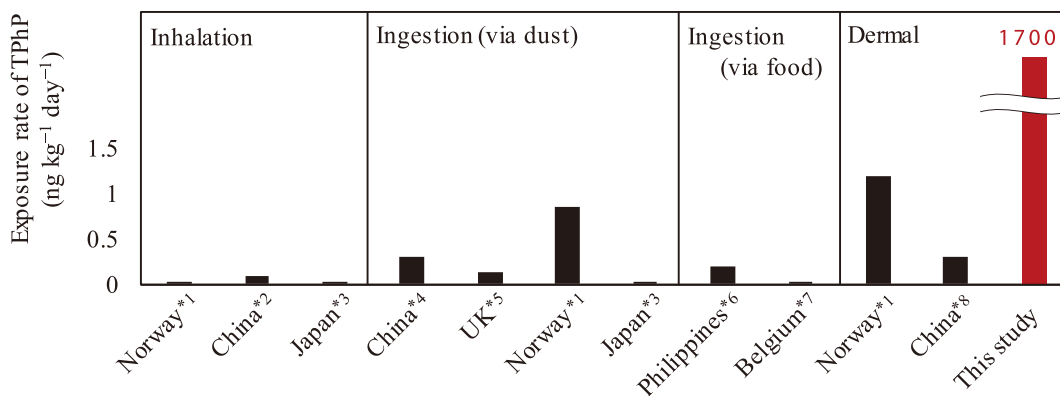


図4 TPhPの曝露経路ごとの曝露量の比較

\*<sup>1</sup>Cequier et al. (2014)<sup>14)</sup>, \*<sup>2</sup>Yang et al. (2014)<sup>38)</sup>, \*<sup>3</sup>Tokumura et al. (2017)<sup>6)</sup>, \*<sup>4</sup>Wu et al. (2016a)<sup>13)</sup>, \*<sup>5</sup>Brommer and Harrad (2015)<sup>33)</sup>, \*<sup>6</sup>Kim et al. (2011)<sup>34)</sup>, \*<sup>7</sup>Malarvannan et al. (2015)<sup>36)</sup>, \*<sup>8</sup>Liu et al. (2017a)<sup>35)</sup>

皮曝露量の推定方法のスキームを開発した。本研究結果より、TPhPを高濃度で含むマニキュアとの直接接触により、他の曝露経路と比較して、多量のTPhPを曝露する可能性が示唆された。

現在、本研究で構築した経皮曝露量推算スキームで求めた経皮曝露量の正確さを調べるため、人工皮膚などを用いた皮膚透過試験を実施している。これにより、より正確な経皮曝露量の推算が行えるようになるだろう。

化粧品は主に皮膚に直接塗布して使用するものが多いため、本研究の成果の活用範囲は広範囲にわたると考えられる。例えば、経皮曝露量を正確に見積もることは、化粧品の安全性の向上だけでなく、機能性の向上にも重要であると考えられる。経皮曝露量を正しく推算することで、化学物質の薬用をより詳細に考察でき、より効果的な化粧品の開発にも貢献できると考えられる。

最後に、本研究で得られた研究成果の一覧を下記に示す。

原著論文

- 1) Masahiro Tokumura, Makiko Seo, Qi Wang, Yuichi Miyake, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Dermal Exposure to Plasticizers in Nail Polishes: An Alternative Major Exposure Pathway of Phosphorus-Based Compounds, Chemosphere, 226, 316-320, 2019. (IF=5.108)
- 2) Masahiro Tokumura, Sayaka Ogo, Kazunari Kume, Kosuke Muramatsu, Qi Wang, Yuichi Miyake, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Comparison of Rates of Direct and Indirect Migration of Phosphorus Flame Retardants from Flame-Retardant-Treated Polyester Curtains to Indoor Dust, Ecotoxicology and Environmental Safety, 169, 464-469, 2019. (IF=4.527)

## 国際会議

- 1) Kosuke Muramatsu, Masahiro Tokumura, Sayaka Ogo, Kazunari Kume, Qi Wang, Yuichi Miyake, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Novel effective method to evaluate risks of phosphorus flame retardant, The 4th International Conference on Pharma and Food (ICPF2018), Shizuoka, Japan. (November, 2018)
- 2) Kosuke Muramatsu, Masahiro Tokumura, Sayaka Ogo, Kazunari Kume, Qi Wang, Yuichi Miyake, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Development of screening method to evaluate risks of flame retardants in indoor environments, THE 23rd Shizuoka Forum on Health and Longevity, Shizuoka, Japan. (November, 2018)
- 3) Masahiro Tokumura, Kosuke Muramatsu, Qi Wang, Yuichi Miyake, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Comparison of Rates of Direct and Indirect Migration of Phosphorus Flame Retardants from Flame-Retardant-Treated Polyester Curtains to Indoor Dust, the 38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (POPs) & 10th International PCB Workshop (Dioxin 2018), Kraków, Poland. (August 2018)
- 4) Mai Shindo, Kotone Terao, Kosuke Muramatsu, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Yuichi Miyake, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Estimating Potential Dermal Exposure to Organophosphorus Flame Retardants via Direct Contact with Products, the 38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (POPs) & 10th International PCB Workshop (Dioxin 2018), Kraków, Poland. (August 2018)
- 5) Mai Shindo, Kotone Terao, Kosuke Muramatsu, Masahiro Tokumura, Qi Wang, Yuichi Miyake, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Device for Measuring Dermal Exposure Rate of Flame Retardants via Direct Contact with Products, The 12th Asia Impact Assessment Conference (AIC 2018), Shizuoka, Japan. (August 2018)
- 6) Masahiro Tokumura, Sayaka Ogo, Kazunari Kume, Kosuke Muramatsu, Qi Wang, Yuichi Miyake, Takashi Amagai, Masakazu Makino, Migration Mechanism of Phosphorus Flame Retardants from Flame-Retardant-Treated Polyester Curtains to Indoor Dust, the 15th Conference of the International Society of Indoor Air Quality & Climate (ISIAQ) (Indoor Air 2018), Philadelphia, PA, USA. (July 2018)

## 国内会議

- 1) 村松 孝亮, 徳村 雅弘, 小郷 沙矢香, 久米 一成, 王 齊, 三宅 祐一, 雨谷 敬史, 牧野 正和, カーテン中に含まれるリン系難燃剤の反応速度論的解析, 平成 30 年室内環境学会学術大会, 東京. (2018 年 12 月)
- 2) 新堂 真生, 村松 孝亮, 徳村 雅弘, 王 齊, 三宅 祐一, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 室内製品との直接接触に伴うリン系難燃剤の経皮曝露量スクリーニング法の開発, 平成 30 年室内環境学会学術大会, 東京. (2018 年 12 月)
- 3) 新堂 真生, 徳村 雅弘, 王 齊, 三宅 祐一, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 身の回りの製品に含まれる化学物質の経皮曝露量測定法の開発, 富士山麓 A&S フェア 2018, 富士. (2018 年 11 月)
- 4) 新堂 真生, 寺尾 琴音, 村松 孝亮, 徳村 雅弘, 王 齊, 三宅 祐一, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 製品中難燃剤の直接接触に伴う経皮曝露量推算のための測定デバイスの開発, 環境科学会 2017 年会, 東京. (2018 年 9 月)
- 5) 徳村 雅弘, 瀬尾 真紀子, 王 齊, 甲斐 葉子, 三宅 祐一, 雨谷 敬史, 牧野 正和, マニキュア液中に含まれる可塑剤の経皮曝露を考慮した確立論的リスク評価, 第 27 回日本臨床環境医学会学術集会, 三重. (2018 年 7 月)
- 6) 新堂 真生, 寺尾 琴音, 村松 孝亮, 徳村 雅弘, 王 齊, 三宅 祐一, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 製品中難燃剤の直接接触に伴う経皮曝露量測定デバイスの基礎的検討, 第 27 回環境化学討論会, 那覇. (2018 年 5 月)

## 受賞

- 1) 富士山麓 A&S フェア 2018 最優秀ポスター発表賞, 新堂 真生, 徳村 雅弘, 王 齊, 三宅 祐一, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 身の回りの製品に含まれる化学物質の経皮曝露量測定法の開発(2018 年 11 月)
- 2) 平成 30 年室内環境学会学術大会 優秀ポスター賞, 村松 孝亮, 徳村 雅弘, 小郷 沙矢香, 久米 一成, 王 齊, 三宅 祐一, 雨谷 敬史, 牧野 正和, カーテン中に含まれるリン系難燃剤の反応速度論的解析(2018 年 12 月)
- 3) 平成 30 年室内環境学会学術大会 優秀ポスター賞, 新堂 真生, 村松 孝亮, 徳村 雅弘, 王 齊, 三宅 祐一, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 室内製品との直接接触に伴うリン系難燃剤の経皮曝露量スクリーニング法の開発(2018 年 12 月)
- 4) 第 27 回環境化学討論会 RSC (英国王立化学会) 賞, 新堂 真生, 寺尾 琴音, 村松 孝亮, 徳村 雅弘, 王 齊, 三宅 祐一, 雨谷 敬史, 牧野 正和, 製品中難燃剤の直接接触に伴う経皮曝露量測定デバイスの基礎的検討(2018 年 5 月)

## 謝辞

本研究は公益財団法人コスメトロジー研究振興財団よりご援助をいただき、実施されました。

(引用文献)

- 1) Arnold, K., Teixeira, J.P., Mendes, A., et al., 2018. A pilot study on semivolatile organic compounds in senior care facilities: Implications for older adult exposures. *Environmental Pollution*. 240, 908-915.
- 2) Kuang, J., Abdallah, M.A.-E., Harrad, S., 2018. Brominated flame retardants in black plastic kitchen utensils: Concentrations and human exposure implications. *Science of The Total Environment*. 610-611, 1138-1146.
- 3) Langer, S., Fredricsson, M., Weschler, C.J., et al., 2016. Organophosphate esters in dust samples collected from Danish homes and daycare centers. *Chemosphere*. 154, 559-566.
- 4) Miyake, Y., Tokumura, M., Nakayama, H., et al., 2017. Simultaneous determination of brominated and phosphate flame retardants in flame-retarded polyester curtains by a novel extraction method. *Sci Total Environ*. 601-602, 1333-1339.
- 5) Miyake, Y., Tokumura, M., Wang, Q., et al., 2018. Identification of Novel Phosphorus-Based Flame Retardants in Curtains Purchased in Japan Using Orbitrap Mass Spectrometry. *Environmental Science & Technology Letters*. 5, 448-455.
- 6) Tokumura, M., Hatayama, R., Tatsu, K., et al., 2017. Organophosphate flame retardants in the indoor air and dust in cars in Japan. *Environ Monit Assess*. 189, 48.
- 7) de Boer, J., Ballesteros-Gómez, A., Leslie, H.A., et al., 2016. Flame retardants: Dust - And not food - Might be the risk. *Chemosphere*. 150, 461-464.
- 8) Kademoglou, K., Giovanoulis, G., Palm-Cousins, A., et al., 2018. In Vitro Inhalation Bioaccessibility of Phthalate Esters and Alternative Plasticizers Present in Indoor Dust Using Artificial Lung Fluids. *Environmental Science & Technology Letters*.
- 9) Schreder, E.D., Uding, N., La Guardia, M.J., 2016. Inhalation a significant exposure route for chlorinated organophosphate flame retardants. *Chemosphere*. 150, 499-504.
- 10) Abdallah, M.A.-E., Pawar, G., Harrad, S., 2015. Effect of Bromine Substitution on Human Dermal Absorption of Polybrominated Diphenyl Ethers. *Environmental Science & Technology*. 49, 10976-10983.
- 11) Abou-Elwafa Abdallah, M., Pawar, G., Harrad, S., 2016. Human dermal absorption of chlorinated organophosphate flame retardants; implications for human exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 291, 28-37.
- 12) Liu, X., Yu, G., Cao, Z., et al., 2017b. Estimation of human exposure to halogenated flame retardants through dermal adsorption by skin wipe. *Chemosphere*. 168, 272-278.
- 13) Wu, C.-C., Bao, L.-J., Tao, S., et al., 2016a. Dermal Uptake from Airborne Organics as an Important Route of Human Exposure to E-Waste Combustion Fumes. *Environmental Science & Technology*. 50, 6599-6605.
- 14) Cequier, E., Ionas, A.C., Covaci, A., et al., 2014. Occurrence of a Broad Range of Legacy and Emerging Flame Retardants in Indoor Environments in Norway. *Environmental Science & Technology*. 48, 6827-6835.
- 15) Pelletier, M., Bonvallot, N., Ramalho, O., et al., 2017. Dermal absorption of semivolatile organic compounds from the gas phase: Sensitivity of exposure assessment by steady state modeling to key parameters. *Environment International*. 102, 106-113.
- 16) Abdallah, M.A.-E., Harrad, S., 2018. Dermal contact with furniture fabrics is a significant pathway of human exposure to brominated flame retardants. *Environment International*. 118, 26-33.
- 17) Mendelsohn, E., Hagopian, A., Hoffman, K., et al., 2016. Nail polish as a source of exposure to triphenyl phosphate. *Environment International*. 86, 45-51.
- 18) Young, A.S., Allen, J.G., Kim, U.-J., et al., 2018. Phthalate and Organophosphate Plasticizers in Nail Polish: Evaluation of Labels and Ingredients. *Environmental Science & Technology*. artificial human skin. *Proc. 1st Pacific Rim Thermal Eng. Conf., Hawaii's Big Island*, 15111-1-5, 2016.
- 19) Delmaar, J.E., Park, M.V.D.Z., van Engelen, J.G.M., *ConsExpo 4.0 consumer exposure and uptake models. program manual. RIVM, 2005.*
- 20) Bui, T.T., Giovanoulis, G., Cousins, A.P., et al., 2016. Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. *Science of The Total Environment*. 541, 451-467.
- 21) Tokumura, M., Miyake, Y., Wang, Q., et al., 2018. Methods for the analysis of organophosphorus flame retardants-Comparison of GC-EI-MS, GC-NCI-MS, LC-ESI-MS/MS, and LC-APCI-MS/MS. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 53, 475-481.
- 22) Tokumura, M., Ogo, S., Kume, K., et al., 2019a. Comparison of rates of direct and indirect migration of phosphorus flame retardants from flame-retardant-

- treated polyester curtains to indoor dust. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 169, 464–469.
- 23) Environmental Working Group, Beauty Secrets Does A Common Chemical In Nail Polish Pose Risks To Human Health?
- 24) Johnson, J., 2002. Final Report on the Safety Assessment of Acetyl Triethyl Citrate, Acetyl Tributyl Citrate, Acetyl Trihexyl Citrate, and Acetyl Trioctyl Citrate. *International Journal of Toxicology*. 21, 1–17.
- 25) Orsi, D.D., Gagliardi, L., Porrà, R., et al., 2006. A environmentally friendly reversed-phase liquid chromatography method for phthalates determination in nail cosmetics. *Analytica Chimica Acta*. 555, 238–241.
- 26) Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The national health and nutrition survey in Japan, 2016. 2016.
- 27) Bremmer, H.J., *Cosmetics Fact Sheet*. 2006.
- 28) Tokumura, M., Seo, M., Wang, Q., et al., 2019b. Dermal exposure to plasticizers in nail polishes: An alternative major exposure pathway of phosphorus-based compounds. *Chemosphere*.
- 29) USEPA, the Estimation Program Interface (EPI) Suite Version 4.11 (November, 2012). 2012.
- 30) Sutton, W.L., Terhaar, C.J., Miller, F.A., et al., 1960. Studies on the Industrial Hygiene and Toxicology of Triphenyl Phosphate. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 1, 33–46.
- 31) Lee, K.-Y., Shibutani, M., Takagi, H., et al., 2004. 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, 221–238.
- 32) CSTEE, Opinion on the toxicological characteristics and risks of certain citrates and adipates used as a substitute for phthalates as plasticisers in certain soft PVC products. 1999.
- 33) Brommer, S., Harrad, S., 2015. Sources and human exposure implications of concentrations of organophosphate flame retardants in dust from UK cars, classrooms, living rooms, and offices. *Environ. Int.* 83, 202–207.
- 34) Kim, J.-W., Isobe, T., Chang, K.-H., et al., 2011. Levels and distribution of organophosphorus flame retardants and plasticizers in fishes from Manila Bay, the Philippines. *Environmental Pollution*. 159, 3653–3659.
- 35) Liu, X., Yu, G., Cao, Z., et al., 2017a. Occurrence of organophosphorus flame retardants on skin wipes: Insight into human exposure from dermal absorption. *Environment International*. 98, 113–119.
- 36) Malarvannan, G., Belpaire, C., Geeraerts, C., et al., 2015. Organophosphorus flame retardants in the European eel in Flanders, Belgium: Occurrence, fate and human health risk. *Environmental Research*. 140, 604–610.
- 37) Wu, M., Yu, G., Cao, Z., et al., 2016b. Characterization and human exposure assessment of organophosphate flame retardants in indoor dust from several microenvironments of Beijing, China. *Chemosphere*. 150, 465–471.
- 38) Yang, F., Ding, J., Huang, W., et al., 2014. Particle Size-Specific Distributions and Preliminary Exposure Assessments of Organophosphate Flame Retardants in Office Air Particulate Matter. *Environmental Science & Technology*. 48, 63–70.