

## フラン及びアルキルフラン類

ファクトシート  
《作成日：平成 22 年 11 月 18 日》  
《最終更新日：令和 4 年 3 月 31 日》

### 1. 概要

フラン及びアルキルフラン類は、五員環の構造を有する芳香族化合物です。食品に含まれるのは、フランに加えてフランに炭化水素の側鎖が付加した 2-メチルフラン、3-メチルフラン、2,5-ジメチルフラン等のアルキルフラン類があります。これらは、食品を加熱したときに食品中のアスコルビン酸、アミノ酸、糖類、不飽和脂肪酸、カロテノイド等が前駆体となり、複数の経路により生成され、様々な加熱済み食品中に微量存在しています。

食品中のフラン及びアルキルフラン類は、米国食品医薬品庁 (FDA) が 2004 年、焙煎コーヒー、ベビーフードを含む缶詰・瓶詰食品や、肉や野菜等を加熱加工した食品中にフランが広範囲に含まれていると発表したことから注目されるようになりました<sup>1,2</sup>。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) は 2011 年<sup>3</sup>、フランの代謝物が遺伝毒性を有して発がん性があることから、耐容一日摂取量 (TDI) は設定せずに、雌マウスの肝細胞腺腫・肝細胞がんについて、ベンチマークドーズ法<sup>注1</sup>の用量反応モデルからの BMDL<sub>10</sub> を算出しました。これを食事由来のフランの推定摂取量で割って MOE<sup>注2</sup> が算出され、MOE が 10,000 未満であったことから、ヒトの健康への懸念を示唆するものと見なしました。

欧州食品安全機関 (EFSA) は 2017 年<sup>4</sup>、複数のシナリオでの MOE を算出しました。非腫瘍性影響について、雄ラットでの 2 年後に胆管線維症を誘導する BMDL<sub>10</sub> とフランの推定摂取量からの MOE は、いくつかの年齢層で 100 未満であり、健康への懸念を示すと結論付けました。また、腫瘍性影響について、雌マウスでの 2 年後に肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生を誘導する BMDL<sub>10</sub> とフランの推定摂取量からの MOE は、多くの年齢層で 10,000 未満であり、健康への懸念を示すと結論付けました。

カナダ保健省は 2018 年<sup>5</sup>、雄ラットの胆管線維症が増加する BMDL<sub>10</sub> と総フラン (フラン、2-メチルフラン及び 3-メチルフラン) の推定摂取量からの MOE は、成人で 100 未満であることを示しました。総フランの推定摂取量にはコーヒーからの摂取が大きく寄与していました。しかし、フランは実験動物で肝胆道系の腫瘍を発生させるものの、ヒトでのコーヒーの摂取はそのような腫瘍の発症とは関連しないとの報告もあるとしています。

注<sup>1</sup> ベンチマークドーズ法 (BMD 法) Benchmark Dose approach: 化学物質や要因のばく露量と当該物質等によりもたらされる有害影響の発生の頻度又は量との関係 (用量反応関係) に、数理モデルを当てはめて得られた用量反応曲線から、有害影響の発現率等の反応量に関してバックグラウンドに比して一定の変化 (BMR) をもたらす用量 (BMD) 及びその信頼区間の下限值である BMDL を算出し、それをリスク評価における POD (Point of Departure) やリファレンスポイントとして役立てる方法。通常、BMD の 90% 信頼区間の下限値を BMDL<sub>10</sub> とする。

注<sup>2</sup> MOE (ばく露マージン) Margin of Exposure: 毒性試験等で得られた無毒性量 (NOAEL)、最小毒性量 (LOAEL)、BMDL 等のハザードの毒性に関する評価値 (リファレンスポイント<sup>注4</sup>) を、実際のヒトのばく露量 (摂取量) あるいは推定摂取量で割った値。リスク管理の優先付けを行う手段として用いられることがある。一般に、遺伝毒性発がん物質の場合は概ね 10,000 未満、それ以外の場合 (例: 神経毒性物質) は概ね 100 未満であると、低減対策を実施する必要性が高いと解釈される。


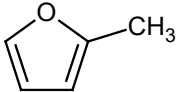
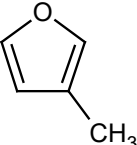
食品安全委員会は2008年、日本人の食事由来のフランの推定摂取量を算出しました。この数値はJECFAが2011年に算出した平均推定摂取量の1/3程度でした。

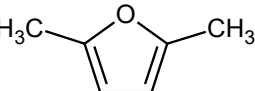
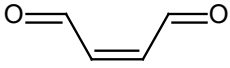
## 2. フラン及びアルキルフラン類とは

### 2.1. 構造

フラン及びアルキルフラン類は五員環の構造を有する芳香族炭化水素です。フランは、メイラード反応の生成物として、加熱した食品中に微量に存在することが1979年に報告されました<sup>4,6</sup>。また、食品に含まれるアルキルフラン類には、炭化水素の側鎖を有する2-メチルフラン、3-メチルフラン、2,5-ジメチルフラン等があります(表1)。これらのフラン類は、その後の研究により、食品中のアスコルビン酸、アミノ酸、炭水化物、不飽和脂肪酸、カロテノイドなどが加熱され、複数の経路により生成されることが分かりました。

表1 フラン及びアルキルフラン類とフラン代謝物の構造、性質<sup>4</sup>

物質名	フラン (furan)	2-メチルフラン (2-methylfuran)	3-メチルフラン (3-methylfuran)
CAS番号	110-00-9	534-22-5	930-27-8
分子式	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O
構造式			
分子量	68.07	82.1	82.1
融点	-85°C	-88.7°C	
沸点	31.4°C (101 kPa)	63-64°C (101 kPa)	65.5°C (101 kPa)
蒸気圧	66 kPa (20°C) 80 kPa (25°C)	16 kPa (20°C)	21 kPa (25°C)

物質名	2,5-ジメチルフラン (2,5-dimethylfuran)	cis-2-ブテン-1,4-ジアル (cis-2-butene-1,4-dial) (BDA)※
CAS番号	625-86-5	3675-13-6
分子式	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
構造式		
分子量	96.1	84.1
融点		
沸点	94-96°C	54-61°C (1kPa)
蒸気圧	8 kPa (25°C)	0.5 kPa (25°C)、0.08 kPa (25°C)

※BDAは、フランの代謝物。

## 2. 2. 注目されるようになった経緯

米国食品医薬品庁(FDA)が2004年に、缶詰、瓶詰のような熱処理した食品中に、これまで考えられていたよりも高濃度にフランが含まれていることを発表したことから注目されるようになりました<sup>1)</sup>。

## 3. 毒性等に関する知見

### 1) 体内動態

雄F344ラットに8 mg/kg体重の<sup>14</sup>C標識フランを単回経口投与した場合、24時間以内に放射性同位体の80%以上が体外へ排出されました。投与したフランの14%がそのままフランとして、26%がCO<sub>2</sub>として、呼気中に排出されました。20%は尿中に10種以上の化合物として排出され、糞便中に22%が排出されました(Burka 1991)<sup>24)</sup>。また、2分画-生理学的薬物速度論(Physiologically based pharmacokinetic: PBPK)モデルで、ラットに8 mg/kg体重のフランを単回経口投与した場合、24時間以内に84%が代謝され、16%が呼気から排出されると推測されました(Kedderis 1993)。ラットに13.5 μmol(0.92 mg)のフランを単回経口投与した場合、血中では15分後に最高濃度63 pmol/mLが観察され、肝臓中では30分後に547 pmol/gが観察されました(Churchwell 2015)<sup>4)</sup>。

アルキルフラン類については、ラットに50~200 mg/kg体重の<sup>14</sup>C標識2-メチルフランを腹腔内投与した場合、12時間後の放射性同位体は、肝臓に多く分布しており、腎臓ではその1/4倍、血液ではその1/7倍、肺ではその1/10倍でした。<sup>14</sup>C標識2-メチルフランを100 mg/kg体重/日投与した場合、放射エネルギーが最高値に達したのは、腎臓、血液及び肺では2時間後でしたが、肝臓では8時間後でした。タンパク質に結合した放射性同位体は全ての組織で8時間後に最大となり、また、DNAに結合した放射性同位体は肝臓では1時間後に、腎臓では4時間後に最大となりました(Ravindranath 1986)。

フランは、肝臓のCYP2E1によって大部分がCO<sub>2</sub>に代謝されますが、毒性のある主要な代謝物として、αβ-不飽和アルデヒドである*cis*-2-ブテン-1,4-ジアル(BDA)が生成されます<sup>24)</sup>。BDAは、グルタチオン、アミノ酸(システイン、リジンなど)、及び生体アミンなどのアミノ基又はチオール基と容易に反応し、その反応生成物は尿又は胆汁を介して体外に排出されます。また、BDAは、遊離ヌクレオシド(特にデオキシリボース-グアノシン、シトシン、アデニン)と付加体を形成します(Byrns 2002, 2004, 2006)。

アルキルフラン類については、生体内での代謝にCYP2E1が関与しているという直接的な証拠はありませんが、フラン環の酸化的開環により各種代謝物が生成されます<sup>4)</sup>。2-及び3-メチルフランからは、それぞれ3-アセチルアクロレイン(3-acetylacrolein)(別名4-オキソペンチ-2-エンアル(4-oxopent-2-enal)、2-メチルブタ-2-エンジアル(2-methylbut-2-enedial)が生成され、2,5-ジメチルフランからは3(Z)-ヘキサ-3-エン-2,5-ジオン((3Z)-hex-3-ene-2,5-dione)(Wang 2014)が生成されると報告されています<sup>24)</sup>。2-及び3-メチルフラン、2,5-ジメチルフランの3種のアルキルフラン類は、BDAと同様に、アミノ酸及びグルタチオンと容易に反応し、形成された付加体の構造が報告されています(2-及び3-メチルフラン: Ravindranath and Boyd, 1991、2,5-ジメチルフラン: Li 2015)。

### 2) 急性毒性

フランの腹腔内投与によるLD<sub>50</sub>は、雄 Sprague-Dawley ラットでは 5.2 mg/kg 体重、雄 Swiss マウスでは 7.0 mg/kg 体重でした。経気道投与によるLC<sub>50</sub>はマウスで 0.12 mg/L でした(Egle and Gochberg, 1979)<sup>4)</sup>。

### 3) 短期毒性

フランは、ラット及びマウスに90日間までの経口投与を行った複数の研究により、強い肝毒性及び中程度の腎毒性を示し、この毒性に対してラットはマウスよりも敏感でした。フランは、肝臓に重度の病理組織学的損傷を起こし、肝毒性に関する血清マーカーにも特徴的な変化がみられました<sup>4</sup>。Gillら(2010)の報告では、雌雄のFischerラットに0.03～8.0 mg/kg体重/日のフランを90日間(週5日)経口投与した場合、0.12 mg/kg体重/日以上用量では、90日後に肝臓に明らかな病理組織学的変化が観察され、また、雄ラットでは甲状腺ホルモンである血清T4が有意に増加しました。この研究から得られたフランの無毒性用量(NOEL)<sup>注3</sup>0.03 mg/kg体重/日は、2017年EFSAにより最小のNOELと選択されました。

2-及び3-メチルフランも、げっ歯類に28日又は90日間の経口投与を行った複数の研究で、肝臓、腎臓及び肺への毒性が示されました(Gill 2014, 2015, 2017)<sup>4</sup>。EFSAは2017年、これらの研究は個々の化合物のリファレンスポイント<sup>注4</sup>を特定するのに十分ではないものの、2-及び3-メチルフランの毒性は、フランの毒性と同等であるとしてしました。カナダ保健省は2018年、2-及び3-メチルフランの毒性について、EFSA(2017)と同様の考えであるとしてしました<sup>5</sup>。

### 4) 長期毒性

フランの長期毒性は、複数の研究結果から肝臓への毒性とされました<sup>4</sup>。米国国家毒性プログラム(NTP)による1993年の長期毒性試験では、雌雄のFischer 344/Nラットにコーン油中に溶解させたフランを0、2、4、8 mg/kg体重/日、週5日、104週間経口投与した場合、雌雄とも2 mg/kg体重/日以上で胆管がんが誘発されたと報告されました。しかし、当時のラットの標本を精査した結果、胆管がんは8 mg/kg体重/日のみで観察され、低用量で観察されたのは胆管線維症でした(NCTR 2015、Von Tungeln 2017)。また、雌雄のB6C3F1マウスにコーン油中に溶解させたフランを0、8、15 mg/kg体重/日で週5日、104週間経口投与した場合、肝細胞腺腫は雌雄とも8、15 mg/kg体重/日で観察され、肝細胞がんは雄では8、15 mg/kg体重/日、雌では15 mg/kg体重/日で観察されました(NTP 1993)。

Moser(2009)の研究では、雌マウスにコーン油中に溶解させたフランを0、0.5、1.0、2.0、4.0および8.0 mg/kg体重/日で週5日、104週間経口投与した場合、肝細胞腺腫は4.0、8.0 mg/kg体重/日、肝細胞がんは8.0 mg/kg体重/日で観察されました。

米国食品医薬品庁(FDA)国立毒性研究センター(NCTR)は2015年、低用量範囲での再試験として、雄のFischer 344/Nラットに、0、0.02、0.044、0.092、0.2、0.44、0.92、2.0 mg/kg体重/日のフランを週5日、104週間経口投与しました。非腫瘍性影響のうちで最も鋭敏なエンドポイントは胆管線維症であり、0.2 mg/kg体重/日以上で増加し、36週と60週に認められ時間の経過とともに増加しました。その他に、胆道過形成、卵形細胞の細胞質の空胞化、再生肥大が観察されました。

注<sup>3</sup> 無毒性量(NOEL) Non-Observed-Adverse-Effect Level: ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて行われた反復毒性試験、生殖発生毒性試験等の毒性試験において、生物学的な影響を示さなかった最大投与量のこと。

注<sup>4</sup> リファレンスポイント: 各種の動物試験や疫学研究から得られた用量反応評価の結果から得られる値で、通常、無毒性量(NOEL)やベンチマークドーズの信頼下限値(BMDL)を指す。健康影響に基づく指標値を設定する際や、ばく露マージンを算出する際等に用いられる。

#### 5) 発がん性

フランは、発がんのメカニズムに間接的には関与するも、直接DNAに作用することの証拠は限られています<sup>4</sup>。発がんの原因となるかどうかは、用量、ばく露期間、肝細胞障害、炎症、代償性増殖の程度等の要因によって異なる可能性があります。

#### 6) 生殖発生毒性

離乳期及び思春期以降に2 mg/kg体重/日(最低用量)以上を投与されたWistarラットにおいて、フランによる精巣、前立腺、ライディッヒ細胞及び精嚢の組織学的変化が観察されました(Karacaoglu and Selmanoglu, 2010)<sup>4</sup>。一方、成体ラットおよびマウスにおいて、フランは、最大8 mg/kg体重/日までの用量では生殖器に組織学的変化などの影響を及ぼしませんでした(Gill 2010, 2011)。

#### 7) 遺伝毒性

フランの遺伝毒性の有無について、in vitroでは遺伝毒性試験は多数あるものの、矛盾した結果が示されています<sup>4</sup>。細菌を用いた試験では遺伝子突然変異を誘発せず(Mortelmans 1986; NTP 1993)、また、ほ乳類細胞の遺伝毒性については陰性と陽性の両方の報告がありました。

しかし、フランの代謝物であるBDAは、in vitroの遺伝毒性試験では、DNA付加体を形成し、DNAとクロスリンクを形成する可能性があります<sup>4</sup>。さらにBDAは、微生物及びほ乳動物細胞において、DNA鎖の切断と突然変異を直接誘導することも報告されています<sup>4</sup>。

一方、in vivoの遺伝毒性試験では、フランは肝臓と腎臓に共有結合性のDNA付加体の形成を誘導したものの、その付加体の性質は明らかになっていません<sup>4</sup>。肝臓でDNAの切断が誘導されるかについては相反するデータが報告されています。

### 4. 食品の汚染実態・ばく露情報

食品中にフランが含有されていることは1990年代から報告され、2000年代にng/kgオーダーの定量分析法、2010年代にはメチルフランを含む定量分析法が開発され、食品中のフラン及びアルキルフラン類の含有実態調査が進められてきました。各国で推定一日摂取量が算出され、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)(2010, 2011年)、欧州食品安全機関(EFSA)(2004年, 2017年)、カナダ保健省(2018年)、米国食品医薬品庁(FDA)(2007年)、当食品安全委員会(2010年)などが報告しています。

#### 1) JECFA

JECFAは2011年、欧州14か国、デンマーク、米国、及びブラジルが提出した食事摂取量から食事由来のフランの推定摂取量を算出しました(表 2)<sup>3</sup>。このうちの米国とデンマークの推定摂取量については、算出に用いた含有実態データが特定の食品に限られていたため、過小評価であると考察し、また、欧州14か国の成人の推定摂取量については、フラン濃度の高い特定の食品における含有実態データを用い、同じ食品グループ内の食品が同レベルにフランを含むと仮定して算出されたため、過大評価であると考察しました。JECFAは、これらの各国が提出したデータをもとに、推定摂取量は平均値で1 µg/kg体重/日、高パーセンタイル値で2 µg/kg体重/日とし、乳幼児のばく露量もこの値に包括されると考察しました。

フランのばく露源は、複数の文献を引用して、成人ではコーヒーが主要因(寄与度40~80%)を占める可能性が高いとしました。また、その他の要因の寄与度として、EFSA(2009年)の推定に基づき、穀

類及びシリアル製品から3～16%、野菜、ナッツ、豆類及びその他から2～14%、肉及び肉製品から4～13%、牛乳及び牛乳を主体とした飲料から2～9%としました。

**表 2 各国における食事由来のフランの推定摂取量(2011)**

地域	集団	推定摂取量 (µg/kg体重/日)	
		平均値	高パーセンタイル値 <sup>a)</sup>
欧州 <sup>b)</sup>	乳幼児	0.27～1.01(3～12か月)	1.14～1.34(6～9か月)(P95)
	成人	0.29～1.17	0.60～2.22(P95)
デンマーク <sup>c)</sup>	子供	0.08(4～6歳)	—
	成人	0.95～1.02	2.10～2.19(P95)
米国 <sup>d)</sup>	乳幼児	0.41(0～12か月)	0.99(0～12か月)(P90)
	子供	0.23(2～5歳)	—
	成人	0.25～0.26	0.61(P90)
ブラジル <sup>e)</sup>	乳幼児	0.46(6～11か月)	1.34(6～11か月)(P99)

a) P90: 90パーセンタイル値、P95: 95パーセンタイル値、P99: 99パーセンタイル値。

b) 欧州14か国の食事記録、2004～2009年に調査されたフラン含有実態データより算出。

c) デンマーク国民栄養調査の食事記録、一部の加熱加工食品についての新規のフラン含有実態データ、及びその他の食品についてのEFSAのフラン含有実態データより算出。

d) 1994～1996、1998年の米国CSFIIの食事記録、2003及び2007年に調査されたフラン含有実態データより算出。

e) 乳幼児の食事記録、ベビーフードのフラン含有実態データより算出。

## 2) EFSA

EFSAは2017年、欧州域内における食事由来のフラン、及び、2-メチルフラン及び3-メチルフランを含む総フランの推定摂取量を算出しました<sup>4</sup>。食事摂取量のデータは、EFSAの包括的な欧州食事摂取データベースから、対象者につき3～7日間の食事摂取量記録のある調査が採用されました。食品中のフラン及びアルキルフラン類の含有実態データは、2004～2016年の間に21か国から収集されました。

フラン(メチルフランを含まない)の推定摂取量は、成人から超高齢者では、平均値で0.11～0.75 µg/kg体重/日、95パーセンタイル値で0.20～1.27 µg/kg体重/日、乳児では、平均値で0.14～0.99 µg/kg体重/日、95パーセンタイル値で0.27～1.82 µg/kg体重/日でした(表 3)。成人から超高齢者におけるフランへの主なばく露源は、コーヒー等のノンアルコール飲料であり、これらの年齢層では、寄与度が50%を超えました。また、穀物及び穀物を主原料とする食品は、全ての年齢層において主要なばく露源であり、寄与度は、14%(乳児)から49%(青年)でした。その他の主要なばく露源は、直ぐに喫食できるスープやシリアルなどの複合的な食品群でした。乳児については、乳幼児向けの調理済み食品が主なばく露源で、寄与度は53%でした。

**表 3 欧州域内の食事由来のフランの推定摂取量(2017)**

集団	推定摂取量 (µg/kg体重/日)					
	平均値			95パーセンタイル値		
	調査数	最小 <sup>a)</sup> (LB) <sup>b)</sup>	最大 <sup>a)</sup> (UB) <sup>b)</sup>	調査数	最小 <sup>a)</sup> (LB) <sup>b)</sup>	最大 <sup>a)</sup> (UB) <sup>b)</sup>
乳児(1歳未満)	6	0.14	0.99	5	0.27	1.82
幼児(1歳以上3歳未満)	10	0.22	0.65	7	0.34	1.08
子供(3歳以上10歳未満)	18	0.19	0.52	18	0.29	0.86
青年(10歳以上18歳未満)	17	0.11	0.31	17	0.19	0.58
成人(18歳以上65歳未満)	17	0.11	0.54	17	0.20	1.22
高齢者(65歳以上75歳未満)	14	0.12	0.61	14	0.24	1.27
超高齢者(75歳以上)	12	0.13	0.75	9	0.27	0.96

a) 推定摂取量が最小の国の値、最大の国の値。なお最小と最大を除く全ての国の値による中央値は省略。

b) LB(lower bound)は、含有量が検出下限未満又は定量下限未満の場合に含有濃度を0とする推定摂取量。UB(Upper bound)は、含有量が検出下限未満又は定量下限未満の場合に含有濃度を検出下限又は定量下限の値とする推定摂取量。

2-メチルフラン、3-メチルフランについては含有実態データが不足していたため、利用可能なコーヒー、朝食用シリアル、乳幼児用のシリアル主体の食品、及び乳幼児用調理済み食品についてのみフランに対する濃度比を用いて、フラン、2-メチルフラン、及び3-メチルフランの総フラン量についての推定摂取量を算出しました(表4)。この総フランの推定摂取量は、成人から高齢者では、フランのみの摂取量(表3)の約3~4倍でした。これは、主にコーヒー中の2-メチルフラン濃度がフラン濃度の4倍であることに起因しました。一方、青年以下の年齢層の主なばく露源であるシリアル等は2-メチルフラン及び3-メチルフランの濃度がフランと比べて低いため、推定摂取量の増加は小さいものでした。

**表 4 欧州における食事由来の総フラン(フラン、2-メチルフラン及び3-メチルフラン)の推定摂取量(2017)**

集団	推定摂取量 (µg/kg体重/日)					
	平均値			95パーセンタイル値		
	調査数	最小 <sup>a)</sup> (LB) <sup>b)</sup>	最大 <sup>a)</sup> (UB) <sup>b)</sup>	調査数	最小 <sup>a)</sup> (LB) <sup>b)</sup>	最大 <sup>a)</sup> (UB) <sup>b)</sup>
乳児(1歳未満)	6	0.17	1.35	5	0.34	2.36
幼児(1歳以上3歳未満)	10	0.28	0.77	7	0.51	1.40
子供(3歳以上10歳未満)	18	0.23	0.60	18	0.37	1.40
青年(10歳以上18歳未満)	17	0.15	0.50	17	0.29	1.36
成人(18歳以上65歳未満)	17	0.21	2.29	17	0.46	5.78

高齢者(65歳以上 75歳未満)	14	0.27	2.68	14	0.96	6.14
超高齢者(75歳以上)	12	0.26	3.31	9	0.78	4.02

a)、b)表 3に同じ。

### 3)カナダ

カナダ保健省は 2018 年、食事由来のフラン、2-メチルフラン及び 3-メチルフランを含む総フランの推定摂取量を算出しました<sup>5</sup>。食品中のフラン及びアルキルフラン類の含有実態データは、2006 及び 2012 年のカナダ保健省、2013～2016 年のカナダ食品検査庁(CFIA)、乳児用調製粉乳のみは 2008 年の米国 FDA のデータを用い、また、食事摂取量は 2004 年のカナダ地域健康調査(CCHS)のデータを用いました。そして、各食品中のフラン又は総フランの含有濃度に、食品の摂取率を無作為に適用する確率論的アプローチにより、フラン又は総フランの推定摂取量を算出しました(表 5)。

フランの推定摂取量は、平均値で 0.08～0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、90 パーセンタイル値で 0.14～0.52  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、総フランの推定摂取量は、平均値で 0.13～0.87  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、90 パーセンタイル値で 0.22～2.13  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日でした。コーヒーは、成人のフラン及び総フランの主なばく露源でした。子供の場合は、瓶詰食品、缶詰食品、缶詰果汁ジュース及びソースが、フラン及び総フランのばく露源でした。成人では、コーヒーの摂取量が多く、かつ、コーヒー中の 2-メチルフラン濃度が高いために、総フランの推定摂取量は、フランの推定摂取量に比べて約 2～4 倍高くなりました。

**表 5 カナダにおける食事由来のフラン及び総フラン(フラン、2-メチルフラン及び 3-メチルフラン)の推定摂取量(2018)**

集団	推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)			
	フラン		総フラン <sup>a)</sup>	
	平均値	90 パーセンタイル値	平均値	90 パーセンタイル値
1～3 歳 <sup>b)</sup>	0.22	0.34	0.35	0.58
4～8 歳 <sup>b)</sup>	0.14	0.24	0.21	0.37
9～13 歳 男, 女	0.09, 0.09	0.15, 0.16	0.13, 0.13	0.22, 0.24
14～18 歳 男, 女	0.08, 0.08	0.14, 0.16	0.13, 0.14	0.26, 0.30
19～30 歳 男, 女	0.17, 0.15	0.37, 0.33	0.47, 0.41	1.26, 1.07
31～50 歳 男, 女	0.24, 0.24	0.48, 0.52	0.82, 0.87	1.89, 2.13
51～70 歳 男, 女	0.25, 0.23	0.50, 0.46	0.84, 0.79	1.91, 1.77
71 歳以上 男, 女	0.22, 0.21	0.44, 0.43	0.65, 0.60	1.51, 1.45

a) 総フランは、フラン、2-メチルフラン及び3-メチルフランの合計。

b) 男女の合計。



#### 4) 米国 FDA

米国 FDA は 2007 年、米国におけるフランの推定摂取量を算出しました<sup>7</sup>。食事摂取量は米国の 1994～1996、1998 年の食事摂取量調査 (CSFII) のデータを用い、フラン含有実態データは 2007 年春までの FDA の食品安全・応用栄養センター (CFSAN) の web サイトで公表されたデータを用いました。

米国におけるフランの推定摂取量は、0～1 歳の乳幼児が乳幼児食品を摂取した場合、平均値で 0.41  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、90 パーセンタイル値で 0.99  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、2 歳以上の成人が一般食品を摂取した場合、平均値で 0.26  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、90 パーセンタイル値で 0.61  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日でした。

表 6 米国における食事由来のフランの推定摂取量(2007 年)<sup>7</sup>

集団	推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	
	平均値	90パーセンタイル値
0～1 歳 <sup>a)</sup>	0.41	0.99
2 歳以上 <sup>b)</sup>	0.26	0.61

a) 乳幼児用食品。

b) 一般食品。

#### 5) 食品安全委員会

食品安全委員会は 2007 年度に、国内に流通する食品中のフランの含有実態と日本人のフランの推定摂取量の調査を実施しました<sup>8</sup>。摂取量の推定にあたっては、フラン含有実態データは、同調査結果、2005～2007 年度の農林水産研究高度化事業の調査結果<sup>9,10</sup>、及び 2005 年度の厚生労働科学研究の調査結果<sup>11</sup>を用いました。食事の摂取量は 2005 年度の「国民健康・栄養調査」を用いました。

日本人のフランの推定摂取量は、一般人では平均で 0.29  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、高摂取で 0.57  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日でした。乳幼児では、食事全量を調製粉乳及びベビーフードから摂取するとした場合は 0.87～1.50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、食事の 30% をこれらから摂取し、70% を一般人と同じ食事を摂取するとした場合は 0.46～0.65  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日でした。

表 7 日本人における食事由来のフランの推定摂取量(2007 年度)<sup>8</sup>

集団		推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	
		平均値	95パーセンタイル値
乳幼児 <sup>a)</sup>	乳幼児食 100% 摂取 <sup>b)</sup>	0.87	1.50
	乳幼児食 30% 摂取 <sup>c)</sup>	0.46	0.65
一般 <sup>d)</sup>		0.29	0.57

a) 1～2 歳の乳幼児食を摂取する者。

b) 乳幼児が食事を全て調製粉乳及びベビーフードから摂取する場合。

c) 乳幼児が食事の 30% を調製粉乳及びベビーフードから摂取し、70% を一般人と同じ食事から摂取する場合。

d) 乳幼児以外の者。

## 5. リスク評価

### 1) JECFA

JECFAは2011年、フランをその代謝物にDNA反応性があり遺伝毒性を持つ発がん作用物質であるとして耐容一日摂取量(TDI)を設定せずに、BMDL<sub>10</sub>とばく露マージン(MOE)を算出しました<sup>3</sup>。Moser(2009)及びNTP(1993)が実施した研究から、マウス及びラットの肝細胞腺腫・肝細胞がん及び白血病のリスクが10%増加するベンチマーク用量(BMD<sub>10</sub>)及びベンチマーク用量信頼下限値(BMDL<sub>10</sub>)を米国EPAのBMDソフトを用いて算出しました。異なるデータから得られたBMD<sub>10</sub>及びBMDL<sub>10</sub>は類似したものの、低用量でのデータが多かったMoserの研究における、雌マウスの肝細胞腺腫及び肝細胞がんのBMDL<sub>10</sub> 0.96 mg/kg体重/日(週5日投与1.34 mg/kg体重/日)を採用しました。MOEは、推定一日摂取量の平均値1 µg/kg体重/日及び高パーセンタイル値2 µg/kg体重/日から、それぞれ960及び480と算出しました。JECFAは、これらのMOEはヒトの健康への懸念を示唆するレベルであると見なしました。

### 2) EFSA

EFSAは2017年、フランの発がん性の作用機序(mode of action)には、間接的なメカニズムとともに、直接的なメカニズム(DNAへの直接的な相互作用)も示唆されることから、TDIを設定せずにBMDL<sub>10</sub>とMOEを算出しました<sup>4</sup>。

非腫瘍性影響のリファレンスポイントとして、雄ラットの2年後の胆管線維症を誘導するBMDL<sub>10</sub> 0.064 mg/kg体重/日を選択しました(週5日投与0.09 mg/kg体重/日)(NCTR 2015、Von Tungeln 2017)。この場合のMOEは、平均値では584~65、95パーセンタイル値では338~35でした(表 8)。EFSAは、非腫瘍性影響のMOEが100以上であれば健康上の影響の懸念は低いとしています。表 8のようにいくつかの年齢層ではMOEが100を下回っており、健康上の懸念を示していると結論しました。

表 8 欧州におけるフランの非腫瘍性影響の MOE(EFSA 2017 年)

集団	MOE			
	平均値		95パーセンタイル値	
	最小 <sup>a)</sup> (LB) <sup>b)</sup>	最大 <sup>a)</sup> (UB) <sup>b)</sup>	最小 <sup>a)</sup> (LB) <sup>b)</sup>	最大 <sup>a)</sup> (UB) <sup>b)</sup>
乳児(1歳未満)	459	65	238	35
幼児(1歳以上3歳未満)	292	99	189	60
子供(3歳以上10歳未満)	338	124	222	75
青年(10歳以上18歳未満)	584	207	338	111
成人(18歳以上65歳未満)	584	119	321	53
高齢者(65歳以上75歳未満)	536	105	268	51
超高齢者(75歳以上)	495	86	238	67

注) MOEは、食事由来のフラン摂取量と胆管線維症を誘導するBMDL<sub>10</sub> 0.064 mg/kg体重/日から算出。

a)、b) 表 3に同じ。

腫瘍性影響のリファレンスポイントは、雌マウスの2年後の肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生に関する2つの研究を合わせたデータセット(NTP 1993、Moser 2009)からのBMDL<sub>10</sub> 1.31 mg/kg/日を選択しました(週5日投与1.84 mg/kg体重/日)。この場合のMOEは、ばく露量の平均値からの算出では11,948~1,328、95パーセンタイル値では6,917~722でした(表 9)。EFSAは、遺伝毒性と発がん性を併せ持つ物質についてはMOEが10,000以上であれば健康上の影響の懸念は低いとしています。表 9のように多くの年齢層ではMOEが10,000を下回っており、健康上の懸念を示していると結論しました。

EFSAは、フランが直接的な遺伝毒性による発がん作用をもっているかは不確実ではあるが、フランが肝毒性を有することや算出された肝細胞腺腫および発がんのMOEに基づき、現在のフランのばく露が健康上の懸念を示すという結論は支持されるとしています。

**表 9 欧州におけるフランの腫瘍性影響の MOE(EFSA 2017 年)**

集団	MOE			
	平均値		95パーセンタイル値	
	最小 <sup>a)</sup> (LB) <sup>b)</sup>	最大 <sup>a)</sup> (UB) <sup>b)</sup>	最小 <sup>a)</sup> (LB) <sup>b)</sup>	最大 <sup>a)</sup> (UB) <sup>b)</sup>
乳児(1歳未満)	9,388	1,328	4,868	722
幼児(1歳以上3歳未満)	5,974	2,022	3,866	1,217
子供(3歳以上10歳未満)	6,917	2,527	4,532	1,528
青年(10歳以上18歳未満)	11,948	4,240	6,917	2,266
成人(18歳以上65歳未満)	11,948	2,434	6,571	1,077
高齢者(65歳以上75歳未満)	10,952	2,155	5,476	1,035
超高齢者(75歳以上)	10,110	1,752	4,868	1,369

注) MOEは、食事由来のフラン摂取量と肝細胞腺腫及び肝細胞がんを誘導するBMDL<sub>10</sub> 1.31 mg/kg 体重/日から算出。

a)、b) 表 3に同じ。

メチルフランについては、リファレンスポイントを特定するための情報が不足しているものの、肝毒性は総フラン(フラン、2-メチルフラン及び3-メチルフラン)として用量依存性を想定することが妥当と考えました。総フラン(フラン、2-メチルフラン及び3-メチルフラン)のばく露量(表 4)とフランにおいて胆管線維症を誘導するBMDL<sub>10</sub>からMOEが算出されました(表 10)。この場合のMOEは、ばく露量の平均値からの算出では429~18、95パーセンタイル値では222~10でした。メチルフランは総フランのばく露量に大きく寄与し、フランのみのばく露を考慮した場合と比べ、肝毒性の懸念を高める可能性が考えられるとしています。

表 10 欧州における総フラン(フラン、2-メチルフラン及び 3-メチルフラン)の非腫瘍性影響の MOE (EFSA 2017 年)

集団	MOE			
	平均値		95パーセンタイル値	
	最小 <sup>a)</sup> (LB) <sup>b)</sup>	最大 <sup>a)</sup> (UB) <sup>b)</sup>	最小 <sup>a)</sup> (LB) <sup>b)</sup>	最大 <sup>a)</sup> (UB) <sup>b)</sup>
乳児(1歳未満)	378	48	189	27
幼児(1歳以上3歳未満)	230	83	126	46
子供(3歳以上10歳未満)	280	107	174	46
青年(10歳以上18歳未満)	429	129	222	47
成人(18歳以上65歳未満)	306	28	140	11
高齢者(65歳以上75歳未満)	238	24	67	10
超高齢者(75歳以上)	247	19	82	16

注) MOEは、食事由来の総フラン摂取量と胆管線維症を誘導するBMDL<sub>10</sub> 0.064 mg/kg体重/日から算出。

a)、b) 表 3に同じ。

EFSAは、今後の推奨事項として、食品中のメチルフランの含有実態データや多種のコーヒーの調製段階におけるフラン及びメチルフランの濃度変化に関する追加データの必要性をあげています。また、アルキルフラン類の毒性については、フランの発がん性に関するin vivo研究、及びメチルフランの遺伝毒性の研究等が必要であるとしています。

### 3)カナダ

カナダ保健省は 2018 年、フランのヒトの健康へのリスクとなるエンドポイントは肝毒性であるとしました<sup>5)</sup>。米国 NCTR(2016)が実施した雄 F344 ラットの胆管線維症が増加する BMDL<sub>10</sub> について、EFSA 及び米国 EPA のそれぞれの BMD モデルで計算し、その平均の BMDL<sub>10</sub> 0.080 mg/kg 体重/日を算出しました。この BMDL<sub>10</sub> と食事由来のフラン及び総フランの摂取量(表 5)から MOE を算出しました(表 11)。フランの影響の発現には閾値がある可能性が高いことから、MOE は種間(×10)と種内(×10)の不確実性を考慮した 100 として評価することが適切であると考えました。31~70 歳の平均値からの算出及び 19 歳以上の全ての成人の 90 パーセンタイル値で算出した総フランの MOE が 100 未満であったのは、コーヒーの摂取量が多いことによると推定しました。2015 年の調査では、90 パーセンタイル値の成人のコーヒー摂取量は 1 日当たり 4 杯(約 900 ml)でしたが、カフェインの摂取量を抑える目的から、コーヒー摂取量を成人では 1 日に 3 杯、妊娠中等の女性は 2 杯にすることを推奨しています(カナダ保健省 2012, 2017)。コーヒーは成人のフラン及び総フランへのばく露の主な原因となると考えられ、また、フランは実験動物では肝胆道系の腫瘍を発生させるが、ヒトではコーヒーの摂取とそのような腫瘍の発症は関連しないとの報告もあるとしています。

**表 11 カナダにおけるフラン及び総フランの非腫瘍性影響の MOE (2018 年)<sup>5</sup>**

集団	MOE			
	フラン		総フラン <sup>a)</sup>	
	平均値	90 パーセント イル値	平均値	90 パーセント イル値
1～3 歳	370	234	230	139
4～8 歳	569	332	383	217
9～13 歳	907	521	627	352
14～18 歳	983	532	592	289
19～30 歳	504	230	182	69
31～50 歳	330	159	95	40
51～70 歳	335	167	98	44
71 歳以上	380	184	130	54

注) MOEは、食事由来のフラン及び総フラン摂取量と胆管線維症を誘導するBMDL<sub>10</sub> 0.080 mg/kg 体重/日から算出。

a) 総フランは、フラン、2-メチルフラン及び 3-メチルフランの合計。

#### 4) 食品安全委員会

食品安全委員会は 2010 年のファクトシート(初版)にて、2007 年の日本人の食事由来のフランの推定摂取量(表 7)と 2011 年の JECFA による推定摂取量(表 2)を比較しました。日本人の一般集団の推定摂取量の平均値 0.29  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日は JECFA の同推定摂取量 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の 1/3 であり、高パーセントイル値の推定摂取量との比較においても、日本人の一般集団での 0.57  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日は JECFA の 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日のおよそ 1/3 以下であることがわかりました。ただし、当時の調査では全ての食品群が網羅されておらず、さらに調査が必要であり、今後の情報収集によっては推定摂取量の変動があると考えられました。

## 6. リスク管理及び低減対策

### 1) 諸外国

フラン及びメチルフランについて、基準値等を設定している国は確認できていません。

コーデックス委員会汚染物質部会(CCCF)は 2011 年、食品中のフラン及びフラン類縁体(メチルフラン等)の低減に関する情報が不十分であるため、実施規範を作成せず、今後十分な情報が得られた時点で再度作業を行うとしています<sup>12,13</sup>。

### 2) 日本

フラン及びメチルフランの食品中の含有濃度に関する基準値は、食品衛生法でも設定されていません。

国内に流通する食品中のフランの含有実態は、食品安全委員会の食品安全確保総合調査事業(2007 年度)<sup>8</sup>、厚生労働省の厚生労働科学研究(2005～2007 年度)<sup>11</sup>、及び農林水産省の有害化学

物質リスク管理基礎調査事業(2007、2008、2011年度)<sup>14,15,16</sup>にて報告されています。

農林水産省は、食品事業者と連携し、醤油や味噌の製造工程がフランの生成に及ぼす影響を調査しました(2011、2013年)。また、ベビーフード等について、加熱や攪拌、放置等によりフラン濃度が減少することを確認しました(2011、2012年)。加工食品中のメチルフランの分析法の開発についての研究事業を実施しており(2018~2020年)、令和3年3月に公表した「食品の安全性に関する有害化学物質のサーベイランス・モニタリング中期計画(令和3年から令和7年度)」において、国内で流通する加工食品を対象にフラン及びフラン化合物(アルキルフラン類)の含有実態調査を実施することとしています。

### 3)食品中のフランの低減

食品中のフランの低減については、次のような報告があります。

- ・ フランは揮発性のため、調理済み食品の場合は、摂取する際に開封したり攪拌しながら再加熱したりすることで、フラン濃度が減少した<sup>12,14</sup>。
- ・ 乳幼児用の調理済み食品の場合は、蓋をせずに再加熱することで、乳幼児のばく露量が約15~30%減少した<sup>4</sup>。
- ・ コーヒー豆の焙煎の程度や、コーヒー豆の挽き方によりフラン濃度が変化した<sup>3</sup>。

## 参考文献

- <sup>1</sup> 米国食品医薬品庁(FDA 2004): Furan in Food, Thermal Treatment; Request for Data and Information  
<http://www.gpo.gov/fdsys/search/pagedetails.action?st=04-10588&granuleId=04-10588&packageId=FR-2004-05-10>
- <sup>2</sup> 欧州食品安全機関(EFSA 2004): Initial report of the scientific panel on Contaminants in the food chain on provisional findings on furan in food  
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2004.137>
- <sup>3</sup> FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA 2011)(第72回会議): Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additive Series No.63  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44520/9789241660631\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44520/9789241660631_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- <sup>4</sup> 欧州食品安全機関(EFSA 2017): Risks for public health related to the presence of furan and methylfurans in food  
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.5005>
- <sup>5</sup> カナダ保健省(2018): Health Risk Assessment for Furan and Methylfurans  
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-safety/chemical-contaminants/food-processing-induced-chemicals/furan.html#info>
- <sup>6</sup> Mega J. A., "Furans in foods", CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition, pp.355-400 (1979)
- <sup>7</sup> 米国FDA(2007): An Updated Exposure Assessment for Furan from the Consumption of Adult and Baby Foods  
<https://wayback.archive-it.org/7993/20170112012203/http://www.fda.gov/downloads/Food/FoodborneIllnessContaminants/ChemicalContaminants/UCM110783.ppt>
- <sup>8</sup> 食品安全委員会(2008): 食品に含まれるフランに係る安全性評価情報に関する調査報告書  
<https://www.fsc.go.jp/fsciis/survey/show/cho20080060001>
- <sup>9</sup> 農業・食品産業技術総合研究機構(2007): 平成17-19年度先端技術を活用した農林水産研究高度化事業-日本人が通常の食生活から摂取するフラントータルダイエツスタディの結果から-

- 
- <sup>10</sup> 箭田浩士, トータルダイエットスタディによるフラン摂取量推定, 食品と技術, 441, pp.1-9 (2008)
- <sup>11</sup> 厚生労働省(2007): 厚生労働科学研究補助金、食品の安全・安心確保推進事業、乳幼児食品中の有害物質及び病原微生物の暴露調査に関する基礎的研究  
<https://mhlw-grants.niph.go.jp/>
- <sup>12</sup> コーデックス委員会(2011): Discussion paper on furan (CX/CF 11/5/13)
- <sup>13</sup> 厚生労働省(2011): 第46回コーデックス連絡協議会資料  
<https://www.mhlw.go.jp/topics/idsnshi/codex/07-07/dl/110628b.pdf>
- <sup>14</sup> 農林水産省(2017): 食品安全に関するリスクプロファイルシート(化学物質)(フラン及びフラン類縁体)  
[https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk\\_analysis/priority/attach/pdf/hazard\\_chem-50.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/attach/pdf/hazard_chem-50.pdf)
- <sup>15</sup> 農林水産省: 有害化学物質含有実態調査結果データ集(平成15~22年度)  
[https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk\\_analysis/survei/pdf/chem\\_15-22.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/survei/pdf/chem_15-22.pdf)
- <sup>16</sup> 農林水産省: 有害化学物質含有実態調査結果データ集(平成23~24年度)  
[https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk\\_analysis/survei/pdf/chem\\_23-24.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/survei/pdf/chem_23-24.pdf)