

内閣府食品安全委員会
平成 19 年度食品安全確保総合調査

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

平成 20 年 3 月

財団法人 日本食品分析センター

目 次

1	調査目的	1
2	調査結果の概要	1
3	検討会	2
4	調査結果	2
	(1) 文献調査	2
	(2) フランの定量分析	3
	1) 対象食品の選定	3
	2) 分析結果	3
	3) 分析方法	6
	4) 分析法の妥当性確認	8
	(3) 製造方法等の調査	12
	(4) 科学的知見の整理・分析	18
	1) 科学的知見の整理	18
	2) 諸外国の状況	25
	3) 本調査におけるフラン摂取量の推定	27

別表-1 フランの文献検索結果

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

1. 調査目的

食品中に含有されるフランの生成メカニズム、フランを含有する食品の製造方法及び製造実態、食品中のフラン含有量、毒性等について、情報収集・整理及び分析を行い、フランに関するファクトシート作成に必要な諸情報を収集する。

2. 調査結果の概要

(1) 文献の調査

フランに関する、毒性、生成、代謝、実態調査、分析法及びリスク評価に関する文献を収集し、要約を作成した。

(2) 国内流通食品中のフラン含有量調査

調味料、缶詰製品、瓶詰製品等 106 検体を購入し、フランの定量を行った。あわせて、分析法の妥当性確認を行った。

その結果、食品中のフランは、106 検体中 100 検体が定量限界以上で検出された。最大濃度は、さんま蒲焼及びレギュラーコーヒー抽出液の 150 ng/g であった。

(3) 科学的知見の整理

1) 毒性、代謝等の知見

(1) で収集した文献から、これまで得られた知見を整理した。

2) 諸外国の状況

海外のフラン実態調査及び動向を調査しまとめた。

3) 摂取量の推定

本調査で行ったフラン含有量調査を基に、日本人の平均摂取量及び高摂取者摂取量を推定した。摂取量推定にあたり、本調査のみの結果では不足しているため、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(加熱処理食品中の有害芳香族化合物含量の実態把握と低減)」及び、平成 17 年度厚生労働科学研究「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」の結果を利用した。

その結果、フラン摂取量は、一般人の平均摂取量 0.29 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ で、高摂取者摂取量 0.57 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ と推定された。また、乳幼児の摂取量は、平均摂取量(乳幼児食 30% 摂取、一般食 70% 摂取) 0.46～0.65 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ 、高摂取者摂取量(乳幼児食を 100% 摂取) 0.87～1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ と推定された。

3. 検討会

(1) 検討会の開催

平成19年12月27日及び平成20年3月14日に、食品安全委員会事務局会議室にて実施した。第一回検討会において、調査の方針及び具体的内容について議論し、第二回検討会において、成果を報告するとともにまとめ方について議論した。

(2) 検討会委員(敬称略)

圓藤 陽子	独立行政法人 労働者健康福祉機構 東京労災病院産業中毒センター長
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所 食品部第一室長
渋谷 淳	東京農工大 大学院 共生科学技術研究院 准教授
安井 明美	独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所 食品分析研究領域長

4. 調査結果

(1) 文献調査

1) 科学文献の検索

文献の収集にあたり、以下の科学技術文献データベースを情報源とした。

- ・PubMed
- ・TOXNET
- ・Science Direct (Elsevier 社の提供する文献データベース)
- ・電子ジャーナルリンク集(株式会社 テクノミックの提供する文献データベース)

また、国際機関(CODEX、JECFA、EFSA)のリスク評価レポートを収集し、その根拠となった文献も調査対象に加えた。

2) 文献の検索範囲

原則として1990年以降のものを対象に、毒性、生成、代謝、実態調査、分析法及びリスク評価に関する文献を収集した。

3) 文献の検索結果

検索し収集した学術文献のリストを別表-1に示した。計52の文献を収集した。別表-1リスト中の文献ごとに、以下の情報を整理した。

- I 文献名
- II 著者名
- III 出典
- IV 文献の要約
- V 内容の分類(総説、毒性、生成、代謝・分解、分析法、実態調査、リスク評価に分類し、該当するものに○を付した。

(2) フランの定量分析

1) 対象食品の選定

対象として選定した食品を表-1 に示した。

表-1 対象食品

対象食品	分析点数	選定法
ソース	5	売り上げの多い品目 (POS データより) を選定
しょうゆ	5	売り上げの多い品目 (POS データより) を選定
みそ	5	売り上げの多い品目 (POS データより) を選定
その他調味料	10	めんつゆ、たれ、ポン酢、ケチャップ、ドレッシング
菓子類	10	せんべい、スナック等日本特有の菓子類
缶詰(水産)	5	売り上げの多い品目 (POS データより) を選定
ベビーフード	10	売り上げの多い品目 (協会資料より) を選定
茶類	18	異なる容器、種類の製品を選定
ジュース類	12	異なる容器の製品 (PET、缶、紙パック) を選定
コーヒー	16	異なる種類の製品を選定
レトルト食品	10	カレー、パスタソース
計	106	

- ・茶の内訳：緑茶(ペットボトル 3、缶入り 3、緑茶浸出液 3)、ほうじ茶(浸出液) 3、麦茶(浸出液) 3、ウーロン茶ペットボトル 3
 - ・ベビーフード：レトルト食品
 - ・ジュース類の内訳：ペットボトル 4、缶入り 4、紙パック入り 4
(野菜ジュース、果実ジュース各 2 検体)
 - ・コーヒーの内訳：インスタント(喫食状態) 4、焙煎コーヒー(喫食状態) 4、缶コーヒー 4、ペットボトル 4
- 但し、焙煎コーヒーは通常焙煎と深入り焙煎の 2 種とした。

2) 分析結果

フランの分析結果を表-2 に示した。なお、検体の名称が同じものは、異なる個体であることを示すために「A」、「B」等を付して区別した。表-2 の「名称」の欄には、各製品の一括表示に記載されている名称を記載した。

表-2-1 フラン分析結果(その1)

分類	名称	フラン分析値 (ng/g)	包装形態等	
ソース	A 濃厚ソース	26	PET	
	B 中濃ソース	40	PET	
	C 濃厚ソース	48	PET	
	D ウスターソース	58	PET	
	E 濃厚ソース	42	PPボトル	
しょうゆ	A こいくちしょうゆ (本醸造)	63	PET	
	B こいくちしょうゆ (本醸造)	85	PET	
	C こいくちしょうゆ (本醸造)	75	PET	
	D こいくちしょうゆ (本醸造)	35	PET	
	E うすくちしょうゆ (本醸造)	25	PET	
みそ	A 米みそ	17	プラスチック	
	B 米みそ	21	PPカップ	
	C 米みそ	28	プラスチック	
	D 調合みそ	25	プラスチック	
	E 米みそ	7	PETカップ	
上記以外の調味料	A 味付ぼん酢	65	瓶	
	B すき焼きのたれ	23	瓶	
	C つゆ(希釈用)	22	PET	
	D つゆ(希釈用)	29	PET	
	E つゆ(希釈用)	42	瓶	
	F 味付ぼん酢	33	瓶	
	F ドレッシング	95	瓶	
	G ドレッシング	49	PET	
	H トマトケチャップ	5	PEチューブ	
	I トマトケチャップ	29	PEボトル	
菓子類	A 米菓	34	PE袋	
	B 揚げせんべい	24	PE袋	
	C 米菓	45	PE袋	
	D 米菓	59	PE袋	
	E 米菓	32	PE袋	
	F 菓子	7	PE袋	
	G スナック菓子	13	PE袋	
	H スナック菓子	24	PE袋	
	I かりん糖	56	PE袋	
	J プレッツェル	17	箱	
	水産缶詰	A まぐろ油漬	<2 (1.9)	缶(油を除いて試験)
		B かつお水煮	10	缶
C さんま蒲焼		150	缶	
D からふとます水煮		4	缶	
E ずわいがに混合品		ND	缶	

<2(数値) : 定量限界(2 ng/g)未満で、検出限界以上のもの

ND : 検出限界(0.5 ng/g)未満

表-2-2 フラン分析結果(その2)

分類	名称	フラン分析値 (ng/g)	備考
ベビーフード	A おじやセット	16	1リットルカップ
	B 豆腐ハンバーグ	37	1リットル
	C ごはんとおかずのセット	31	1リットル 2袋
	D あんかけセット	24	1リットル
	F 茶わんむし	17	1リットルカップ
	G べんとう	14	1リットル
	H ハンバーグ	32	1リットル
	I 米飯類(雑炊)	13	1リットルカップ
	J 米飯類/そうざい	5	1リットル 2袋
	K 米飯類	9	1リットルカップ
	茶	A 緑茶(清涼飲料水)	<0.4(0.2)
B 緑茶(清涼飲料水)		<0.4(0.3)	PET
C 生茶(清涼飲料水)		0.4	PET
D 緑茶(清涼飲料水)		0.4	缶
E 緑茶(清涼飲料水)		0.6	缶
F 生茶(清涼飲料水)		1.0	缶
G 抹茶入り煎茶(浸出液)		<0.4(0.3)	袋、3g/90°Cの水 90ml
H 緑茶(浸出液)		ND	袋、1g/80°Cの水 150ml
I 玉露(浸出液)		ND	袋、8g/60°Cの水 90ml
J ほうじ茶(ティーバッグ、浸出液)		7.6	袋、1袋(6g)/熱水 130ml
K ほうじ茶(浸出液)		11	袋、5g/熱水 130ml
L ほうじ茶(浸出液)		4.0	袋、3g/熱水 130ml
M ウーロン茶飲料		2.0	PET
N ウーロン茶飲料		1.2	PET
O ウーロン茶飲料		1.4	PET
ジュース	A 野菜ミックス濃縮ジュース	6.2	PET
	B トマトミックスジュース	2.8	PET
	C ぶどうジュース(濃縮還元)	19	PET
	D みかんジュース	0.7	PET
	E 野菜ミックスジュース	15	缶
	F 野菜ミックス濃縮ジュース	8.4	缶
	G りんごジュース	1.6	缶
	F 果実ミックスジュース(濃縮還元)	2.3	缶
	G にんじんミックスジュース	3.5	紙パック
	H トマトミックスジュース	2.5	紙パック
	I みかんジュース	0.4	紙パック
J ブルーン飲料	6.3	紙パック	

<0.4(数値) : 定量限界(0.4 ng/g)未満で、検出限界以上の場合

ND : 検出限界(0.2 ng/g)未満

表-2-3 フラン分析結果(その3)

分類	名称	フラン分析値 (ng/g)	備考
コーヒー	A インスタントコーヒー	14	瓶、2 g/熱水 140 ml
	B インスタントコーヒー	22	瓶、2 g/熱水 140 ml
	C インスタントコーヒー	8.7	アルミ缶、2 g/熱水 140 ml
	D インスタントコーヒー	5.3	瓶、2 g/熱水 140 ml
	E レギュラーコーヒー	40	浅い焙煎、コーヒーメーカー(20g/290ml)
	F レギュラーコーヒー	96	浅い焙煎、コーヒーメーカー(20g/290ml)
	G レギュラーコーヒー	150	深い焙煎、コーヒーメーカー(20g/290ml)
	H レギュラーコーヒー	120	深い焙煎、コーヒーメーカー(20g/290ml)
	I コーヒー	71	缶
	J コーヒー	100	缶
	K コーヒー	53	缶
	L コーヒー	78	缶
	M コーヒー	84	PET
	N コーヒー飲料	30	PET
	O コーヒー飲料	44	PET
	P コーヒー飲料	25	PET
その他の飲料	A 麦茶(ティーバッグ、浸出液)	36	袋、1袋(30 g)/熱水 1.2 L
	B 麦茶(ティーバッグ、浸出液)	0.9	袋、1袋(10 g)/熱水 1 L
	C 麦茶(ティーバッグ、浸出液)	12	袋、1袋(12 g)/熱水 2 L
レトルト食品	A カレー	78	アルミ缶、未開封で熱湯中 4 分間
	B カレー	65	アルミ缶、未開封で熱湯中 4 分間
	C カレー	43	アルミ缶、未開封で熱湯中 4 分間
	D カレー	42	アルミ缶、未開封で熱湯中 4 分間
	E カレー	51	アルミ缶、未開封で熱湯中 5 分間
	F ミートソース	21	アルミ缶、未開封で熱湯中 5 分間
	G パスタソース	12	アルミ缶、未開封で熱湯中 5 分間
	H ミートソース	37	アルミ缶、未開封で熱湯中 4 分間
	I パスタソース	14	アルミ缶、未開封で熱湯中 4 分間
	J パスタソース	7	アルミ缶、未開封で熱湯中 4 分間

3) 分析方法

① 分析方法の出典

吉田ら；食品衛生学雑誌、 48, 83-89 (2007)の方法によった(文献 41)。

② 標準溶液の調製

検量線用標準溶液は、塩化ナトリウム 4 g を入れた 20 ml ヘッドスペースバイアルにフラン標準品を 1~500 ng とり、精製水 10 ml を加え、試料と同様に密栓し、d₄-フラン(内標準物質)を添加して調製した。

③ 試験溶液の調製

a) 調理等の前処理

下記に示す以外の食品は、検体をそのまま試料とした。

i) レトルト食品(各検体の加温時間等は、表-2の結果表に示した)

レトルト食品のうち、ベビーフードは内容物をそのまま試料とし、ベビーフード以外のレトルト食品は、封を切らずに熱湯中で4~5分煮沸したものを試料とした。

ii) お茶及びコーヒー(各検体の検体採取量と抽出液量は、表-2の結果表に示した)

煎茶は、表示に従い3~4 gを90℃または80℃の水90~150 mlに0.5~1分間浸しろ過した液を試料とした。麦茶、ほうじ茶のティーバッグは、商品の表示に従って浸出液を調製した。

インスタントコーヒーは、2 gを沸騰水140 mlに溶解したものを試料とし、レギュラーコーヒーは、20 gをコーヒーメーカー(ドリップ式)で調製して試料とした。

b) 分析操作

お茶、コーヒー、レトルト食品以外の試料は、未開封の状態冷蔵庫(約4℃)中に4時間以上冷却し、冷蔵庫から取り出した後速やかに、塩化ナトリウム4 gを入れた20 mlヘッドスペースバイアルに1~4 g採取した。精製水を全容量が10 mlとなるように加えた後直ちに密栓し、d₄-フラン50 ng(内標準物質)を添加し試験溶液とした。

お茶及びコーヒーは、浸出液を調製直後にヘッドスペースバイアルに採取し、同様に操作した。また、レトルト食品は調理直後に開封し、ヘッドスペースバイアルに採取し、同様に操作した。

④ 定量操作

検量線用標準溶液を下記操作条件で、ヘッドスペースサンプラーによりガスクロマトグラフ-質量分析計に注入し、得られたピーク高比(フランのピーク高/d₄-フランのピーク高)とフラン重量(ng)から検量線を作成した。試験溶液を同様に、ヘッドスペースサンプラーによりガスクロマトグラフ-質量分析計に注入し、得られたピーク高比から、検量線を用いて試料中のフラン濃度を求めた。

⑤ 機器操作条件

<ヘッドスペースサンプラー操作条件>

機種：7694 [Agilent Technologies, Inc.]

オープン温度：60℃

但し、しょうゆ、ぽん酢、すき焼のたれ、つゆ、青じそドレッシングは45℃

バイアル加熱時間：30 min

ループ温度：100℃

トランスファーライン温度：130℃

加圧時間：0.3 min

<ガスクロマトグラフ-質量分析計操作条件>

機種：6890N/5973N [Agilent Technologies, Inc.]

カラム：DB-WAX [Agilent Technologies, Inc.]

φ 0.25 mm×60 m, 膜厚 0.25 μm

導入系：スプリット(1:40)

温度：試料注入口 200°C, カラム 40°C

ガス流量：ヘリウム(キャリアーガス) 1 ml/min

イオン源温度：230°C

イオン化電圧：70 eV

イオン化法：EI

設定質量数：フラン m/z 68, 39

d₄-フラン m/z 72

4) 分析法の妥当性確認

① 検出限界及び定量限界の推定

検出限界及び定量限界は、予想される定量限界相当の濃度を含有している試料を繰り返し分析したときの標準偏差を用いて、95 %信頼区間の式より推定した。飲料、野菜・果物缶詰、みそ、レトルト食品、及びしょうゆについて7回の繰り返し分析を行い、その測定値から次式を用いて検出限界及び定量限界を算出した。

検出限界 = $2 \times t(n-1, 0.05) \times$ 標準偏差

定量限界 = $10 \times$ 標準偏差

$t(n-1, 0.05)$; 自由度n-1のときの危険率5%(片側)のt-分布表の値 (=1.943)

検出限界及び定量限界を推定した結果を表-3~7に示した。

* 飲料は陰性対照(フランを含有していないことを確認したものを)試料とし、フランを 1 ng/g相当を添加して分析した。また、しょうゆは全ての試料よりフランが検出されたため、水を試料としてフラン 2 ng/g相当を添加して分析した。

表-3 検出限界及び定量限界の推定結果(試料; 飲料)

フラン測定値 (ng/g)	標準偏差	検出限界 (ng/g)	定量限界 (ng/g)
1 回目	0.9676		
2 回目	0.9284		
3 回目	0.9716		
4 回目	0.9645	0.03447	0.3447
5 回目	0.9911		
6 回目	0.8976		
7 回目	0.9143		

表-4 検出限界及び定量限界の推定結果(試料；みそ)

フラン測定値 (ng/g)	標準偏差	検出限界(ng/g)	定量限界(ng/g)
1 回目	5.563		
2 回目	5.604		
3 回目	5.474		
4 回目	5.345	0.1088	1.088
5 回目	5.414		
6 回目	5.346		
7 回目	5.343		

表-5 検出限界及び定量限界の推定結果(試料；レトルト食品)

フラン測定値 (ng/g)	標準偏差	検出限界(ng/g)	定量限界(ng/g)
1 回目	3.719		
2 回目	3.667		
3 回目	3.758		
4 回目	3.753	0.1244	1.244
5 回目	3.616		
6 回目	3.488		
7 回目	3.451		

表-6 検出限界及び定量限界の推定結果(試料；水)

フラン測定値 (ng/g)	標準偏差	検出限界(ng/g)	定量限界(ng/g)
1 回目	1.756		
2 回目	1.785		
3 回目	1.772		
4 回目	1.758	0.03602	0.3602
5 回目	1.810		
6 回目	1.845		
7 回目	1.741		

表-3～6の結果より、飲料及びしょうゆの検出限界 0.2 ng/g、定量限界 0.4 ng/g、野菜・果物缶詰、みそ及びレトルト食品の検出限界 0.5 ng/g、定量限界 2 ng/gと推定された。

従って、液体試料については検出限界 0.2 ng/g、定量限界 0.4 ng/g、半固形試料及び固形試料(水分含有量の多い試料、水分含有量の少ない試料及び油脂分の多い試料)については検出限界 0.5 ng/g、定量限界 2 ng/gと推定された。

② 添加回収試験

分析法の真度を確認するため、添加回収試験を行った。その結果を表-7に示した。なお、フランを含有しない検体がほとんど入手できなかったため、フランを添加した検体の分析値から無添加検体の分析値を差引いて回収率を算出した。

$$\text{回収率 (\%)} = \frac{\text{添加検体の分析値 (ng/g)} - \text{無添加検体の分析値 (ng/g)}}{\text{添加量 (ng)} / \text{試料採取量 (g)}} \times 100$$

表-7 添加回収試験の結果

試料	添加量 (ng) /試料採取量 (g)	無添加検 体分析値 (ng/g)	添加検体 分析値 (ng/g)	回収率 (%)	平均 回収率 (%)	相対 標準偏差 RSDr (%)
飲料 (低濃度)	4.316/4.0979	2.371	3.452	102.6	100.5	4.2
	4.316/4.2706	2.371	3.417	103.4		
	4.316/4.1730	2.371	3.360	95.6		
飲料 (高濃度)	129.48/1.1133	23.59	139.9	100.0	99.0	1.0
	129.48/1.2263	23.59	128.3	99.1		
	129.48/1.0361	23.59	146.1	98.0		
みそ (低濃度)	4.6285/1.0691	5.604	9.793	96.7	95.9	1.1
	4.6285/1.0701	5.604	9.704	94.7		
	4.6285/1.0883	5.604	9.711	96.5		
みそ (高濃度)	231.425/1.1040	51.55	267.0	102.7	100.6	2.7
	231.425/1.0834	51.55	268.9	101.7		
	231.425/1.0449	51.55	267.7	97.5		
レトルト食品 (低濃度)	4.316/1.0206	3.558	7.575	94.9	94.7	0.7
	4.316/1.1092	3.558	7.269	95.3		
	4.316/1.1779	3.558	7.000	93.9		
レトルト食品 (高濃度)	129.48/1.0294	27.23	152.6	99.6	99.2	1.3
	129.48/1.1221	27.23	143.0	100.3		
	129.48/1.0433	27.23	148.7	97.8		
しょうゆ (低濃度)	18.514/1.0587	16.12	32.60	94.2	97.0	2.7
	18.514/1.1575	16.12	32.05	99.5		
	18.514/1.0719	16.12	32.97	97.5		
しょうゆ (高濃度)	138.855/1.1442	32.36	149.7	96.6	98.2	1.4
	138.855/1.1877	32.36	148.3	99.1		
	138.855/1.1177	32.36	155.4	99.0		

③ 精度(不確かさ)の推定

飲料、みそ、レトルト食品、及びしょうゆについて同一試料を7回繰り返し試験し、精度を変動係数(RSDr)として推定した結果を表-8~11に示した。

表-8 精度の測定結果(飲料)

測定	フラン測定値 (ng/g)	
	(低濃度)	(高濃度)
1回目	2.539	65.54
2回目	2.504	65.24
3回目	2.339	65.60
4回目	2.340	64.32
5回目	2.333	59.90
6回目	2.308	59.85
7回目	2.371	59.15
平均値	2.390	62.80
標準偏差	0.0918	3.00
相対標準偏差(RSDr)	3.8 %	4.7 %

表-9 精度の測定結果(みそ)

測定	フラン測定値 (ng/g)	
	(低濃度)	(高濃度)
1回目	5.563	125.8
2回目	5.604	123.5
3回目	5.474	122.5
4回目	5.345	120.3
5回目	5.414	116.9
6回目	5.346	121.5
7回目	5.343	121.6
平均値	5.441	121.7
標準偏差	0.108	2.76
相対標準偏差 (RSDr)	2.0 %	2.2 %

表-10 精度の測定結果(レトルト食品)

測定	フラン測定値 (ng/g)	
	(低濃度)	(高濃度)
1回目	3.719	73.70
2回目	3.667	71.56
3回目	3.758	74.84
4回目	3.753	72.47
5回目	3.616	72.39
6回目	3.488	73.82
7回目	3.451	71.12
平均値	3.636	72.84
標準偏差	0.124	1.33
相対標準偏差 (RSDr)	3.4 %	1.8 %

表-11 測定の不確かさ測定結果(しょうゆ)

測定	フラン測定値 (ng/g)	
	(低濃度)	(高濃度)
1回目	16.12	61.70
2回目	16.15	60.87
3回目	16.21	61.14
4回目	16.43	59.76
5回目	16.58	60.32
6回目	15.45	60.02
7回目	15.47	60.31
平均値	16.05	60.58
標準偏差	0.440	0.680
相対標準偏差 (RSDr)	2.7 %	1.1 %

この結果、相対標準偏差 (RSDr) は、1.1～4.7 % と良好な精度が確認された。

④ 精度管理

各試験日ごとの精度を確認するため、試料の分析と並行しフランを含有していない果実缶詰にフランを 5 ng/g 添加して繰り返し試験した。試験日ごとの結果を表-12 に示した。

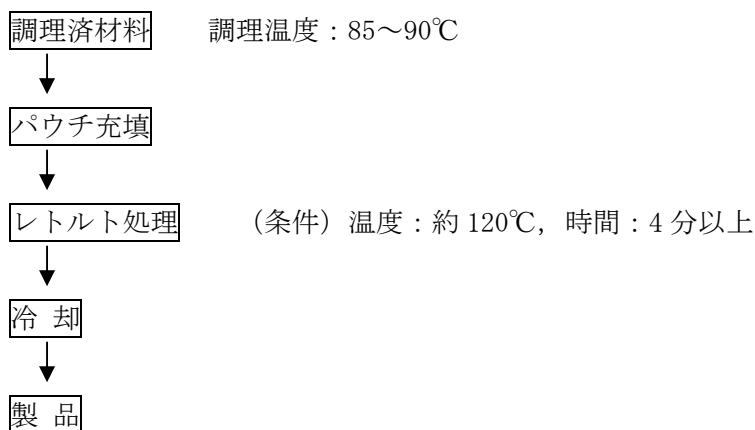
表-12 繰り返し試験の結果

試験日	測定値 (ng/g)
2008/1/15	4.38
2008/1/16	4.66
2008/1/17	4.46

(3) 製造方法等の調査

1) ベビーフード製造会社(聞き取り調査)

① レトルト（調理食品）製造工程



② 低減の取組み

フランについては特に考慮していない。

③ 生産量等

日本ベビーフード協議会の統計資料によると種類別の生産量は表-13 に示したとおりである。ベビーフード全体の生産量は出生数の横ばい状態の中で 1990 年代後半から生活様式の変化、母親の意識変化に伴い急激に増大したが、ここ数年は頭打ちの状態が続いている。商品形態としては、缶詰が 1980 年代にまったく生産されなくなったが、代わりにレトルト製品が急激に伸びた。現在は瓶詰製品、レトルト製品、乾燥品、飲料、おやつを生産している。アイテム数ではレトルト製品が多いが、瓶詰製品のアイテム数もかなりある。

表-13 ベビーフードの種類別生産量

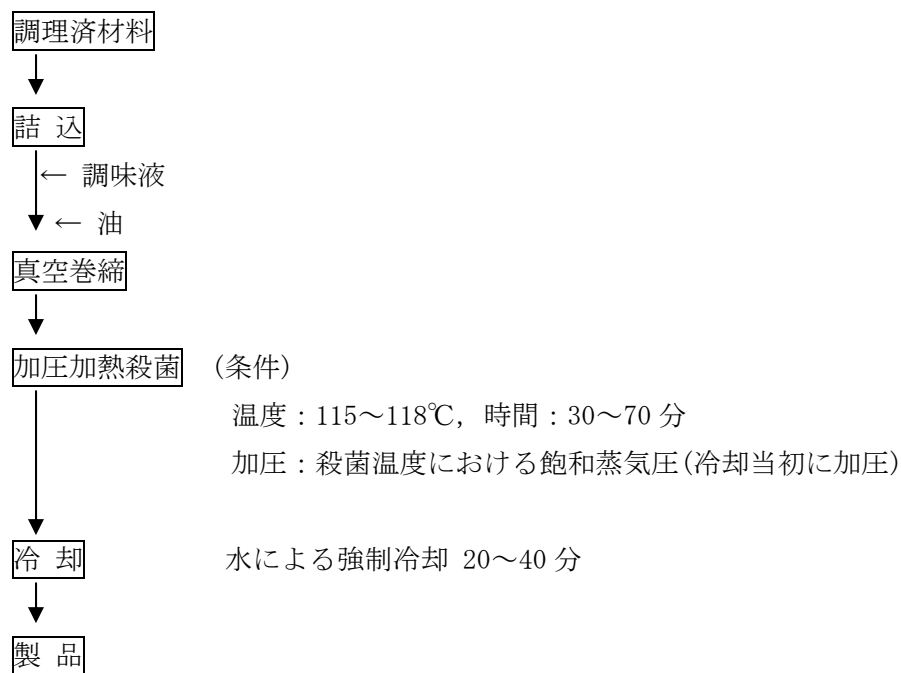
単位：t

形態		清涼飲料	果汁類	果実・ 野菜類	米飯・ 雑穀	その他・ 混合品
乾燥品	FD	11	282	87	115	370
	DD	34	0	22	22	102
瓶詰		2,626	1,383	494	1,502	1,582
レトルト・その他		0	0	119	1,661	4,402
ペットボトル		7,660	1,597	0	0	0

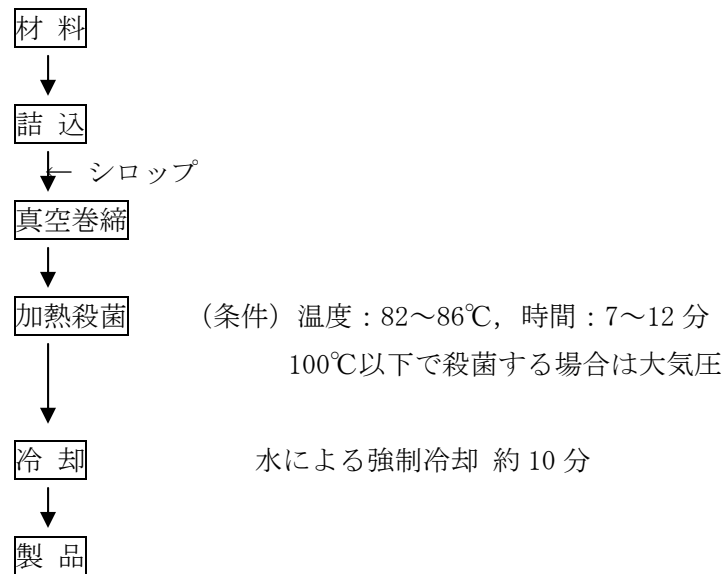
2) 日本缶詰協会（聞き取り調査及びインターネット）

① 製造方法（聞き取り調査）

a) まぐろ缶詰



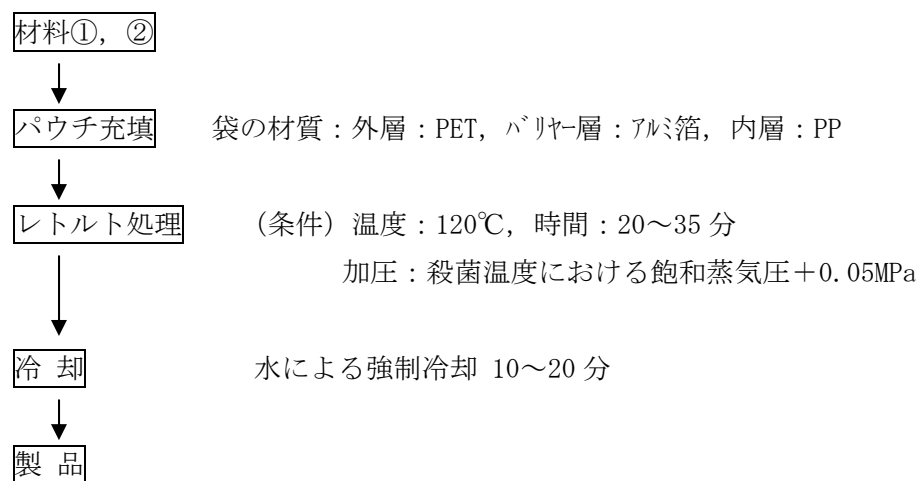
b) みかん缶詰



c) レトルトカレー

材料①：カレー粉、ラード、小麦粉に調味料を加えて煮込んだもの

材料②：肉、野菜を湯通ししたもの



② 低減の取組み

実施していない。

③ 生産量等(インターネット<http://www.jca-can.or.jp/handbook/hand00.htm>)

表-14 缶瓶詰生産量

単位：t (内容重量)

形態	品名	2006年	2005年	2004年
丸 缶	水産物	117,781	117,773	121,281
	果実	39,265	38,523	40,368
	野菜	58,887	59,648	61,918
	ジャム	774	861	2,205
	食肉	8,704	8,730	8,574
	調理・特殊	58,339	59,932	65,897
	飲料	3,254,744	3,438,902	3,571,942
	合計	3,538,494	3,724,369	3,872,185
大 缶	たけのこ	1,857	2,173	2,839
	トマト	2,670	2,817	4,101
	ジャム	7,463	7,201	10,065
	その他	23,139	24,420	26,431
	合計	35,129	36,611	43,436
瓶 詰	のり	5,511	6,535	5,914
	ジャム	29,134	30,106	29,362
	その他	40,959	43,729	43,161
	合計	75,604	80,370	78,437
レトルト食品		302,530	304,154	300,431

表-15 飲料缶詰生産量

単位：t (内容重量)

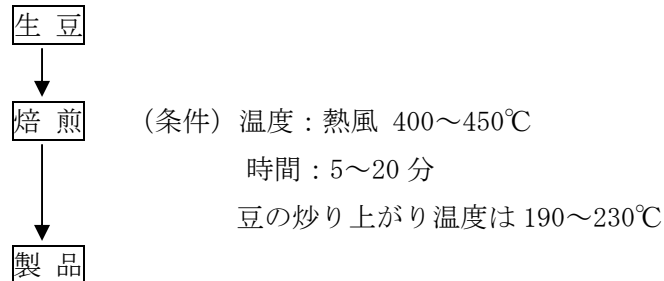
品名	2006年	2005年	2004年
果実ジュース	89,146	105,271	83,422
果実ドリンク	127,440	121,015	162,985
果実ネクター	5,176	5,921	9,086
果粒入飲料	25,500	31,382	48,312
果実飲料計	247,262	263,589	303,806
トマトジュース	24,776	30,790	36,542
野菜ミックスジュース	25,275	26,069	25,960
その他野菜飲料	33,609	34,431	23,824
野菜飲料計	83,660	91,291	86,326
コーヒードリンク	2,278,153	2,337,835	2,289,803
その他嗜好飲料	645,669	746,187	892,007
嗜好飲料計	2,923,822	3,084,022	3,181,810
飲料合計	3,254,744	3,438,902	3,571,942

3) コーヒー製造会社(聞き取り調査)

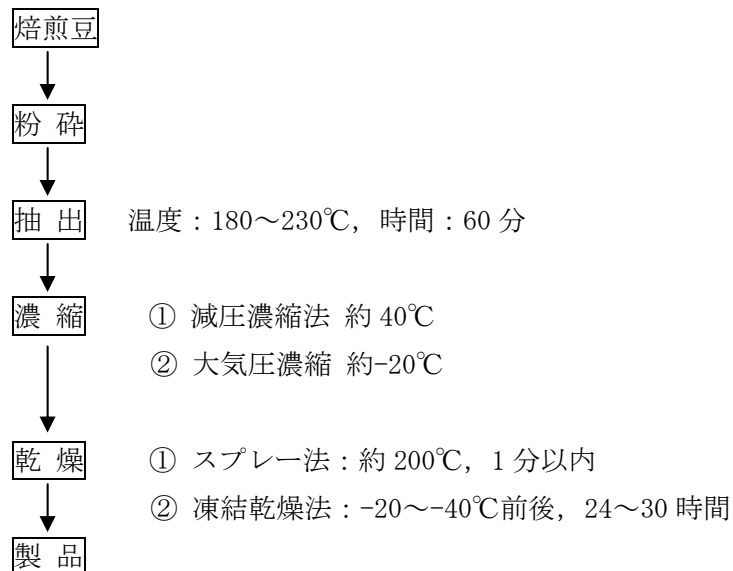
これは、2社からのみの聞き取り調査であるため、コーヒー全体を代表しているとは限らない。

① 製造方法

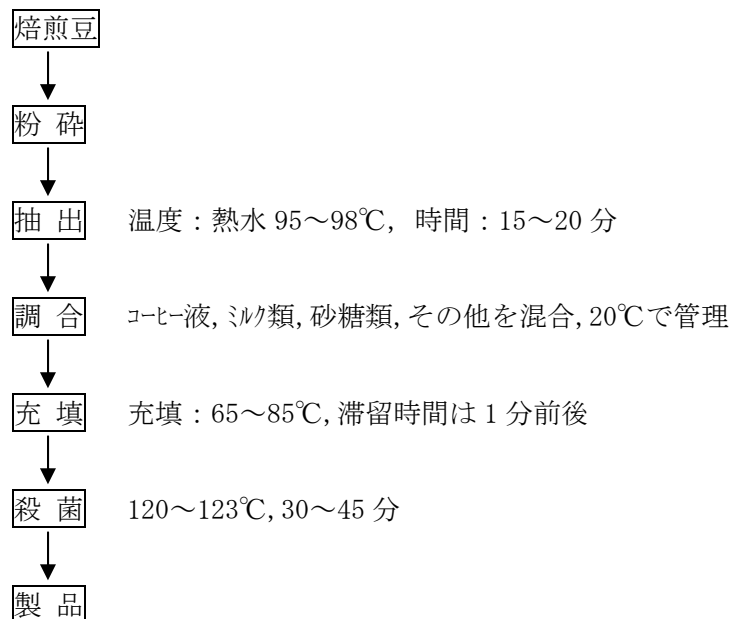
a) レギュラーコーヒー



b) インスタントコーヒー



c) 缶コーヒー



② 焙煎方法

焙煎の方法は表-16 に示す 3 種類の方式が行われている。おのおの熱源から熱風を送り込む方式であるが、熱風供給温度は方式によりかなり差があるため、熱効率の良い熱風式及びラジアルターボタイプ焙煎は焙煎時間が短く、ドラムローター方式は焙煎時間が長い。しかしながら、豆の炒り上がり温度はいずれも 200℃前後とあまり変わらない。

表-16 コーヒーの焙煎方法

方式	熱風供給温度	焙煎時間
熱風式(ラピッドノバタイプ)焙煎	350～550℃	6～8 分
ドラムローター(シリンジタイプ)焙煎	500℃～600℃	15～20 分
ラジアルターボタイプ RZ 焙煎	300～500℃	6～8 分

焙煎の程度は用途や特徴(深炒り)等により微妙に時間を変えているため、焙煎時間も異なる。また、焙煎後の豆の冷却についても用途により、水を直接かけ強制的に冷却をするなど、要望に合わせて適宜調整している。

③ コーヒーの消費量

表-17 コーヒーの消費量

種類	消費量のデータ
レギュラーコーヒー	269,944 t
インスタントコーヒー	43,355 t
缶コーヒー	2,076 千 k L

全日本コーヒー協会「コーヒー関係統計」(2006)の嗜好飲料の消費量

④ 低減の取組み

実施していない。

(4) 科学的知見の整理・分析

1) 科学的知見の整理

① 構造式及び物理化学的性質

神奈川県環境科学センター化学物質安全情報提供システム(kis-net, 2008)

<http://www.k-erc.pref.kanagawa.jp/kisnet/hyouji.asp>

- ・ 名称：フラン
- ・ CAS 番号：110-00-9
- ・ 構造式



- ・ 分子量：68.07～68.08(分子式 C₄H₄O)
- ・ 性状：無色液体、芳香
- ・ 比重：0.93781
- ・ 溶解度：水に微溶
- ・ 融点：-86～-85.65℃
- ・ 沸点：31～31.36℃
- ・ 濃縮性：無し～低い、分配係数 LogPow 1.34
- ・ 分解性：熱に比較的安定、670℃で一酸化炭素を含む混合物に分解する。

② 生成

フランは、焙煎コーヒー、ベビーフードを含む缶詰・瓶詰食品、肉や野菜を含む食品等、様々な食品中に広く存在している。このことは、炭水化物の熱分解といった単一の生成経路ではなく、複数の生成経路があることを示唆している(文献 38)。生成に関与している物質としては、アスコルビン酸とその誘導体、高級不飽和脂肪酸、糖類、アミノ酸などが候補として提案されている(文献 16, 19, 31, 35, 36, 50)。

③ 食品中の存在

肉缶詰中にフランが存在することは、すでにMagaにより報告(文献1)されているが、US_FDA の報告では、ベビーフードを含む缶詰・瓶詰食品などの加熱処理された、広範囲の日常的食品中のフラン含有が示された(文献 32)。スイスの実態調査でも同様の加熱処理食品中のフラン存在が示され、特にコーヒーにについて詳細に調査されている(文献 33)。

④ 体内動態及び代謝

a) 吸収

[2, 5-¹⁴C]フラン(純度 99%以上)8 mg/kg・体重を、コーン油を溶媒として 8 日間強制投与した F344 ラットの試験で、フランは迅速に体内に吸収された(文献 2)。イヌでは吸入後のフランは、迅速に吸収された(約 90%)。体内に残るフランの量は、吸

入空気中のフラン濃度に比例していた(文献 17)。

b) 分布

フランは極性が低いため、細胞膜を通過し各臓器に入っていく。一方で、肝臓で速やかに代謝されるため、組織全体への分布が制限される。フランは各種臓器の生体高分子と不可逆的に結合するため、フランを活性化する能力がその分布形態に直接影響する(文献 17)。

^{14}C フラン 8 mg/kg・体重をラットに対して強制経口投与したとき、24 時間後の放射能活性の回収率は、臓器グラムあたり nmol で表すと、肝臓 307、腎臓 60、大腸 25、小腸 13、胃 6、血液 6、肺 4 であった(文献 2)。トータルで投与量の 15%がこれらの組織で回収された。放射能活性はタンパク質に認められ、DNA 分画には認められなかった。投与 7 日後に、放射能活性は検出限界以下となった。連続投与したときの放射能活性の蓄積が、肝臓と腎臓に認められた。(文献 17)

c) 代謝

Burka ら(文献 2)により、 ^{14}C -フラン 8 mg/kg・体重をラットに経口投与した場合の代謝動態が検討された。主要代謝物は二酸化炭素で、おそらくフラン環の開環を含む酸化的代謝によると思われる。メチルフラン誘導体と同様、 α 、 β -不飽和ジアルデヒドが生成する(文献 17)。

フランの場合、cis-2-ブテン-1,4-ジアルが主要な反応性のある毒性代謝物として確認されており、タンパク質との結合(文献 2)、ヌクレオシドとの結合(文献 14)が認められている。この代謝物は、フランの二重結合の 1 つが酸化し、エポキシド中間体を生成し、自動的に転位と開環が起こったものであると推定される。*in vitro* と *in vivo* の両方で、チトクローム P-450(CYP)酵素による代謝活性化が、フランの毒性発現に関与していることが示されている。グルタチオンが、*in vitro* で活性フラン代謝物とミクロソームタンパク質との共有結合を阻害するが、それは活性フラン代謝物と反応性の低い水溶性抱合体を生成することによると考えられる。グルタチオン抱合の個体間差は、代謝活性化以降の反応に影響すると予測されている(文献 17)。

Kedderis ら(文献 5)は、2 分画-PBPK モデルで、ラットにフラン 8 mg/kg・体重を単回経口投与したとき、24 時間以内に、84%が代謝され、16%が呼気から排出されると予測した。この推定は、Burka ら(文献 2)の試験結果と良く一致していた。阻害、誘導に関する実験では、CYP2E1 が、フランの代謝活性化に関与する主要な酵素であり、ラットにアセトンを経口投与(CYP2E1 の誘導)することで活性が増強されることが示されたが、フェノバルビタール(CYP2B アイソザイム誘導)の前投与ではこのような増強は見られない。さらに、Keddris らの単離肝細胞を用いたモデルでは、フランの代謝クリアランス(metabolic clearance)における律速段階が、代謝回転(metabolic turnover)よりむしろ、肝臓へのフラン到達性によると予測している(文献 17)。

同様の結論が、ヒト初代培養肝細胞を用いた実験でも見出された(文献 9)。フランに対する CYP2E1 の代謝活性は非常に高く、むしろ肝内血流がフラン排泄の律速段階

であるため、肝臓における CYP2E1 誘導さえもフランの肝臓代謝速度に影響しないと結論された。CYP2E1 活性の個体間差は、フランを摂取した後の初回通過効果と肝内での代謝活性化の程度を推定する上で重要な意味を持つ。

マウス、ラット、ヒト肝細胞は、フランを迅速に代謝し、 V_{max} 値はヒト 48、マウス 18、ラット 19~44 nmol/hour/10⁶、 K_M 値がマウス 1.0 μ M、ラット 0.4 μ M、ヒト 2.1~3.3 μ M であった(文献 9)。

d) 排泄

雄ラットにフランを 8 mg/kg・体重の用量で単回経口投与後、24 時間以内に、総放射能活性の 80%が肺、尿、糞を通じて体外へ排泄された。また、投与フランの約 14%が、そのままフランとして呼気中に排出され、26%が二酸化炭素として排出された。尿中では、10 種以上の化合物が、総量で 20%見出された。糞中に約 22%が確認された。8 日間連続投与は、尿中への排泄量の増加をもたらした(文献 2)。

以上をまとめると、フランは揮発性の高い低極性有機化合物であるため、細胞膜を通過し、肺または腸から(おそらくは皮膚からも)吸収される。フランの全身における系統的代謝は肝臓の機能により制限され、肝臓における CYP2E1 触媒による代謝で血流からフランを排泄し、フランの大部分が一次代謝をうけると予測される。主要な一次代謝物の反応性ジアルデヒドは、*in vitro* ではタンパク質及びヌクレオチドなどの求核物質と不可逆的に結合し、*in vivo* においてはタンパク質と結合することが示された。肝臓は高いフラン代謝能を持ち、フランは大部分が最初の段階で代謝され、親化合物自身が体内循環し濃縮されることはほとんどない(文献 17)。

⑤ ヒトへの影響

収集した文献には記載はなかった。

⑥ 実験動物等への影響

a) 急性毒性試験

ラット腹腔内注射における LD_{50} は、5.2 mg/kg

マウス腹腔内注射における LD_{50} は、7.0 mg/kg

マウスの経気道における LC_{50} は、120 mg/m³

(文献が入手できなかったため、次の URL の要約による <http://www.informaworld.com/smpp/content~content=a727069739~db=all~order=page>)

EFSA CONTAM パネルの意見としては、急性毒性の量的データは不完全であり、利用できないとしている(文献 17)。

b) 短期毒性試験(文献 17)

16 日間経口投与試験で、雄ラット(n=5)に 0, 5, 10, 20, 40, 80 mg/kg・体重、雌

ラット及び雌雄のマウス(n=5)に、0, 10, 20, 40, 80, 160 mg/kg・体重の用量でフランを投与した。ラット、マウスともに、雌雄とも 80 mg/kg・体重以上の投与で死亡数が増加し、雄ラットでは 40 mg/kg・体重で死亡数の増加がみられた。20 mg/kg 投与雄ラットと 40 mg/kg 投与の雌雄ラットの最終平均体重は、対照群より有意に低く、10 及び 20 mg/kg 投与雄マウスの最終平均体重は、対照群より有意に高かった。20, 40, 80 mg/kg 投与雄ラット及び 40, 80, 160 mg/kg 投与の雌ラットは、剖検時に肝臓は斑状の模様を示し腫大していた。また、マウスにはフランの投与に関係すると思われる組織障害は認められなかった。

c) 長期毒性試験(文献 17)

雌雄ラット及び雌マウス(n=10)に、0, 4, 8, 15, 30, 60 mg/kg・体重、雄マウスに 0, 2, 4, 8, 15, 30 mg/kg・体重で投与した 13 週間経口投与試験では、60 mg/kg 投与した 9 匹の雄ラットと 4 匹の雌ラットが、試験終了前に死亡した。15 mg/kg 以上投与した雄ラットと、60 mg/kg 投与の雌ラットの最終平均体重が、対照群より有意に減少した。15 mg/kg・体重以上投与の雌雄ラットの肝臓及び腎臓重量は、用量に依存して増加した。30 及び 60 mg/kg 投与雄ラットと、60 mg/kg 体重投与の雌ラットで、胸腺重量が減少した。フラン投与の全群で肝臓に対する毒性影響(胆管過形成、胆管線維症、肝細胞の腫大及び変性、肝細胞の結節性過形成)が認められ、障害の程度は用量とともに増加した。腎臓障害(尿細管拡張、尿細管上皮の壊死)が、30 及び 60 mg/kg 投与のラットにみられた。胸腺萎縮や精巣または卵巣萎縮も、60 mg/kg 投与のラットに認められた。

マウスにおいては、フラン投与に起因する死亡は認められなかったが、30 mg/kg 投与雄マウスの最終平均体重は、対照群より有意に減少した。マウスの相対及び絶対肝重量は、15 及び 30 mg/kg 投与雄マウス、30 及び 60 mg/kg 投与の雌マウスで用量依存的に増加を示した。全ての投与群で、肝臓に対する毒性影響(肝細胞の腫大、変性、壊死)が見出された。30 及び 60 mg/kg 投与群では、胆管過形成及び胆管線維症が認められた。

ラットの 2 年間経口投与試験においては、n=70 でフラン 2, 4, 8 mg/kg・体重を 2 年間、週 5 日間投与し、9 ヶ月後、15 ヶ月後に各群 10 匹を中間屠殺した。8 mg/kg 投与雄ラットの平均体重は、73 週目から試験終了時まで対照群より減少した。8 mg/kg 投与の雌雄ラットの生存率は、85 週目から試験終了時まで対照群より低く、その原因は、肝臓腫瘍、胆道系腫瘍及び単核細胞性白血病に関係した衰弱によるものであった。投与群で種々の非腫瘍性肝病変が誘発され、それらの発生頻度が増加した。これらの病変の内訳は、胆管線維症、胆管過形成、慢性炎症細胞浸潤、肝細胞の腫大と増殖、肝細胞細胞質空胞変性、肝細胞変性、肝細胞結節性過形成、肝細胞壊死などであった。さらに、慢性腎症の程度が用量に依存して増加し、発生頻度は全ての投与群で有意に増加した。この病変の強さは、上皮小体過形成(腎性二次性上皮小体機能亢進症)の発生頻度増加に相関していた。前胃粘膜過形成の発生頻度も増加(雄:1/50, 4/49, 7/50, 6/50, 雌:0/50, 2/50, 5/50, 5/50)し、また前胃粘膜の垂

急性炎症発生頻度が、雌ラットで増加(0/50, /50, 5/50, 6/50)した。雄では、前胃腫瘍は認められず、一匹の低用量投与雌に扁平上皮乳頭腫がみられた。肝臓における胆管がんが全ての投与群で発生(雄:0/50, 43/50, 48/50, 49/50, 雌:0/50, 49/50, 50/50, 48/50)し、9ヶ月、15ヶ月の中間屠殺例にも多く認められた。肝細胞の腺腫及びがんの合計の発生頻度が、2年間投与雄で有意に増加し、肝細胞腺腫は雌ラットで有意に増加したが、肝細胞腫瘍の発生は、9ヶ月及び15ヶ月の中間屠殺例には認められなかった。単核細胞性白血病が、4及び8 mg/kg フラン投与のラットで増加し、8 mg/kg 投与群の発生頻度は、コーン油投与試験において、これまで経験した範囲を超えるものであった。

マウスの2年間経口投与試験においては、n=50で8または15 mg/kg・体重でフランを2年間、週5日投与した。15 mg/kg 投与群で平均体重は、対照群より減少した。低及び高用量投与群の雄及び高用量投与群の雌マウスの生存率は、80週目から終了時に対照群より減少し、この原因は肝臓腫瘍に関連した衰弱によるものであった。前胃における、扁平上皮乳頭腫、限局性の炎症細胞浸潤、乳頭状過形成の発生頻度が雄マウスで増加した。副腎髄質の良性のクロム親和性細胞腫及び限局性過形成が増加した。また、肝細胞の非腫瘍性病変が投与に起因して増加し、これらには、肝細胞腫大、変性、壊死、多発性の巣状過形成、細胞質空胞変性、胆管拡張、線維化、過形成、炎症が含まれていた。肝細胞の腫瘍性病変では、腺腫及び腫瘍の発生頻度が、投与に起因して有意に増加した(雄:腺腫- 20/50, 33/50, 42/50; がん- 7/50, 32/50, 34/50; 雌:腺腫- 5/50, 31/50, 48/50; がん- 2/50, 7/50, 27/50)。

d) 遺伝毒性試験(変異原性を含む)(文献17)

(*in vitro*)

フランは S9-mix 添加による代謝活性化の有無に関わらず、*Salmonella typhimurium* TA100, TA1535, TA1537, TA98 株に変異原性を示さない。フランは、キイロショウジョウバエにおける伴性劣性致死試験(SLRL)において変異原性陰性であったが、S9-mix 非添加において、L5178Y マウスのリンパ細胞のチミジンキナーゼ遺伝子座に変異原性を示した。フランは、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)に、S9-mix による代謝活性化の有無両方において、染色体異常及び姉妹染色分体交換(SCE)を誘発した。CHO 細胞を用いた他の試験では、フランは、S9-mix による代謝活性化でのみ、染色体異常を誘発した。フランは、単離ラット肝細胞において、DNA 二本鎖切断を誘発した。

フラン代謝物 cis-2-ブテン-1,2-ジアルは、アルデヒド感受性の *S. typhimurium* TA104 株において、かなり低濃度(無毒レベル)で変異原性を示した。他の反応性アルデヒドと比較した場合、TA104 における変異原活性は、クロトンアルデヒド、アクロレイン、グリオキサールの活性と同じである。TA97, TA98, TA100, TA102 株においては変異原性陰性で、さらに、その変異原性はグルタチオンにより阻害された。Cis-2-ブテン-1,2-ジアルは、CHO 細胞において DNA 二本鎖切断を起こし、*in vitro* で DNA 付加体を生成する。付加体生成は、cis-2-ブテン-1,2-ジアルが 2'-デオキシグア

ノシンと 2'-デオキシアデノシンの *exo-*及び *endo-cyclic* 窒素に付加することから起きる。Cis-2-ブテン-1,2-ジアルは構造的に、DNA と反応する α , β の不飽和化合物及び、既知の変異原物質として知られるカルボニル化合物と類似している。特に、類似構造を有する cis-4-oxo-2-ペンタナールは、2'-デオキシグアノシンと反応し、1,N2-エテノデオキシグアノシン付加体を生成することが知られている。

(*in vivo*)

フラン(250 mg/kg・体重, 腹腔内注射)は、マウス骨髄細胞に構造的染色体異常を誘発したが、350 mg/kg 投与においては姉妹染色分体交換(SCE)を誘発しなかった。フランは、200 または 100 mg/kg・体重経口投与でマウス、ラットの *in vivo* の肝細胞に、不定期 DNA 合成(UDS)を誘発しなかった。

Burka らによる [2, 5-¹⁴C]-フランによる試験で、肝臓が他の組織より放射能活性が高く、80%がタンパク質と結合していたが、DNA 結合による放射能活性はなかった。4 用量におけるフラン安定同位体の反復投与で、タンパク質共有結合が直線的に増加した。一方、DNA との結合性に関しては、実際に結合がなかったか、あるいはフラン DNA 付加体が単離操作中に不安定であった可能性があるとして著者らは考察した。CONTAM パネルは、この結果を次の理由により採用できないと考えた。i) [2, 5-¹⁴C]フランの特異的活性が、DNA 付加体を検出するにはおそらく低すぎた(75 μ Ci/nmol、検出限界 3 nmol)。ii) 2, 5 位のラベル化炭素原子が、CO₂を生じる不安定な炭素で、DNA についての放射活性を測定する感度を減少させた。iii) Byrns ら(2002)もフランのジアルデヒド代謝物の DNA 付加体が不安定である(*in vitro*)と示しているように、フラン-DNA 付加体がフェノールを用いた単離法では不安定である。分析法として、フェノールとは別の DNA 抽出法、おそらく加速質量分析を用いた 3 位か 4 位をラベル化した ¹⁴C-フランの試験が、フラン代謝物の DNA 結合の可能性に関するより確かな評価を可能にすると考えられる。

(フランによりマウスで誘発される肝臓腫瘍におけるがん原遺伝子の変異)

Ras がん原遺伝子活性試験が、フランによってマウスに誘発される肝細胞腫瘍(腺腫とがん)において研究された。肝細胞腫瘍内での活性化 *H-ras* 及び *K-ras* 原遺伝子の頻度は、フラン投与マウス 12/29、溶媒対照 15/27 と同じであったが、*H-ras* 遺伝子における変異スペクトルは有意に異なっていた。Reynolds らは、*Hras 1* の 61 番目のコドンに通常生じる点突然変異を持つ 5 つの腫瘍に加えて、8 つの腫瘍に新しい変異を認め、そのうち、4 つの腫瘍中に *Hras 1* のコドン 117 に G-T 及び G-C 塩基転換と *Ki-ras* 活性化が生じていた。これらの新たな変異が、フランの遺伝毒性影響によることが示唆された(文献 17)。

e) 発がん性試験(文献 17)

2 年間の試験として、50 匹の雄ラットにフラン 30 mg/kg を 13 週間、週 5 日コーン油を溶媒として強制経口投与し、その後投与をせずに 2 年間飼育する試験が行われ

た。13週目、9ヶ月目、15ヶ月目に、各10匹を中間屠殺した。その結果、投与終了後9ヶ月以上生存した雄ラットに、肝臓胆管がんが100%の発生頻度で、肝細胞がんが15%の発生頻度で誘発された。9ヶ月、15ヶ月の中間屠殺の全例に胆管がんが認められた。肝細胞がんは、15ヶ月目の中間屠殺で始めて出現し、2匹の雄に認められた。

FDA(<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04n-0205-nrd0001.pdf>)によれば、雌マウスを用いて実施した二回目の2年間試験の仮報告書で、4及び8 mg/kg 投与群で、肝臓腫瘍の発生頻度と発生個数の増加を認め、腫瘍誘発までの潜伏期間が減少したものの、0.5, 1.0, 2.0 mg/kg 投与マウスには腫瘍の誘発性を認めなかった。

馴化した雄のB6C3F1マウスに、400 mg/kg・体重(LD₁₀)を単回、または200 mg/kg・体重を6回、トリカプリリン溶液でフランを腹腔内注射し、28週後、95週後に屠殺した。投与群の内訳は、400 mg/kg 単回投与群のマウスは215匹で、溶媒単回投与群52匹、200 mg/kg を6回投与群78匹、6回溶媒投与群79匹であった。その結果、フラン単回投与群のマウスは、肝細胞腫瘍発生頻度(腺腫及び腫瘍)及びそれらの発生個数が、対照群より統計的に有意ではないものの増加した。肝臓腫瘍の発生以外に、フラン投与に関係した組織形態的变化は認められなかった。200 mg/kg を6回投与した群においては、肝細胞腫瘍発生頻度(腺腫及び腫瘍)及び腫瘍発生個数が、対照群と比較し有意に増加した。*Hras 1*活性化の相対頻度は、単回投与群の28腫瘍において82%、6回投与群の28腫瘍で32%であった。このマウスモデルで見られた様な短期間暴露による肝臓腫瘍発性は、遺伝毒性肝臓発がん物質に特徴的な反応である。

雄のF344ラットに、フラン30 mg/kg・体重を、週5日を9, 12, 13週間、強制経口投与したところ、16ヶ月までに70~90%の発生頻度で、小腸粘膜細胞分化を示す原発性腺がん(胆管がん)を誘発した。原発性肝細胞がんの発生頻度は、0~20%であった。著者らは、フラン投与初期に発生する胆管領域の小腸上皮化生及びその後の胆管線維症は、単に反応変化を示しているだけでなく、フランを長期間暴露したラットに発生する原発性腺がんの高い発生頻度と強い相関があると結論している。

小腸上皮化生腺管は、30~45 mg/kg・体重のフランを2~6週間、週5回強制経口投与したF344雄ラットに発生した過形成性の胆管上皮様構造に由来することが見出された。フラン30 mg/kg の9~19週投与で、小腸粘膜細胞への分化が特徴的である肝臓の原発性腺がんを選択的に誘発した。

フランはおそらく遺伝毒性メカニズムを持つ発がん物質で、細胞毒性が発がん作用を増強する可能性がある。

http://www.efsa.europa.eu/cs/BlobServer/Scientific_Document/contam_furan_report7-11-051.pdf?ssbinary=true (文献17)

f) 繁殖毒性試験

調査文献からは、知見はなかった。

g) 催奇形性試験

調査文献からは、知見はなかった。

h) その他の毒性試験

その後の報告で、Byrns ら(文献 29)が、フラン代謝物 cis-2-ブテン-1,4-ジエールの DNA 付加体を *in vitro* で確認している。一方、Durling ら(文献 39)は、*in vivo* で雄 Balb/C マウスの腹腔内注射または皮下注射(300 mg/kg、275 mg/kg)、雄 CBA マウスの腹腔内注射(225 mg/kg)、及び *in vitro* のヒトリンパ球を用いた試験のいずれでも小核形成に有意な増加を認めなかった。このことから、フランによる発がんが遺伝毒性によるものではないとしている。

2) 諸外国の状況

① Codex 委員会

Codex 汚染物質部会(CCCF)で以下のように議論されている。フランは加熱加工された缶詰食品等多くの食品中に検出される実験動物発がん性物質で、IARC によりヒト発がん性が疑わしい物質と分類されている。2008 年までのデータから、フランを優先順位の高い位置付けで、優先リストに加えることとした。

(出典:http://www.codexalimentarius.net/download/report/691/a130_41e.pdf)

② 米国

2004 年 4 月に FDA が、缶詰、瓶詰食品中のフラン調査データを公表し、それ以来加熱処理食品のフランが注目された。FDA は、2005 年、2006 年、2007 年と計 4 回調査結果を公表している(文献 32)。<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/furandat.html>

また、FDA は 2007 年の調査結果から摂取量を表-18 のように推定している。

表-18 FDA の推定した摂取量(2007 年 4 月 18 日)

食品	平均摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$)	90 パーセントイル摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$)
成人食品(2 歳以上)	0.26	0.61
幼児食品(0~1 歳)	0.41	0.99

出典：<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/furanexp/sld010.htm>

③ EU

EFSA の CONTAM パネルが、2004 年にフランの評価報告書を提出した(文献 17)。この中で、FDA、スイス、EU 工業会、ドイツの食品中フラン存在データを食品 11 種に集約し、濃度範囲で示している。さらに GEMS/Food の食品分類による消費データを用い、摂取暴露量を範囲で示している(表-19)。

表-19 によれば、ベビーフード 273 検体のフランの濃度範囲は、検出限界未満~112 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。缶入りベビーフードを 234 g/日摂取すると仮定すると、推定摂取量は $<0.03\sim 3.5 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ (6 ヶ月乳児の体重を 7.5 kg とした場合)であった。

表-19 FDA、スイス、EU 工業会、ドイツからの食品中フラン

食品の分類	検出濃度範囲 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	検体数	平均摂取量 ($\text{g}/\text{日}$) (GEMS/Food)	摂取量範囲 ($\mu\text{g}/\text{日 人}$)
コーヒー	3~146	41/45	791	2.4~115.5
ベビーフード	1~112	262/273	234	0.2~26.2
幼児用調製粉乳	2~13	11/19	870	1.7~11.3
野菜(瓶・缶詰)	3~61	28/35	372	1.1~22.7
魚	5~7	3/6	47	0.2~0.3
果実ジュース	1~6	7/18	69	0.07~0.4
穀類製品(パン)	2~30	5/13	176	0.4~5.3
分類できない食品	3~125	73/84	-	-
肉製品	4~39	5/11	217	0.9~8.5
ビール	5~13	6/6	258	1.3~3.4
乳製品(牛乳)	5~13	0/1	336	<0.2
はちみつ	3~10	5/5	1	0.003~0.01

④ スイス

スイスのフラン調査結果(文献 33)を表-20 に示す。

表-20 各種食品中のフラン(スイスの調査)

食品	検出数/検体数	濃度範囲 (ng/g)	平均値 (ng/g)
肉を含む(野菜なし)瓶詰ベビーフード	8/8	3~6	4
野菜を含む瓶詰ベビーフード	49/49	4~153	40
果実を含む瓶詰ベビーフード	45/45	1~16	4
乳幼児用野菜ジュース	4/4	1~40	12
保存食品(野菜、スープ、肉、果実、ソース)	27/36	<1~43	8
しょう油及び酢-HVP	7/7	18~91	49
野菜(ローストを含む)	3/11	<1~19	-
パン	16/25	<2~29	8 (中央値)
上記パンの耳	14/14	28~181	58 (中央値)
味付スナック(savory snack)	19/20	<5~143	97
ケーキ、ビスケット、スイーツ類	14/23	<1~169	16
乾燥果実、ナッツ類	1/14	<1~7	乾燥なし
コーヒー(焙煎)	8/8	959~5938	2689
コーヒー(インスタント)	8/8	44~2150	808
コーヒー(抽出液)	10/10	13~199	87

⑤ 日本

独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所が、平成 17~19 年度の「先端技術を活用した農林水産研究高度化事業」において、トータルダイエツトスタディ試料を分析し日本人のフラン摂取量を算出している。その結果、推定摂取量は 7.4 $\mu\text{g}/\text{日}$ で、平均体重を 54 kg とした場合 0.137 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{体重}/\text{日}$ であった。

<http://nfri.naro.affrc.go.jp/research/seikatenji/2007/pdf/P2.pdf>

国立医薬品食品衛生研究所が、平成 17 年度厚生労働科学研究「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」において、粉ミルク 20 検体、ベビーフード 21 検体を分析している(文献 52)。結果の概要を表-21 に示す。

表-21 平成 17 年度厚生労働科学研究のフラン調査結果概要

試料	容器等形態	検出数/検体数	フラン濃度範囲 (ng/g)
調製粉乳	スティックタイプ	3/8	<0.4~2
	缶入り	4/12	<0.4~36
ベビーフード	PET 飲料	2/2	1.4~3.1
	スティックパック	3/3	23~29
	レトルトパック	12/12	5~90
	瓶詰	4/4	5~41

3) 本調査におけるフラン摂取量の推定

我が国では、平成 17~19 年度に実施されている「先端技術を活用した農林水産研究高度化事業(加熱処理食品中の有害芳香族化合物含量の実態把握と低減)」(以下、「高度化事業」と略す。)において、平成 17 年度にトータルダイエツトスタヂィ(TDS)試料についての分析が行われ、摂取量が推定され公表されている((4), 2)-⑤参照)。

本調査では、高度化事業の TDS 試料を用いた摂取量調査において、全体の摂取量に大きく寄与している食品群の食品についてフラン含量を測定した。本調査で分析していない他の食品群については、高度化事業の結果を用い、本調査のフラン分析結果を組み合わせ、摂取量を推定した。また、食品の摂取量は、平成 17 年度の「国民健康・栄養調査」の摂取量を用いた。

① 分析値の統計処理

平均値、中央値、95 パーセントイル値の算出において、定量限界未満(<0.004)の結果の処理は、GEMS/Food の APPENDIX 4 に準じた。

<http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/en/gemsmanual.pdf>

すなわち、定量限界(LOQ)未満の分析結果が 6%(60%以下)であったため、定量限界未満で検出限界以上(LOD<X<LOQ)は定量限界値(LOQ)を、検出限界未満は検出限界値(LOD)を用いて計算した。

表-22 にフラン分析値(ベビーフードを除く)の平均値、中央値、95 パーセントイル値を示した。

表-22 本調査におけるフラン分析値の統計値(ベビーフードを除く)

食品(小分類)	フラン分析値(ng/g)			
	最大値	平均値	中央値	95パーセンタイル値
野菜類(野菜ジュース)	15	6.4	4.9	13.4
果実類(果汁・果汁飲料)	19	5.1	2.0	15.8
魚介類(魚介缶詰)	150	33	4.0	122
菓子類(和菓子類)	59	37	34	58
菓子類(ビスケット類)	17	17	17	17
菓子類(その他菓子類)	24	19	19	23
嗜好飲料(茶)	11	2.1	0.6	8.6
嗜好飲料(コーヒー)	150	59	49	128
嗜好飲料(その他嗜好飲料)	36	16	12	34
調味料(ソース)	58	43	42	56
調味料(しょうゆ)	85	57	63	83
調味料(みそ)	28	20	21	27
調味料(その他調味料)	95	38	35	79

② 一般人[乳幼児食(ベビーフード、調製粉乳)を除く]の摂取量推定

a) 食品の分類手順

- i) ソース、しょうゆ、みそ及びその他調味料類(ポン酢、オイスターソース等)は、国民栄養調査の「調味料・香辛料類」の「調味料」の各小分類の食品摂取量と濃度から摂取量を推定した。
- ii) 菓子類については、国民健康・栄養調査の小分類「和菓子類」「ビスケット類」「その他菓子類」に振り分け、各小分類の食品摂取量と濃度から摂取量を推定した。
- iii) 水産缶詰については、国民健康・栄養調査の小分類「魚介(缶詰)」の摂取量と濃度から摂取量を推定した。
- iv) ジュース類のうち、野菜ジュースは、国民健康・栄養調査「野菜類」の中分類「野菜ジュース」、果実ジュースは「果実類」の中分類「果汁・果汁飲料」の摂取量と濃度から摂取量を推定した。
- v) コーヒー、茶(麦茶以外)は、国民健康・栄養調査の「嗜好飲料類」の小分類「茶」、「コーヒー・ココア」の摂取量、麦茶は小分類「その他の嗜好飲料」の摂取量と濃度から摂取量を推定した。
- vi) レトルト食品(ベビーフード以外)については、国民健康・栄養調査の「調味料・香辛料類」の小分類「その他の調味料」の摂取量と濃度から摂取量を推定した。

b) 摂取量の算出手順

- i) 平均的摂取量の算出は、分析値の平均値を使用し、高摂取群は95パーセンタイル値からの摂取量を算出した。
- ii) 一般人の平均体重は、53.3 kg とした。

c) 推定摂取量の算出

本調査結果から、上記手順により摂取量を推定した結果を表-23 に示した。

表-23 フランの一日摂取量の推定(本調査結果のみ、一般人の場合)

食品群	食品群 摂取量(g/日)	フラン摂取量 (ng/日)	
		平均摂取量	高摂取群
野菜類	279.8		
野菜ジュース	7.8	49.9	104.1
果実類	125.7		
果汁・果汁飲料	13.9	70.2	219.6
魚介類	84.0		
魚介(缶詰)	2.1	69.9	256.2
菓子類	25.3		
和菓子類	11.4	418.4	662.3
ビスケット類	1.5	25.5	25.5
その他の菓子類	5.4	99.9	126.6
嗜好飲料	601.6		
茶	303.3	630.9	2614.4
コーヒー・ココア	128.6	7561.7	16396.5
その他の嗜好飲料	77.2	1258.4	2593.9
調味料・香辛料	92.8		
ソース	2.0	85.6	112.0
しょうゆ	17.4	984.8	1444.2
みそ	12.5	245.0	342.5
その他の調味料	56.3	2145.0	4439.3
総摂取量 (ng/日)		13645.2	29337.2
総摂取量 (μg/日)		13.6	29.3
μg/kg・体重/日		0.26	0.55

表-23 の結果は、調査を実施していない食品群が多く特定の食品群に偏ったものである。そこで、摂取量推定の精度を高めるため、本調査で分析していない食品群については「高度化事業」の摂取量推定結果を利用した。また、本調査結果と高度化事業の結果を比較し、それぞれの食品群を以下のような取扱いとした。

- i) 野菜類は、野菜ジュースへの依存度が低いため、高度化事業の摂取量を用いる。
- ii) 魚介類も同様に、水産缶詰の依存度が低いため、高度化事業の摂取量を用いる。
- iii) 菓子類は、本調査においてケーキ・パストリー類及びキャンディー類を分析していないが、これまで公表された調査結果から、これらの食品中のフラン含有量は低いと考えられるため、本調査の分析値から求めた摂取量を用いる。
- iv) 嗜好飲料及び調味料・香辛料類は、本調査の分析値により求めた摂取量を用いる。

以上を考慮し、最終的に一般人のフラン摂取量を表-24 のように推定した。

表-24 フランの一日摂取量の推定(一般人の場合)

食品群	フラン摂取量 (ng/日)		
	高度化(TDS)	平均摂取量	高摂取群摂取量
米・穀類	18.4	18.4	
いも・テンブシ類	68.8	68.8	
砂糖・甘味料	4.2	4.2	
豆類	106.0	106.0	
種実類	13.8	13.8	
野菜類	997.9	997.9	
果実類	186.5	186.5	
きのこ類	2.7	2.7	
藻類	32.1	32.1	
魚介類	150.1	150.1	
肉類	123.7	123.7	
卵類	3.3	3.3	
乳類	20.2	20.2	
油脂類	250.7	250.7	
菓子類	214.7	543.8	814.4
嗜好飲料	2498.5	9451.0	21604.6
調味料・香辛料	2709.4	3460.5	6338.0
総摂取量 (ng/日)	7400.9	15433.6	30735.4
総摂取量 (μg/日)	7.4	15.4	30.7
μg/kg・体重/日	0.14	0.29	0.57

表-24 から、フランの一般人における平均的な摂取量(μg/体重/日)は、0.29 μg/kg・体重/日と推定された。また、一般人における高摂取群摂取量は、0.57 μg/kg・体重/日と推定された。この推定摂取量は、FDA が算出した値(表-18:平均 0.26 μg/kg・体重/日、高摂取 0.61 μg/kg・体重/日)とかなり類似したものであった。

③ 乳幼児(ベビーフード、調製粉乳から)の摂取量推定

乳幼児食(ベビーフード、調製粉乳)については、本調査ではベビーフード 10 検体のみとデータが少ないため、平成 17 年度厚生労働科学研究(「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」)のデータを利用した。すなわち、平成 17 年度厚生労働科学研究におけるベビーフード 21 検体、調製粉乳 20 検体の調査結果に本調査を結合させ、平成 17 年度国民健康・栄養調査の 1~2 歳児摂取量データを用いて乳幼児の摂取量を推定した。

a) 食品の分類手順

次に示すもの以外は、一般人の摂取量推定と同様に処理した。

- i) レトルト食品の混合食品については、主成分(野菜、肉類等)の割合が等量とみなして、分析値を振り分けた。

例) 白身魚と野菜のおかゆ(16ng/g)

→「魚介類」(5 ng/g)、「その他の淡色野菜」(5 ng/g)、「米・加工品」(5 ng/g)

- ii) 調製粉乳は「乳類」とした。

b) 摂取量の推定

- i) 摂取量の算出は、分析値の平均値または 95 パーセンタイル値を使用した。

- ii) 調製粉乳の調合の目安は一般に 13~14%であるため、14%溶液として算出した。

(参考:<http://www.meiji-hohoemi.com/info/catalog/makemilk2005.html>)

- iii) 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(100%摂取)、及び 30%を調製粉乳及びベビーフードから摂取し残りの 70%を一般人と同じ食事~摂取した場合(30%摂取)に分けて、摂取量を算出した。30%摂取の計算は以下の式によった。

30%摂取量

$$= (100\% \text{ 摂取量} \times 0.3) + [(\text{一般人摂取量} \times 1 \sim 2 \text{ 歳食事摂取量} / \text{全体摂取量}) \times 0.7]$$

なお、上記式における一般人摂取量は「高度化事業」の結果を使用した。

- iv) 嗜好飲料類は、iii)の式において、第二項(一般人分)を加えなかった。

- vi) 平均体重は、1 歳児の 10.4 kg とした。

- vii) 最終的に、乳幼児の平均摂取量は、上記 iii)に示した 30%摂取とし、高摂取群を 100%摂取とした。

以上の要領で推定した結果を表-25 に示した。

表-25 フランの一日摂取量の推定(乳幼児の場合)

食品群	食品摂取量(g/日)		フラン摂取量 (ng/日)			
			乳幼児食 100%摂取		乳幼児食 30%摂取	
	全体	1~2歳	平均	95%タイル	平均	95%タイル
米・穀類	452.0	223.6	2030.3	3778.8	615.5	1140.0
いも・テンボン類	59.1	37.9	795.9	795.9	269.6	269.6
砂糖・甘味料	7.0	2.6	-	-	1.1	1.1
豆類	59.3	37.9	411.3	658.8	169.0	243.2
種実類	1.9	0.8	-	-	4.1	4.1
野菜類	279.8	118.0	1569.4	3705.2	765.4	1406.1
果実類	125.7	114.7	1892.6	2844.6	612.6	898.2
きのこ類	16.2	6.3	-	-	0.7	0.7
藻類	14.3	6.2	-	-	9.7	9.7
魚介類	84.0	30.2	407.7	1132.5	160.1	377.2
肉類	80.2	40.6	471.0	779.5	185.1	277.7
卵類	34.2	18.4	174.8	184.0	53.7	56.4
乳類	125.1	194.8	79.6	178.6	45.9	75.6
油脂類	10.4	5.9	-	-	99.6	99.6
菓子類	25.3	26.7	-	-	401.7	401.7
嗜好飲料	601.6	183.1	567.6	567.6	170.3	170.3
調味料・香辛料	92.8	39.6	633.6	918.7	1223.7	1309.2
総摂取量(ng/日)			9033.8	15544.3	4787.8	6741.0
総摂取量(μg/日)			9.03	15.5	4.79	6.74
μg/kg・体重/日			0.87	1.5	0.46	0.65

表-25 から、乳幼児のフランの平均的一日摂取量(μg/kg・体重/日)は、0.46~0.65 μg/kg 体重/日、高摂取群で、0.87~1.5 μg/kg・体重/日と推定された。

ただし、調査検体数が非常に少ないこと、及びレトルトのベビーフード調理済混合食品を無理に分類したことから、推定値の誤差は極めて大きいことに留意すべきである。ちなみに、EFSA の科学パネルが推定した摂取量は最大で 3.5 μg/kg・体重/日(6ヶ月幼児)で、FDA の推定(<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/furanexp/sld010.htm>)では、ベビーフード(0~1歳)からの摂取量が平均 0.41 μg/kg・体重/日、高摂取群(90パーセントタイル)0.99 μg/kg・体重/日と試算されている。

以 上

別表-1 フランの文献検索結果

No.	文献	著者名	出典	内容の分類						
				総説	毒性	生成	代謝	分析法	実態調査	リスク評価
1	Furans in foods. (食品中のフラン)	J. A. Maga	CRC Crit Rev. Food Sci.Nutr., 11, 355-400 (1979)	○						
2	Disposition of [¹⁴ C]furan in the male F344 rat. (雄F344ラットにおける[14C]フランの動向)	L. T. Burka et al.	J.Toxicol. Environ. Health, 34, 245-257 (1991)		○					
3	Evaluation of genotoxicity, pathological lesions, and cell proliferation in livers of rats and mice treated with furan. (フラン処理したラット及びマウスにおける遺伝毒性, 病的障害, 細胞異常増殖の評価)	D. M. Wilson, T. L. Goldsworthy, J. A. Popp and B. E. Butterworth	Environ. Mol. Mutagen., 19, 209-222, (1992)		○					
4	Furan-induced cytolethality in isolated rat hepatocytes: correspondence with in vivo dosimetry. (ラット肝細胞におけるフランにより誘導される細胞死: in vivo用量測定との近似性)	M. A. Carfagna, S. D. Held and G. L. Kedderis	Toxicology and Applied Pharmacology, 123(2), 265-273, (1993)		○					
5	Kinetics analysis of furan biotransformation by F-344 rats in vivo and in vitro. (in vivo及びin vitroにおけるF344ラットによるフラン代謝の動力学的解析)	G. L. Kedderis et al.	Toxicology and Applied Pharmacology, 123(2), 274-282, (1993)				○			
6	Chemical mutagenesis testing in Drosophila. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. (NTPの50化合物についてのキイロショウジョウバエを用いた化学物質変異原性試験結果)	P. Foureman, J. M. Mason, R. Valencia and S. Zimmering	Environ. Mol. Mutagen., 23(1), 51-63 (1994)		○					

No.	文献	著者名	出典	内容の分類						
				総説	毒性	生成	代謝	分析法	実態調査	リスク評価
7	Identification of cis-2-butene-1,4-dial as a microsomal metabolite of furan. (フランのミクロソーム代謝物であるcis-2-ブテン-1,4-ジアールの確認)	Ling-Jen Chen, S. S. Hecht and L. A. Peterson	Chem. Res. Toxicol., 8, 903-906 (1995)				○			
8	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (ヒトへの発ガンリスク評価に関するIARCモノグラフ)	International Agency for Research on Cancer	IARC, 63, 1995	○	○					○
9	Prediction of furan pharmacokinetics from hepatocyte studies: comparison of bioactivation and hepatic dosimetry in rats, mice, and humans. (肝細胞試験によるフラン薬物動態予測: ラット, マウス, ヒトにおける生体内活性と肝臓中薬量測定)	G. L. Kedderis and S. D. Held	Toxicology and Applied Pharmacology, 140(1), 124-130, (1996)		○					
10	Furan-mediated uncoupling of hepatic oxidative phosphorylation in Fischer-344 rats : an early event in cell death. (F-344ラットにおける肝臓の酸化的リン酸化におけるフラン媒介による脱カップリング: 細胞死における初期症状)	C. A. Mugford, M. A. Carfagna and G. L. Kedderis.	Toxicol. Appl. Pharmacol, 144(1), 1-11, (1997)		○					
11	Furan-induced liver cell proliferation and apoptosis in female B6C3F1 mice. (B6C3F1雌マウスにおいてフランにより誘導される細胞異常増殖及び細胞自死)	R. Fransson-Steen, T. L. Goldsworthy, G. L. Kedderis, R. R. Maronpot	Toxicology, 118, 195-204 (1997)		○					
12	Biochemical Toxicology of furan. (フランの生化学的毒性)	G. L. Kedderis and S. A. Ploch	CIIT Activities, 19 (1999)		○					

No.	文献	著者名	出典	内容の分類						
				総説	毒性	生成	代謝	分析法	実態調査	リスク評価
13	A reactive metabolite of furan, cis-2-butene-1,4-dial, is mutagenic in the Ames assay. (フランの反応性代謝物, cis-2-ブテン-1,4-ジアルは, エームズテストにおける変異原性物質である。)	L. P. Peterson, K. C. Naruko and D. P. Predecki	Chem. Res. Toxicol., 13(7), 531-534 (2000)		○					
14	Characterization of nucleoside adducts of cis-2-butene-1,4-dial, a reactive metabolite of furan. (フラン代謝物cis-2-ブテン-1,4-ジアルのヌクレオチドアダクトの確認)	M. C. Byrns, D. P. Predecki and L. A. Peterson	Chem. Res. Toxicol., 15(3), 373-379 (2002)		○		○			
15	Furan in foods on the Swiss market--method and result	H. Reinhard et al.	Mitt. Lebensm. Hyg., 95, 532-535 (2004)					○	○	
16	Origin and mechanistic pathways of formation of the parent furan ---A food toxicant. (食品の毒性物質フランの生成源と生成経路)	C. Perez-Locas and V. A. Yaylayan	J. Agric. Food Chem., 52(22), 6830-6836 (2004)			○				
17	Report of the scientific panel on contaminants in the food chain on provisional findings on furan in food. (食品中フランの発見に伴うEU-CONTAMパネルの報告)	EFSA	EFSA Journal, 137, 1-20 (2004)	○						
18	A possible mechanism for furan formation in the tropospheric oxidation of dienes. (ジェンの対流圏酸化によるフラン生成メカニズム)	M. Francisco-Marquez et al.	Environ. Sci. Technol., 39(22), 8797-8802 (2005)			○				

No.	文献	著者名	出典	内容の分類						
				総説	毒性	生成	代謝	分析法	実態調査	リスク評価
19	Furan precursors in food: A model study and development of a simple headspace method for determination of furan. (食品におけるフラン前駆体: モデル試験とフラン定量法の確立)	A. Becalski and S. Seaman	J. AOAC Int., 88(1), 102-106 (2005)			○		○		
20	Formation of furan from carbohydrates and ascorbic acid following exposure to ionizing radiation and thermal processing. (放射線照射と熱処理後の炭水化物とアスコルビン酸からのフラン生成)	Xuetong Fan	J. Agric Food Chem., 53(20), 7826-7831 (2005)			○				
21	Impact of ionizing radiation and thermal treatments on furan levels in fruit juice. (果汁中フラン濃度に及ぼす放射線照射と加熱処理の影響)	Xuetong Fan	J. Food Sci., 70(7), 409-414 (2005)			○				
22	NTP 11th Report on Carcinogenesis, Furan CAS No. 110-00-9 (NTP 11th 発ガン性レポート～フラン)	National Toxicology Program	NTP 2005		○					○
23	Development and validation of a headspace method for determination of furan in food. (フラン定量法の開発とバリデーション)	A. Becalski, D. Forsyth, V. Casey, B. P. Y. Lau and S. Seaman	Food Addit. Contam., 22(6), 535-540 (2005)					○		
24	Analysis of furan in foods.: Is headspace sampling a fit-for-purpose technique? (食品中フランの分析: ヘッドスペース条件は適切か?)	H. Z. Senyuva and V. Gokmen	Food Addit. Contam., 22(12), 1198-1202 (2005)					○		

No.	文献	著者名	出典	内容の分類						
				総説	毒性	生成	代謝	分析法	実態調査	リスク評価
25	Rapid determination of furan in heated foodstuffs by isotope dilution solid phase micro-extraction-gas-chromatography-mass spectrometry (SPME-GC-MS). (フラン分析法)	T. Goldmann, A. Perisset, F. Scanlan and R. H. Stadler	Analyst, 130, 878-883 (2005)					○		
26	Determination of furan levels in coffee using automated solid-phase micro-extraction and gas chromatography/mass spectrometry. (フランのSPME分析法)	I-P. Ho, S.J. Yoo and S. Tefera	J. AOAC Int., 88(2), 574-576 (2005)					○		
27	Single-laboratory validation of a method for the determination of furan in foods by using static headspace sampling and gas chromatography/mass spectrometry. (フランのヘッドスペース分析法)	P. J. Nyman, K. M. Morehouse, T. P. McNeal, G. A. Perfetti and D. M. Diachenko	J. AOAC Int., 89(5), 1417-1424 (2005)					○	○	
28	Some factors affecting the formation of furan in heated foods. (フラン生成に関わるいくつかの因子検討)	S. Hasnip, C. Crews and L. Castle	Food Addit. Contam., 23(3), 219-227 (2006)			○				
29	Detection of DNA adducts derived from the reactive metabolite of furan, cis-2-butene-1,4-dial. (フラン代謝物ジアルデヒドのDNAアダクト検出)	M. C. Byrns et al.	Chem. Res. Toxicol., 19(3), 414-420 (2006)		○					
30	Development and validation of a solid phase micro-extraction-gas chromatography-mass spectrometry method for the determination of furan in baby-food. (ベビーフード中のフランSPME分析法)	F. Bianchi, M. Gareri, A. Mangia and M. Musci	J. Chromatogr. A, 1102, 268-272 (2006)					○		

No.	文献	著者名	出典	内容の分類						
				総説	毒性	生成	代謝	分析法	実態調査	リスク評価
31	Quantitation of furan and methylfuran formed in different precursor systems by proton transfer reaction mass spectrometry. (PTR-MSによるフラン, メチルフランの生成経路の決定)	J. Mark, P. Pollien, C. Lindinger, I. Blank and T. Mark	J. Agric. Food Chem., 54, 2786-2793 (2006)			○				
32	Exploratory data on Furan in food: individual food products. (食品中のフラン予備調査)	U. S. FDA CFSAN	May 7 2004, June 2 2005, October 27, 2006, August 2 2007 http://www.cfsan.fda.gov/~dms/furandat.html						○	
33	Furan in food: Headspace method and product survey. (食品中のフラン実態調査)	O. Zoller et. al	Food Addit. Contam. 24(S1), 91-107 (2007)						○	
34	Furan formation in suger solution and apple cider upon ultraviolet treatment. (UV照射による糖溶液からのフラン生成)	Xuetong Fan and D. J. Geveke	J. Agric. Food Chem., 55(19), 7816-7821 (2007)			○				
35	Formation of furan and methylfuran from ascorbic acid in model systems and food. (アスコルビン酸からのフラン, メチルフランの生成)	A. Limacher et al.	Food Addit. Contam. 24(S1), 122-135 (2007)			○				
36	Potential of furan formation in hazelnuts during heat treatment. (熱処理ヘーゼルナッツのフラン生成)	H. Z. Senyuva and V. Gokmen	Food Addit. Contam. 24(S1), 136-142 (2007)			○				

No.	文献	著者名	出典	内容の分類						
				総説	毒性	生成	代謝	分析法	実態調査	リスク評価
37	A review of the occurrence, formation and analysis of furan in heat processed foods. (加熱加工食品のフランの存在, 生成, 分析法の総説)	C. Crews & L. castle	Trends in Food Sciences & Technology, 18(7), 365-372 (2007)	○						
38	Data requirement for risk assessment of furan in food (食品中フランのリスク評価データの要求)	C. W. Heppner and J. R. Schlatter	Food Addit. Contam. 24(S1), 114-121 (2007)	○	○					
39	Furan is not genotoxic in the micronucleus assay in vivo or in vitro. (フランは, 小核形成試験では遺伝毒性はない)	L. J. K. Durling, K. Svensson and L. Abramsson-Zetterberg	Toxicology letter, 169(1), 43-50 (2007)		○					
40	Analysis of furan in foods by headspace solid-phase microextraction-gas chromatography-ion trap mass spectrometry. (SPME-イオントラップ GC/MSによるフラン分析法)	M. S. Altaki, F. J. Santos and M. T. Galceran	J. Chromatogr. A, 1146(1), 103-110 (2007)					○		
41	Rapid and improved determination of furan in baby foods and infant formulas by headspace GC/MS. (ベビーフード, 粉乳中のフラン定量)	I. Yoshida, S. Isagawa, N. Kibune, M. Hamano-Nagaoka and T. Maitani	J. Food Hyg. Soc. Japan., 48, 83-89 (2007)					○		
42	Factors affecting the analysis of furan in heated foods. (フラン分析に影響するファクター)	C. Crews, S. Hasnip, D. P. T. Roberts and L. Castle	Food Addit. Contam. 24(S1), 108-113 (2007)					○		
43	Quantification of plasma and urinary levels of furan in healthy individuals. (健康人における血中及び尿中フランの測定)	Hee-Jin Jun, Mi Ja Chung, Young-Sik Park, Kwang-Guen Lee and Sung-Joon Lee	The FASEB Journal, 21(6), 836.5, (2007) (the Federation of American Societies for Experimental Biology)					○		

No.	文献	著者名	出典	内容の分類							
				総説	毒性	生成	代謝	分析法	実態調査	リスク評価	
50	Effect of ionizing radiation on furan formation in fresh-cut fruits and vegetables. (カット果実, カット野菜のフラン生成における照射の影響)	X. Fan and K. J. Sokorai	J. Food Sci., 73(2), 679-83 (2008)								
51	Appendix B: Report on spacecraft maximum allowable concentrations for selected airborne contaminants.	National Academy Press, Washington, D. C. http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=786&page=307	Spacecraft Maximum Allowable Concentrations for Selected Airborne Contaminants. Volume 4, p307-329	○	○		○				
52	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	国立医薬品衛生研究所 食品衛生管理部 主任研究者:五十君静信	平成17年度厚生労働科学研究:食品の安全・安心確保推進事業報告書						○	○	