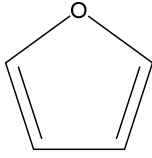


[4] フラン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：フラン (別の呼称：1-オキサ-2,4-シクロペンタジエン、フルフラン、オキソール、ジビニレン オキシド) CAS 番号：110-00-9 化審法官報公示整理番号：5-3334 化管法管理番号：377 RTECS 番号：LT8524000 分子式：C ₄ H ₄ O 分子量：68.07 換算係数：1 ppm = 2.78 mg/m ³ (気体、25°C) 構造式： 

(2) 物理化学的性状

本物質は常温で無色透明の液体で芳香がある揮発性物質である¹⁾。

融点	-85.58°C ²⁾ 、-85.61°C ³⁾ 、-86°C ⁴⁾ 、-85°C ⁴⁾
沸点	31.3°C (101 kPa) ^{2),4)} 、31.36°C (101 kPa) ^{3),5)} 、32°C (101 kPa) ⁵⁾
密度	0.9514 g/cm ³ (20°C) ²⁾
蒸気圧	80.0×10 ³ Pa (25°C) ^{2),3)}
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.34 (pH 不明) ^{2),6)} 、1.35 (pH 不明) ⁴⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.0×10 ⁴ mg/1,000g (25°C) ²⁾ 、1.00×10 ⁴ mg/L (25°C) ³⁾ 、 1×10 ⁴ mg/L (25°C) ⁴⁾ 、1.58×10 ⁴ mg/L ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
<u>好氣的分解</u>
分解率：BOD 4%、GC 3%
(試験期間：4週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁷⁾
<u>嫌氣的分解</u>
未順化の微生物を用いた嫌氣的条件での分解半減期は28～112日とされている ⁸⁾ 。
化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $41 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)⁹⁾

半減期：0.13～1.3 日 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し、1 日を 12 時間として推定)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $2.4 \times 10^{-18} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)⁹⁾

半減期：1.1～6.7 日 (オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し推定)

硝酸ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $1.4 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)⁹⁾

半減期：3.4 分 (硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \text{ 分子/cm}^3$ ¹¹⁾と仮定し推定)

加水分解性

加水分解の基を持たない⁸⁾。

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される化学物質)¹²⁾

生物濃縮係数(BCF)：

(0.9) ～ (1.5) (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：1.0 mg/L)¹³⁾

< 3.2 ～ (13) (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：0.1 mg/L)¹³⁾

(備考：カッコで表示した値は参考値)

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)：28.9 ～ 31.4 (海外土壌)¹⁴⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁵⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満
年度	2019	2020	2021	2022	2023
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

フランは、天然にも存在し、マツやマツヤニ、トウモロコシの穂軸やたばこの煙、木を燃

やした際の煙や排気ガスの中などに含まれることが知られている¹⁾。

フラン及びアルキルフラン類は、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に存在している¹⁶⁾。

② 用途

本物質は、合成樹脂や他の化学物質を合成する際の原料、溶剤や工業用洗浄剤として使われている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、2021年（令和3年）10月20日に公布された化学物質排出把握管理促進法（化管法）対象物質見直しにより、第一種指定化学物質から除外され、新たに第二種指定化学物質（管理番号：377、政令番号：110）に指定された。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成15年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：1008）に指定されていた。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は、2021年に公布された化管法の対象物質見直しにより第一種指定化学物質から除外され、新たに第二種指定化学物質に指定された。第二種指定化学物質は排出量及び移動量の届出が求められていないため、2023年度以降のデータは公表されていない。同法に基づき公表された直近2022年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2022 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	6	0	0	0	0	0	-	-	-	-	6	-	6

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
化学工業	6	0	0	0	0	0				届出	届出外	合計
	(100%)									100%	-	-

本物質の2022年度における環境中への総排出量は0.006 tとなり、すべて届出排出量であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。届出排出量の排出源は、化学工業(100%)であった。

本物質の化管法に基づき公表された排出量及び移動量の推移を表2.2に示す¹⁾。

表 2.2 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の推移

年度	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
2022	6	0	0	0	0	0					6	0	6
2021	16	0	0	0	0	0					16		16
2020	11	0	0	0	0	0					11	0	11
2019	4	0	0	0	0	0					4	0	4
2018	4	0	0	0	0	0					4	0	4
2017	15	0	0	0	0	890					15	0	15
2016	2,301	0	0	0	0	0	18				2,301	18	2,319
2015	2,219	0	0	0	18	0	18				2,219	18	2,237
2014	1,918	0	0	0	18	0	33				1,918	33	1,951
2013	1,933	0	0	0	33	1	37				1,933	37	1,970

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基にUSES3.0をベースに日本固有のパラメータを組み込んだMackay-Type Level III多媒体モデル³⁾を用いて予測した。予

測の対象地域は、2022年度に環境中及び大気への排出量が最大であった千葉県（大気への排出量 0.006 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)	
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域	
	環境中	大気
	千葉県	千葉県
大気	97.7	97.7
水域	2.2	2.2
土壌	0.1	0.1
底質	0.0	0.0

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4.1、表 2.4.2 に示す。

表 2.4.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m ³ 0.034	0.042	0.0079	0.11	0.00089	20/20	全国	2021	4)
室内空気	μg/m ³								
食物 ^{b)}	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L <0.038	<0.038	<0.038	<0.038	0.038	0/18	全国	2022	5)
公共用水域・海水	μg/L <0.038	<0.038	<0.038	<0.038	0.038	0/13	全国	2022	5)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g								

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

b) 日本の一般人のフランの平均摂取量及び高摂取者摂取量は、2007年度調査において、それぞれ0.29 µg/kg/day、0.57 µg/kg/dayと推定されている⁶⁾。本物質は食品を加熱したときに生成し、様々な加熱済み食品中に存在することから、環境に由来する経口曝露量の算出には採用しない。

表 2.4.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	µg/m ³								
室内空気	µg/m ³								
食物	µg/g								
飲料水	µg/L								
地下水	µg/L								
土壌	µg/g								
公共用水域・淡水	µg/L								
公共用水域・海水	µg/L								
底質(公共用水域・淡水) µg/g									
底質(公共用水域・海水) µg/g									
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気と公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気 一般環境大気	0.034 µg/m³ 程度 (2021) データは得られなかった	0.010 µg/kg/day 程度 データは得られなかった
	室内空気		
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.038 µg/L 未満程度 (2022)	0.0015 µg/kg/day 未満程度
最大値	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気 一般環境大気	0.11 µg/m³ 程度 (2021) データは得られなかった	0.033 µg/kg/day 程度 データは得られなかった
室内空気			
最大値	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.038 µg/L 未満程度 (2022)	0.0015 µg/kg/day 未満程度
最大値	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度は 0.034 µg/m³ 程度、予測最大曝露濃度は 0.11 µg/m³ 程度となった。

一方、本物質の排出量が届け出られた直近 2022 年度の大気への届出排出量をもとに、ブルーム・パフモデル⁷⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.00071 µg/m³ となった。

表 2.6 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気	0.010	0.033
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<0.0015	<0.0015
食物			
土壌			

経口曝露量については、表 2.6 に示すとおり曝露量を設定できる飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合には、予測最大曝露量は 0.0015 µg/kg/day 未満程度となった。

化管法に基づく本物質の排出量が届け出られた直近 2022 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、河川中濃度を推定しなかった。2013～2015 年度に下水道への移動量が届け出られていたことがあるが、海域への排出または下水処理場を特定できないため、河川中濃度は推

定しなかった。

本物質は濃縮性がない又は低いと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

なお、本物質は焙煎コーヒー、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⁸⁾。生成に関与している物質は、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⁸⁾。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。

本物質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域、海水域ともに 0.038 µg/L 未満程度となった。

化管法に基づく本物質の排出量が届け出られた直近 2022 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、河川中濃度を推定しなかった。2013～2015 年度に下水道への移動量が届け出られていたことがあるが、海域への排出又は下水処理場を特定できないため、河川中濃度は推定しなかった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.038 µg/L 未満程度 (2022)	0.038 µg/L 未満程度 (2022)
海 水	0.038 µg/L 未満程度 (2022)	0.038 µg/L 未満程度 (2022)

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

雄ラットに ^{14}C でラベルした本物質 8 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 14% が未変化体として、26% が CO_2 として呼気中に排泄されたが、未変化体のほとんど (11%) が 1 時間以内、 CO_2 のほとんどが 12 時間以内の排泄であった。尿中に 20%、糞中に 22% が排泄されたが、尿中排泄の約 2/3 が 12 時間以内の排泄であり、糞中排泄のほぼすべてが 12 時間以降の排泄であった。24 時間後の体内残留は 19% でそのほとんどが肝臓 (13%) にあり、次いで腎臓、血液、小腸、大腸に多かったが、量的にはそれぞれ 1% 未満とわずかであった。肝臓からは 1.8 日の半減期で消失したが、血液中では単回投与後 8 日間ほぼ一定の濃度でみられた。8 mg/kg/day の 8 日間投与では、最終投与から 24 時間後の体内濃度は単回投与時に比べて肝臓で 4 倍、腎臓、血液で 6 倍増加し、8 日間の尿中排泄割合は単回投与時 (20%) から 33% に増加したが、糞中排泄割合は単回投与時とほぼ同じであった。単回投与から 24 時間後までの尿中には少なくとも 10 個の代謝物ピーク (未同定) がみられ、8 日間投与時の尿中代謝物ピークとの間に明らかな違いはみられなかった¹⁾。

イヌに本物質 140~210 ppm を吸入させて呼気を測定した実験では、気道での滞留は 95% であった。滞留率は吸入濃度の上昇に伴い増加したが、呼吸回数の増加により 91% まで減少した²⁾。

本物質はフラン環の開環を含む酸化反応によって CO_2 へと代謝されるとともに¹⁾、肝臓の CYP2E1 を介してシス-2-ブテン-1,4-ジオール (BDA) へと代謝され、BDA やそのグルタチオン抱合体 (GSH-BDA) がアミノ酸やタンパク質、DNA と結合して多様な代謝物を生成する代謝経路が想定されている^{3~7)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁸⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ウサギ	経口	LDLo	234 mg/kg
イヌ	経口	LDLo	234 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	3,398 ppm [9,450 mg/m ³] (1 hr)
ラット	吸入	LC ₅₀	2,800 mg/m ³ (2 hr)
ラット	吸入	LC ₅₀	3,000 mg/m ³
ラット	吸入	LCLo	1,500 mg/m ³ (4 hr)
ラット	吸入	LCLo	1,800 mg/m ³
ラット	吸入	LCLo	4,200 mg/m ³
マウス	吸入	LC ₅₀	120 mg/m ³ (1 hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	3,000 mg/m ³ (2 hr)
マウス	吸入	LCLo	2,000 mg/m ³ (2 hr)
マウス	経皮	LDLo	100 pph (30 min)

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は皮膚、眼、気道を刺激することがある。吸入すると咽頭痛、咳、胸部圧迫感、息切れ、息苦しさを生じ、皮膚に付くと発赤、眼に入ると充血、痛みを生じる⁹⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、4、8、15、30、60 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、15 mg/kg/day 以上の群の雄及び 60 mg/kg/day 群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、60 mg/kg/day 群の雄 9 匹、雌 4 匹が死亡した。15 mg/kg/day 以上の群の雌雄の肝臓、腎臓で相対重量の有意な増加を認め、肝臓では 4 mg/kg/day 以上の群の雌雄で胆管の過形成、4 mg/kg/day 以上の群の雄及び 8 mg/kg/day 以上の群の雌で胆管線維症、クッパー細胞の色素沈着、8 mg/kg/day 以上の群の雄及び 15 mg/kg/day 以上の群の雌で肝細胞の変性、15 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝細胞の巨細胞化、壊死の発生率に有意な増加を認めた。腎臓では 60 mg/kg/day 群の雌雄で尿細管の拡張や壊死の発生率に有意な増加を認め、60 mg/kg/day 群の雄の胸腺及び精巣、雌の卵巢で萎縮の発生率も有意に高かった¹⁰⁾。

この結果から、LOAEL を雌雄で 4 mg/kg/day（曝露状況で補正：2.9 mg/kg/day）とする。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、0.03、0.12、0.5、2.0、8.0 mg/kg/day を 90 日間（5 日/週）強制経口投与した結果、一般状態や体重に影響はなかった。2.0 mg/kg/day 以上の群の雄の血清で ALP の有意な上昇がみられ、雌では ALT が有意に減少し、8.0 mg/kg/day 群の雄で ALT、雌で AST が有意に減少した。8 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓絶対重量の有意な増加を認め、剖検では 8.0 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓で明瞭な形態学的変化（小さくて硬い結節や表面の凹凸など）がみられたが、その他の臓器の外観に異常はなく、重量への影響もなかった。また、雌雄の生殖器に影響はなかった。肝臓では 0.12 mg/kg/day 群の雌雄で尾状葉に軽度の組織学的病変が認められ、それ以上の群では用量依存的に尾状葉の軽度の病変から尾状葉と左葉の広範な胆管線維症へと進行し、病変が右側葉の縁にも見られた個体もあった。0.12 mg/kg/day 以上の群の雄及び 0.5 mg/kg/day 以上の群の雌で肝細胞のアポトーシス、クッパー細胞の色素沈着、0.5 mg/kg/day 以上の群の雄及び 2.0 mg/kg/day 以上の群の雌で肝細胞の細胞質の好塩基性、2.0 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝細胞の核大小不同、2.0 mg/kg/day 以上の群の雄及び 8.0 mg/kg/day 群の雌で胆管過形成、8.0 mg/kg/day 群の雌雄で胆管線維症の発生率に有意な増加を認めた。なお、雄の血清では 0.12 mg/kg/day 以上の群でサイロキシン（T4）、トリヨードサイロニン（T3）の有意な上昇がみられ、雌の血清では T4 の用量反応関係の傾向は認められたが有意差は得られず、甲状腺の組織には変化がなかった¹¹⁾。

この結果から、NOAEL を雄で 0.03 mg/kg/day（曝露状況で補正：0.02 mg/kg/day）、雌で 0.12 mg/kg/day（曝露状況で補正：0.09 mg/kg/day）とする。

ウ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、雄に 0、2、4、8、15、30 mg/kg/day、雌に 0、4、8、15、30、60 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、4 mg/kg/day 群の雄及び 30 mg/kg/day 群の雌の各 1 匹が死亡した。60 mg/kg/day 群の雌で活動低下又は不活動、雄で体重増加の有意な抑制を認めた。15 mg/kg/day 以上の群の雄及び 30 mg/kg/day 以上の群の雌の肝臓で絶対及び相対重量の有意な増加を認め、30 mg/kg/day 群の雄及び 15 mg/kg/day 以上の群の雌で肝細胞の変性、30 mg/kg/day 群の雄及び 30 mg/kg/day 以上の群の

雌で肝細胞の巨細胞化、壊死、30 mg/kg/day 以上の群の雌で胆管の過形成、クッパー細胞の色素沈着、胆管線維症の発生率に有意な増加を認めた。また、雌雄の生殖器に影響はなかった¹⁰⁾。

この結果から、NOAEL を雌雄で 8 mg/kg/day (曝露状況で補正：5.7 mg/kg/day) とする。

エ) B6C3F₁ マウス雌雄各 16 匹を 1 群とし、0、0.03、0.12、0.5、2.0、8.0 mg/kg/day を 90 日間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、一般状態や体重、血液に影響はなかった。8.0 mg/kg/day 群の雌雄で血清 ALT 活性の有意な上昇を認め、8.0 mg/kg/day 群の雌で肝臓の絶対及び相対重量は有意に高かった。各群の 4~5 匹で実施した肝臓の組織検査では、2 mg/kg/day 以上の群の雌雄のほぼ全数で肝細胞のアポトーシス、クッパー細胞の色素沈着や炎症を認め、雌雄の 2 mg/kg/day 以上の群で細胞質の好塩基性の増加、8 mg/kg/day 群で胆管過形成の発生率に増加がみられた。また、雌雄の生殖器に影響はなかった¹²⁾。

この結果から、NOAEL を雌雄で 0.5 mg/kg/day (曝露状況で補正：0.36 mg/kg/day) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague Dawley ラット (F₀) 雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、1、2.5、5、10 mg/kg/day を雄では 70 日間、雌では 14 日間強制経口投与し、その後交配させた拡張一世代生殖毒性試験 (OECD テストガイドライン 443 に準拠) を行った。F₀ 雄には交配中も曝露を継続し、F₀ 雌には妊娠中及び授乳中も曝露を継続した。5 mg/kg/day 以上の群の雌雄で繁殖前の体重増加が有意に減少し、雌では 10 mg/kg/day 群で妊娠期間中の体重増加も有意に減少したが、5 mg/kg/day 以上の群で授乳期間中の体重増加が有意に増加した。F₀ 動物では、10 mg/kg/day 群の雌雄で足が広がり、10 mg/kg/day 群の雄で頭部が傾いた。F₁ 世代において、出生後 0 日 (PND 0)、PND 4、PND 7、PND 14、PND 21、PND 28 における総出生仔数及び生存仔数は、10 mg/kg/day 群で有意に減少した。PND 4 の仔の体重は 10 mg/kg/day 群で有意に低かったが、授乳期間中の F₁ 仔の生存率、性比に差は認められず、雌雄の肛門生殖突起間距離 (AGD)、雄の乳頭数 (NR)、包皮分離、雌の膣開口には影響はみられなかった。PND 70 においては、F₁ 世代 10 mg/kg/day 群の雄でテストステロン値、雌でエストロゲン値の減少がみられたが、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びプロゲステロンレベルの有意な差はなかった。F₁ 世代雄の 10 mg/kg/day 群で精巣重量、5 mg/kg/day 以上の群で 1 日の精子生産量が減少し、雌の 10 mg/kg/day 群で卵巣重量の減少、5 mg/kg/day 以上の群で発情周期の乱れが認められた。また、F₁ 世代 5 mg/kg/day 以上の群の雄では精巣の管腔径の拡大、雌では卵巣の嚢胞性卵胞の有意な増加が観察された¹³⁾。

この結果から、一般毒性の NOAEL を親 (F₀ 雌雄) で 2.5 mg/kg/day、生殖発生毒性の NOAEL を仔 (F₁) で 2.5 mg/kg/day とする。

イ) Wistar ラット 3 週齢~4 週齢の雄 8 匹を 1 群とし、0 (無処置、溶媒：コーン油)、2、4、8 mg/kg/day の用量で 90 日間強制経口投与した結果、無処置群及び溶媒対照群と比較して全投与群で体重の変化は認められなかった。また、精巣及び精巣上体の絶対及び相対重量に影響は認められなかったが、8 mg/kg/day 群で前立腺の絶対重量及び相対重量の増加、精囊の絶対重量及び相対重量の減少が無処置対照群に対して有意に認められた。溶媒対照群

との比較では、血液学的に2、4 mg/kg/day 群で赤血球数の増加、2 mg/kg/day 以上の群でヘモグロビン濃度の増加が認められた。精巣上部尾部の精子数及び精子形態には影響は認められなかったが、精巣においては2 mg/kg/day 以上の群でセルトリ細胞の空胞化、4 mg/kg/day 以上の群で精細管の変性、4 mg/kg/day 群で精細管構造の乱れの増加、8 mg/kg/day 群で生殖細胞の脱落が認められた。また、精巣上部においては2 mg/kg/day 以上の群で生殖細胞の脱落の増加が認められ、前立腺においては2 mg/kg/day 群及び8 mg/kg/day 群で単核球の浸潤の増加が認められた。精囊においては、8 mg/kg/day 群で分泌減少が認められた。形態学的評価の結果、8 mg/kg/day 群で前立腺上皮及び精細管上皮の高さの有意な減少が認められ、2、4 mg/kg/day 群で精巣上部の上皮の高さが減少し、管腔径が増加した。2 mg/kg/day 以上の群で精囊上皮の高さが減少し、精細管の管腔径が増加した。なお、精巣内のアポトーシス細胞数は無処置対照群に対して2 mg/kg/day 以上の群で増加したが、溶媒対照群との比較は実施されていない¹⁴⁾。

この結果から、一般毒性の NOAEL を雄で 8 mg/kg/day 以上、生殖毒性の LOAEL を 2 mg/kg/day とする。

④ ヒトへの影響

ヒトへの影響に関しては、知見が得られなかった。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1995)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU (2008)	1B ヒトに対して発がん性があると推定される物質
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP (1998)	合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
日本	日本産業衛生学会 (2001)	第2 ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物 群 B 質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG (2016)	4 発がん性物質の可能性はあるが、遺伝子傷害性がない か、あってもわずかな寄与しかない物質

② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異の弱い誘発を認めた報告¹⁵⁾と、誘発を認めなかった報告¹⁶⁾があった。

S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発した報告¹⁷⁾と、誘発

しなかった報告^{18,19)}があった。S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (V79-4H) 及びフランの代謝を促進するためにヒト CYP2E1 を導入したチャイニーズハムスター肺細胞 (V79-Mz) で遺伝子突然変異を誘発しなかった¹⁹⁾。

S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)¹⁰⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79-Mz)²⁰⁾で姉妹染色分体交換を誘発した報告、S9 無添加でフランの代謝を促進するためにヒト CYP2E1 とヒト SULT1A1 を共発現させたチャイニーズハムスター肺細胞 (V79-Mz) で姉妹染色分体交換を誘発した報告²⁰⁾があった。

S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常を誘発した報告¹⁰⁾と S9 無添加では誘発せず添加時のみに誘発した報告²¹⁾があった。また、S9 添加の有無にかかわらずヒトリンパ芽球様細胞株で染色体異常を誘発せず、ファンconi貧血患者 (DNA 鎖間架橋の修復機構を欠損) 由来のリンパ芽球様細胞株では S9 無添加で染色体異常を誘発せず、添加時のみ染色体異常を誘発した報告があった¹⁹⁾。

S9 添加の有無にかかわらずヒト末梢血リンパ球で小核を誘発しなかった報告²²⁾と S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で小核を誘発しなかった報告¹⁸⁾があった。

S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で DNA 傷害 (アルカリコメットアッセイ) を誘発しなかった¹⁸⁾。

フランの反応中間体であるシス-2-ブテン-1,4-ジオール (BDA) においては、S9 無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発した報告²³⁾があった。S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発した報告¹⁸⁾と弱い誘発を認めた報告¹⁹⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79-4H) で遺伝子突然変異の誘発を認めた報告¹⁹⁾があった。S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で小核を誘発した報告¹⁹⁾と、誘発しなかった報告¹⁸⁾があった。S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) では DNA 傷害 (アルカリコメットアッセイ) を誘発したが、DNA クロスリンクを検出できるように改変したコメットアッセイでは DNA クロスリンク形成を示唆する結果は得られなかった¹⁸⁾。

イ) *in vivo* 試験系では、経口投与したマウスの細胞分裂刺激後の脾細胞では小核を誘発した²⁴⁾が、腹腔内投与、皮下投与したマウスの末梢血²²⁾、経口投与したラットの末梢血²⁵⁾、経口投与したラットの正常色素赤血球 (NCEs) と網赤血球 (RETs)²⁶⁾、経口投与したラットの未成熟骨髄細胞²⁷⁾において小核を誘発しなかった。

腹腔内投与したマウスの骨髄細胞において染色体異常が認められた¹⁰⁾が、経口投与したラットの骨髄細胞において染色体異常は認められなかった²⁷⁾。また、経口投与したラットの脾臓において染色体異常が認められた²⁷⁾。

経口投与したラットの肝細胞において DNA 傷害 (アルカリコメットアッセイ) が認められた報告^{25,26)}と、単回経口投与ではマウスの肝細胞において DNA 傷害 (アルカリコメットアッセイ) が認められたが 4 週間反復経口投与では認められなかった報告²⁸⁾があった。また、ラットの肝細胞において最終投与後 24 時間では DNA 傷害 (アルカリコメットアッセイ) は認められず、2 週間の回復期間後では認められた報告²⁷⁾があった。経口投与したマウスの脾細胞²⁴⁾、骨髄細胞^{25,27)}、末梢血²⁷⁾においては DNA 傷害 (アルカリコメットアッセイ) は認められなかった。

改変コメットアッセイにより、高用量を単回経口投与したマウスの肝細胞では DNA 移動の

抑制が観察され DNA クロスリンク形成を示唆する結果が得られた。一方、低用量を反復投与した場合には DNA クロスリンク形成を示唆する結果は得られなかった²⁸⁾。ただし、このアッセイは間接的手法であり、特異性に限界があるため、得られた知見は参考的と位置づけるものとする。経口投与したラットの肝細胞でピリミジン塩基及びプリン塩基の酸化的 DNA 傷害の誘発が認められたが、骨髄細胞では認められなかった²⁵⁾。

経口投与した Big Blue トランスジェニックラット²⁶⁾、*gpt delta* トランスジェニックラット²⁹⁾、Big Blue トランスジェニックマウス³⁰⁾の肝細胞で遺伝子突然変異は認められなかった。経口投与したラットの赤血球²⁶⁾、リンパ球²⁶⁾において遺伝子突然変異は誘発されなかった。マウスの肝細胞でトランスバージョン型変異の増加が認められたが、多重比較で調整すると有意でなくなった³⁰⁾。また、*gpt delta* トランスジェニックラット肝細胞の遺伝子欠失は認められなかった²⁹⁾。

経口投与したラット、マウスの骨髄細胞において姉妹染色分体交換は認められず^{10, 27)}、経口投与したラット、マウスの肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発しなかった³¹⁾。

経口投与や腹部注入したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった¹⁰⁾。

③ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 70 匹を 1 群とし、0、2、4、8 mg/kg/day を 103 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、2 mg/kg/day 以上の群の雌雄で胆管癌、4 mg/kg/day 以上の群の雄で肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝細胞腺腫＋癌、雌で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫＋癌、雌雄で単球性白血病の発生率に有意な増加を認めた。このうち、胆管癌については 9、15 ヶ月時の検査でも 2 mg/kg/day 以上の群の雌雄で有意な発生率の増加がみられた¹⁰⁾。

なお、Carthew ら（2010）は雄に発生した肝細胞腺腫＋癌の発生状況をもとに BMDL₁₀ を 1.28 mg/kg/day と算出している³²⁾。これよりスロープファクターを試算すると 7.8×10^{-2} (mg/kg/day)⁻¹であった。なお、BMDL₁₀の曝露状況の補正については、記載がなかった。非腫瘍性の影響については、8 mg/kg/day 群の雌雄では肝腫瘍による死亡又は瀕死となって安楽死が増加したことから、生存率は有意に低かった。一般状態に影響はなかったが、8 mg/kg/day 群の雄の体重は 73 週から一貫して低かった。9 ヶ月時の中間検査では 4 mg/kg/day 以上の群の雌雄で血清ソルビトール脱水素酵素の有意な上昇、8 mg/kg/day 群の雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の有意な減少を認め、15 ヶ月時の検査では 8 mg/kg/day 群の雄及び 4 mg/kg/day 以上の群の雌で肝臓の絶対及び相対重量が有意に高かった。肝臓において、2 mg/kg/day 以上の群の雌雄の胆管で多巣性慢性炎症、多発性嚢胞形成、多発性の線維化巣や過形成、化生、肝細胞で巨細胞化、空胞化、多発性の変性、多発性の結節性及び過形成、壊死、クッパー細胞の色素沈着の発生率に有意な増加を認めた。また、肝臓以外でも、2 mg/kg/day 以上の群の雌雄で骨髄の過形成、脾リンパ節の拡張、2 mg/kg/day 以上の群の雄及び 8 mg/kg/day 群の雌で縦隔リンパ節の拡張、2 mg/kg/day 以上の群の雄及び 4 mg/kg/day 以上の群の雌で脾臓のうっ血、造血細胞の増殖、8 mg/kg/day 群の雄で縦隔リンパ節や脾リンパ節の過形成の発生率に有意な増加を認め、腎症の重症度は 2 mg/kg/day 以上の群の雌雄で有意に増加した。これらの病変の多くは 9、15 ヶ月時の検査でもみられた¹⁰⁾。

この結果から、一般毒性の LOAEL を雌雄で 2 mg/kg/day（曝露状況で補正：1.4 mg/kg/day）

とする。

イ) Fischer 344 ラット雄 150 匹/群に 0、0.02 mg/kg/day、100 匹/群に 0.044、0.092 mg/kg/day、50 匹/群に 0.2、0.44、0.92、2 mg/kg/day を 104 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、2 mg/kg/day 群で精巣上体又は精巣における中皮腫の発生率に有意な増加を認め、一部のラットでは他の臓器においても中皮腫が確認された。肝細胞腺腫の発生率は用量依存的に増加傾向が見られたが、いずれの投与群でも対照群と比較して有意な増加は認められなかった。また、胆管癌の発生はいずれの群にもなかった。なお、0.44 mg/kg/day 群を除く 0.092 mg/kg/day 以上の群で単球性白血病の発生率に有意な増加がみられたが、それらはいずれも過去に実施した試験の対照群の発生率の範囲内であった^{33,34)}。

なお、Von Tungeln ら (2017) は雄に発生した中皮腫の発生状況をもとに BMDL₁₀ を 1.44～1.53 mg/kg/day と算出している³³⁾。これよりスロープファクターを試算すると $6.5 \times 10^{-2} \sim 6.9 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ であった。なお、BMDL₁₀ の曝露状況の補正については、記載がなかった。

非腫瘍性の影響については、体重や生存率に影響はなかった。肝臓では、0.2 mg/kg/day 以上の群で胆管線維症、0.44 mg/kg/day 以上の群で空胞化、0.92 mg/kg/day 以上の群でオーバル細胞過形成、再生性過形成、2 mg/kg/day 群で混合型変異肝細胞巣、胆管過形成、好塩基性変異肝細胞巣の発生率に有意な増加を認めた。この他に、2 mg/kg/day 群で骨髄細胞過形成、白内障、前胃の水腫や上皮過形成、慢性活動性炎症、潰瘍の発生率に有意な増加を認め、軽度であったが大腿骨の線維性骨異形成症、腎臓の移行上皮過形成、腓リンパ洞拡張、副甲状腺過形成、精巣の石灰化も有意に増加していた。なお、10～20 匹/群に 36 週間、60 週間投与した試験でも、肝臓の病変の多くが発生率の有意な増加を示していた^{33,34)}。

この結果から、一般毒性の NOAEL を雄で 0.092 mg/kg/day (曝露状況で補正: 0.066 mg/kg/day) とする。

ウ) B6C3F₁ マウス雌 50 匹/群に 0、2、4、8 mg/kg/day、100 匹/群に 0.5 mg/kg/day、75 匹/群に 1 mg/kg/day を 2 年間 (5 日/週) 強制経口投与して肝腫瘍の発生を調べた結果、4 mg/kg/day 以上の群で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫+癌、8 mg/kg/day 群で肝細胞癌の発生率に有意な増加を認めた。なお、肝臓被膜下の炎症は 1 mg/kg/day 以上の群、変異肝細胞巣は 4 mg/kg/day 以上の群で発生率が有意に高かったが、1、2 mg/kg/day 群での肝腫瘍の発生率には有意な増加はなかった³⁵⁾。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA, 2011) は雌に発生した肝細胞腺腫+癌の発生状況をもとに導出した BMDL₁₀ 1.34 mg/kg/day を出発点 (POD: point of departure) とし、曝露状況で補正して 0.96 mg/kg/day と算出している³⁶⁾。これよりスロープファクターを試算すると $1.0 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ であった。

非腫瘍性の影響については、生存率への影響はなかったが、8 mg/kg/day 群で 89、101 週に体重増加の有意な抑制がみられた。4 mg/kg/day 以上の群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、1 mg/kg/day 以上の群で肝被膜下の病理組織像から評価された炎症の発生率及び、血清 ALT が有意に高く、その重症度は用量に依存して増加した。また、4 mg/kg/day 以上の群で変異肝細胞巣の発生率が有意に高かった³⁵⁾。

この結果から、一般毒性の NOAEL を雌で 0.5 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 0.36 mg/kg/day) とする。

エ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、8、15 mg/kg/day を 104 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、8 mg/kg/day 以上の群の雄で肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝細胞腺腫+癌、雌で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫+癌、15 mg/kg/day 群の雌で肝細胞癌の発生率に有意な増加を認めた。また、副腎では 8 mg/kg/day 以上の群の雄及び 15 mg/kg/day 群の雌で良性の褐色細胞腫の発生率が有意に高かった¹⁰⁾。これらの結果から、NTP (1993) はア) の雌雄 Fischer 344 ラット及び本項目エ) の雌雄 B6C3F₁ マウスにおいて、明瞭な発がん性の証拠があると結論付けている¹⁰⁾。

なお、欧州食品安全機関 (EFSA, 2017) はウ) の知見と本項目エ) の結果を統合して、雌に発生した肝細胞腺腫+癌の発生状況をもとに BMDL₁₀ を 1.84 mg/kg/day、曝露状況で補正して 1.31 mg/kg/day と算出している³⁷⁾。これよりスロープファクターを試算すると 7.6×10^{-2} (mg/kg/day)⁻¹ であった。

非腫瘍性の影響については、一般状態に影響はなかったが、雄の 8 mg/kg/day 群は 76 週、15 mg/kg/day 群は 11 週、雌の 15 mg/kg/day 群は 36 週頃から一貫して体重増加の抑制がみられ、8 mg/kg/day 以上の群の雄及び 15 mg/kg/day 群の雌で生存率は有意に低かった。肝臓では、8 mg/kg/day 以上の群の雌雄で細胞質空胞化や多発性過形成、混合細胞の細胞浸潤、胆管で慢性炎症、線維化、過形成、肝細胞の巨細胞化や変性、壊死、クッパー細胞の色素沈着、実質組織の多発性萎縮、15 mg/kg/day 群の雌雄で胆管拡張、雌の門脈域でリンパ系細胞の凝集の発生率に有意な増加を認めた。この他には、15 mg/kg/day 群の雌雄の副腎髄質で限局性過形成の発生率に有意な増加がみられた¹⁰⁾。

この結果から、一般毒性の LOAEL を雌雄で 8 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 5.7mg/kg/day) とする。

④ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性についてはヒトでは知見が得られなかったが、ラット及びマウスを用いた経口投与の発がん性試験では、肝臓において用量依存的で有意な腫瘍の発生が認められている。遺伝子傷害性も考慮すると、閾値なしの発がん性についてもリスク評価の対象とすることが必要と判断されたことから、発がん性に閾値がないと考えられる場合についても検討を実施する。

経口曝露の非発がん影響については、中・長期毒性イ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 0.03 mg/kg/day (雌雄の肝尾状葉の軽度の組織学的病変、雄の肝細胞のアポトーシス、クッパー細胞の色素沈着) を曝露状況で補正して 0.02 mg/kg/day とし、慢性曝露への補

正が必要なことから 10 で除した 0.002 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し無毒性量等として設定する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のスロープファクターとして、実験動物に関する発がん性の知見(示した雌マウスの試験結果(肝細胞腺腫+肝癌)から求めた $1.0 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を採用する。本スロープファクターは JECFA (2011)³⁶⁾ が採用した Moser ら (2009)³⁵⁾ の試験に基づいて算出した。JECFA (2011) では、本物質を DNA 反応性があり遺伝毒性を持つ発がん作用物質とし、Moser ら (2009)³⁵⁾ の試験から得られた BMDL₁₀ 値を出発点 (POD) とし、曝露状況で補正した値を用いて評価を行っている³⁶⁾。今回検討した候補値の中で JECFA (2011) の BMDL₁₀ 値は、2 番目に低い値であったが、使用された BMD ソフトウェアやモデルの詳細、曝露補正について明確に記載されており、信頼性が高いと判断した。以上の理由から、本評価では JECFA (2011) で採用された BMDL₁₀ 値を曝露状況で補正した値を採用し、これを用いてスロープファクターを算出した。

一方、吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクの設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

ア) 経口曝露

【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量とともに 0.0015 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.002 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE は 27 超となる。この MOE の値は判定基準の区分をまたいでいたが、これは曝露評価において、公共用水域・淡水の調査結果が検出限界値未満であることに由来する。一方、発がん性については予測最大曝露量に対するがん過剰発生率をスロープファクターから求めると 1.5×10^{-7} 未満となる。

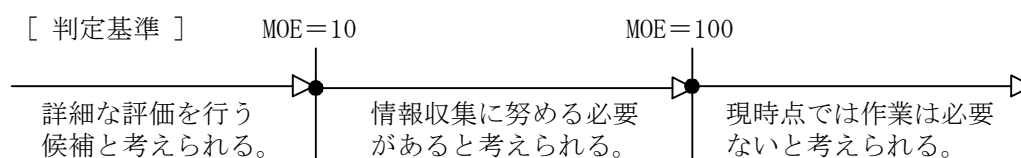
以上より、無毒性量等を用いた場合に MOE が判定基準の区分をまたぐため、健康リスクの判定はできなかった。

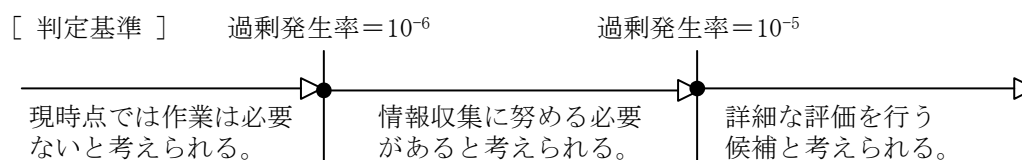
表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	0.002 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0015 µg/kg/day 未満程度	0.0015 µg/kg/day 未満程度		>27

表 3.4 経口曝露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	—	1.0×10^{-1} (mg/kg/day) ⁻¹	—	—	—
	公共用水域・淡水	0.0015 µg/kg/day 未満程度		1.5×10^{-7} 未満		—





【総合的な判定】

化管法に基づく 2013～2022 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、排出事業所に由来する公共用水域・淡水の水質濃度は高くないと考えられる。また、2017 年以降は大気への排出も低く、大気から水域への分配割合の予測も 2.2% と低いため、水域からの曝露量は高くないと考えられる。本物質は濃縮性がない又は低いと判断されているため、環境媒体から食物経路で摂取される曝露量は少ないと推定される。

したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

イ) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

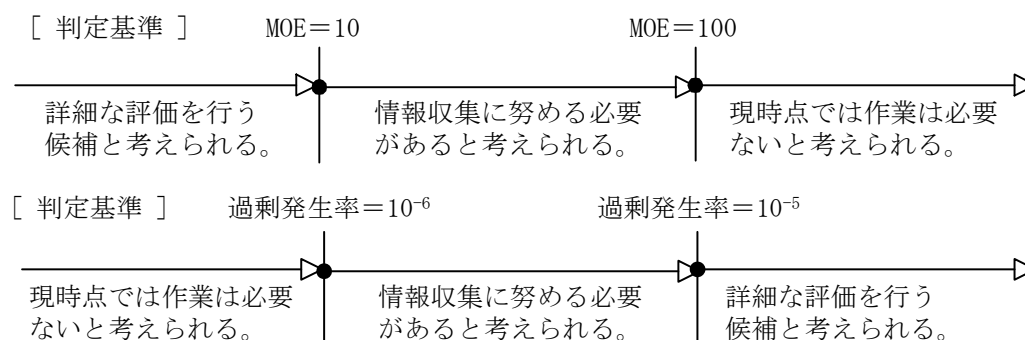
吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクが設定できないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.034 µg/m ³ 程度	0.11 µg/m ³ 程度	—	—	—
	室内空気	—	—	—	—	—

表 3.6 吸入曝露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	0.11 µg/m ³ 程度	—	—	—	—
	室内空気	—	—	—	—	—



【総合的な判定】

吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 0.007 mg/m³ となり、参考として、これと一般環境大気の実測データからの予測最大曝露濃度 0.11 µg/m³ 程度から動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE は 1.3 となる。スロープファクターを吸入換算したユ

ニットリスクは $3.1 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ となるため、これから算出したがん過剰発生率は 3.4×10^{-6} となる。

また、化管法に基づく 2022 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値は $0.00071 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、これと吸入換算した無毒性量等から算出した MOE は 200、がん過剰発生率は 2.2×10^{-8} であった。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要があると考えられる。

まずは吸入曝露換算した有害性データの妥当性を検証するとともに、発生源や排出源を調べ、大気中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	4,400	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		>58,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
甲殻類等	○		110,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類		○	8,270	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO	33	C	C	1)-150898
	○		61,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-12448
	○		>120,000	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		166,000	<i>Oryzias latipes</i>	ミナミメダカ	TLm MOR	2	D	C	3)- 2025208
その他	○		2,970,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカ ツメガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)- 2019249

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない
— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、TLm (Median Tolerance Limit) : 半数生存限界濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類等

環境省²⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2006)、OECD テストガイドライン No.201 (2006) 及び OECD ガイダンス文書 No.23 (2000) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度区の試験原液含有率は、0 (対照区)、1.0、3.2、10、32、100% (公比 $\sqrt{10}$) であった。被験物質の実測濃度 (幾何平均値) は <0.094 (対照区)、0.62、1.8、4.4、17、58 mg/L であった。最高濃度区においても 50%以上の生長阻害は見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 58,000 $\mu\text{g/L}$ 超とされた。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 4,400 $\mu\text{g/L}$ であった。

2) 甲殻類等

環境省²⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2006)、OECD テストガイドライン No.202 (2004)、及び OECD ガイダンス文書 No.23 (2000) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を、GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区の試験原液含有率は、0 (対照区)、35、46、59、77、100% (公比 1.3) であった。試験用水には、硬度 44 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度 (幾何平均値) は <1.9 (対照区)、40、50、65、84、140 mg/L であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 110,000 $\mu\text{g/L}$ であった。

3) 魚類

Geiger ら¹⁾⁻¹²⁴⁴⁸は、ファットヘッドミノール *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式 (2.69 倍容量換水/日) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、109、181、302、504、840 mg/L (公比 1.67) であった。試験用水にはスペリオール湖水又は脱塩素水道水が用いられ、硬度は 44.5 mg/L (CaCO₃ 換算) であった。分析時の回収率で補正した被験物質の実測濃度は、1 連目 : 0 (対照区)、16、22、43、70、100 mg/L、2 連目 : 0 (対照区)、17、24、37、73、143 mg/L であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 61,000 $\mu\text{g/L}$ であった。

4) その他の生物

Williams ら³⁾⁻²⁰¹⁹²⁴⁹は、米国 ASTM の試験方法 (E-1439) に準拠して、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の胚催奇形性試験 (FETAX 試験) を実施した。試験は半止水式 (24 時間ごとに換水、蓋付き容器使用) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.5、10、20、30、40、50、60、80 mM (= 0、34、680、1,360、2,040、2,720、3,400、4,080、5,450 mg/L) であった。試験用水には FETAX 培地が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 2,970,000 $\mu\text{g/L}$ であった。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質については、3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の急性毒性及び藻類の慢性毒性において採用可能とされた信頼性のある実験値が得られているものの、甲殻類及び魚類の慢性毒性においては信頼性のある実験値が得られていない。そこで甲殻類及び魚類の慢性毒性について、予測手法を用いた生態毒性の推定ができるかどうか検討した（付属資料「フラン」参照）。

1) QSAR による生態毒性の推定

甲殻類慢性毒性及び魚類の慢性毒性において、一定の指標¹を満たす QSAR 回帰式から、適用領域内²（許容されうる軽微な逸脱は含む）と判定された QSAR 予測値について（表 4.2）、その妥当性を検討した。

表 4.2 QSAR を用いた甲殻類及び魚類の慢性毒性予測結果の概要
(KOWWIN による推定値 $\log Kow = 1.36$ を用いた予測)

	QSAR 予測値 (95%予測区間) [$\mu\text{g/L}$]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow Range]	R ²	n	Q ²
甲 殻 類	2,700 (200 - 69,000)	21 d NOEC	KATE2025 v1.0	CO_X ether unreactive	[0.00, 4.66]	0.88	10 (8)	0.76
	3,600 (400 - 32,000)	21 d NOEC	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic unreactive	[0.80, 4.17]	0.83	7 (0)	0.64
	3,600 (400 - 32,000)	21 d NOEC	KATE2025 v1.0	Cnos_X heteroaromatic unreactive Fish, Daphnid	[0.80, 4.17]	0.83	7 (0)	0.64
	9,260	ChV	ECOSAR 2.2	Neutral Organics	8 [-0.15, 7.7]	0.87	26 (1)	—
魚 類	3,200 (200 - 4,900)	Chronic	KATE2025 v1.0	Cnos_X unreactive Fish Chronic	[1.52, 5.52]	0.76	12 (0)	0.68
	19,100	ChV	ECOSAR 2.2	Neutral Organics	8 [0.49, 6.2]	0.74	46 (7)	—

QSAR 予測値 (太字) : 統計値が指標を満たし、かつ適用領域内と判定された予測値

95%予測区間 : KATE のみ記載

R² : QSAR 式の決定係数

n : 毒性試験データ数

() の数値は KATE では Support Chemicals ($\log Kow$ 推定値 > 6.0 の化学物質、不等号付き、外れ値)、ECOSAR では SAR data not included in Regression Equation 等、クラスの構造定義に合致するものの QSAR 式の構築には使用されないデータ数。

Q² : leave-one-out による内部バリデーション指標 (KATE のみ)

ChV (Chronic Value) : NOEC と LOEC の幾何平均値

Max log Kow : ECOSAR において各 QSAR 式に定められる $\log Kow$ の値。これを超過する $\log Kow$ では「No Effects at Saturation」と予測される。

[log Kow Range] : QSAR を構築する参照物質の最小及び最大の $\log Kow$

フランは炭素と酸素で構成される複素環式芳香族であり、ECOSAR2.2（以下、「ECOSAR」という。）及び KATE2025 v1.0（以下、「KATE」という。）のいずれにおいても特異的に強い毒

¹ KATE、ECOSAR に共通 : 決定係数 (R²) が 0.7 以上、毒性試験データ数 (n) が 5 以上。KATE のみ : leave-one-out による内部バリデーション指標 (Q²) が 0.5 以上

² KATE、ECOSAR に共通 : 推定 $\log Kow$ が QSAR を構築する参照物質の $\log Kow$ の最大値と最小値の間に存在する。
KATE のみ : 部分構造適用領域に対する判定が「in」又は「in (conditionally)」である

性は予測されないクラスに分類された。魚類の慢性毒性 ECOSAR の「Neutral Organics クラス」では参照物質にフランそのものが含まれていたが、甲殻類の慢性毒性 ECOSAR の「Neutral Organics クラス」や KATE の甲殻類及び魚類の慢性毒性において分類されるクラスの参照物質中には、フランのように炭素と酸素で構成される複素環式芳香族は含まれていないことが確認された。

次に 3 生物群の急性毒性及び藻類の慢性毒性において、PNEC 導出に用いた実験値と指標を満たす QSAR 予測値の最小値を比較したところ、いずれのエンドポイントにおいても、PNEC 導出に用いた実験値と QSAR 予測値の最小値は 10 倍の範囲に収まり、かつ PNEC 導出に用いた実験値は QSAR 予測値の 95% 予測区間内に収まった。このことから、比較を行った他の生物種やエンドポイントにおいては特別な作用機構は推察されなかった。

以上より、フランが分類される QSAR クラスには、フランと構造が類似する参照物質は含まれていなかったが、QSAR クラスの分類や他の生物種やエンドポイントにおける有害性情報からは、フランの特別な作用機構は推察されなかった。したがって、フランの QSAR 予測値は概ね妥当であると考えられるが、予測値をそのまま「PNEC の参考値」の導出に使うことはせず、おおよその毒性傾向を示すべきと考えられた。QSAR 予測値は、甲殻類慢性毒性では 2,700～9,260 µg/L、魚類慢性毒性では 3,200～19,100 µg/L であった。

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	58,000 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	110,000 µg/L
魚 類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	61,000 µg/L
その他	<i>Xenopus laevis</i>	96 時間 LC ₅₀	2,970,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最小確定値 (魚類の 61,000 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 610 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	4,400 µg/L
-----	---------------------------------	-------------------	------------

アセスメント係数：100 [1 生物群 (藻類等) の信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値 (藻類等の 4,400 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 44 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 44 µg/L を採用する。

(4) 生態リスクの初期評価結果

【PEC/PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.038 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域、海水域ともに 0.038 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.0008 未満となる。

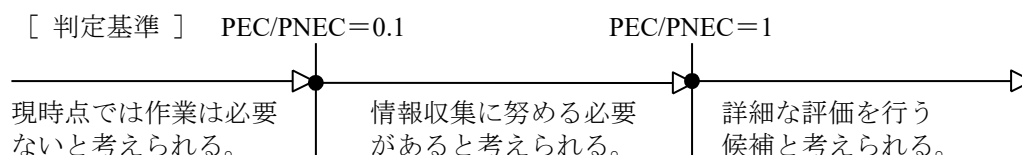
したがって、生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられた。

表 4.3 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.038 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2022)	0.038 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2022)	44 $\mu\text{g/L}$	< 0.0008
公共用水域・海水	0.038 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2022)	0.038 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2022)		< 0.0008

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



【総合的な判定】

化管法に基づく 2022 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg であった。2013～2015 年度に下水道への移動量が届け出られていたことがあるが、海域への排出又は下水処理場は特定できなかった。

また、信頼性のある試験による実験値が得られていない甲殻類及び魚類の慢性毒性について QSAR による推定を検討したところ、QSAR 予測値は、甲殻類慢性毒性では 2,700～9,260 $\mu\text{g/L}$ 、魚類慢性毒性では 3,200～19,100 $\mu\text{g/L}$ であった。このことから、甲殻類及び魚類の慢性毒性は PNEC 導出の根拠データである藻類の慢性毒性実験値 (4,400 $\mu\text{g/L}$) とおおよそ同程度であると推察された。したがって、3 生物群の慢性毒性値が揃った場合のアセスメント係数 10 を藻類の慢性毒性実験値に適用すると、PNEC の参考値はおおよそ 440 $\mu\text{g/L}$ となる。この値に基づく PEC の比は 0.00008 未満であり、藻類の慢性毒性実験値に基づく元々の PNEC を用いた場合のリスク判定 (表 4.3) と変わらなかった。

以上より、総合的な判定も、現時点では作業の必要はないと考えられた。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省(2024) : リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート (2021 年改正対象物質) , フラン (作成年 : 2012 年) (<https://www.prtr.env.go.jp/factsheet/factsheet.html>, 2025.04.22 現在).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD (Version 2013), CRC Press.
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 197.
- 4) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 5) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 790.
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 8.
- 7) 分解度試験報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 8) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 418 - 419
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™v.4.11
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) Atkinson, R. and Carter, W. P. L. (1984) Kinetics and Mechanisms of the Gas-Phase Reactions of Ozone with Organic Compounds under Atmospheric Conditions. Chem. Rev., 84: 437-470.
- 12) 通産省公報 (1983.12.28) .
- 13) 濃縮度試験報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 14) Barbara T. Walton et al.(1992) : Soil Sorption of Volatile and Semivolatile Organic Compounds in a Mixture. Journal of Environmental Quality 21,552-558. [Donald Mackay et al. (2006) : Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals. 2nd ed. on CD-ROM]
- 15) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2025.04.18 現在).
- 16) 食品安全委員会 (2022) : ファクトシート フラン及びアルキルフラン類

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025) : 令和 5 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ,
(https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6a.html,2025.02.28 現在).
- 2) 経済産業省産業保安・安全グループ化学物質管理課化学物質リスク評価室、環境省環境保健部環境安全課 (2025) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項 (対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,
(https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r5kohyo/shukeikekka.html, 2025.02.28 現在).
- 3) 国立環境研究所 (2026) : 令和 7 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2023) : 令和 4 年度版化学物質と環境 (2021 年度 (令和 3 年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2024) : 令和 5 年度版化学物質と環境 (2022 年度 (令和 4 年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 6) 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 (平成 19 年度)
- 7) 経済産業省 (2019) : 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.3.
- 8) 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 (平成 19 年度) (<http://www.fsc.go.jp/fsciis/survey/show/cho20080060001>, 2020.2.6 現在)

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Burka LT, Washburn KD, Irwin RD. (1991): Disposition of [14C] furan in the male F344 rat. J Toxicol Environ Health. 34: 245-257.
- 2) Egle JL Jr, Gochberg BJ. (1979): Respiratory retention and acute toxicity of furan. Am Ind Hyg Assoc J. 40: 310-314.
- 3) Peterson LA, Phillips MB, Lu D, Sullivan MM. (2011): Polyamines are traps for reactive intermediates in furan metabolism. Chem Res Toxicol. 24: 1924-1936.
- 4) Moro S, Chipman JK, Antczak P, Turan N, Dekant W, Falciani F, Mally A. (2012): Identification and pathway mapping of furan target proteins reveal mitochondrial energy production and redox regulation as critical targets of furan toxicity. Toxicol Sci. 126: 336-352.
- 5) Neuwirth C, Mosesso P, Pepe G, Fiore M, Malfatti M, Turteltaub K, Dekant W, Mally A. (2012): Furan carcinogenicity: DNA binding and genotoxicity of furan in rats *in vivo*. Mol Nutr Food Res. 56: 1363-1374.
- 6) Gates LA, Phillips MB, Matter BA, Peterson LA. (2014): Comparative metabolism of furan in rodent and human cryopreserved hepatocytes. Drug Metab Dispos. 42: 1132-1136.
- 7) Phillips MB, Sullivan MM, Villalta PW, Peterson LA. (2014): Covalent modification of cytochrome c by reactive metabolites of furan. Chem Res Toxicol. 27: 129-135.

- 8) RTECS[®]: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 9) IPCS (2014): International Chemical Safety Cards. 1257. Furan.
- 10) NTP (1993): Toxicology and carcinogenesis studies of furan (CAS NO. 110-00-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Gavage studies). Technical Report Series. No.402.
- 11) Gill S, Bondy G, Lefebvre DE, Becalski A, Kavanagh M, Hou Y, Turcotte AM, Barker M, Weld M, Vavasour E, Cooke GM. (2010): Subchronic oral toxicity study of furan in Fischer-344 rats. *Toxicol Pathol.* 38: 619-630.
- 12) Gill S, Kavanagh M, Barker M, Weld M, Vavasour E, Hou Y, Cooke GM. (2011): Subchronic oral toxicity study of furan in B6C3F1 mice. *Toxicol Pathol.* 39: 787-794.
- 13) Rehman H, Jahan S, Ullah I, Thörnqvist PO, Jabbar M, Shoaib M, Aman F, John N. (2020): Effects of endocrine disruptor furan on reproductive physiology of Sprague Dawley rats: An F1 extended one-generation reproductive toxicity study (EOGRTS). *Hum Exp Toxicol.* 39: 1079-1094.
- 14) Karacaoğlu E, Selmanoğlu G. (2010): Effects of heat-induced food contaminant furan on reproductive system of male rats from weaning through postpuberty. *Food Chem Toxicol.* 48: 1293-1301.
- 15) Lee H, Bian SS, Chen YL. (1994): Genotoxicity of 1,3-dithiane and 1,4-dithiane in the CHO/SCE assay and the *Salmonella*/microsomal test. *Mutat Res.* 321: 213-218.
- 16) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen.* 8 (Suppl. 7): 1-119.
- 17) McGregor DB, Brown A, Cattnach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ. (1988): Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 12: 85-154.
- 18) Kellert M, Brink A, Richter I, Schlatter J, Lutz WK. (2008): Tests for genotoxicity and mutagenicity of furan and its metabolite cis-2-butene-1,4-dial in L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cells. *Mutat Res.* 657: 127-132.
- 19) Russo MT, De Luca G, Palma N, Leopardi P, Degan P, Cinelli S, Pepe G, Mosesso P, Di Carlo E, Sorrentino C, Musiani P, Crebelli R, Bignami M, Dogliotti E. (2021): Oxidative stress, mutations and chromosomal aberrations induced by *in vitro* and *in vivo* exposure to furan. *Int J Mol Sci.* 22: 9687.
- 20) Glatt H, Schneider H, Liu Y. (2005): V79-hCYP2E1-hSULT1A1, a cell line for the sensitive detection of genotoxic effects induced by carbohydrate pyrolysis products and other food-borne chemicals. *Mutat Res.* 580: 41-52.
- 21) Stich HF, Rosin MP, Wu CH, Powrie WD. (1981): Clastogenicity of furans found in food. *Cancer Lett.* 13: 89-95.
- 22) Durling LJ, Svensson K, Abramsson-Zetterberg L. (2007): Furan is not genotoxic in the micronucleus assay *in vivo* or *in vitro*. *Toxicol Lett.* 169: 43-50.
- 23) Peterson LA, Naruko KC, Predecki DP. (2000): A reactive metabolite of furan, cis-2-butene-1,4-dial, is mutagenic in the Ames assay. *Chem Res Toxicol.* 13: 531-534.

- 24) Leopardi P, Cordelli E, Villani P, Cremona TP, Conti L, De Luca G, Crebelli R. (2010): Assessment of *in vivo* genotoxicity of the rodent carcinogen furan: evaluation of DNA damage and induction of micronuclei in mouse splenocytes. *Mutagenesis*. 25: 57-62.
- 25) Ding W, Petibone DM, Latendresse JR, Pearce MG, Muskhelishvili L, White GA, Chang CW, Mittelstaedt RA, Shaddock JG, McDaniel LP, Doerge DR, Morris SM, Bishop ME, Manjanatha MG, Aidoo A, Heflich RH. (2012): *In vivo* genotoxicity of furan in F344 rats at cancer bioassay doses. *Toxicol Appl Pharmacol*. 261: 164-171.
- 26) McDaniel LP, Ding W, Dobrovolsky VN, Shaddock JG Jr, Mittelstaedt RA, Doerge DR, Heflich RH. (2012): Genotoxicity of furan in Big Blue rats. *Mutat Res*. 742: 72-78.
- 27) Neuwirth C, Mosesso P, Pepe G, Fiore M, Malfatti M, Turteltaub K, Dekant W, Mally A. (2012): Furan carcinogenicity: DNA binding and genotoxicity of furan in rats *in vivo*. *Mol Nutr Food Res*. 56: 1363-1374.
- 28) Cordelli E, Leopardi P, Villani P, Marcon F, Macri C, Caiola S, Siniscalchi E, Conti L, Eleuteri P, Malchiodi-Albedi F, Crebelli R. (2010): Toxic and genotoxic effects of oral administration of furan in mouse liver. *Mutagenesis*. 25: 305-314.
- 29) Hibi D, Yokoo Y, Suzuki Y, Ishii Y, Jin M, Kijima A, Nohmi T, Nishikawa A, Umemura T. (2017): Lack of genotoxic mechanisms in early-stage furan-induced hepatocellular tumorigenesis in *gpt* delta rats. *J Appl Toxicol*. 37: 142-149.
- 30) Terrell AN, Huynh M, Grill AE, Kovi RC, O'Sullivan MG, Guttenplan JB, Ho YY, Peterson LA. (2014): Mutagenicity of furan in female Big Blue B6C3F1 mice. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 770: 46-54.
- 31) Wilson DM, Goldsworthy TL, Popp JA, Butterworth BE. (1992): Evaluation of genotoxicity, pathological lesions, and cell proliferation in livers of rats and mice treated with furan. *Environ Mol Mutagen*. 19: 209-222.
- 32) Carthew P, DiNovi M, Setzer RW. (2010): Application of the margin of exposure (MoE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic: example: furan (CAS No. 110-00-9). *Food Chem Toxicol*. 48(Suppl. 1): S69-74.
- 33) Von Tungeln LS, Walker NJ, Olson GR, Mendoza MC, Felton RP, Thorn BT, Marques MM, Pogribny IP, Doerge DR, Beland FA. (2017): Low dose assessment of the carcinogenicity of furan in male F344/N Nctr rats in a 2-year gavage study. *Food Chem Toxicol*. 99: 170-181.
- 34) NCTR (National Center for Toxicological Research). (2015): Two-year carcinogenicity bioassay of furan in F344 rats. Technical report for NCTR experiment No E2168.01 (Test No. E2168.02). 102 pp. Cited in: EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). (2017): Risks for public health related to the presence of furan and methylfurans in food. *EFSA J*. 15: e05005.
- 35) Moser GJ, Foley J, Burnett M, Goldsworthy TL, Maronpot R. (2009): Furan-induced dose-response relationships for liver cytotoxicity, cell proliferation, and tumorigenicity (furan-induced liver tumorigenicity). *Exp Toxicol Pathol*. 61: 101-111.
- 36) JECFA (2011): Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food Additives Series: 63. FAO JECFA Monographs 8.
- 37) EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). (2017): Risks for public health

related to the presence of furan and methylfurans in food. EFSA J. 15: e05005.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S. EPA 「ECOTOX」

12448 : Brooke, L.T., D.J. Call, D.L. Geiger, and C.E. Northcott (1984): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 1. Center for Lake Superior Environmental Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI :414.

150898 : Call, D.J., and D.L. Geiger (1992): Subchronic Toxicities of Industrial and Agricultural Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*). Volume I. Ctr.for Lake Superior Environ.Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI: 318 p.

2) 環境省 (2010) : 平成 21 年度 生態影響試験

3) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外

2019249 : Williams, J.R., J.R. Rayburn, G.R. Cline, R. Sauterer, and M. Friedman (2014): Potential Protective Effect of L-Cysteine against the Toxicity of Acrylamide and Furan in Exposed *Xenopus laevis* Embryos: An Interaction Study. Journal of Agricultural and Food Chemistry 62(31): 7927-7938.

2025208 : 通商産業省 (1983): フラン (資料 No. K-528) のコイにおける濃縮度試験.