

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

研究課題名：香料等の遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の開発と、その標準的安全性評価法の確立に関する研究

分担研究課題名：QSARとAmes試験による香料の遺伝毒性評価に関する研究

研究分担者 本間 正充 国立医薬品食品衛生研究所 副所長
協力研究者 杉山 圭一 国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部 部長
協力研究者 北澤 愛莉 国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部
協力研究者 笠松 俊夫 国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部

研究要旨

H30年の本分担研究において、2つのQSARツール（DEREK Nexus、CASE Ultra）は90%の精度で香料化合物のAmes変異原性を予測できることがわかった。一方、予測が外れた、もしくは予測が困難な化合物群として、フラン類、チオエーテル類、チオール類が挙げられた。本年度はこれら類に属する物質、それぞれ1化合物についてAmes試験を実施し、QSAR予測のケミカルスペースの拡大を図った。

本年度はさらに香料のAmes試験データベースを精査・整備した。小野らの報告にあった367物質の香料の内、11物質については結果が不確定（Equivocal）であったが、専門家判断もしくは再試験により、8化合物についてAmes試験結果を確定させた。また、国立衛研・変異遺伝部でAmes試験を実施した新たな香料化合物をデータベースに加え、390物質からなる新規Ames試験データベースを完成させた。

キーワード:食品香料、エームス試験、定量的構造活性相関（QSAR）

A. 研究目的

食品に香料として用いられる化学物質は食品の香気成分として存在するもの、もしくはその類似化学物質を指す。主に、炭素、水素、酸素、窒素、硫黄を元素成分とする比較的 low molecular weight の化学物質であり、特定の官能基を有すものが多い。日本では食品香料の多くは化学構造分類に従い、18種類に分類されており、現在、全部で約3,100種類の食品香料が包括的に指定されている。また、これとは別に、バニリンなどの使用量が多い78品目が分離指定されている。一方、米国では2,200品目、欧州では2,700品目の香料が使用されてい

るが、世界で共通に使用されている香料は1,550品目に過ぎない。香料の安全性評価に各国の相違があることに原因の一つがあるが、早期の国際的調和が望まれる。

香料は、一般に数十から数百種類混合して用いられることが多いが、個々の香料の食品への添加量は数pptから数ppmレベルで有り、過剰摂取は考えられないことから、一般毒性の懸念は少なく、問題となる毒性は変異原性である。変異原性はがんの原因で有り、DNAに損傷を与え、突然変異を誘発し、その作用には、閾値がないと考えられている。従って、変異原性のある化学物質の

摂取は、それがたとえ微量であっても、発がんリスクはゼロにはならないため厳しい管理が要求される。JECFA では変異原性を含むいかなる毒性であっても、その曝露レベルが TTC (毒性学的懸念の閾値) 以下であれば安全性に問題ないとしているが、暴露評価が適切に行われていない場合は、変異原性の有無が問題となることが多い。そのため、食品香料の安全性評価のためには適切な変異原性試験の実施が重要である。

細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) は重要な変異原性試験であるが、試験の実施には約 2g 程度のサンプルが必要である。一方、工業製品としての香料の生産量は極めて少なく、試験が不可能であることも多い。また、香料独特の香気 (臭気) から実験室内での試験が困難である場合もある。このため、Ames 変異原性をインシリコ手法である QSAR により評価する方法が注目されている。

本研究班では食品香料化合物データベースに収載の物質について、Lhasa Limited (UK) の DEREK Nexus と MultiCASE Inc. (USA) の CASE Ultra を用いて Ames 試験結果の QSAR 予測計算を行い、陽性と予測された香料については実試験を実施し、予測結果の評価を行うと同時に、香料の Ames 試験データベースの充実を図っている。今年度は、QSAR 予測が困難な考えられるフラン類、チオエーテル類、チオール類について Ames 試験を実施し、予測のためのケミカルスペースの拡大を行う。また、これまで報告されてきた香料の Ames 試験データベースを精査、また最近実施された Ames 試験結果をデータベースに取り込むことにより、データベースの拡大と堅牢化をおこなう。

B. 研究方法

B.1. Ames 試験対象物質

以下のフラン化合物 (1 種)、チオエーテル (1 種)、チオール化合物 (1 種) を今年度の Ames 試験対象物質とした。

- ① 4,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-oxofuran-3-yl

butyrate (Cas# 114099-96-6)

- ② 2,4,4-trimethyl-1,3-oxathiane (Cas# 72472-02-7)

- ③ 2-methyl-2-butanethiol (Cas# 1679-09-0)

B.2. Ames 試験

Ames 試験は全て外部委託より CRO が実施した。OECD 試験ガイドライン TG471 に準拠し、細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames Test) を実施した。本試験はアミノ酸要求性のサルモネラ菌と大腸菌の株を用いて点変異を検出し、被験物質が DNA に影響を与えるか否かの判定する試験である。試験は、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」(平成 8 年 3 月 22 日付、衛化第 29 号生活衛生局長通知) に準拠し、医薬品医療機器法施行規則第 43 条「申請資料の信頼性の基準」に基づいて実施した。

C. 研究結果、および考察

Ames 試験実施 3 化合物の QSAR 予測結果と実際の試験結果を表 1 に示す。フラン化合物の 4,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-oxofuran-3-yl butyrate (Cas# 114099-96-6) は 2 つの QSAR で陽性/陰性の相反した予測を行ったが、実際には陽性を示した。陽性反応は、TA100 で代謝活性化の有無にかかわらず観察されたが、代謝活性化の方が顕著であった。最大比活性値は 38rev/mg であった。これまで報告されているフラン化合物の Ames 試験結果を表 2 にまとめた。本化合物はエステル分解により

2,5-dimethyl-4-oxo-3(5H)-furyl acetate (4) と同じ代謝物 (水酸化体 (2)) を生成するため、類似の変異原性を示すと考えられる。一方、メトキシ体である

4-methoxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanone (5) は変異原性を示さない。水酸化体である

4-hydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanone (2) の変異原性の程度が重要と考えられるが、残念ながらその情報は無い。今後の検証が必要と考えられる。いずれにせよ、フラン体の中でもフランン体 (1, 2, 4, 7) の変異原性はさほど強くない

物と推察される。

一方、チオエーテル類の 2,4,4-trimethyl-1,3-oxathiane と、チオール類の 2-methyl-2-butanethiol は Case Ultra では Out of Domain で予測が困難であった (表 1)。これは試験された化合物数が少なかったためと予測される。今回、代表的な 2 つの化合物で陰性であったことから、基本的にはチオエーテル類と、チオール類は変異原性を示さないと考えても差し支えないと考えられる。

小野らは 367 物質の香料の Ames 試験結果をまとめ、データベース化した (Ono et al., Food Chem Toxicol, 50, 1538-1546, 2012)。この内、11 物質については結果が不確定 (Equivocal) であった。今回、試験結果の再レビューを行い、専門家的考察により、4 物質に関しては陰性、3 物質に関しては陽性と判断した (表 3)。尚、allyl isothiocyanate (Cas#75-06-7) に関しては再試験を実施し、陰性と結論づけた。残り、3 化合物 (ethyl maltol、2-hydroxy-1,2-diphenylethanone、

3-propylidene-phthalide) 専門家判断が紺案で有り、結論には再試験が必要とされた。

小野らのデータベースに加え、2010 年から国立衛研・変異遺伝部で、Ames 試験委託した香料化合物のデータベース (390 化合物) を表 4 に示す。その内訳は、陰性：350 物質、陽性：37 化合物、未定：3 化合物である。陽性化合物については、順次 *in vivo* トランスジェニック突然変異試験を (TGR) を行い、その安全性を確認している。また、本データベースは、QSAR ツールの予測性の評価のための標準物質データベース、および新規 QSAR モデル開発のためのトレーニングデータとしても利用可能である。

D. 結論

QSAR による予測が困難であったフラン類、チオエーテル類、チオール類について、実際に Ames 試験を実施し、変異原性を確認した。概ねフラン類に関しては陽性、チオエーテル類、

チオール類に関しては陰性と判断されるが、他の官能基も性質も考慮する必要がある。既存の香料 Ames 試験データベースを精査し、さらに新たに実施した Ames 試験結果を加えた、新規香料エームス試験データベース (490 化合物) を完成させた。本データベースは信頼性が高く、香料の変異原性の予測に特化したローカル QSAR モデルの開発に有用であると考えられる。

E. 研究発表

誌上発表

1. 本間正充；医薬品中の変異原性不純物の安全性評価と管理—ICH-M7 を踏まえた遺伝毒性物質の許容値の設定に関する科学— PHARM TECH JAPAN 35(8), 1461-1469, 2019.
2. 本間正充；食品中に混在する微量な化学物質の安全性評価 一定量の構造活性相関 (QSAR) による変異原性化学物質の同定—日本包装学会誌 29 (1), 27-42, 2020
3. 本間正充；化学物質の遺伝毒性評価と定量的構造相関 ((Q) SAR) ポリ衛協会報 65, 5-25, 2019
4. 本間正充；毒性試験の未来を考える — (定量的) 構造活性相関による化学物質の変異原性評価 — 国立医薬品食品衛生研究所報告 137, 20-31, 2019
5. Hasselgren C, Ahlberg E, Akahori Y, Amberg A, Anger LT, Atienzar F, Auerbach S, Beilke L, Bellion P, Benigni R, Bercu J, Booth ED, Bower D, Brigo A, Cammerer Z, Cronin MTD, Crooks I, Cross KP, Custer L, Dobo K, Doktorova T, Faulkner D, Ford KA, Fortin MC, Frericks M, Gad-McDonald SE, Gellatly N, Gerets H, Gervais V, Glowienke S, Van Gompel J, Harvey JS, Hillegass J, Honma M, Hsieh JH, Hsu CW, Barton-Maclaren TS, Johnson C, Jolly R, Jones D, Kemper R,

Kenyon MO, Kruhlak NL, Kulkarni SA, Kümmerer K, Leavitt P, Masten S, Miller S, Moudgal C, Muster W, Paulino A, Lo Piparo E, Powley M, Quigley DP, Reddy MV, Richarz AN, Schilter B, Snyder RD, Stavitskaya L, Stidl R, Szabo DT, Teasdale A, Tice RR, Trejo-Martin A, Vuorinen A, Wall BA, Watts P, White AT, Wichard J, Witt KL, Woolley A, Woolley D, Zwickl C, Myatt GJ. Genetic toxicology in silico protocol. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019 Oct; 107:104403. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104403. Epub 2019 Jun 11. PubMed PMID: 31195068.

6. Petko I, Petkov, Chanita Kuseva, Stefan Kotov, Masamitsu Honma, Airi Kitazawa, Sunil Kulkarni, Terry W. Schultz, Ovanes G. Mekenyan. Procedure for toxicological predictions based on mechanistic weight of evidences: Application to Ames mutagenicity. *Computational Toxicology* 12, 2019; doi.org/10.1016/J.COMTOX.2017.02.004

学会発表

1. Honma M., Improvement of Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) Tools for Predicting Ames Mutagenicity. 第 47 回欧州環境変異ゲノム学会 2019 年 19-23 日、フランス、レンヌ
2. 本間正充 ; ICH-M7(医薬品中の DNA 反応性不純物の評価と管理)に関するガイドライン、第 74 回 MMS 研究会定例会、6 月 14 日、京都
3. 本間正充 ; 重大な発がん性物質は変異原性物質である。変異原性物質は in silico で予測できる。従って、発がん性物質は in silico で予測できる。第 46 回日本毒性学会学術年会、6 月 26-28 日、徳島
4. Honma M., Ames/QSAR International Challenge Project. 第 6 回アジア環境変異原学会、第 48 回日本環境変異原学会、11 月 18-20 日、東京

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 R1年度試験化合物 QSAR予測 Ames試験結果

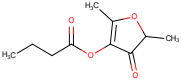
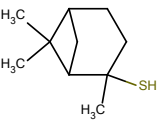
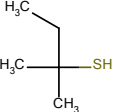
CAS#	物質名	構造	SMILES	Derek Nexus	CASE ULTRA GT1_BMUT Probability (%)	Ames結果	結果詳細
114099-96-6	4,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-oxofuran-3-yl butyrate (2,5-dimethyl-4-oxo-4,5-dihydro-3-furyl butyrate)		CCCC(=O)OC1=C(OC(C1=O)C)C	PLAUSIBLE	Negative 22.9	Positive	<p>本被験物質は代謝活性化存在下のSalmonella typhimurium TA100において、用量あたりの復帰変異コロニー数の平均値が、用量設定試験では5000 µg/plateにて背景データの陰性対照の変動範囲の上限を超える増加が認められ、本試験及び確認試験では背景データの陰性対照の変動範囲の上限を超え、かつ陰性対照の平均値の2倍以上に増加させた。また、その増加に用量反応性が認められ、本試験及び確認試験において試験結果の再現性が確認された。最大比活性値は、本試験における代謝活性化存在下のSalmonella typhimurium TA100において、38.0 (5000 µg/plate) を示した。</p> <p>一方、陽性対照は、代謝活性化の有無に関わらず全ての菌株に対して、復帰変異コロニー数を陰性対照の2倍以上に増加させた。陰性対照及び陽性対照の平均値は、全ての試験において背景データの変動範囲内であった。また、無菌試験の結果、雑菌の混入がないことが確認された。これらの結果は、試験が適切に実施されたことを示す。試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある要因についても、何ら認められなかった。</p> <p>以上の結果より、本試験条件下において本被験物質は遺伝子突然変異誘発性を有すると判断する。</p>
23832-18-0	2-,3-,10-mercaptopinane (2-mercaptopinane)		CC1(C)C2CC1C(O)(S)CC2	INACTIVE	Out of Domain 10.6	Negative	<p>本被験物質は、代謝活性化の有無に関わらずいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を用量反応的に増加させず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数の2倍以上の増加も示さなかった。被験物質処理の用量あたりの復帰変異コロニー数は、用量設定試験において、代謝活性化存在下Salmonella typhimurium TA100にて背景データの陰性対照の変動範囲の上限を超える増加が認められた。しかし、本試験及び確認試験では変動範囲の上限を超える増加は認められなかった。よってこれらの増加は偶発的なものであり、生物学的に意味のある増加ではないと判断した。</p> <p>陽性対照は、代謝活性化の有無に関わらず全ての菌株に対して、復帰変異コロニー数を陰性対照の2倍以上に増加させた。陰性対照及び陽性対照の平均値は、全ての試験において背景データの変動範囲内であった。また、無菌試験の結果、雑菌の混入がないことが確認された。これらの結果は、試験が適切に実施されたことを示す。試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある要因についても、何ら認められなかった。</p> <p>以上の結果より、本試験条件下において本被験物質は遺伝子突然変異誘発性を有さないと判断する。</p>
1679-09-0	2-methyl-2-butanethiol		CC(S)(CC)C	INACTIVE	Out of Domain 22.9	Negative	<p>代謝活性化の有無に関わらずいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を用量反応的に増加させず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数の2倍以上の増加も示さなかった。被験物質処理の用量あたりの復帰変異コロニー数は、全ての用量において背景データの陰性対照の変動範囲の上限を超えなかった。また、用量設定試験、本試験及び確認試験において、試験結果に再現性も得られた。</p> <p>陽性対照は、代謝活性化の有無に関わらず全ての菌株に対して、復帰変異コロニー数を陰性対照の2倍以上に増加させた。陰性対照及び陽性対照の平均値は、全ての試験において背景データの変動範囲内であった。また、無菌試験の結果、雑菌の混入がないことが確認された。これらの結果は、試験が適切に実施されたことを示す。試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある要因についても、何ら認められなかった。</p> <p>以上の結果より、本試験条件下において本被験物質は遺伝子突然変異誘発性を有さないと判断する。</p>

表2 フラン化合物のAmes試験結果の比較

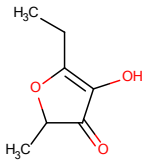
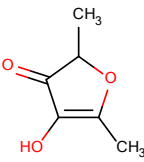
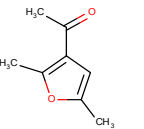
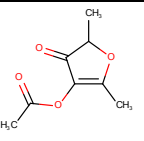
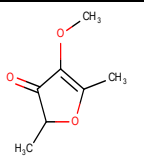
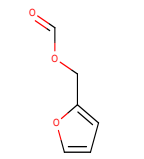
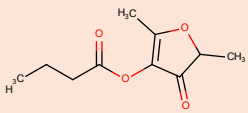
No.	物質名	構造	分類	Ames 結果	Ames最大比活性値 (rev./mg)	Derek Nexus	Case Ultra
1	5-ethyl-4-hydroxy-2-methyl-3(2H)-furanone		ケトン類	陽性	不明	PLAUSIBLE	Positive
2	4-hydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanone		ケトン類	陽性	不明	PROBABLE	Known Positive
3	3-acetyl-2,5-dimethylfuran (3-アセチル-2,5-ジメチルフラン)		ケトン類	陽性	1281	EQUIVOCAL	Known Positive
4	2,5-dimethyl-4-oxo-3(5H)-furyl acetate (2,5-ジメチル-4-オキソ-3(5H)-フリルアセテート)		エステル類	陽性	77	PLAUSIBLE	Negative
5	4-methoxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanone (4-メトキシ-2,5-ジメチル-3(2H)-フラノン)		ケトン類	陰性	-	PLAUSIBLE	Negative
6	furfuryl formate (フルフリルフォルメート)		エステル類	陽性	396	EQUIVOCAL	Inconclusive
7	4,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-oxofuran-3-yl butyrate		エステル類	陽性	38	PLAUSIBLE	Negative

表3 香料データベースの見直し

JECFA No.	Chemical name	CAS#	Structure	Original Ames result *1	Revised Ames result ('19 Aug 21)
1776	ethyl 2-[(5-methyl-2-propan-2-yl)cyclohexane]	68489-14-5	<chem>CCOC(=O)CNC(=O)C1CC(C)CCC1C(C)C</chem>	Equivocal	Negative
1172	6-methylcoumarin	92-48-8	<chem>CC1=CC2=C(C=C1)O[C](=O)C=C2</chem>	Equivocal	Negative
252	isobutanal	78-84-2	<chem>CC(C)C=O</chem>	Equivocal	Negative
690	phenol	108-95-2	<chem>OC1=CC=CC=C1</chem>	Equivocal	Negative
1560	*2 allyl isothiocyanate	57-06-7	<chem>C=CCN=C=S</chem>	Equivocal	Negative
1561	butyl isothiocyanate	592-82-5	<chem>CCCCN=C=S</chem>	Equivocal	Positive
1450	4-hydroxy-5-methyl-3(2H)-furanone	19322-27-1	<chem>CC1=C(O)C(=O)CO1</chem>	Equivocal	Positive
1563	phenethyl isothiocyanate	2257-09-2	<chem>S=C=NCCC1=CC=CC=C1</chem>	Equivocal	Positive
1481	ethyl maltol	4940-11-8	<chem>CCC1=C(O)[C](=O)C=CO1</chem>	Equivocal	Equivocal
836	2-hydroxy-1,2-diphenylethanone	119-53-9	<chem>OC(C(=O)C1=CC=CC=C1)C2=CC=CC=C2</chem>	Equivocal	Equivocal
1168	3-propylideneephthalide	17369-59-4	<chem>CC=C=C1C(=O)C2=C1C=CC=C2</chem>	Equivocal	Equivocal

*1 Original results were from Ono et al., Validation of the (Q)SAR combination approach for mutagenicity prediction of flavor chemicals. Food Chem Toxicol, 50, 1538-1546 (2012)

*2 allyl isothiocyanate was actually re-tested, and a negative result was obtained.

表4 香料物質 Ames試験結果データベース (390化合物)

No.	Chemical name	CAS#	Ames result ('19 Aug 21)
1	acetaldehyde	75-07-0	Negative
2	acetic acid	64-19-7	Negative
3	acetone	67-64-1	Negative
4	acetophenone	98-86-2	Negative
5	4-acetyl-6-tert-butyl-1,1-dimethylindane	13171-00-1	Negative
6	3-acetylpyridine	350-03-8	Negative
7	aconitic acid	499-12-7	Negative
8	adipic acid	124-04-9	Negative
9	allyl hexanoate	123-68-2	Negative
10	alpha-amylcinnamaldehyde	122-40-7	Negative
11	alpha-amylcinnamyl alcohol	101-85-9	Negative
12	benzaldehyde	100-52-7	Negative
13	N-4-benzeneacetonitrile-3-p-menthancarboxamide	852379-28-3	Negative
14	benzenemethanethiol	100-53-8	Negative
15	benzenethiol	108-98-5	Negative
16	benzoic acid	65-85-0	Negative
17	benzophenone	119-61-9	Negative
18	N-benzoylanthranilic acid	579-93-1	Negative
19	benzyl acetate	140-11-4	Negative
20	benzyl alcohol	100-51-6	Negative
21	benzyl benzoate	120-51-4	Negative
22	benzyl cinnamate	103-41-3	Negative
23	benzyl formate	104-57-4	Negative
24	benzyl isothiocyanate	622-78-6	Negative
25	benzyl isoeugenyl ether	120-11-6	Negative
26	butanal	123-72-8	Negative
27	butanol	71-36-3	Negative
28	2-butanone	78-93-3	Negative
29	4-(butoxymethyl)-2-methoxyphenol	82654-98-6	Negative
30	butyl acetate	123-86-4	Negative
31	butyl anthranilate	7756-96-9	Negative
32	butyl butyryllactate	7492-70-8	Negative
33	sec-butyl ethyl ether	2679-87-0	Negative
34	butyl 4-hydroxybenzoate	94-26-8	Negative
35	butyl stearate	123-95-5	Negative
36	sec-butylamine	13952-84-6	Negative
37	butylamine	109-73-9	Negative
38	butyric acid	107-92-6	Negative
39	gamma-butyrolactone	96-48-0	Negative
40	camphene	79-92-5	Negative
41	carveol	99-48-9	Negative
42	carvyl acetate	97-42-7	Negative
43	beta-caryophyllene	87-44-5	Negative
44	beta-caryophyllene oxide	1139-30-6	Negative
45	1,8-cineole	470-82-6	Negative
46	cinnamic acid	621-82-9	Negative
47	cinnamyl alcohol	104-54-1	Negative

48	citral	5392-40-5	Negative
49	citronellal	106-23-0	Negative
50	citronellol	106-22-9	Negative
51	cyclohexanone	108-94-1	Negative
52	cyclohexyl anthranilate	7779-16-0	Negative
53	cyclohexyl butyrate	1551-44-6	Negative
54	cyclohexyl cinnamate	7779-17-1	Negative
55	cyclopentanone	120-92-3	Negative
56	2,4-decadienal	2363-88-4	Negative
57	decanal	112-31-2	Negative
58	decanoic acid	334-48-5	Negative
59	1-decen-3-ol	51100-54-0	Negative
60	dibenzyl disulfide	150-60-7	Negative
61	dibenzyl ether	103-50-4	Negative
62	dibutyl sebacate	109-43-3	Negative
63	diethyl malonate	105-53-3	Negative
64	3,5-diethyl-1,2,4-trithiolane	54644-28-9	Negative
65	dihydroactinidiolide	15356-74-8	Negative
66	dihydrocoumarin	119-84-6	Negative
67	2,5-dihydroxy-1,4-dithiane	40018-26-6	Negative
68	3,4-dimethoxybenzaldehyde	120-14-9	Negative
69	1,2-dimethoxybenzene	91-16-7	Negative
70	1,3-dimethoxybenzene	151-10-0	Negative
71	1,4-dimethoxybenzene	150-78-7	Negative
72	2,6-dimethoxyphenol	91-10-1	Negative
73	3-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-2-propenamide	69444-90-2	Negative
74	N-[(2,4-dimethoxyphenyl)methyl]-N'-[2-(2-pyridinyl)ethyl]ethanediamide	745047-53-4	Negative
75	dimethyl succinate	106-65-0	Negative
76	dimethyl disulfide	624-92-0	Negative
77	4-tert-butylphenol	98-54-4	Negative
78	2,6-dimethyl-4-heptanone	108-83-8	Negative
79	2,6-dimethyl-5-heptenal	106-72-9	Negative
80	2,6-dimethyloctanal	7779-07-9	Negative
81	2,5-dimethylphenol	95-87-4	Negative
82	2,6-dimethylphenol	576-26-1	Negative
83	3,4-dimethylphenol	95-65-8	Negative
84	2,3-dimethylpyrazine	5910-89-4	Negative
85	2,5-dimethylpyrazine	123-32-0	Negative
86	4,5-dimethylthiazole	3581-91-7	Negative
87	1,4-dioxacycloheptadecane-5,17-dione	105-95-3	Negative
88	diphenyl	92-52-4	Negative
89	diphenyl disulfide	882-33-7	Negative
90	diphenyl ether	101-84-8	Negative
91	diallyl disulfide	2179-57-9	Negative
92	diallyl sulfide	592-88-1	Negative
93	lauric acid	143-07-7	Negative
94	dodecanol	112-53-8	Negative
95	1,2-ethanedithiol	540-63-6	Negative
96	ethanethioic S-acid	507-09-5	Negative
97	2-ethenyl-5-isopropenyl-2-methyltetrahydrofuran	13679-86-2	Negative
98	4-ethoxybenzaldehyde	10031-82-0	Negative
99	2-ethoxy-5-(1-propenyl)phenol	94-86-0	Negative

100	ethyl acetoacetate	141-97-9	Negative
101	ethyl anthranilate	87-25-2	Negative
102	ethyl cinnamate	103-36-6	Negative
103	ethyl 2,4,7-decatrienoate	78417-28-4	Negative
104	ethyl lactate	97-64-3	Negative
105	ethyl isovalerate	108-64-5	Negative
106	ethyl 4-methylphenoxyacetate	67028-40-4	Negative
107	ethyl beta-methyl-beta-phenylglycidate	77-83-8	Negative
108	ethyl 2-naphthyl ether	93-18-5	Negative
109	ethyl pyruvate	617-35-6	Negative
110	ethyl phenylacetate	101-97-3	Negative
111	ethyl benzoylacetate	94-02-0	Negative
112	ethyl acrylate	140-88-5	Negative
113	ethylamine	75-04-7	Negative
114	3-ethyl-2,5-dimethylpyrazine	13360-65-1	Negative
115	2-ethylhexanol	104-76-7	Negative
116	2-ethyl-3-methylpyrazine	15707-23-0	Negative
117	4-ethylphenol	123-07-9	Negative
118	2-ethylpyrazine	13925-00-3	Negative
119	3-ethylpyridine	536-78-7	Negative
120	ethylvanillin	121-32-4	Negative
121	ethylvanillin isobutyrate	188417-26-7	Negative
122	eugenol	97-53-0	Negative
123	farnesol	4602-84-0	Negative
124	formic acid	64-18-6	Negative
125	fumaric acid	110-17-8	Negative
126	geraniol	106-24-1	Negative
127	geranyl acetate	105-87-3	Negative
128	glycerine	56-81-5	Negative
129	gamma-heptalactone	105-21-5	Negative
130	heptanal	111-71-7	Negative
131	heptanoic acid	111-14-8	Negative
132	N-(4-heptyl)-1,3-benzodioxole-5-carboxamide	745047-51-2	Negative
133	hexadecanol	36653-82-4	Negative
134	hexanal	66-25-1	Negative
135	3,4-hexanedione	4437-51-8	Negative
136	hexanoic acid	142-62-1	Negative
137	alpha-hexylcinnamaldehyde	101-86-0	Negative
138	2-hexylidenecyclopentanone	17373-89-6	Negative
139	2-hydroxyacetophenone	118-93-4	Negative
140	salicylaldehyde	90-02-8	Negative
141	acetoin	513-86-0	Negative
142	hydroxycitronellal	107-75-5	Negative
143	hydroxycitronellal dimethylacetal	141-92-4	Negative
144	hydroxycitronellol	107-74-4	Negative
145	2-hydroxy-2-cyclohexenone	10316-66-2	Negative
146	2-hydroxy-N-(2-hydroxyethyl)propanamide	5422-34-4	Negative
147	cyclotene	80-71-7	Negative
148	indole	120-72-9	Negative
149	alpha-ionone	127-41-3	Negative
150	beta-ionone	14901-07-6	Negative
151	isobutyl anthranilate	7779-77-3	Negative

152	isobutyl 2-naphthyl ether	2173-57-1	Negative
153	isobutyl phenylacetate	102-13-6	Negative
154	isobutylamine	78-81-9	Negative
155	isobutyric acid	79-31-2	Negative
156	isoeugenol	97-54-1	Negative
157	isopropyl acetate	108-21-4	Negative
158	isopropanol	67-63-0	Negative
159	isopropyl myristate	110-27-0	Negative
160	cuminaldehyde	122-03-2	Negative
161	cuminy alcohol	536-60-7	Negative
162	p-cymene	99-87-6	Negative
163	thymol	89-83-8	Negative
164	lactic acid	598-82-3	Negative
165	linalool	78-70-6	Negative
166	linalyl acetate	115-95-7	Negative
167	linalyl anthranilate	7149-26-0	Negative
168	p-menthane-3,8-diol	42822-86-6	Negative
169	menthofuran	494-90-6	Negative
170	dl-menthol	89-78-1	Negative
171	menthone 1,2-glyceryl acetal	63187-91-7	Negative
172	3-(l-menthoxy)-2-methylpropane-1,2-diol	195863-84-4	Negative
173	l-menthyl 2-hydroxyethyl carbonate	156324-78-6	Negative
174	3-mercapto-2-methylbutanol	227456-33-9	Negative
175	2-mercaptopropionic acid	79-42-5	Negative
176	methanedithiol	6725-64-0	Negative
177	4'-methoxy-alpha-methylcinnamaldehyde	65405-67-6	Negative
178	anisaldehyde	123-11-5	Negative
179	anisole	100-66-3	Negative
180	anisyl alcohol	105-13-5	Negative
181	2'-methoxycinnamaldehyde	1504-74-1	Negative
182	1-methoxy-4-methylbenzene	104-93-8	Negative
183	2-methoxy-6-methylpyrazine	2882-21-5	Negative
184	2-methoxy-3-methylpyrazine	2847-30-5	Negative
185	guaiaicol	90-05-1	Negative
186	anisylacetone	104-20-1	Negative
187	1-(4-methoxyphenyl)-1-penten-3-one	104-27-8	Negative
188	isoeugenyl phenylacetate	120-24-1	Negative
189	1-methoxy-4-propylbenzene	104-45-0	Negative
190	methyl acetate	79-20-9	Negative
191	S-methyl 2-acetoxypropanethioate	74586-09-7	Negative
192	methyl anthranilate	134-20-3	Negative
193	S-methyl butanethioate	2432-51-1	Negative
194	methyl N-formylanthranilate	41270-80-8	Negative
195	methyl salicylate	119-36-8	Negative
196	methyl linoleate	112-63-0	Negative
197	methyl 4-methoxybenzoate	121-98-2	Negative
198	methyl N-methylantranilate	85-91-6	Negative
199	methyl 2-naphthyl ether	93-04-9	Negative
200	methyl beta-naphthyl ketone	93-08-3	Negative
201	methyl 2-nonynoate	111-80-8	Negative
202	methyl 2-octynoate	111-12-6	Negative
203	S-methyl 2-(propionyloxy)propanethioate	827024-53-3	Negative

204	2-methylbutanal	96-17-3	Negative
205	2-methylbutanol	137-32-6	Negative
206	isoamyl alcohol	123-51-3	Negative
207	isoamyl benzoate	94-46-2	Negative
208	isoamyl formate	110-45-2	Negative
209	isoamyl phenylacetate	102-19-2	Negative
210	isovaleraldehyde	590-86-3	Negative
211	alpha-methylcinnamaldehyde	101-39-3	Negative
212	4-methyldiphenyl	644-08-6	Negative
213	piperine	94-62-2	Negative
214	isopropylamine	75-31-0	Negative
215	5-methylfurfural	620-02-0	Negative
216	6-methyl-3,5-heptadien-2-one	1604-28-0	Negative
217	6-methyl-5-hepten-2-one	110-93-0	Negative
218	alpha-methylionone	7779-30-8	Negative
219	methyl-delta-ionone	7784-98-7	Negative
220	1-methylnaphthalene	90-12-0	Negative
221	3-methyl-2,4-nonanedione	113486-29-6	Negative
222	2-methylpentanal	123-15-9	Negative
223	4-methyl-2-pentanone	108-10-1	Negative
224	2-methyl-2-pentenal	623-36-9	Negative
225	4-methyl-3-penten-2-one	141-79-7	Negative
226	2-methylphenol	95-48-7	Negative
227	3-methylphenol	108-39-4	Negative
228	4-methylphenol	106-44-5	Negative
229	(4-methylphenyl)acetaldehyde	104-09-6	Negative
230	3-methyl-1-phenyl-3-pentanol	10415-87-9	Negative
231	2-methyl-1-phenyl-2-propyl formate	10058-43-2	Negative
232	isobutanol	78-83-1	Negative
233	N-isobutyl-trans,trans-2,4-decadienamide	18836-52-7	Negative
234	2-methylpyrazine	109-08-0	Negative
235	5-methylquinoxaline	13708-12-8	Negative
236	4-methylthiazole	693-95-8	Negative
237	5-methyl-2-thienylcarbaldehyde	13679-70-4	Negative
238	6-(methylthio)hexyl isothiocyanate	4430-39-1	Negative
239	{1-methyl-2-[(1,2,2-trimethylbicyclo[3.1.0]hex-3-yl)methyl]cyclopropyl}methanol	NO_CAS	Negative
240	beta-myrcene	123-35-3	Negative
241	trans,trans-2,4-nonadienal	5910-87-2	Negative
242	gamma-nonolactone	104-61-0	Negative
243	nonanal	124-19-6	Negative
244	2-nonenal	2463-53-8	Negative
245	stearic acid	57-11-4	Negative
246	oleic acid	112-80-1	Negative
247	octahydro-2H-1-benzopyran-2-one	4430-31-3	Negative
248	octanal	124-13-0	Negative
249	octanoic acid	124-07-2	Negative
250	octanol	111-87-5	Negative
251	trans-2-octenal	2548-87-0	Negative
252	pyruvic acid	127-17-3	Negative
253	15-pentadecanolide	106-02-5	Negative
254	amyl alcohol	71-41-0	Negative
255	3-penten-2-one	625-33-2	Negative

256	pentylamine	110-58-7	Negative
257	perillaldehyde	2111-75-3	Negative
258	2-phenoxyethyl isobutyrate	103-60-6	Negative
259	phenyl salicylate	118-55-8	Negative
260	phenylacetaldehyde	122-78-1	Negative
261	phenylacetic acid	103-82-2	Negative
262	4-phenyl-3-buten-2-ol	17488-65-2	Negative
263	styrallyl alcohol	98-85-1	Negative
264	phenethyl alcohol	60-12-8	Negative
265	phenethyl anthranilate	133-18-6	Negative
266	1-phenyl-2-pentanol	705-73-7	Negative
267	2-phenylpropanal	93-53-8	Negative
268	3-phenylpropanal	104-53-0	Negative
269	2-phenylpropanal dimethyl acetal	90-87-9	Negative
270	1-phenyl-1,2-propanedione	579-07-7	Negative
271	2-phenylpropanol	1123-85-9	Negative
272	1-phenyl-1-propanone	93-55-0	Negative
273	2-phenylpropyl isobutyrate	65813-53-8	Negative
274	2-(3-phenylpropyl)tetrahydrofuran	3208-40-0	Negative
275	alpha-pinene	80-56-8	Negative
276	beta-pinene	127-91-3	Negative
277	piperazine	110-85-0	Negative
278	piperidine	110-89-4	Negative
279	piperonal	120-57-0	Negative
280	piperonyl acetate	326-61-4	Negative
281	propanal	123-38-6	Negative
282	propanol	71-23-8	Negative
283	2-propenethiol	870-23-5	Negative
284	allyl cinnamate	1866-31-5	Negative
285	S-allyl hexanethioate	156420-69-8	Negative
286	allyl isovalerate	2835-39-4	Negative
287	allyl propyl disulfide	2179-59-1	Negative
288	propionic acid	79-09-4	Negative
289	propyleneglycol dibenzoate	19224-26-1	Negative
290	pulegone	89-82-7	Negative
291	pyrazine	290-37-9	Negative
292	pyrrole	109-97-7	Negative
293	pyrrolidine	123-75-1	Negative
294	isoquinoline	119-65-3	Negative
295	safranal	116-26-7	Negative
296	skatole	83-34-1	Negative
297	gamma-terpinene	99-85-4	Negative
298	alpha-terpineol	98-55-5	Negative
299	beta-terpineol	138-87-4	Negative
300	myristic acid	544-63-8	Negative
301	tetrahydrofurfuryl alcohol	97-99-4	Negative
302	tetrahydrofurfuryl propionate	637-65-0	Negative
303	tetramethyl ethylcyclohexenone	17369-60-7	Negative
304	2,3,5,6-tetramethylpyrazine	1124-11-4	Negative
305	triethylamine	121-44-8	Negative
306	trimethylamine	75-50-3	Negative
307	2,2,6-trimethylcyclohexanone	2408-37-9	Negative

308	isophorone	78-59-1	Negative
309	3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrienal	19317-11-4	Negative
310	2,3,5-trimethylpyrazine	14667-55-1	Negative
311	2,6,10-trimethyl-9-undecenal	141-13-9	Negative
312	gamma-undecalactone	104-67-6	Negative
313	undecanal	112-44-7	Negative
314	vanillin	121-33-5	Negative
315	ethyl 2-[(5-methyl-2-propan-2-ylcyclohexanecarbonyl)amino]acetate	68489-14-5	Negative
316	6-methylcoumarin	92-48-8	Negative
317	isobutanal	78-84-2	Negative
318	phenol	108-95-2	Negative
319	allyl isothiocyanate	57-06-7	Negative
320	acetaldehyde diethyl acetal	105-57-7	Negative
321	2-butoxyethyl acetate	112-07-2	Negative
322	butyl 2-naphthyl ether	10484-56-7	Negative
323	5-decenoic acid	16424-55-8	Negative
324	6-decenoic acid	85392-04-7	Negative
325	dimethyl sulfide	75-18-3	Negative
326	2,4-dimethyl-4-phenyltetrahydrofuran	82461-14-1	Negative
327	delta-dodecalactone	713-95-1	Negative
328	4-ethenyl-2-methoxyphenol	7786-61-0	Negative
329	2-ethylbutanal	97-96-1	Negative
330	vanillin propyleneglycol acetal	68527-74-2	Negative
331	2-furanmethanethiol	98-02-2	Negative
332	furfural	98-01-1	Negative
333	furfuryl alcohol	98-00-0	Negative
334	hexanal propyleneglycol acetal	1599-49-1	Negative
335	2-hexenol	2305-21-7	Negative
336	5-hexenyl isothiocyanate	49776-81-0	Negative
337	hexyl acetate	142-92-7	Negative
338	linalool oxide (furanoid)	1365-19-1	Negative
339	2-(l-menthoxy)ethanol	38618-23-4	Negative
340	4-methoxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanone	4077-47-8	Negative
341	isoeugenyl methyl ether	93-16-3	Negative
342	S-methyl methanethiosulfonate	2949-92-0	Negative
343	4-methylbenzaldehyde	104-87-0	Negative
344	2-methylbutyric acid	116-53-0	Negative
345	5-methyl-2-phenyl-2-hexenal	21834-92-4	Negative
346	2-(4-methyl-5-thiazolyl)ethanol	137-00-8	Negative
347	1,3,5-undecatriene	16356-11-9	Negative
348	2,5-dimethyl-4-oxo-3(5H)-furyl acetate	4166-20-5	Positive
349	2,3-pentanedione	600-14-6	Positive
350	2-acetylpyrrole	1072-83-9	Positive
351	diacetyl	431-03-8	Positive
352	delta-cadinene	483-76-1	Positive
353	cinnamaldehyde	104-55-2	Positive
354	dimethyl sulfoxide	67-68-5	Positive
355	2,6-dimethylpyrazine	108-50-9	Positive
356	ethyl beta-phenylglycidate	121-39-1	Positive
357	5-ethyl-4-hydroxy-2-methyl-3(2H)-furanone	27538-09-6	Positive
358	furfuryl acetate	623-17-6	Positive
359	trans,trans-2,4-hexadienal	142-83-6	Positive

360	2-hexenal	505-57-7	Positive
361	4-hydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanone	3658-77-3	Positive
362	3-hydroxyphenol	108-46-3	Positive
363	maltol	118-71-8	Positive
364	trans-anethole	4180-23-8	Positive
365	6-methylquinoline	91-62-3	Positive
366	2-oxopropanal	78-98-8	Positive
367	trans-2-pentenal	764-39-6	Positive
368	1-penten-3-one	1629-58-9	Positive
369	4-phenyl-3-buten-2-one	122-57-6	Positive
370	2-phenylphenol	90-43-7	Positive
371	thiazole	288-47-1	Positive
372	butyl isothiocyanate	592-82-5	Positive
373	4-hydroxy-5-methyl-3(2H)-furanone	19322-27-1	Positive
374	phenethyl isothiocyanate	2257-09-2	Positive
375	3-acetyl-2,5-dimethylfuran	10599-70-9	Positive
376	furfural propyleneglycol acetal	4359-54-0	Positive
377	furfuryl formate	13493-97-5	Positive
378	raspberry ketone	5471-51-2	Positive
379	4'-methoxycinnamaldehyde	1963-36-6	Positive
380	6-methoxyquinoline	5263-87-6	Positive
381	methyl beta-phenylglycidate	37161-74-3	Positive
382	4-methyl-2-pentenal	5362-56-1	Positive
383	2-methylquinoline	91-63-4	Positive
384	2-[(methylthio)methyl]-2-butenal	40878-72-6	Positive
385	ethyl maltol	4940-11-8	Equivocal
386	2-hydroxy-1,2-diphenylethanone	119-53-9	Equivocal
387	3-propylidene-phthalide	17369-59-4	Equivocal
388	4,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-oxofuran-3-yl butyrate	114099-96-6	Positive
389	2-mercaptopinane	23832-18-0	Negative
390	2-methyl-2-butanethiol	1679-09-0	Negative

国立衛研・変異遺伝部が食検費で行った試験（H29まで）36化合物

H30年度試験化合物（食検費含む）10化合物

R1年度試験化合物 3化合物

未判定 3化合物