

(案)

添加物評価書

2,3-ジエチルピラジン

2014年3月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	3
○要約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 主成分の名称.....	5
3. 分子式.....	5
4. 分子量.....	5
5. 構造式.....	5
6. 国際機関等における評価.....	5
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価.....	5
(2) 欧州食品安全機関 (EFSA) における評価.....	6
7. 評価要請の経緯.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 遺伝毒性.....	7
2. 反復投与毒性.....	8
3. 発がん性.....	11
4. 一般薬理.....	11
5. その他.....	12
6. 摂取量の推定.....	12
7. 安全マージンの算出.....	12
8. 構造クラスに基づく評価.....	13
III. 食品健康影響評価.....	13
別紙1：香料構造クラス分類 (2,3-ジエチルピラジン).....	14
別紙2：略称.....	15
参照.....	16

1 <審議の経緯>

2 2014年2月13日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に
3 ついて要請（厚生労働省発食安0212第3号）、関係書類の
4 接受

5 2014年2月17日 第503回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2014年3月13日 第128回添加物専門調査会

7

8 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)

佐藤 洋 (委員長代理)

山添 康 (委員長代理)

三森 国敏 (委員長代理)

石井 克枝

上安平 冽子

村田 容常

9

10

1 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

穂山 浩

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

今井田 克己

宇佐見 誠

久保田 紀久枝

祖父江 友孝

高橋 智

塚本 徹哉

戸塚 ゆ加里

中江 大

北條 仁

森田 明美

山田 雅巳

<参考人>

高須 伸二

2

1
2
3
4
5
6
7
8
9

要 約

添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」（CAS 登録番号：15707-24-1（2,3-ジエチルピラジンとして））について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、遺伝毒性、反復投与毒性等に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

2

久保田専門委員：

記載のとおりで問題ありません。

穂山専門委員：

記載のとおりで問題ありません。

3

4 1. 用途

5 香料（参照 1）【委員会資料】

6

7 2. 主成分の名称

8 和名：2,3-ジエチルピラジン

9 英名：2,3-Diethylpyrazine

10 CAS 登録番号：15707-24-1（参照 2、3）【1、2】

11

12 3. 分子式

13 $C_8H_{12}N_2$ （参照 2、3）【1、2】

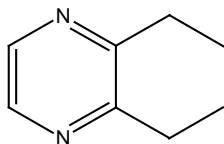
14

15 4. 分子量

16 136.19（参照 1、4）【1、3】

17

18 5. 構造式



19 （参照 2、3）【1、2】

20

21 6. 国際機関等における評価

22 (1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA⁽¹⁾）における評価

23 2000 年、JECFA は、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」をピラジ
24 ン誘導体のグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラスⅡの摂取許容
25 値（540 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）を下回るため、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」
26 は、現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとして
27 いる。（参照 5）【18】

28

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 2 に名称等を示す。

1 (2) 欧州食品安全機関 (EFSA) における評価

2 2008年、EFSAは、JECFAで評価されたピラジン誘導体のグループの再
3 評価を行い、添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」については、得られて
4 いる毒性に関する資料及びその推定摂取量を評価した結果、JECFAの結論
5 に同意し、安全上の懸念はないとしている。(参照6)【追加1】

6
7 7. 評価要請の経緯

8 2,3-ジエチルピラジンは、ジャガイモ、ココア、ひき割りオート麦、おきあ
9 み、しょう油等の食品中に加熱調理や発酵・殺菌処理等により生成する成分で
10 ある(参照2、7)【1、本体】。添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」は、
11 欧米において、チューインガム、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品
12 類、肉製品、清涼飲料等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上の目
13 的で添加されている。(参照3、7)【2、本体】

14
15 厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了
16 承事項に従い、①JECFAで国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安
17 全性が確認されており、かつ、②米国及び欧州連合(EU)諸国等で使用が広
18 く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、
19 企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する
20 方針を示している。今般、厚生労働省において添加物(香料)「2,3-ジエチルピ
21 ラジン」について評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第24
22 条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価
23 の依頼がなされたものである。

24 なお、香料については、厚生労働省においては、「食品添加物の指定及び使
25 用基準改正に関する指針について」(平成8年3月22日衛化第29号厚生省生
26 活衛生局長通知)にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方
27 法について(最終報告・再訂正版)(平成15年11月4日)」に基づき、資料の
28 整理が行われている。(参照8)【26】

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 1. 遺伝毒性

3 添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」に関する遺伝毒性の試験成績は、
4 表 1 のとおりである。

5

表 1 添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> 、GLP 不明)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100 及び TA102)	最高用量 109,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無は不明)	EFSA (2008) における引用 (Aeschbacher ら (1989)) (参照 6) 【追加 1】
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> 、GLP)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA)	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	厚生労働省委託試験報告 (2004a) (参照 9、10、11) 【6、7、27】
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i> 、GLP)	哺乳類培養細胞株 (CHL/IU)	0、0.18、0.35、0.70、1.4 mg/mL (短時間処理)	<ul style="list-style-type: none"> 染色体の構造異常の増加； 1.4 mg/mL (代謝活性化系の有無にかかわらず) 倍数性細胞の増加； 0.7 mg/mL (代謝活性化系非存在下)、0.7 mg/mL 以上 (代謝活性化系存在下) 	厚生労働省委託試験報告 (2004b) (参照 11、12) 【27、8】
			最高用量 1.4 mg/mL (長時間連続処理)	陰性	
	小核試験 (<i>in vivo</i> 、GLP)	9 週齢 ICR マウス (各群雄 5 匹；250 mg/kg 体重/日投与群のみ雄 7 匹)	0、62.5、125、250 mg/kg 体重/日 (胃内挿管) ²⁾	小核多染性赤血球 (MNPCE) 出現頻度の用量依存性の増加	厚生労働省委託試験報告 (2005) (参照 11、13) 【27、9】

6

²⁾ 24 時間間隔で計 2 回投与され、最終投与の 24 時間後に骨髓塗抹標本が作製されている。

1 *In vivo*小核試験の結果（厚生労働省委託試験報告（2005））について、評
2 価要請者は、2,3-ジエチルピラジンをマウスに投与すると体温低下が認められ
3 たとされる後述（p.11）の報告及び低温が *in vivo*、*in vitro* のいずれの小核試
4 験においても偽陽性を示す原因となる³⁾ことを示唆するいくつかの報告をもと
5 に、本小核試験の結果が偽陽性である可能性が示唆されるとしている。（参照
6 7、14、15、16、17、18、19、20、21）【本体、10～17】

7
8 以上のとおり、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で陽性結果が認めら
9 れている。マウスを用いた小核試験でも全投与群で MNPCE 出現頻度の高値が
10 認められているが、低用量（62.5 mg/kg 体重/日）群の値は背景データの範囲
11 内であり、中用量（125 mg/kg 体重/日）及び高用量（250 mg/kg 体重/日）群
12 の値は強い MNPCE 誘発性を示すものではなかった。また、2,3-ジエチルピラ
13 ジンの投与によりマウスの体温が低下したという試験報告があり、低体温が
14 MNPCE を誘発するという知見があることを踏まえると、本小核試験で認めら
15 れた陽性結果が、2,3-ジエチルピラジン自体の遺伝毒性によるものとは言い切
16 れない。しかし、現時点で得られている知見からは、2,3-ジエチルピラジンに
17 強い MNPCE 誘発性があるとは認められず、その生物学的意義には疑問が残る。
18 また、微生物を用いた復帰突然変異試験においては、極めて高用量の試験にお
19 いても陰性結果が認められている。以上を総合的に判断し、本専門調査会とし
20 ては、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」には、少なくとも香料として
21 用いられる量では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えた。

22
山田専門委員：

記載のとおりで問題ありません。

戸塚専門委員：

記載のとおりで問題ありません。

23 24 2. 反復投与毒性

25 (1) ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（Posternak ら（1969）、
26 GLP 不明）

27 CD ラット（雌雄各 10～16 匹⁴⁾）に 2,3-ジエチルピラジン（雌雄ともに
28 1.75 mg/kg 体重/日）を 90 日間混餌投与する試験が実施されている。その結
29 果、被験物質投与に関連した毒性影響は認められなかったとされている。（参
30 照 4）【3】

³ 特にマウスでは体温による影響の度合いはラットより鋭敏であるとされている。

⁴ 42 種類の香料の毒性試験についてまとめている報告であり、個々の物質における詳細な群設定は記載されていない。

1 本専門調査会としては、本試験が単用量の試験であるため、NOAEL を得
2 ることはできないと判断した。

3
4 (2) ラットを用いた 90 日間強制経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験報告
5 (2007)、GLP)

6 SD ラット (各群雌雄各 10 匹) に添加物 (香料) 「2,3-ジエチルピラジン」
7 を、表 2-1 のような投与群を設定して、90 日間強制経口投与する試験が実施
8 されている。

9
10 表 2-1 用量設定

用量設定	0、0.04、0.4、4 mg/kg 体重/日
------	-------------------------

11 各投与群で認められた毒性所見は表 2-2 のとおりである。

12 表 2-2 毒性所見

投与群	雄	雌
4 mg/kg 体重/日	体重、体重増加量及び摂餌量の低下 鼻腔粘膜の炎症性細胞浸潤、固有層の浮腫、固有層の神経線維の減少 呼吸上皮の過形成 嗅上皮の萎縮及び呼吸上皮化生 気管粘膜上皮の球状白血球 (globule leukocyte) の減少 好中球比の高値	
	血清中グルコースの高値	

13
14 なお、血液学的、血液生化学的及び尿化学的データ並びに臓器重量の一部
15 に変化を認めたが、いずれも極めて軽度であり、用量相関性がないか、あつ
16 たとしても相応する組織学的変化がない等の理由により、毒性とは判断しな
17 かった。

18
19 以上の結果から、試験担当者は、本試験条件下における NOAEL を、雌雄
20 ともに 0.4 mg/kg 体重/日と判断している (参照 1 1、2 2、2 3) 【27、4、
21 5】。

22
23 本専門調査会としては、4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた各種所
24 見及び 4 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められた血清中グルコースの高値を
25 被験物質による毒性と考え、本試験の NOAEL を 0.4 mg/kg 体重/日と考えた。

26
中江専門委員：

- ・毒性と判断する所見については試験担当者の判断を基本的に是認します。
- ・毒性と判断しない所見については細かく書くとわかりにくいと考え、上記のようにまとめました。たとえば、0.4 mg/kg 体重/日以上投与群の雄における平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) の高値に関する試験担当者の考察は、理解できません。この変化は、ヘマトクリット値の増加 (雌雄の 4 mg/kg 体重/日投与群で有意) とともに、赤血球数が変化しない状況下で、ヘモグロビン濃度が雌雄とも用量依存性の増加 (雄の 4 mg/kg 体重/日投与群、雌の 0.4 mg/kg 体重/日以上投与群で有意) することに相応する変化と考えることができます。その上で、これらの変化は、いずれも試験施設の背景データの範囲内に留まる軽度なもので、相応する組織学的変化も観察されないことから、毒性学的意義が低いものと判断できます。
- ・このように試験担当者が毒性と判断としなかった考察とは異なる点が種々ありますが、いずれにせよ改めて毒性と取るべき所見はないものと考えます。
- ・「球状白血球」は、あまり使われる用語でないので、英名を併記するのがいいと思います。なお、これは、肥満細胞由来のもので、感染防御作用を持っています。
- ・好中球比の高値については、試験担当者のような考察 (= 鼻腔に認められた炎症性変化に関連している可能性がある) もできる、という以上のことは、言えません。混乱するので、試験担当者の考察については記載する必要はありません。

高橋専門委員：

- ・基本的に中江専門委員のご意見に異論はありません。
 - ・ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCHC 高値については、恐らく軽度の脱水によるものだと推測されますが、試験担当者が述べているように背景データの範囲内であり、組織学的変化に乏しい事から毒性所見としなくても良いと思われまます。
 - (MCHC は臨床的有用性に乏しく、MCV、MCH がほぼ正常値であることから、特に MCHC にこだわる必要はないと思います)
 - ・好中球比の高値は雌雄ともに認められていると思います。
 - ・好中球比高値については、白血球数に変化がほとんどないため毒性変化とする意義は乏しいものと考えます。また、鼻腔の炎症に関連した変化である可能性についても、鼻腔の組織写真がないため炎症がどの程度のものか判断できず、何とも言えません。これについてはいろいろな考え方ができると思われ、私は胸腺萎縮に伴うリンパ球減少の方が重要で好中球比が高くなったのはその結果ではないかと推察しますが、これも確定的ではありません。
- 従って、中江先生が言われるように試験担当者の考察は記載しないほうがよろしいと思います。

高須専門参考人：

- ・4 mg/kg 投与群の雄における好中球比の高値が鼻腔病変と関連した変化であるな

らば、病理組織学的に同様の病変が認められている 4 mg/kg 投与群の雌の好中球比の高値も背景データの範囲内であるが被験物質投与と関連のある変化として考えるべきではないかと思われま

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

3. 発がん性

評価要請者は、2,3-ジエチルピラジンについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関等（国際癌研究機関（IARC）、欧州化学品局（ECB）、米国環境保護庁（EPA）及び米国国家毒性プログラム（NTP））による発がん性評価も行われていないとしている。（参照 7）【本体】

4. 一般薬理

(1) マウスを用いた 2 日間強制経口投与試験（Boulet (2012)、GLP）

ICR マウス（各群雄 5 匹）に 2,3-ジエチルピラジン（0、125、250 mg/kg 体重/日）を 2 日間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、全投与群において体重減少及び 2 日目の投与 16 時間後における体温の低下が認められ、250 mg/kg 体重/投与群では 7°C 以上の体温低下が認められたとされている。（参照 1 5）【11】

中江専門委員：

確かに体温低下が認められており、それ自体に問題ありません。それから、本論文はあくまでも 2 日間の試験であり、投与期間が増えた場合、また、この後無処置で放置した場合、体温がどうなるか不明です。したがって、この試験結果を小核試験の評価に用いることができるかどうかについては、下記をクリアする必要があります。

1. 小核試験の実験条件（投与回数・投与／観察期間）は、本論文の実験条件と合致するか？
2. 小核を誘発するという低体温は、本論文の結果と合致するか？

なお、この程度の体温低下を毒性とみなすか否かの判断はまた別で、該当齢のげっ歯類の体温の正常値等、各種情報が必要です。体温については、通常、薬理分野で扱われ、毒性分野で扱うことが少ないですから、薬理の専門家にも訊いてみることを勧めます。

高橋専門委員：

実際に投与後 2 日目で低体温になっていますし、体重減少も考慮すると脱水による低体温症として矛盾しないと思われま

石井専門委員：

投与群については、対照群に比べて実際に低下が認められていますので、体温低下に関してはこの記述で問題ありません。しかし、それ以外にも体重減少、体重増加の抑制、皮膚の弾力性の低下、活動性の低下等々、様々な所見が認められていますので、それらについても記述する必要があるように思います。

体内動態のデータがないこと、また詳細な薬理試験が実施されていないことから、発生機序は不明です。ただ、この化合物の作用は、体内から容易に消失しないため、投与を反復すると副作用・毒性が相加的に増強することが予想されます。

1
2
3
4
5
6
7

5. その他

評価要請者は、2,3-ジエチルピラジンについて、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する報告は見つからなかったとしている。(参照7) 【本体】

6. 摂取量の推定

森田専門委員：

本文については記載のとおりで問題ありません。

8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する JECFA の Per Capita intake Times Ten (PCTT) 法による 1995 年の米国⁵⁾及び欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ 1 µg 及び 2 µg である (参照5) 【18】。

正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから (参照24) 【19】、我が国での添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」の推定摂取量は、およそ 1 µg から 2 µg までの範囲になると推定される。

7. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験における雌雄の NOAEL 0.4 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (1~2 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.00002~0.00004 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 10,000~20,000 が得られる。

⁵⁾ 1995 年及び 2005 年の米国における年間消費量は、それぞれ 5 kg 及び 0.908 kg であるとされており、これらを基に PCTT 法で一人一日当たりの推定摂取量を算出すると、0.7 µg 及び 0.1 µg となる。本評価では、これらのうちの最大値である 1995 年の一人一日当たりの推定摂取量を参照することとした。

1
2 **8. 構造クラスに基づく評価**

3 「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、2,3-
4 ジエチルピラジンは構造クラスⅡに分類される（参照5、25）【18、20】。
5

6 本物質の生体内での代謝についての直接の知見はないが、類似化合物の報告
7 をもとに、エチル基が2級アルコール又はケトンに代謝されることが推測され
8 る（参照5、7、26、27）【18、本体、22、24】。一方、ピラジン環の2
9 及び3位のエチル基による立体障害により、ピラジン環が水酸化される可能性
10 もある。（参照7、28）【本体、21】。これらの代謝生成物はそのまま又はグ
11 リシン抱合、グルクロン酸抱合、硫酸抱合等を受けた後に排泄されると考えら
12 れる。（参照5、7、27）【18、本体、24】
13

伊藤専門委員：

記載のとおりで問題ありません。別紙1の香料構造クラス分類フロー図も適切と
考えます。

石井専門委員：

記載のとおりで問題ありません。別紙1の香料構造クラス分類フロー図も適切と
考えます。

頭金専門委員：

記載のとおりで問題ありません。

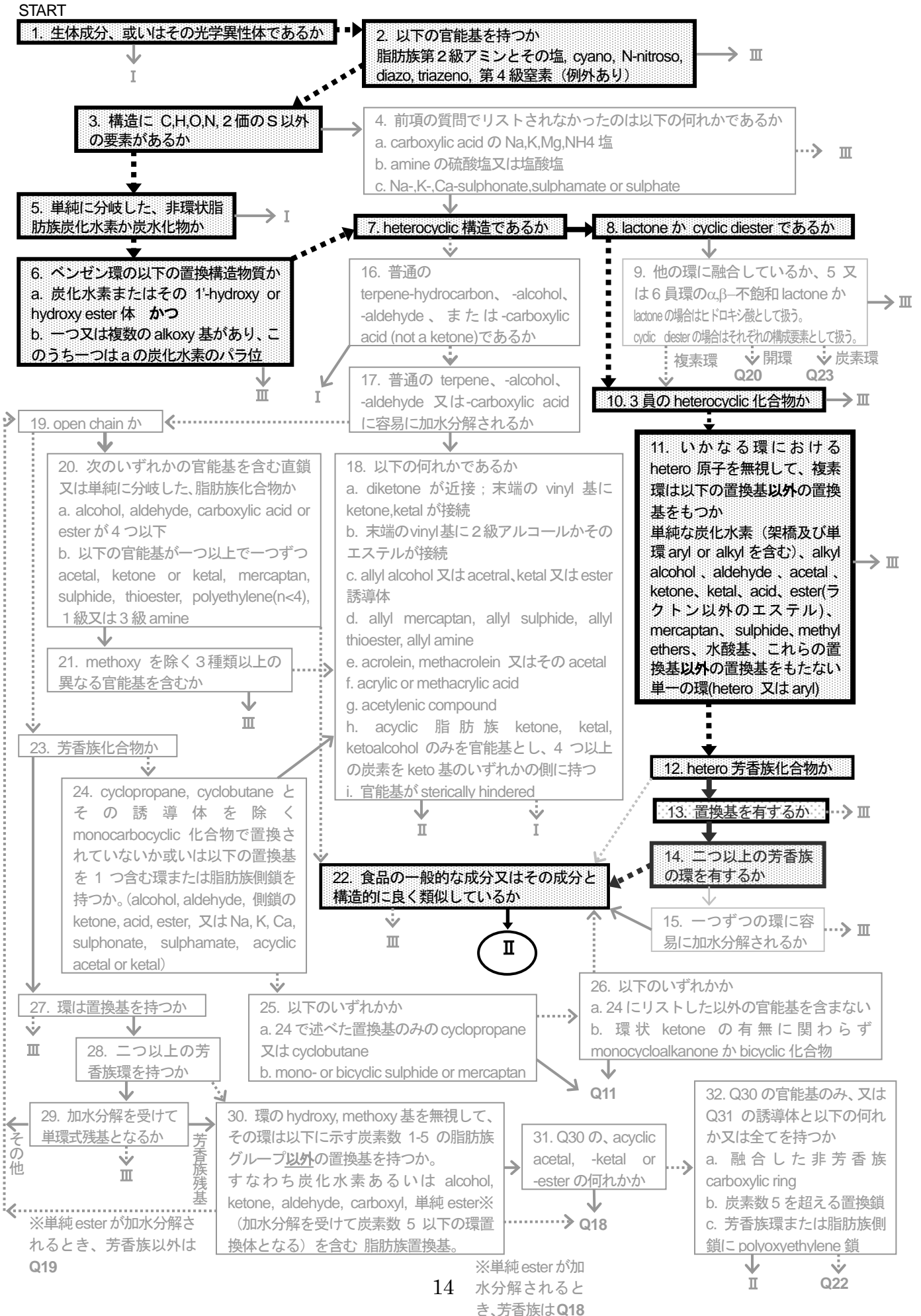
14
15 **Ⅲ. 食品健康影響評価**

16 本専門調査会としては、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」には、少な
17 くとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性は
18 ないものと考えた。また、本専門調査会として、「国際的に汎用されている香料の
19 安全性評価の方法について」（参照8）【26】に基づき、添加物（香料）「2,3-ジエ
20 チルピラジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（10,000～20,000）
21 は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000以上であり、
22 かつ、想定される推定摂取量（1～2 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540
23 µg/人/日）を下回ることを確認した。

24 以上より、本専門調査会としては、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は、
25 食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えた。
26
27

<別紙 1 : 香料構造クラス分類 (2,3-ジエチルピラジン) >

YES : → , NO :→



1 <別紙2：略称>

略称	名称等
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
ECB	European Chemicals Bureau：欧州化学品局
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
EU	European Union：欧州連合
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関
MNPCE	Micronucleated polychromatic erythrocyte：小核多染性赤血球
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
PCTT	Per Capita intake Times Ten

2

3

1 <参照>

- 1 厚生労働省, 「2,3-ジエチルピラジン」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について (平成 26 年 2 月 12 日付で食品健康影響評価を依頼した事項), 第 503 回食品安全委員会 (平成 26 年 2 月 17 日) 【委員会資料】
- 2 VCF Volatile Compounds in Food: database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 13.1. - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Dec. 2012) (未公表) 【1】
- 3 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 2,3-Diethylpyrazine (website accessed in Dec. 2012) (未公表) 【2】
- 4 Posternak JM, Linder A, and Vodoz CA: Summaries of toxicological data. Food Cosmet Toxicol 1969; 7(4): 405-7 【3】
- 5 Pyrazine Derivatives. In WHO(ed.), WHO Food Additives Series: 48, Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Report of 57th JECFA meeting
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm> 【18】
- 6 EFSA: Flavouring Group Evaluation 50 (FGE.50): Consideration of pyrazine derivatives evaluated by JECFA (57th meeting) structurally related to pyrazine derivatives evaluated by EFSA in FGE.17 (2005) (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC) on a request from the Commission. The EFSA Journal 2008; 636: 1-35 【追加 1】
- 7 2,3-ジエチルピラジンの概要 (要請者作成資料) 【本体】
- 8 香料安全性評価法検討会. 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) 平成 15 年 11 月 4 日 【26】
- 9 (株) 化合物安全性研究所, 2,3 - ジエチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (厚生労働省委託試験) 2004a 【6】
- 10 (株) 東京化成工業株式会社, 試験成績書 品名 2,3-ジエチルピラジン コード番号 : D1581 ロット番号 : GA01 【7】
- 11 被験物質 2,3-ジエチルピラジンの確認結果 (要請者作成資料) 【27】
- 12 (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 2,3 - ジエチルピラジンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験) 2004b

【8】

- ¹³ (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 2,3-ジエチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験) 2005 【9】
- ¹⁴ International Organization of the Flavor Industry, RE: 2,3-Diethylpyrazine, January 19, 2014 (未公表) 【10】
- ¹⁵ Boulet J, 2,3-Diethylpyrazine: A 2-day oral toxicity study in mice, Study Number 32679, Product Safety Labs, U.S., 2012. (未公表) 【11】
- ¹⁶ O'Brien H, Amess AL and Mollin DL: Recurrent thrombocytopenia, erythroid hypoplasia and sideroblastic anaemia associated with hypothermia. *Br J Haematol* 1982; 51(3): 451-56 【12】
- ¹⁷ Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, Jacobs A, Jacobsen SD, Morita T et al.: Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory *in vivo* tests. I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. *Mutat Res* 2007; 627(1): 78-91 【13】
- ¹⁸ Asanami S and Shimono K: Hypothermia induces micronuclei in mouse bone marrow cells. *Mutat Res* 1997; 393(1-2): 91-8 【14】
- ¹⁹ Asanami S and Shimono K: Species-level differences between mice and rats in regards to micronucleus induction with the hypothermia-inducing drug haloperidol. *Mutat Res* 2009; 676(1-2): 102-5 【15】
- ²⁰ Asanami S, Shimono K and Kaneda S: Transient hypothermia induces micronuclei in mice. *Mutat Res* 1998; 413(1): 7-14 【16】
- ²¹ Asanami S, Shimono K and Kaneda S: Effect of temperature on the frequency of chromosome aberrations and micronuclei in cultured Chinese hamster cells. *J Toxicol Sci* 2001; 26(5): 323-6 【17】
- ²² (株) 三菱化学安全科学研究所, 2,3-ジエチルピラジンのラットによる 90 日間反復経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験), 2007 【4】
- ²³ SIGMA-ALDRICH, Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W313602-SPEC, LOT NUMBER 02129PE, PRODUCT NAME 2,3-DIETHYLPYRAZINE, 98+%) 【5】
- ²⁴ 新村嘉也 (日本香料工業会), 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査)」報告書 【19】

-
- ²⁵ 2,3-ジエチルピラジンの構造クラス（要請者作成資料）【20】
- ²⁶ Caputo O, Grosa G, Balliano G, Rocco F and Biglino G: In vitro metabolism of 2-(5-ethylpyridin-2-yl) benzimidazole. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1988; 13(1): 47-51 【22】
- ²⁷ Parkinson A: Biotransformation of Xenobiotics. In Casarret and Doull's *Toxicology. The Basic Science of Poisons* 1996; 5th ed.: pp.113-118, 133, 168 【24】
- ²⁸ Hawksworth G and Scheline R: Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica* 1975; 5(7): 389-99 【21】