



府 食 第 3 9 9 号
平成 2 2 年 5 月 2 0 日

厚生労働大臣

長妻 昭 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直一



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年3月15日付け厚生労働省発食安0315第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められたピペリジンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ピペリジンは、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られる。

添加物評価書

ピペリジン

2010年5月

食品安全委員会

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.....	2
要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称	4
3. 分子式	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要	4
1. 反復投与毒性	4
2. 発がん性	5
3. 生殖発生毒性	5
4. 遺伝毒性	6
(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験.....	6
(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	6
(3) マウスリンフォーマ TK 試験.....	6
(4) げっ歯類を用いる小核試験	6
(5) その他	6
5. その他	7
6. 摂取量の推定	7
7. 安全マージンの算出.....	7
8. 構造クラスに基づく評価.....	7
9. JECFA における評価	7
III. 食品健康影響評価.....	7
＜別紙：香料構造クラス分類（ピペリジン）＞	9
＜参照＞	10

<審議の経緯>

2010 年 3 月 15 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ついて要請（厚生労働省発食安 0315 第 1 号）、関係書類の接受

2010 年 3 月 18 日 第 324 回食品安全委員会（要請事項説明）

2010 年 3 月 30 日 第 83 回添加物専門調査会

2010 年 4 月 8 日 第 327 回食品安全委員会（報告）

2010 年 4 月 8 日から 2010 年 5 月 7 日まで 国民からの御意見・情報の募集

2010 年 5 月 14 日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2010 年 5 月 20 日 第 332 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

今井田 克己（座長）
山添 康（座長代理）
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

要 約

添加物（香料）「ピペリジン」（CAS 番号：110-89-4（ピペリジンとして））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。

評価に供した試験成績は、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性に関するものである。

添加物（香料）「ピペリジン」には、少な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ないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法（参照 3）により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（40,000）は短期間の反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量（96～103 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）を下回ることを確認した。

添加物（香料）「ピペリジン」は、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られる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 主成分の名称

和名：ピペリジン

英名：Piperidine

CAS 番号：110-89-4（参照 1）

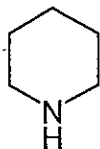
3. 分子式

$C_5H_{11}N$ （参照 1）

4. 分子量

85.15（参照 1）

5. 構造式（参照 1）



6. 評価要請の経緯

ピペリジンは、ホップ油、コーヒー、大麦、にしんの塩蔵品等の加工品、麦芽、チーズ等の食品中に存在する成分である（参照 2）。添加物（香料）「ピペリジン」は、欧米において、焼菓子、グレービーソース類、ソフト・キャンデー類、アルコール飲料、清涼飲料、冷凍乳製品類等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている（参照 1）。

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承事項に従い、① JECFA（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、② 米国及び EU（欧州連合）諸国等で使用が広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、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方針を示している。今般、添加物（香料）「ピペリジン」について評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使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法について」に基づき資料の整理を行っている。（参照 3）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

4 週齢の SD ラット（各群雄 5～6 匹）に塩酸ピペリジン（ピペリジンとして 0、

0.08、0.16、0.31% ; 0、80、160、310 mg/kg 体重/日¹⁾ を、予備試験の 14 日間に引き続く 84 日間、合計 98 日間混餌投与したところ、0.16%以上の投与群で体重増加抑制が認められた。病理組織学的検査においては、0.31%投与群で、精囊腺の著しい萎縮及び重量の減少、精囊腺の分泌顆粒の減少、前立腺の腺管虚脱及び分泌物の減少が認められた。0.08%投与群には、そのほか、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量及び剖検において、被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。原著論文の著者らは、これらの結果より NOAEL を 0.08% (80 mg/kg 体重/日) としている。(参照 4)

食品安全委員会としても、本試験における NOAEL を 0.08% (80 mg/kg 体重/日) と評価した。

2. 発がん性

ピペリジンについて、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」その他のガイドラインに準拠した方法による発がん性試験は行われていないが、以下のとおり、発がん性に関連した複数の報告がある。

8~10 週齢の MRC ラット (各群雌雄各 15 匹) に、ピペリジン水溶液 (0、0.025% (+亜硝酸ナトリウム 0.05%)、0.1%、0.1% (+亜硝酸ナトリウム 0.2%)) を 5 匹/ケージあたり 100 mL/日、週 5 日、75 週間飲水投与し、投与終了後は通常の飼育を継続し、生涯飼育後に病理組織学的検査を行った。その結果、被験物質の投与に関連した腫瘍発生頻度の増加はなく、当該動物種の対照群に通常みられる腫瘍 (主に下垂体の腺腫並びに乳腺、子宮及び精巣の腫瘍) の発生にも変化は認められなかったとされている。(参照 5、6)

また、SIV50 ラット (各群雌 8 匹) に、ピペリジン (0.5%、0.5% (+亜硝酸ナトリウム 0.5%) ; 250、250 (+亜硝酸ナトリウム 250) mg/kg 体重/日¹⁾ を 76 日間混餌投与し、投与開始後 380 日に屠殺したところ、被験物質の投与に起因した腫瘍発生は認められなかったとされている。(参照 7)

なお、経口投与による試験ではないので参考データではあるが、6~8 週齢の A/He マウス (各群雌雄各 20 匹) にピペリジン (0 (無処置対照)、0 (溶媒対照)、50 mg/kg 体重/回) を 24 週間に計 19 回腹腔内投与したところ、被験物質の投与に関連した腫瘍の発生は認められなかったとの報告がある。(参照 8)

なお、国際機関等 (IARC (International Agency for Research on Cancer)、ECB (European Chemicals Bureau)、EPA (Environmental Protection Agency) 及び NTP (National Toxicology Program)) による発がん性評価は行われていない。

3. 生殖発生毒性

ピペリジンについて、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」その他のガイドラインに準拠した方法による生殖発生毒性試験は行われていないが、以下のとおり、生殖毒性に関連した報告がある。

¹⁾ JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC70) を用いて摂取量を推定。

種	最終体重 (kg)	摂取量 (g/動物/日)	摂取量 (g/kg 体重/日)
ラット (若)	0.10	10	100
ラット (老)	0.40	20	50

8～10 週齢の交雑 (C57BL/J6×DBA/2) マウス及び 10 週齢の近交系ゴールデン・シリアン・ハムスター (各群雄 3 匹) にピペリジン (0、400 mg/kg 体重/日) を飲水投与した。投与開始後 40 日から 90 日まで、5 日間ごとに精子検査を行ったところ、異常精子の頻度に被験物質投与の影響はみられなかった。また、8～10 週齢の交雑 (C57BL/J6×DBA₂) マウス (各群雌 15～20 匹、雄は雌 2 匹に対し 1 匹) にピペリジン (0、400 mg/kg 体重/日) 又は陽性対照として EMS (ethylmethane sulfonate) (250 mg/kg 体重/日) を 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 又は 12 週間飲水投与し、雌雄 2:1 で交配したところ、雌の受胎率に被験物質の投与に関連した変化は認められなかったが、妊娠動物あたりの死亡胎児数の増加が認められたと報告されている。(参照 9)

食品安全委員会としては、ピペリジンの投与による妊娠動物あたりの死亡胎児数については、その増加の程度はわずかなものであり、かつ、それが 400 mg/kg 体重/日という高用量でみられたものであることから、毒性学的な意義は低いものと考えた。

4. 遺伝毒性

(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

ピペリジンについての、細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.3 mg/plate (3 μ mol/plate)) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 10)

ピペリジンについての、細菌 (*S. typhimurium* TA1530、TA1531、TA1532、TA1964) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5 mg/plate) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 11)

(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添加物 (香料)「ピペリジン」についての、CHL/IU (チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株) を用いた染色体異常試験 (最高用量 0.85 mg/mL (10 mM)) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 12、13、14)

(3) マウスリンフォーマ TK 試験

L5178Ytk⁺-3.7.2c (マウスリンパ腫由来培養細胞株) を用いたマウスリンフォーマ TK 試験 (最高用量 0.69 mg/mL (8.1 mM)) では、代謝活性化系非存在下の 1 用量群 (0.52 mg/mL (6.1 mM)) でのみ、相対総増殖率 10%以上 (24%) で突然変異コロニー数が 2 倍以上になったとされている。(参照 15)

(4) げっ歯類を用いる小核試験

添加物 (香料)「ピペリジン」についての、7 週齢の ICR マウス (各群雄 5 匹) への 2 日間強制経口投与による *in vivo* 骨髓小核試験 (最高用量 150 mg/kg 体重/日) では、陰性の結果が報告されている。(参照 13、14、16、17)

(5) その他

L5178Ytk⁺-3.7.2c を用いた DNA 鎖切断試験 (最高用量 0.68 mg/mL (8.0

mM))では、代謝活性化系非存在下で陰性であるが、代謝活性化系存在下では、細胞株の生存率低下が5%以上でDNA単鎖増加率が6.5%以上となったのが最高用量群のみであったことから、陽性か否かの判定は不能(equivocal)であったと報告されている。(参照18)

以上の結果から、マウスリンフォーマTK試験では代謝活性化系非存在下の評価可能な最高用量のみにおいて、突然変異コロニー数の増加が報告されているが、細菌を用いる復帰突然変異試験及びは乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で陰性であり、かつ、最大耐量まで実施された小核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物(香料)「ピペリジン」には、少な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遺伝毒性はないものと考えられた。

5. その他

内分泌かく乱性に関する試験は行われていない。

6. 摂取量の推定

添加物(香料)「ピペリジン」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PCTT(Per Capita intake Times Ten)法による1995年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ96 µg及び103 µgである(参照1、19)。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20)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ96から103 µgの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としてのピペリジンの摂取量は、意図的に添加された本物質の約1.5倍であると推定される(参照19、21)。

7. 安全マージンの算出

98日間の反復投与毒性試験におけるNOAEL 80 mg/kg体重/日と、想定される推定摂取量(96~103 µg/人/日)を体重50 kgで割ることで算出される推定摂取量(0.002 mg/kg体重/日)とを比較し、安全マージン40,000が得られる。

8. 構造クラスに基づく評価

ピペリジンは構造クラスIIに分類される。生体内では、ヒトの血中、尿中等から検出されたとする報告がある。ピペリジンは、生体内で酸化による代謝を受けるものと考えられている。(参照19、22、23、24、25、26)

9. JECFAにおける評価

JECFAは、添加物(香料)「ピペリジン」を脂肪族のアミン及びアミドのグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラスIIの摂取許容値(540 µg/人/日)を下回るため、本品目は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではないとしている。(参照19)

III. 食品健康影響評価

添加物（香料）「ピペリジン」には、少な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ないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法（参照 3）により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（40,000）は短期間の反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量（96～103 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）を下回ることを確認した。

添加物（香料）「ピペリジン」は、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られる。

YES : , NO :

1. 生体成分、或いはその光学異性体であるか

2. 以下の官能基を持つか。
脂肪族第2級アミンとその塩, cyano, N-nitroso,
diazo, triazeno, 第4級窒素 (例外あり)

3. 構造に C, H, O, N, 2 価の S 以外の要素があるか

4. 前問の①のリストをそれぞれ下の①～④の項目に分類せよ。
 a. carotene, b. acetyl, c. King, d. 1000
 e. name, f. 命, g. 英文, h. 語彙
 i. the, j. C, k. phonetic, l. scientific, m. of, n. simple

5. 単純に分岐した、非環状脂
肪族炭化水素か炭水化物か

7. heterocyclic 構造であるか

8. lactone か cyclic diester であるか

6. ベンゼン環の以下の置換構造物質か
a. 炭化水素またはその 1-hydroxy or hydroxy ester 体 かつ
b. 一つ又は複数の alkoxy 基があり、このうち一つはaの炭化水素のパラ位

16. $\frac{d}{dt} \ln(t)$
 one cycle of an hour, same
 one cycle $\rightarrow 1$ cycle
 and put a zero $\rightarrow 1$ cycle

H. Kato, T. Teramoto, M. Ueda,
M. Iwabe, N. Nakagawa, Y. Aoki
Nagasaki Institute of Technology

10.3 員の heterocyclic 化合物が

19 0 0 0 0 0

10. The following are the names of the
persons who have been appointed to the
positions of assistant directors and
assistant directors of the
Department of the Interior.
The names of the persons who have been
appointed to the positions of assistant
directors of the Department of the Interior
are as follows:

DATE: 11/11/1964
BY: [illegible]

1. *Chlorophyll a* and *Chlorophyll b* contents were determined by spectrophotometry using the method of Lichtenthaler and Whaley (1987).

1. The first step is to identify the problem. This involves understanding the current situation and the goals that need to be achieved.

2010年12月26日

Figure 1. Schematic representation of the experimental design. The subjects were divided into two groups: the control group and the experimental group. The control group was divided into two subgroups: the control group and the control group. The experimental group was divided into two subgroups: the experimental group and the experimental group. The control group was divided into two subgroups: the control group and the control group. The experimental group was divided into two subgroups: the experimental group and the experimental group.

[illegible]

1. 乙醚 (diethyl ether)
 2. 四氯化碳 (carbon tetrachloride)
 3. 二硫化碳 (carbon disulfide)
 4. 苯 (benzene)
 5. 石油醚 (petroleum ether)
 6. 氯仿 (chloroform)
 7. 丙酮 (acetone)
 8. 乙醇 (ethyl alcohol)
 9. 水 (water)
 10. 稀硫酸 (dilute sulfuric acid)
 11. 稀硝酸 (dilute nitric acid)
 12. 稀盐酸 (dilute hydrochloric acid)
 13. 氢氧化钠 (sodium hydroxide)
 14. 氢氧化钾 (potassium hydroxide)
 15. 氨水 (ammonia water)
 16. 过氧化氢 (hydrogen peroxide)
 17. 高锰酸钾 (potassium permanganate)
 18. 重铬酸钾 (potassium dichromate)
 19. 碘 (iodine)
 20. 碘化钾 (potassium iodide)

22: 食品の一般的な成分又はその成分と構造的に良く類似しているか



11. いかなる環における hetero 原子を無視して、複素環は以下の置換基以外の置換基をもつか
単純な炭化水素 (架橋及び単環 aryl or alkyl を含む)、alkyl alcohol、aldehyde、acetal、ketone、ketal、acid、ester (ラクトシ以外のエステル)、mercaptan、sulphide、methyl ethers、水酸基、これらの置換基以外の置換基をもたない単一の環(hetero 又は aryl)

12. hetero 芳香族化合物か

3. $\beta = 1$ (the case of the β -model).

1971年10月20日

16. — *Chrysomelidae*. 2

1. *Journal of the American Medical Association*, 1997; 277: 1001-1005.

[illegible]

Q17	Q18 Q19 Q20 Q21 Q22 Q23 Q24 Q25 Q26 Q27 Q28 Q29 Q30 Q31 Q32 Q33 Q34 Q35 Q36 Q37 Q38 Q39 Q40 Q41 Q42 Q43 Q44 Q45 Q46 Q47 Q48 Q49 Q50 Q51 Q52 Q53 Q54 Q55 Q56 Q57 Q58 Q59 Q60 Q61 Q62 Q63 Q64 Q65 Q66 Q67 Q68 Q69 Q70 Q71 Q72 Q73 Q74 Q75 Q76 Q77 Q78 Q79 Q80 Q81 Q82 Q83 Q84 Q85 Q86 Q87 Q88 Q89 Q90 Q91 Q92 Q93 Q94 Q95 Q96 Q97 Q98 Q99 Q100
Q101 Q102 Q103 Q104 Q105 Q106 Q107 Q108 Q109 Q110 Q111 Q112 Q113 Q114 Q115 Q116 Q117 Q118 Q119 Q120 Q121 Q122 Q123 Q124 Q125 Q126 Q127 Q128 Q129 Q130 Q131 Q132 Q133 Q134 Q135 Q136 Q137 Q138 Q139 Q140 Q141 Q142 Q143 Q144 Q145 Q146 Q147 Q148 Q149 Q150 Q151 Q152 Q153 Q154 Q155 Q156 Q157 Q158 Q159 Q160 Q161 Q162 Q163 Q164 Q165 Q166 Q167 Q168 Q169 Q170 Q171 Q172 Q173 Q174 Q175 Q176 Q177 Q178 Q179 Q180 Q181 Q182 Q183 Q184 Q185 Q186 Q187 Q188 Q189 Q190 Q191 Q192 Q193 Q194 Q195 Q196 Q197 Q198 Q199 Q200	

21. 2,2,4,4-テトラフルオロエタン
22. 2,2,4,4-テトラフルオロエタン
23. 2,2,4,4-テトラフルオロエタン
24. 2,2,4,4-テトラフルオロエタン

[illegible]

37-20620-Sub G
JAN 19 4 18 PM '64
FBI - NEW YORK

<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Mar. 2010). (未公表)
- 2 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Mar. 2010). (未公表)
- 3 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) .
- 4 Amooore JE, Gumbmann MR, Booth AN and Gould DH: Synthetic flavors: efficiency and safety factors for sweaty and fishy odorants. *Chemical Senses and Flavour* 1978; 3(3): 307-17
- 5 Garcia H and Lijinsky W: Studies of the tumorigenic effect in feeding of nitrosamino acids and of low doses of amines and nitrite to rats. *Z Krebsforsch* 1973; 79: 141-4
- 6 Garcia H and Lijinsky W: Tumorigenicity of five cyclic nitrosamines in MRC rats. *Z Krebsforsch* 1972; 77: 257-61
- 7 Sander J: Untersuchungen über die Entstehung cancerogener Nitrosoverbindungen im Magen von Versuchstieren und ihre Bedeutung für den Menschen. *Arzneim-Forsch* 1971; 21(10): 1572-1580
- 8 Stoner GD, Shimkin MB, Kniazeff AJ, Weisburger JH, Weisburger EK and Gori GB: Test for carcinogenicity of food additives and chemotherapeutic agents by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Research* 1973; 33: 3069-85
- 9 Bempong MA and Scully FE Jr.: Seminal cytology and reproductive toxicology of *N*-chloropiperidine. *Journal of the American College of Toxicology* 1983; 2(2): 209-19
- 10 Florin I, Rutberg L, Curvall M and Enzell CR: Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology* 1980; 18: 219-32
- 11 Green NR and Savage JR: Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity. *Mutation Research* 1978; 57: 115-21
- 12 (株)三菱化学安全科学研究所, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試

-
- 験検査等について ピペリジンのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（厚生労働省委託試験）。2006
- 13 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, piperidine 99+%, FCC; product number, W29080-7; lot number, 07725MA).
- 14 被験物質ピペリジンの確認結果（要請者作成資料）
- 15 Wangenheim J and Bolcsfoldi G: Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis* 1988; 3(3): 193-205
- 16 (株)三菱化学安全科学研究所, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について ピペリジンのマウスを用いる小核試験（厚生労働省委託試験）。2006
- 17 (株)三菱化学安全科学研究所, 「ピペリジンのマウス小核試験（試験番号: B051686）」の用量設定試験。2006
- 18 Garberg P, Åkerblom EL and Bolcsfoldi G: Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutation Research* 1988; 203: 155-76
- 19 WHO, Food additives series: 56, safety evaluation of certain food additives, aliphatic and aromatic amines and amides (report of 65th JECFA meeting (2006))
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf>
- 20 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
- 21 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 22 ピペリジンの構造クラス（要請者作成資料）
- 23 Okano Y, Miyata T, Hung S, Motoya T, Kataoka M, Takahama K et al.: Metabolites of piperidine in rat urine. *Japan J Pharmacol* 1978; 28: 41-7
- 24 Kasé Y, Okano Y, Yamanishi Y, Kataoka M, Kitahara K and Miyata T: *In vivo* production of piperidine from pipecolic acid in the rat. *Life Sciences* 1970; 9(part II): 1381-7
- 25 Blau K: Chromatographic methods for the study of amines from biological material. *Biochem J* 1961; 80: 193-200

-
- ²⁶ Wang D, Gorrod JW and Beckett AH: Biological *N*-oxidation of piperidine *in vitro*. *Acta Pharmacologica Sinica* 1989; 10(3): 252-6