

(案)

## 添加物評価書

# 2,3-ジエチルピラジン

2014年6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 <sup>0</sup> ) における評価.....	5
(2) 欧州食品安全機関 (EFSA) における評価.....	5
7. 評価要請の経緯.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 遺伝毒性.....	6
2. 反復投与毒性.....	9
3. 発がん性.....	10
4. その他.....	10
5. 摂取量の推定.....	10
6. 安全マージンの算出.....	10
7. 構造クラスに基づく評価.....	11
III. 食品健康影響評価.....	11
別紙1：香料構造クラス分類 (2,3-ジエチルピラジン).....	12
別紙2：略称.....	13
参照.....	14

### <審議の経緯>

2014年2月12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0212第3号）、関係書類の接受
2014年2月17日	第503回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年3月13日	第128回添加物専門調査会
2014年5月22日	第130回添加物専門調査会
2014年6月17日	第518回食品安全委員会（報告）

### <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

<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

森田 健

## 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、遺伝毒性及び反復投与毒性に関するものである。

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、少なくとも香料として用いられる量では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えた。また、「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（平成 15 年 11 月 4 日）」に基づき、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は構造クラス II に分類され、その安全マージン（11,000～22,000）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、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 µg/人/日）を下回ることを確認した。

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、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。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

香料（参照 1）

### 2. 主成分の名称

和名：2,3-ジエチルピラジン

英名：2,3-Diethylpyrazine

CAS 登録番号：15707-24-1（参照 2、3）

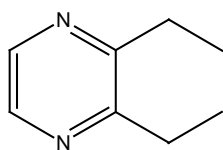
### 3. 分子式

$C_8H_{12}N_2$ （参照 2、3）

### 4. 分子量

136.19（参照 1、4）

### 5. 構造式



（参照 2、3）

### 6. 国際機関等における評価

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

2001 年、JECFA は、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」をピラジ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」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いる。（参照 5）

#### （2）欧州食品安全機関（EFSA）における評価

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 の結論に同意し、安全上の懸念はないとしている。（参照 6）

<sup>1</sup> 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。

## 7. 評価要請の経緯

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される成分である（参照 2、4）。添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は、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、風味の向上の目的で添加されている。（参照 3、4）

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、①JECFA 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米国及び欧州連合（EU）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、厚生労働省において添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」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、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

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（最終報告・再訂正版）（平成15年11月4日）」に基づき、資料の整理が行われている。（参照 7）

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 遺伝毒性

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、表1のとおりである。

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)
	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> WP2 <i>uvrA</i> )	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 8、9、10)
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、0.35、0.70、1.4 mg/mL (短時間処理)	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>倍数性細胞の増加 (用量依存性は認められていない)； 0.70 mg/mL (代謝活性化系非存在下)、0.70 mg/mL 以上 (代謝活性化系存在下)</li> </ul>	厚生労働省委託試験報告 (2004b) (参照 10、11)
			最高用量 0.70 mg/mL (長時間連続処理)	陰性	
	小核試験 ( <i>in vivo</i> 、GLP)	9 週齢 ICR 系マウス (各群雄 5 匹 <sup>(2)</sup> )	0、62.5、125、250 mg/kg 体重/日 (胃内挿管、24 時間間隔で計 2 回投与) <sup>(3)</sup>	陽性 小核多染性赤血球 (MNPCE) 出現頻度の用量依存性の増加 <sup>(4)</sup>	厚生労働省委託試験報告 (2005) (参照 10、12、13)

*in vivo* 小核試験 (厚生労働省委託試験報告 (2005)) で認められた陽性の結果について、評価要請者は、小核試験とほぼ同様の条件でマウスに 2,3-ジエチルピラジンを投与すると体温低下が認められたとされる試験 (Boulet (2012)) 報告<sup>(4)</sup> 及び *in vivo*、*in vitro* のいずれの小核試験においても低温環境あるいは

<sup>2</sup> 250 mg/kg 体重/日投与群は雄 7 匹で実施されているが、MNPCE の観察を行ったのは 5 匹である。

<sup>3</sup> 体温 (直腸温) 測定は行われていない。

<sup>4</sup> Boulet (2012) によれば、本小核試験とほぼ同様の条件で 7 週齢の ICR 系マウスに 2,3-ジエチルピラジン (0、125、250 mg/kg 体重/日) を投与し、直腸内体温測定を含む一般状態観察を行なう試験が別途実施されており、投与群で体温低下 (125 mg/kg 体重/日投与群: 最大 4℃ 低下、250 mg/kg 体重/日投与群: 最大 8℃ 低下) 等が認められたとされている。ただし、この試験では小核の観察は実施されていない。



低体温が小核を誘発する原因となる<sup>5)</sup>ことを示すいくつかの報告を考慮すると、偽陽性である可能性が示唆されるとしている。(参照 4、14、15、16、17、18、19、20)

小核試験の中用量(125 mg/kg 体重/日)群及び高用量(250 mg/kg 体重/日)群で認められた MNPCE 発現について、本専門調査会は、当該小核試験において体温の測定が実施されていないが、Boulet (2012) の試験結果を勘案すれば、本物質の投与に伴う低体温による二次的な影響によるものであった可能性が示唆されるとする評価要請者の考えには一定程度の蓋然性があるものと判断した。

また、小核試験の低用量群(62.5 mg/kg 体重/日)で認められた MNPCE 発現について、本専門調査会は、当該小核試験で体温測定が実施されておらず、さらに Boulet (2012) の報告でも同じ用量による試験は実施されていないため、体温低下の影響とは判断できなかった。しかしながら、当該 MNPCE 頻度(0.24%)が、中用量群における頻度(0.70%)及び高用量群における頻度(0.62%)よりかなり低く、さらに、試験実施機関の陰性対照背景データの範囲内(0.05~0.24%)に留まるレベルであったことから、その生物学的意義は低いものと判断した。

一方、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で構造異常について陽性の結果が認められているが、上述の理由から、生体内で直接的な染色体損傷作用が発現するとは考えにくく、また、倍数性細胞の用量依存性のない軽微な増加についても閾値の設定が可能であると考えられる。加えて、添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」のヒトへの暴露(推定摂取量)は極めて小さく、染色体の数的異常あるいは体温低下を誘発するほどの暴露量には至らないため、当該条件下で添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」がヒトに遺伝毒性の懸念を生じさせるものではないと考えた。

さらに、添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」についての微生物を用いた復帰突然変異試験の結果は陰性であり、これまで食品安全委員会において添加物(香料)として食品健康影響評価を行った他のピラジン類には哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が陽性結果を示すものがあつたが、そのいずれもマウスを用いた *in vivo* 小核試験で陰性結果が認められている。(参照 21、22、23、24)

以上を総合的に判断し、本専門調査会としては、添加物(香料)「2,3-ジエ

---

<sup>5)</sup> 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。

「チルピラジン」には、少なくとも香料として用いられる量では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性がないものと考えた。

## 2. 反復投与毒性

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

CD ラット (雌雄各 10~16 匹<sup>6)</sup>) に 2,3-ジエチルピラジン (雌雄ともに 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。(参照 25)

本専門調査会としては、本試験が一用量の試験であるため、NOAEL を得ることはできないと判断した。

### (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 (2007)、GLP)

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」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されている。

表 2-1 用量設定

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

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。

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	

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

<sup>6</sup> 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。

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、あっ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、毒性とは判断しなかった。

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、雌雄ともに 0.4 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 10、26、27)

本専門調査会としては、本試験の NOAEL を 0.4 mg/kg 体重/日と考えた。

### 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 4)

### 4. 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 4)

### 5. 摂取量の推定

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<sup>7</sup>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)

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 28)、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。

### 6. 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 55.1kg で割ることで算出される推定摂取量（0.000018～0.000036 mg/kg 体重/日）とを比較し、安全マージン 11,000～22,000 が得られる。

---

<sup>7</sup> 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、本評価では、消費量の多い 1995 年の値を元にした、一人一日当たりの推定摂取量を参照することとした。

## 7. 構造クラスに基づく評価

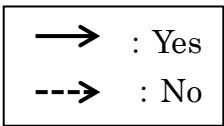
「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、2,3-ジエチルピラジンは構造クラスⅡに分類される。（参照5、29）

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る（参照4、5、30、31）。一方、ピラジン環の2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もある。（参照4、32）。これらの代謝生成物はそのまま又はグリシン抱合、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れる。（参照4、5、31）

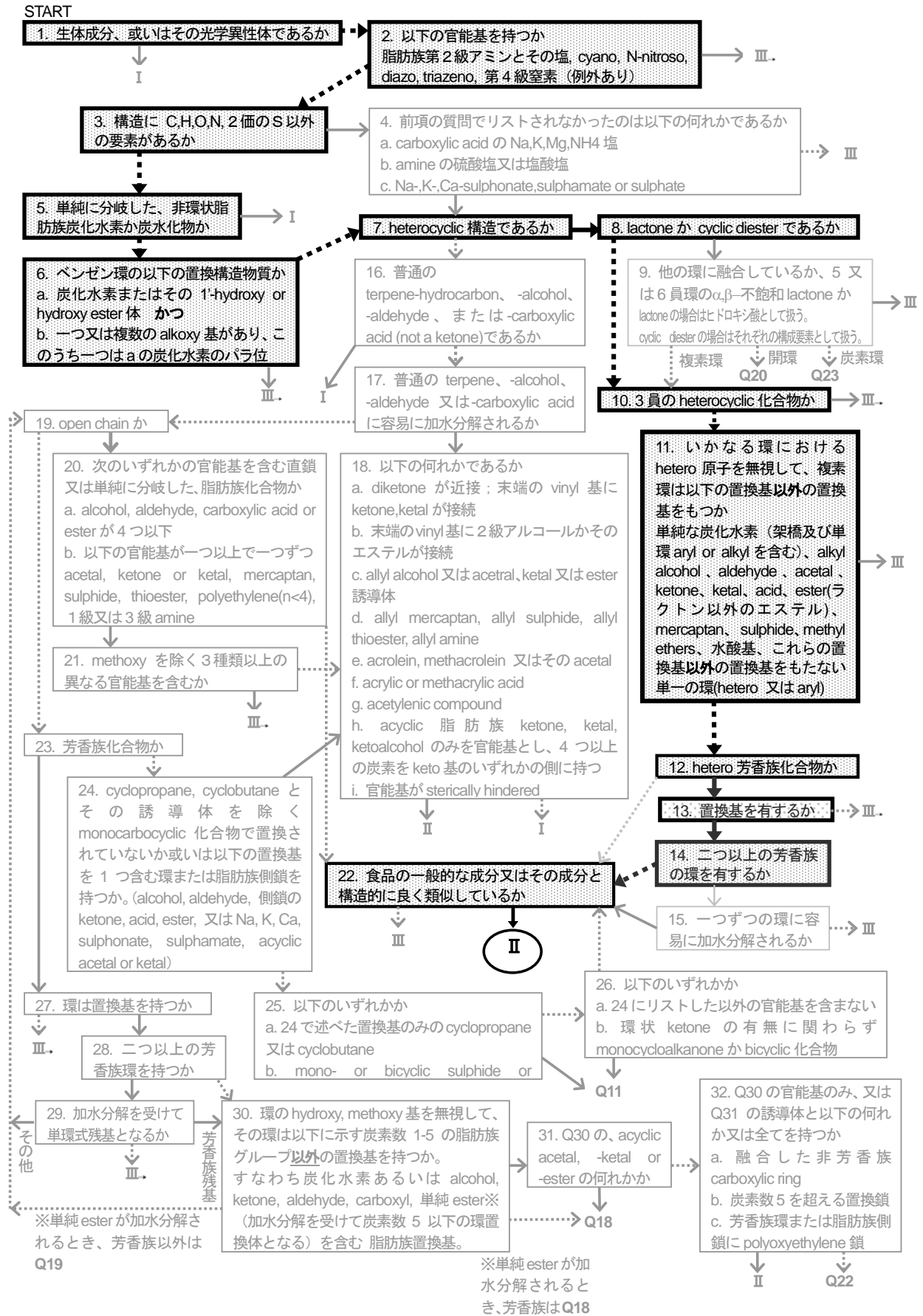
## Ⅲ. 食品健康影響評価

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、少なくとも香料として用いられる量では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えた。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安全性評価の方法について」（参照7）に基づき、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（11,000～22,000）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、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 µg/人/日）を下回ることを確認した。

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、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。



<別紙 1 : 香料構造クラス分類 (2,3-ジエチルピラジン)>



<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

## <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 日付け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)
- 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. 2013) (未公表)
- 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. 2013) (未公表)
- 4 2,3-ジエチルピラジンの概要 (要請者作成資料)
- 5 Pyrazine Derivatives. In WHO(ed.), WHO Food Additives Series: 48, Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, prepared by the fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, Italy, 5-14 June 2001, WHO, Geneva, 2002  
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm>
- 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
- 7 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
- 8 (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
- 9 (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
- 10 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)
- 11 (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
- 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マウスを用

---

いる小核試験（厚生労働省委託試験） 2005

- <sup>13</sup> 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)
- <sup>14</sup> International Organization of the Flavor Industry, RE: 2,3-Diethylpyrazine, January 19, 2014 (未公表)
- <sup>15</sup> 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
- <sup>16</sup> 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
- <sup>17</sup> Asanami S and Shimono K: Hypothermia induces micronuclei in mouse bone marrow cells. *Mutat Res* 1997; 393(1-2): 91-8
- <sup>18</sup> 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
- <sup>19</sup> Asanami S, Shimono K and Kaneda S: Transient hypothermia induces micronuclei in mice. *Mutat Res* 1998; 413(1): 7-14
- <sup>20</sup> 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
- <sup>21</sup> 食品安全委員会：添加物評価書 ピラジン，2011年1月
- <sup>22</sup> 食品安全委員会：添加物評価書 2，3-ジエチル-5-メチルピラジン，2010年10月
- <sup>23</sup> 食品安全委員会：添加物評価書 2，6-ジメチルピラジン，2010年7月
- <sup>24</sup> 食品安全委員会：添加物評価書 2，5-ジメチルピラジン，2008年7月
- <sup>25</sup> Posternak JM, Linder A, and Vodoz CA: Summaries of toxicological data. *Food Cosmet Toxicol* 1969; 7(4): 405-7
- <sup>26</sup> (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



- 
- <sup>27</sup> SIGMA-ALDRICH, Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W313602-SPEC, LOT NUMBER 02129PE, PRODUCT NAME 2,3-DIETHYLPYRAZINE, 98+%)
- <sup>28</sup> 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
- <sup>29</sup> 2,3-ジエチルピラジンの構造クラス（要請者作成資料）
- <sup>30</sup> 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
- <sup>31</sup> Parkinson A: Biotransformation of Xenobiotics. In Casarret and Doull's *Toxicology. The Basic Science of Poisons* 1996; 5<sup>th</sup> ed.: pp.113-118, 133, 168
- <sup>32</sup> Hawksworth G and Scheline R: Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica* 1975; 5(7): 389-99