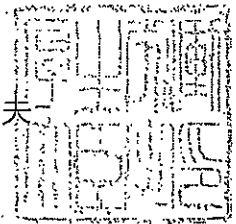


厚生労働省発食安0428第2号

平成23年4月28日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. イソキノリンの添加物としての指定の可否について
2. イソキノリンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成23年5月13日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成23年4月28日付け厚生労働省発食安0428第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. イソキノリンの添加物としての指定の可否について
2. イソキノリンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

イソキノリンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

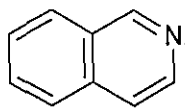
1. 品目名：イソキノリン

Isoquinoline

[CAS 番号：119-65-3]

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C₉H₇N 129.16

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

イソキノリンは、かつおぶし、牛乳といった食品中に存在する成分である。欧米では、焼菓子、清涼飲料、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、ソフト・キャンデー類、アルコール飲料などの様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成22年10月29日付け厚生労働省発食安1029第2号により食品安全委員会あて意見を求めたイソキノリンに係る食品健康影響評価については、平成22年11月12日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成23年2月3日付け府食第91号で通知されている。

評価結果：イソキノリンは、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。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

添加物（香料）「イソキノリン」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0.01 μ g及び0.05 μ gである。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、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ0.01 μ gから0.05 μ gまでの範囲になると推定される。

7. 新規指定について

イソキノリンを食品衛生法第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第11条第1項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

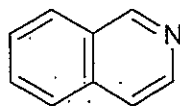
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(成分規格案)

成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙2、JECFA規格等との対比表は別紙3のとおり。)

イソキノリン (案)

Isoquinoline



C_9H_7N

分子量 129.16

Isoquinoline [119-65-3]

含 量 本品は、イソキノリン (C_9H_7N) 97.0%以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の液体又は固体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。なお、固体の場合は $40^{\circ}C$ の水浴中で加温して融解し、試料とする。

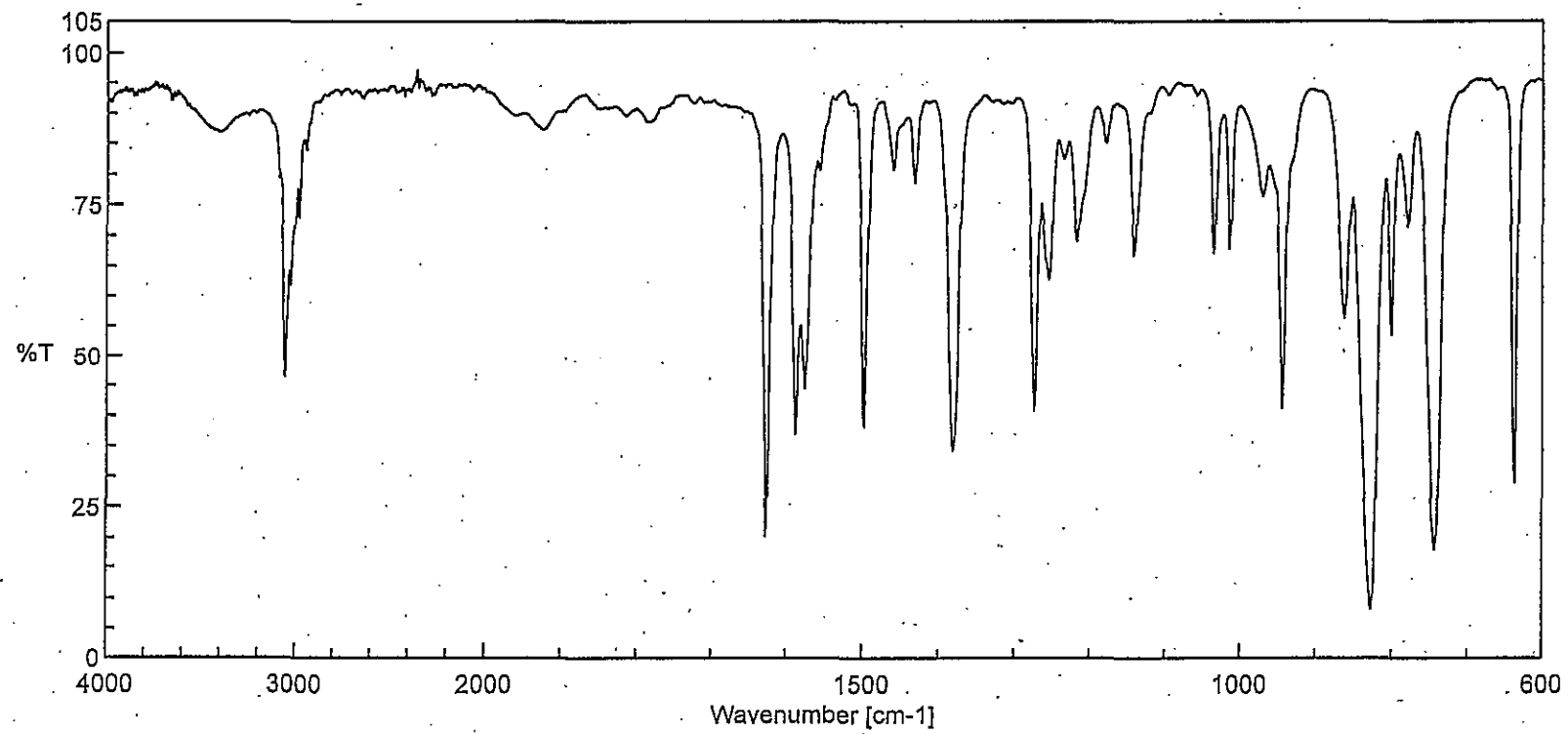
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{30} = 1.618 \sim 1.624$

(2) 比重 $d_{30}^{30} = 1.093 \sim 1.099$

定 量 法 本品 0.1g を量り、エタノール 1ml を加えて溶かし、香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。ただし、カラム温度は、 $150^{\circ}C$ から毎分 $5^{\circ}C$ で昇温し、 $230^{\circ}C$ に到達後、24 分間保持する。

イソキノリン

参照赤外吸収スペクトル



イソキノリンに係る成分規格等の設定根拠

含量

JECFA は「97%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、JECFA 規格値の有効数字、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第 1 位までを有効数字とし「97.0%以上」とした。

性状

JECFA は「無色の液体；固体の時は吸湿性の板状結晶；重いスイートバルサミコのようなハーブのかおり」を規格としている。市販されている製品の色は、無～褐色と様々であったが、含窒素複素環式化合物は一般に純度の低いものは褐色を呈するといわれており、試薬メーカー（アルドリッチ）の MSDS には「色：淡黄色」と記載されていることから、無～淡黄色とした。また、本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無～淡黄色の液体又は固体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA ではイソキノリンの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)を採用しているが、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて、NMR 装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。我が国では、これまで指定された香料については IR を確認試験法として採用しており、NMR 測定による構造確定を行い、イソキノリンと確認できた物質の IR スペクトルは、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されている IR スペクトルとの同一性が確認されたことから、本規格案では IR を採用することとした。なお、本品の融点は 27～29℃のため、固体の場合の融解条件を追記した。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.621～1.627 (20℃)」としている。しかしながら本品の融点は 27～29℃のため 20℃での測定は難しい。市販品 2 社 2 製品をそれぞれ 3 機関で 30℃で分析した結果、1.620～1.621, 平均 1.621 (30℃) であった。故に本規格案は 30℃での測定とし、「 $n_D^{30} = 1.618 \sim 1.624$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「1.097～1.103 (25/25℃)」としている。しかしながら本品の融点は 27～29℃のため 25℃での測定は難しい。市販品 2 社 2 製品をそれぞれ 3 機関で 30℃で分析した結果、1.095～1.097, 平均 1.096 (30/30℃) であった。故に本規格案は 30℃での測定とし、「 $d_{30}^{30} = 1.093 \sim 1.099$ 」を採用した。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に

実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

本品は、固体の場合があるため、検液濃度はピラジンの定量法に準じ「本品 0.1g を量り、エタノール 1ml を加えて溶かし、」とした。なお、沸点が 242~243℃と高いためのため、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)に準じるがカラム温度を「150℃から毎分 5℃で昇温し、230℃に到達後、24 分間保持する」とした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

酸価

JECFA は「1 以下」を規格値にしている。しかしながら本品は塩基性物質であることから酸価の設定は無意味と考えられることから、採用しないこととした。

融点

JECFA は「27~29℃」としている。しかしながら本品は吸湿性であり、24 時間デシケーターで乾燥するとそのほとんどが昇華してしまい、測定が困難であることから、採用しないこととした。

溶解性

JECFA は、「溶解性：水にわずかに溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、GC による含量測定、純度試験として屈折率及び比重を規定しており、「溶解性」の必要性は低いいため、採用しないこととした。

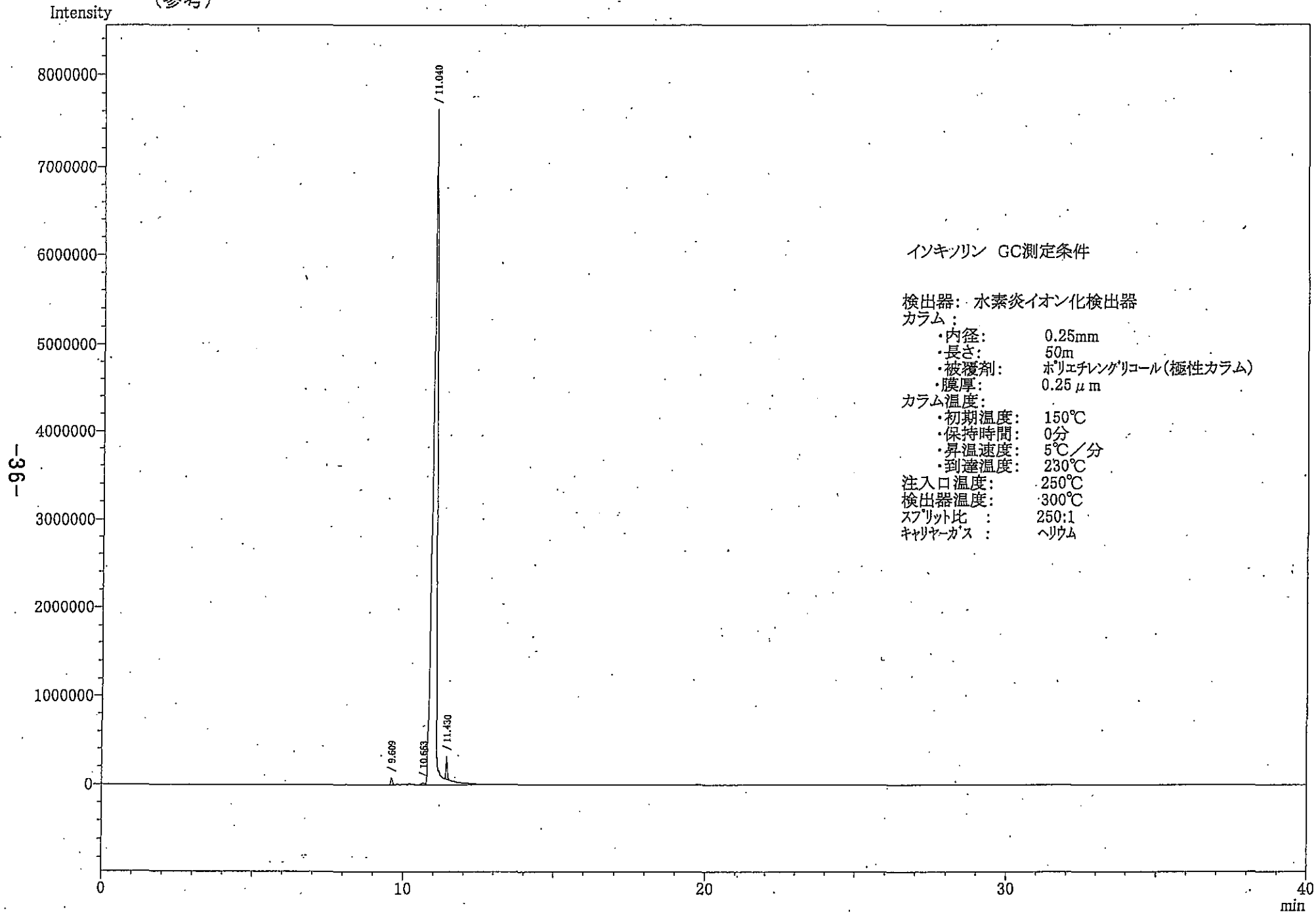
沸点

沸点の規格を JECFA は「242~243℃」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「イソキノリン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		97.0%以上	97%以上
性状		本品は、無～淡黄色の液体又は固体で、特有のにおいがある。	無色の液体；固体の時は吸湿性の板状結晶；重いスイートバルサミコのようなハーブのかおり
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	NMR法(参照スペクトル法)
純度 試験	屈折率	1.618～1.624(30℃)	1.621～1.627(20℃)
	比重	1.093～1.099(30/30℃)	1.097～1.103(25/25℃)
	酸価	(設定せず)	1
	融点	(設定せず)	27～29℃
溶解性		(設定せず)	水に不溶。 エタノールへの溶解性：溶ける。
沸点		(設定せず)	242～243℃
定量法		GC法(特定)	GC法

(参考)



イソキソリン GC測定条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム:

- 内径: 0.25mm
- 長さ: 50m
- 被覆剤: ポリエチレングリコール(極性カラム)
- 膜厚: 0.25 μ m

カラム温度:

- 初期温度: 150°C
- 保持時間: 0分
- 昇温速度: 5°C/分
- 到達温度: 230°C

注入口温度: 250°C

検出器温度: 300°C

スプリット比: 250:1

キャリアガス: ヘリウム

(参考)

これまでの経緯

- 平成22年10月29日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
- 平成22年11月4日 第354回食品安全委員会（依頼事項説明）
- 平成22年11月12日 第90回食品安全委員会添加物専門調査会
- 平成22年12月2日 第358回食品安全委員会（報告）
～平成22年12月31日 食品安全委員会における国民からの意見聴取
- 平成23年2月3日 第365回食品安全委員会（報告）
食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
- 平成23年4月28日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成23年5月11日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所 大学院生活健康科学研究科 環境物質科学専攻 化学環境研究室教授

※部会長



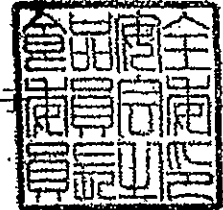
府 食 第 9 1 号
平 成 2 3 年 2 月 3 日

厚生労働大臣

細川 律夫 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年10月29日付け厚生労働省発食安1029第2号をもって貴省から当委員会に意見を求められたイソキノリ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

イソキノリンは、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

イソキノリン

2011年2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. 遺伝毒性	4
(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験	4
(2) 染色体異常を指標とする試験	5
2. 反復投与毒性	6
3. 発がん性	6
4. その他.....	6
5. 摂取量の推定	7
6. 安全マージンの算出.....	7
7. 構造クラスに基づく評価.....	7
8. 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（イソキノリン）	9
参照.....	10

<審議の経緯>

2010年10月29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1029第2号)、関係書類の
接受
2010年11月4日 第354回食品安全委員会(要請事項説明)
2010年11月12日 第90回添加物専門調査会
2010年12月2日 第358回食品安全委員会(報告)
2010年12月2日から2010年12月31日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年2月1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
2011年2月3日 第365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>

(2011年1月6日まで)

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

(2011年1月7日から)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* 2011年1月13日から

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2010年12月20日まで)

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

(2010年12月21日から)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
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
山添 康
山田 雅巳

要 約

添加物（香料）「イソキノリン」（CAS 番号：119-65-3（イソキノリンとして））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、反復投与毒性、遺伝毒性等に関するものである。

食品安全委員会として、添加物（香料）「イソキノリン」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により、添加物（香料）「イソキノリン」は構造クラスⅢに分類され、その安全マージン（3,000,000～15,000,000）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を上回り、かつ、想定される推定摂取量（0.01～0.05 µg/人/日）が構造クラスⅢの摂取許容値（90 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「イソキノリン」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：イソキノリン

英名：Isoquinoline

CAS 番号：119-65-3 (参照 1)

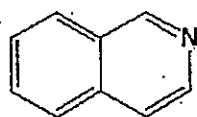
3. 分子式

C_9H_7N (参照 1)

4. 分子量

129.16 (参照 2)

5. 構造式



(参照 1)

6. 評価要請の経緯

イソキノリンは、かつおぶし、牛乳といった食品中に存在する成分である(参照 3)。添加物(香料)「イソキノリン」は、欧米において、焼菓子、清涼飲料、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、ソフト・キャンデー類、アルコール飲料等様々な加工食品に、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、①JECFA (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、厚生労働省において添加物(香料)「イソキノリン」についての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」に基づき、資料の整理が行われている。(参照 4)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 遺伝毒性

(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験

① 微生物を用いる復帰突然変異試験

Nagao ら (1977) の報告によれば、イソキノリンについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 20 $\mu\text{mol/plate}$ (2.6 mg/plate)) が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 5)

Hollstein ら (1978) の報告によれば、イソキノリンについての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 1 mg/plate) が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 6)

Sideropoulos & Specht (1984) の報告によれば、イソキノリンについての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.050 mg/plate) が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 7)

② 微生物を用いる前進突然変異試験

Kaden ら (1979) の報告によれば、イソキノリンについての細菌 (*S. typhimurium* TM677) を用いた前進突然変異試験 (最高用量 8 mM) が実施されている。その結果、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。(参照 8)

③ 微生物を用いる突然変異増幅試験

Sideropoulos & Specht (1984) の報告によれば、イソキノリンについての細菌 (*Escherichia coli* B/r HCR+) を用いた突然変異増幅試験 (最高用量 0.1 mg/mL) が実施されている。その結果、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。(参照 7)

(2) 染色体異常を指標とする試験

① 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報告 (2007) によれば、添加物 (香料) 「イソキノリン」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 (観察対象とした最高用量: 短時間処理代謝活性化系非存在下 0.65 mg/mL (5.0 mM); 短時間処理代謝活性化系存在下 0.33 mg/mL (2.6 mM); 連続処理 (24 時間) 0.25 mg/mL (1.9 mM)) が実施されている。その結果、短時間処理では代謝活性化系の有無にかかわらず陽性、連続処理では陰性であったとされている。(参照 14、9)

② げっ歯類を用いる小核試験

厚生労働省委託試験報告 (2010) によれば、添加物 (香料) 「イソキノリン」についての 8 週齢の ICR マウス (各群雄 6 匹) への 2 日間強制経口投与 (胃内挿管) による *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 500 mg/kg 体重/日) が実施されている。その結果、陰性であったとされている。(参照 10、11、12)

以上の結果から、本物質には遺伝子突然変異誘発性の懸念はないものと判断する。一方、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 (短時間処理) において、

代謝活性化系の有無にかかわらず構造異常の誘発が報告されている。しかしながら、同試験を連続処理条件で行った場合には陰性の結果であり、かつ、同じ指標を*in vivo*で検出するげっ歯類を用いた小核試験において最大耐量まで検討したところ陰性の結果であり、*in vitro*で観察された染色体異常誘発性を*in vivo*で再現することはできなかった。以上を総合的に考察すると、*in vitro*で一部陽性を示すものもあったが、最大耐量まで行われた*in vivo*試験系では陰性の結果が報告されていることから、添加物（香料）「イソキノリン」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。

2. 反復投与毒性

厚生労働省委託試験報告（2005）によれば、5週齢のSDラット（各群雌雄各10匹）に添加物（香料）「イソキノリン」（0、0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日）を90日間強制経口投与（胃内挿管）する試験が実施されている。その結果、体重について、0.3 mg/kg 体重/日投与群の雄で増加抑制傾向がみられたが、対照群との間に有意差は認められなかったとされている。眼科学的検査において、0.3 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各1匹で眼底の反射性亢進がみられ、うち雌では血管の狭窄を伴っていた。試験担当者は、眼底の反射性亢進について、被験動物種にまれにみられる自然発生性の変化であることから、被験物質の投与に関連した変化ではないとしている。器官重量については、0.3 mg/kg 体重/日投与群の雄で、甲状腺及び左側腎臓の相対重量の増加が認められた。これについて、試験担当者は、用量依存性がないことから、被験物質の投与に関連した変化ではないとしている。病理組織学的検査において、3 mg/kg 体重/日投与群の雌2匹の腎盂に好中球/リンパ球の浸潤を伴った移行上皮の過形成が認められた。これについて、試験担当者は、ごく軽微な変化であったとしている。そのほか、一般状態、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び剖検において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。試験担当者は、NOAELを本試験の最高用量である3 mg/kg 体重/日としている。（参照13、14、15）

食品安全委員会としても、本試験におけるNOAELを3 mg/kg 体重/日と評価した。

3. 発がん性

評価要請者は、イソキノリンについて、発がん性試験は行われておらず、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も行われていないとしている。（参照2）

4. その他

評価要請者は、イソキノリンについて、生殖発生毒性に関する試験は行われていないとしている。（参照2）

経済産業省化学物質審議会審査部会・管理部会内分泌かく乱作用検討小委員会の報告によれば、イソキノリンについて、ヒトエストロゲン受容体 α 及びヒトアンドロゲン受容体に係る結合性試験及びレポーター遺伝子試験が行われて

おり、その結果、結合性及びアゴニスト/アンタゴニスト活性は認められなかったとされている。(参照16)

5. 摂取量の推定

添加物(香料)「イソキノリン」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、0.01 μg 及び 0.05 μg である(参照1、17)。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18)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.01 μg から 0.05 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 NOAEL 3 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.01~0.05 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.0000002~0.000001 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 3,000,000~15,000,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

イソキノリンは構造クラスⅢに分類される。本物質は、酸化的代謝を受けて極性の高い代謝物となり、抱合体となって尿中に排泄されると考えられている(参照17、19)。La Voie ら(1983)の報告によれば、本物質を、Aroclor1254 誘導雄 F344 ラット肝より調製した S9 mix とともに 20 分間インキュベートしたところ、1-ヒドロキシイソキノリン、4-ヒドロキシイソキノリン、5-ヒドロキシイソキノリン及びイソキノリン-N-オキシドが生成したとされている(参照20)。また、Le & Franklin (1997)の報告によれば、雄 SD ラットに本物質 (75 mg/kg 体重/日) を 3 日間強制経口投与(胃内挿管)したところ、肝臓における薬物代謝酵素 (UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ、NAD(P)H キノンオキシドリダクターゼ及びグルタチオン S-トランスフェラーゼ) の活性を誘導したとされている(参照21)。

8. JECFA における評価

JECFA は、添加物(香料)「イソキノリン」をピリジン、ピロール及びキノリ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Ⅲの摂取許容値 (90 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) 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に懸念をもたらすものではないとしている。(参照17)

Ⅲ. 食品健康影響評価

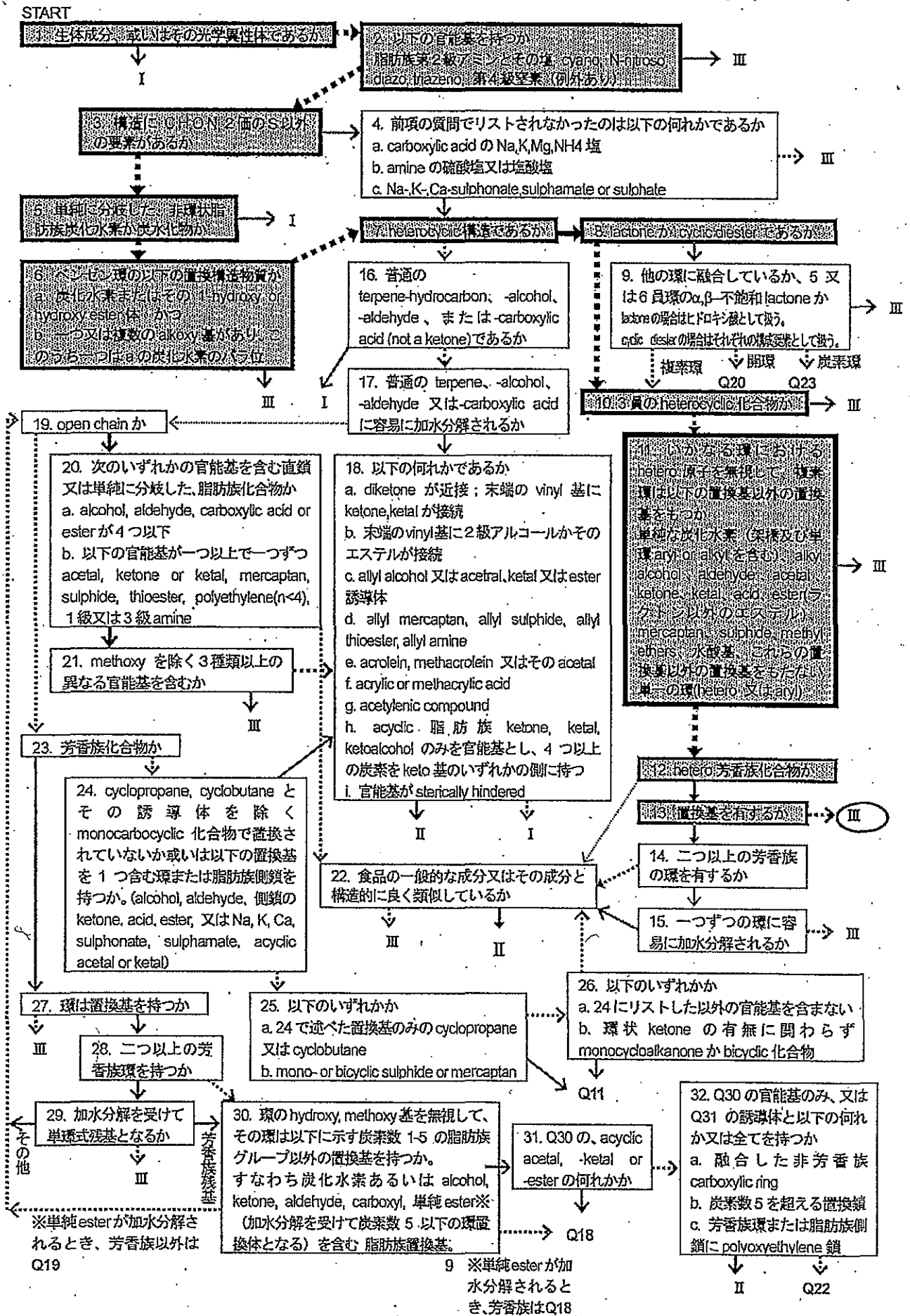
食品安全委員会として、添加物(香料)「イソキノリン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法(参照4)により、添加物(香料)「イソキノリン」は構造クラスⅢに分類され、その安全マージン (3,000,000~15,000,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定さ

れる推定摂取量 (0.01~0.05 µg/人/日) が構造クラスⅢの摂取許容値 (90 µg/人/日) を下回ることを確認した。

以上より、添加物 (香料) 「イソキノリン」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。

香料構造クラス分類 (イソキノリン)

YES : → , NO :→



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Oct. 2010). (未公表)
- 2 イソキノリンの概要 (要請者作成資料).
- 3 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.2, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Oct. 2010). (未公表)
- 4 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).
- 5 Nagao M, Yahagi T, Seino Y, Sugimura T and Ito N: Mutagenicities of quinoline and its derivatives. *Mutat Res* 1977; 42: 335-42
- 6 Hollstein M, Talcott R and Wei E: Quinoline: Conversion to a mutagen by human and rodent liver. *J Natl Cancer Inst* 1978; 60(2): 405-10
- 7 Sideropoulos AS and Specht SM, Evaluation of microbial testing methods for the mutagenicity of quinoline and its derivatives. *Curr Microbiol* 1984; 11: 59-66
- 8 Kaden DA, Hites RA and Thilly WG: Mutagenicity of soot and associated polycyclic aromatic hydrocarbons to *Salmonella typhimurium*. *Cancer Res* 1979; 39(10): 4152-9
- 9 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書 イソキノリンのチャイニーズ・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), 試験番号 G-06-072. 2007
- 10 (株)DIMS 医科学研究所, 最終報告書 イソキノリンのマウスを用いる小核試験, 試験番号: 10107, 2010 年 3 月 18 日 (厚生労働省委託試験). 2010
- 11 (株)DIMS 医科学研究所, 最終報告書 イソキノリンのマウスを用いる小核試験の用量設定試験, 試験番号: 09128, 2010 年 1 月 13 日 (厚生労働省委託試験). 2010
- 12 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, イソキノリン; product number, I28208; lot number, 14701BJ), February 2008.
- 13 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 平成 18 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, イソキノリンのラットを用いる 90 日間反復経口投与毒性試験に関する試験 (厚生労働省委託試験). 2007

-
- 14 Givaudan Japan, Isoquinoline (Mfg lot, 5706015270; date of manufacture, 3/01/06; sales #, 2404990; customer assigned #, 46444; manufacturing location, 110E 69th Street, Cincinnati, OH45216; date certified, 3/03/06; date printed, 11/19/09).
- 15 被験物質イソキノリンの確認結果 (要請者作成資料).
- 16 経済産業省化学物質審議会審査部会・管理部会内分泌かく乱作用検討小委員会：内分泌かく乱作用に関する試験結果及び有害性評価書。(独)製品評価技術基盤機構, 化学物質総合情報提供システム (2010年10月ウェブサイト閲覧).
参考：
http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/doc/html/hazard_help.html#hum_endoc
- 17 Pyridine, pyrrole and quinoline derivatives. In WHO (ed.), Food Additives Series: 54, Safety evaluation of certain food additives, prepared by the sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 8-17 June 2004, WHO, Geneva, 2006.
参考：http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660546_eng.pdf
- 18 新村嘉也 (日本香料工業会)：平成14年度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). 米谷民雄 (分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金 (食品・化学物質安全総合研究事業「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 (主任研究者 米谷民雄)」) 平成14年度分担研究報告書「食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究」, 2003年4月.
参考：<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 19 イソキノリンの構造クラス (要請者作成資料).
- 20 La Voie EJ, Adams EA, Shigematsu A and Hoffmann D: On the metabolism of quinoline and isoquinoline: possible molecular basis for differences in biological activities. *Carcinogenesis* 1983; 4(9): 1169-73
- 21 Le HT and Franklin MR: Selective induction of phase II drug metabolizing enzyme activities by quinolines and isoquinolines. *Chem Biol Interact* 1997; 103: 167-78