



府 食 第 5 8 号
平成 2 3 年 2 月 1 日

食品安全委員会
委員長 小泉 直子 殿

添加物専門調査会
座長 今井田 克己

添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成22年10月29日付け厚生労働省発食安1029第2号をもって厚生労働大臣から食品安全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について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

添加物評価書

イソキノリン

2011年2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	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

＜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。

本専門調査会として、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、本専門調査会として、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）

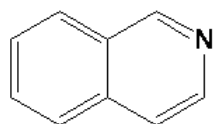
3. 分子式

C₉H₇N（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 μ 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* 骨髓小核試験 (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）

本専門調査会としても、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 1 6)

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、1 7)。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 1 8)、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 µg/人/日)を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量(0.0000002~0.000001 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と考えられている(参照 1 7、1 9)。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 2 0)。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 2 1)。

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 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に懸念をもたらすものではないとしている。(参照 1 7)

Ⅲ. 食品健康影響評価

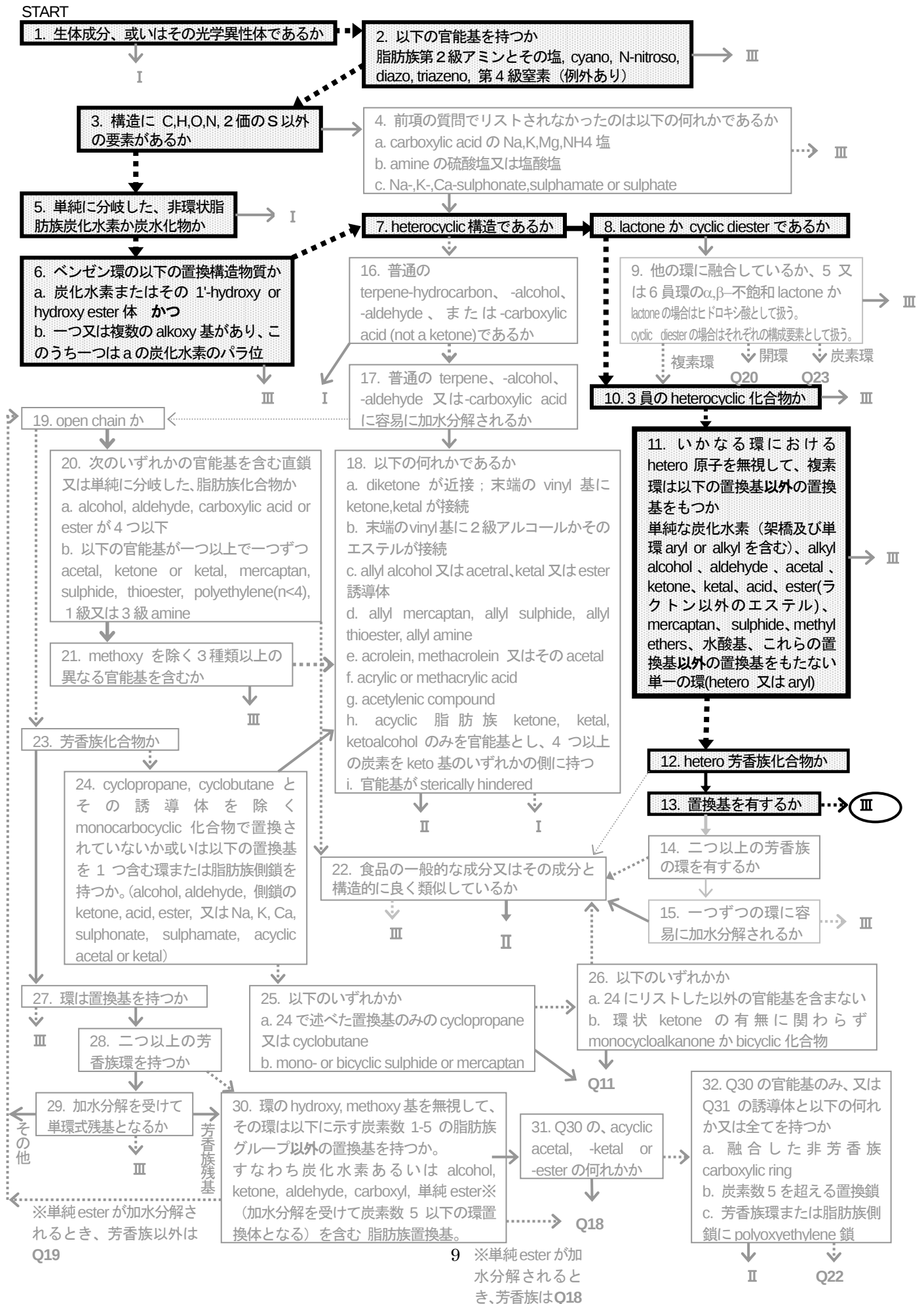
本専門調査会として、添加物(香料)「イソキノリン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、本専門調査会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法(参照 4)により、添加物(香料)「イソキノリン」は構造クラスⅢに分類され、その安全マージン(3,000,000~15,000,000)は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される

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, OH 45216; 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

イソキノリンに係る食品健康影響評価に関する
審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成22年12月2日～平成22年12月31日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2通
4. 御意見・情報の概要及び添加物専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	今回のイソキノリンの評価書に限らず、香料成分の添加物評価書では、“香料構造クラス分類”に基づく評価が含まれていることが多いように見受けられますが、“香料構造クラス分類”そのものに付いての説明或いは出典引用がないため、どのような機関が何時、どのような目的で作成しどのような審査を経て採用にいたったものか、わが国独自のシステムか、国際的に汎用されている評価システムかなど、その性格・由来が専門家以外には分かりにくくなっています。ご面倒でも是非その辺の簡単な説明を、脚注か参考文献で明示していただけたらと思います。 なお、私は外資系食品素材輸入会社の顧問をしていますが、上記意見は私個人のものであり、会社の意見を示すものではありません。	「構造クラス分類」の目的等については、本評価書案で参照4として引用されている「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（最終報告書・再訂正版）（平成15年11月4日）」に記載されています。 この報告書は、平成16年1月9日に開催しました第4回添加物専門調査会の資料2-1として、食品安全委員会HP上で閲覧できます。 参考： http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20040109te1 ご指摘を踏まえ、本報告書を添加物専門調査会のトップページからも閲覧できるようにいたしました。 参考： http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/index.html
2	安全性試験データの中で、CHL細胞を用いた遺伝毒性試験で、陽性結果になっている。この結果は気道上皮細胞が影響を受けることを示唆していると思われる。長期の発癌性試験は行う必要性はないとは感じ入りますが、短期の発癌性試験を行った上で、endopointを求めていると思う次第です。また、90日間反復毒性試験で、下垂体－甲状腺－副腎系ならびに、生殖器官に懸念がないのであれば、生殖毒性試験は行う必要はないでしょう。 上記したように、気道上皮細胞に影響	1. CHL/IU（チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株）を用いる染色体異常試験について 遺伝毒性に関する試験のうち、CHL/IUを用いる染色体異常試験は、染色体異常誘発性をみるための試験であり、直接発がん性をみるための試験ではありません。なお、本評価で参照した当該試験においては構造異常の誘発が報告されていますが、同じ指標を <i>in vivo</i> 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した。これらの結果から、本品目には、少なくとも香料とし

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	する可能性が示唆されるのですから、吸入毒性試験で確認する必要性を感じるしだいです。不特定多数の大衆が曝露するのですから、もうひとつの科学的根拠があったほうが、安心と思われるしだいです。	て用いられる低用量域では染色体異常誘発性の懸念はないものと考えられます。なお、本試験は、肺由来培養細胞株を用いたものですが、肺のみを標的とする特異的な作用を検出するものではありません。 2. 吸入暴露について 本品目のような添加物（香料）への暴露については、吸入によるものも皆無とはいえませんが、経口摂取による消化管を通じたものが大部分を占めると考えられることから、当該品目の安全性について経口投与における知見を基に安全性評価を行っています。 なお、国際的にも、添加物（香料）の安全性評価は、経口投与での知見を基に行われています。