

イソキノリンの概要

1. はじめに

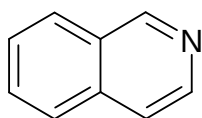
イソキノリンは、かつおぶし、牛乳といった食品中に存在する成分である¹⁾。欧米では、焼菓子、清涼飲料、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、ソフト・キャンデー類、アルコール飲料などの様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている²⁾。

2. 名称等

名称：イソキノリン

英名：Isoquinoline

構造式：



化学式：C₉H₇N

分子量：129.16

CAS番号：119-65-3

3. 安全性に係る知見の概要

厚生労働省が行った安全性試験の結果ⁱ、National Library of Medicine (NLM：PubMed、TOXLINE)、米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database)、製品評価技術基盤機構 (NITE) データベースの検索結果、JECFAモノグラフの内容等に基づき、遺伝毒性試験、反復投与毒性試験等の成績をとりまとめた。なお、動物を用いた試験成績については経口投与のものに限定した。

(1) 反復投与毒性

5週齢のSD系ラット（各群雌雄各10匹）への当該添加物(イソキノリン)の強制経口投与による90日間反復投与毒性試験（0、0.03、0.3、3 mg/kg体重/日ⁱⁱ）

ⁱ 反復投与毒性試験（引用文献3）、および2種類の遺伝毒性試験（引用文献11、12）が厚生労働省の委託により行われている。各試験に使用された被験物質については、被験物質と同じロットのサンプルについて分析を行い、(独)産業技術総合研究所により公開されているスペクトルと比較したところ両者のパターンが一致したこと等から、イソキノリンであることが国立医薬品食品衛生研究所の専門家により確認されている^{17) 18) 19)}。なお本被験物質は、添加物として指定する際に予定されている規格に合致しているものである。

ⁱⁱ 投与量に関し本試験では、欧米の使用量、具体的には米国の1995年の使用量0.4 kgを基に、後述のPCTT法で算出した推定摂取量0.05 µg/人/日では、非常に小さな投与量となることから、JECFAの香料の安全性に懸念がないとする摂取量の閾値1.5 µg/人/日¹⁾

において、いずれの投与群においても一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査について明らかな毒性変化は認められなかった^{3) 17) 18)}。

この結果から、本試験条件下における無毒性量（NOAEL）は3 mg/kg体重/日ⁱⁱⁱと考えられる。

(2) 発がん性

本物質について、発がん性の試験は行われていない。国際機関（International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U.S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program(NTP))では、発がん性の評価はされていない。

(3) 遺伝毒性

細菌（サルモネラ菌TA98^{4) 5) 6) 7) 8)}、TA100^{4) 5) 6) 7) 8)}、TA1535⁶⁾、TA1537⁶⁾）を用いた複数の復帰突然変異試験及び細菌（サルモネラ菌TM677）を用いた前進突然変異試験⁹⁾で、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。

ラットの肝臓細胞を用いた不定期DNA合成試験では陰性であった¹⁰⁾。

大腸菌（*Escherichia coli* B/r HCR+）を用いた突然変異増強試験では代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった⁴⁾。

チャイニーズ・ハムスターの培養細胞（CHL/IU細胞）を用いた当該添加物（イソキノリン）の染色体異常試験（最高用量は、代謝活性化系非存在下の短時間処理群が0.65mg/mL、代謝活性化系存在下の短時間処理群が0.33mg/mL、代謝活性化系非存在下の長時間処理群が0.25mg/mL）で代謝活性化系の非存在下で短時間処理した高濃度群および代謝活性化系の存在下で短時間処理した高濃度群で構造異常の増加が認められた。これらの遺伝毒性は弱いものであった（代謝活性化系非存在下D20 0.86mg/mL：TR15、代謝活性化系存在下D20 0.16mg/mL：TR100）。また、代謝活性化系の非存在下で短時間処理した中濃度群および代謝活性化系の存在下で短時間処理した中濃度群と高濃度群で倍数性細胞の増加が認められた^{11) 17) 18)}。

8週齢のICR系マウス(各群雄6匹)を用いた当該添加物(イソキノリン)の*in vivo* 骨髓小核試験(最高用量500mg/kg体重/日×2、強制経口投与)では陰性であった^{12) 12-1) 18) 19)}。

以上の結果から、染色体異常試験で陽性の結果が得られているが、その程度は弱く中～高用量での陽性であること、復帰突然変異試験やその他の*in vitro* 試験、及び最大耐量まで試験されたマウスの*in vivo* 小核試験ではいずれも陰性であることを考慮して総合的に判断すると、本物質には少なくとも香料とし

✓ (0.03 µg/kg体重/日)に対して1,000、10,000、100,000倍に相当する3用量群で試験を実施した。

iii いずれの用量においても毒性影響が認められなかったことから、ここでは試験を実施した最高用量をNOAELとした。

て用いられるような低用量域では、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る。

表 遺伝毒性試験概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験[1984年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100)	[+/-S9] ^{*1} 20～50μg/mL	陰性 ^{*2}	4
	復帰突然変異試験[1979年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100)	[+/-S9] ^{*1} 用量不明。但し最高用量と最小用量の濃度差は1000倍を確保。	陰性	5
	復帰突然変異試験[1978年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537)	[+/-S9] ^{*1} 10、100、1000μg/mL	陰性	6
	復帰突然変異試験[1977年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100)	[+/-S9] ^{*1} 129～2583μg/ plate (1～20μmol/ plate)	陰性	7
	復帰突然変異試験[1976年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100)	[+/-S9] ^{*1} 用量不明	陰性	8
	前進突然変異試験[1979年]	<i>S. typhimurium</i> (TM677 ; 8-アザグアニン耐性)	[+S9] ^{*1} 最高用量1033μg/mL (8mM)	陰性	9
	突然変異増強試験 ^{*3} [1984年]	<i>Escherichia coli</i> B/r HCR+	[+/-S9] ^{*1} 用量不明	陰性 ^{*4}	4
	不定期DNA合成試験[1984年]	ラット肝細胞	用量不明	陰性	10
	染色体異常試験 [2007年、GLP]	チャイニーズ・ハムスター、雌肺由来細胞 (CHL/IU細胞)	[短時間(6時間)処理、-S9] 0.16、0.33、0.65mg/mL [短時間(6時間)処理、+S9] 0.081、0.16、0.33mg/mL [連続時間(24時間)処理、-S9] 0.063、0.13、0.25mg/mL	陽性 ^{*5} 陽性 ^{*6} 陰性	11
<i>in vivo</i>	骨髄小核試験 [2010年、GLP]	8週齢のICR系マウス (Crj:CD1(ICR)、各群雄6匹)	0、125、250、500 mg/kg 体重/日(2日間、オリーブ油溶液、強制経口投与)	陰性	12

注) *1 : +S9 ; 代謝活性化系存在下、-S9 ; 代謝活性化系非存在下、+/-S9 ; 代謝活性化系存在及び非存在下

*2 : 復帰突然変異が誘導された細胞数が自然復帰の数の2倍未満であった場合を陰性としている。

*3 : 紫外線で誘発されるストレプトマイシン抵抗性突然変異が、修復阻害作用により増強されるかどうかを見た試験である。

*4：ストレプトマイシン耐性コロニーの発生数がコントロールの2倍以上であった場合に紫外線による変異に共力効果を持つと判定している。

*5：高濃度群に染色体構造異常の誘発（出現率は17.5%）が認められた。また、中濃度群に倍数性細胞の増加（出現率は7.9%）が認められた。

*6：高濃度群に染色体構造異常の誘発（出現率は45.0%）が認められた。また、中～高濃度群に倍数性細胞の増加（出現率は順に3.4、1.9%）が認められた。

(4) その他

内分泌かく乱性に関しては、経済産業省内分泌かく乱作用検討小委員会による試験法開発検討の途上で得られた結果が、(独)製品評価技術基盤機構の提供する「化学物質総合検索システム」に公表されている。本物質については*in vitro*のスクリーニング試験のみが行われており、ヒトエストロゲン受容体、ヒトアンドロゲン受容体のどちらについても、受容体結合試験はN.B(結合が見られない)、レポーター遺伝子アッセイ(安定形質転換系)ではN（転写活性が認められないあるいはごく小さい）との結果であった²⁰⁾。

生殖発生毒性に関する試験は行われていない。

4. 摂取量の推定

本物質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^{iv)}による1995年の使用量調査に基づく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0.05、0.01 $\mu\text{g}^2)$ となる。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可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¹⁴⁾があることから、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ0.01～0.05 μg /人/日の範囲になると推定される。

なお、本物質はかつおぶし、牛乳に含まれる成分である¹⁾が、香料としての摂取量と、もともとの食品からの摂取量との比に関する情報は得られていない。

iv [年間使用量(kg)]/[人口(億人)]/[365(日)]/[報告率]/[人口の1割で消費]×10で求めた。

	米国	欧州
年間使用量(kg) ²⁾	0.4	0.1
人口(億人)	2.6	3.2
報告率	0.8	0.6
推定摂取量(μg /人/日)	(計算値) 0.05264...	(計算値)0.0142...

注) なお、引用文献2)と13)では米国の年間使用量の値(それぞれ0.4kg、0.5kg)に齟齬があるが、米国香料工業会によれば、この違いは提出先の数値の取り扱いによるものとされている（おおもとのデータはポンドで報告されており²³⁾、値は1 ポンド(0.45kg)である)。本概要書では、引用文献2)の値を採用している。欧米の年間使用量に差があるが、その原因として、香料物質の場合、世界的に製造業者数も少なく、数年に1回在庫がなくなるたびに製造するようなものが多く、また、加工食品の流行に依存するため、地域や年による変動があるものと考えられる。なお、年間使用量は1995年の調査に基づく。

5. 安全マージンの算出

90日間反復投与毒性試験成績のNOAEL 3mg/kg体重/日と、想定される推定摂取量 (0.01~0.05 µg/人/日) を日本人平均体重 (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) と比較し、安全マージン3,000,000~15,000,000が得られる。

6. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラスⅢに分類され^{13) 15)}、ピリジン、ピロール及びキノリン誘導体に分類される食品成分である。本物質に関しては、SD系ラット(雄5匹)に本物質を3日間胃管投与(75mg/kg体重/日)したところ、チトクロームP450を活性化せずにUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ、NAD(P)H キノンオキシドレダクターゼ、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いう報告がある²¹⁾。また、本物質を雄のF344ラットの肝臓から得たS9とともにインキュベーションした後酢酸エチルを用いて抽出したところ、環の炭素が酸化を受けたヒドロキシ体類が主代謝物として得られたとの報告がある²²⁾。

7. JECFAにおける評価

本物質は、2004年第63回JECFA会議で、ピリジン、ピロール及びキノリン誘導体の一つとして評価され、推定摂取量 (0.01~0.07 µg/人/日) が、構造クラスⅢの摂取許容値 (90 µg/人/日) を下回ることなどから、香料としての使用において安全性の問題はないとされた¹³⁾。

8. 「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」¹⁶⁾に基づく評価

本物質は、着香の目的で使用される範囲において生体にとって特段問題となる毒性はないと考えられる。また、構造クラスⅢに分類され、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。

引用文献

- 1) VCF Volatile compounds in food. :database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 12.2 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Nov. 2010) (未公表)
- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) Database, Material Information on Isoquinoline (website accessed in Nov. 2010) (未公表)
- 3) 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（2007）（財）食品薬品安全センター 秦野研究所（厚生労働省委託試験）
- 4) Sideropoulos, A.S. and Specht, S.M. Evaluation of microbial testing methods for the mutagenicity of quinoline and its derivatives. *Current Microbiology*, (1984) **11**, 59-66.
 - 5) Epler, J.L., Rao T.K. and Guerin, M.R. Evaluation of feasibility of mutagenic testing of shale oil products and effluents. *Environmental Health Perspectives*, (1979) **30**, 179-184.
 - 6) Hollstein, M., Talcott, R. and Wei, E. Quinoline: Conversion to a mutagen by human and rodent liver. *Journal of the National Cancer Institute*, (1978) **60(2)**, 405-410.
 - 7) Nagao, M., Yahagi, T., Seino, Y., Sugimura, T. and Ito, N. Mutagenicities of quinoline and its derivatives. *Mutation Research*, (1977) **42**, 335-342.
 - 8) Sugimura, T., Sato, S., Nagao, M., Yahagi, T., Matsushima, T., Seino, Y., Takeuchi, M. and Kawachi, T. Overlapping of carcinogens and mutagens. *Fundamentals Cancer Prevention*, (1976) **6th**, 191-215.
 - 9) Kaden, D.A., Hites, R.A., and Thilly, W.G. Mutagenicity of soot and associated polycyclic aromatic hydrocarbons to *Salmonella typhimurium*. *Cancer Research*, (1979) **39(10)**, 4152-4159.
 - 10) Williams, G.M. DNA damage and repair tests for the detection of genotoxic agents. *Food Additives and Contaminants*, (1984) **1(2)**, 173-178.
 - 11) 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（2007）（財）食品薬品安全センター 秦野研究所（厚生労働省委託試験）
 - 12) イソキノリンのマウスを用いる小核試験（2010）株式会社DIMS医科学研究所（厚生労働省委託試験）
 - 12)-1 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）株式会社DIMS医科学研究所
 - 13) WHO Food Additives Series 54.Safety Evaluation of Certain Food Additives(2006)（Report of 63rd JECFA meeting）
参考；http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660546_eng.pdf
 - 14) 平成14年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」日本香料工業会
 - 15) イソキノリンの構造クラス（要請者作成資料）
 - 16) 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

- 17) Givaudan Flavor Corporation, ISOQUINOLINE ; LOT5706015270
(Certified on 3/03/2006)
- 18) 被験物質イソキノリンの確認結果
- 19) SIGMA-ALDRICH Certificate of Analysis(Product Name:
イソキノリン, 97%、Product Number: I28208、Product Brand:
ALDRICH)
- 20) NITE((独)製品評価技術基盤機構) 化学物質総合検索システム、「イソキノリン」検索結果 (website accessed in Nov. 2010)
参考 : <http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>
- 21) Le, H.T. and Franklin, M.R. Selective induction of phase II drug metabolizing enzyme activities by quinolines and isoquinolines. *Chem. Biol. Interact.*, (1997) **103**(3), 167-178.
- 22) La Voie, E.J., Adams, E.A., Shigematsu, A. and Hoffmann, D. On the metabolism of quinoline and isoquinoline: possible molecular basis for differences in biological activities. *Carcinogenesis*, (1983) **4**(9), 1169-1173.
- 23) Lucas CD, Putnam JM, and Hallagan JB. FLAVOR AND EXTRACT MANUFACTURERS' ASSOCIATION OF THE UNITED STATES 1995 POUNDAGE AND TECHNICAL EFFECTS UPDATE SURVEY. FEMA ; 1999, pp.3-9, 12-14, and 157.

No.	項目	内容
(1)	名称	イソキノリン
	一般的名称	Isoquinoline
	化学名	Isoquinoline
	CAS番号	119-65-3
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANIにより評価され1965年のGRAS 3 に公表された ¹⁾ 。 本物質は2004年第63回JECFA会議で、ピリジン、ピロール及びキノリン誘導体の一つとして評価され、推定摂取量(0.01~0.07 μ g/人/日)が、構造クラスⅢの摂取許容値(90 μ g/人/日)を下回ることなどから、香料としての使用に安全性の懸念なしと判断された ²⁾ 。
	JECFA番号	1303
(3)	外国の認可状況・使用状況	欧米をはじめ各国で認可され広く使用されている。
	FEMA GRAS番号	2978
	CoE番号	487
	CFR21掲載	172.515
	EUレジスター	FL No. 14.001
	使用量データ	0.4kg(米国、1995年)、0.1kg(EU、1995年) ³⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質は食品に存在する成分であり、様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させる際に必要不可欠な物質である。本物質は現在日本では未認可であるが、その添加量は微量ながら効果は非常に大きく、様々な加工食品に対してすでに国際的には着香の目的で広く使用されている。したがって国際的整合性の面からみても、これらの物質を日本で使用できるようにすることが不可欠と考えられる。
	天然での存在	かつおぶし、牛乳といった食品中に存在する成分である ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例(平均添加率)	焼菓子 0.6ppm、清涼飲料 0.6ppm、冷凍乳製品類 0.6ppm、ゼラチン・プリン類 0.6ppm、ソフト・キャンデー類 0.6ppm、アルコール飲料 0.2ppm ³⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology. (1965) Vol.19, No.2, pp.151-197. 2) WHO food additives series ; 54 http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf 3) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on Isoquinoline (website accessed in Nov. 2010)(未公表) 4) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 12.2 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Nov. 2010)(未公表)