項目	内容
名称	イソキノリン
一般的名称	Isoquinoline
英名	Isoquinoline
CAS番号	119-65-3
指定日	平成23年12月27日　　官報
消費者庁 *	消食表第528号　消費者庁次長通知　平成23年12月27日 「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」の一部改正　　平成23年12月27日改正
厚生労働省 *	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会　　平成23年6月10日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会　平成23年5月11日
食品安全委員会	第365回　食品安全委員会　　平成23年2月3日　評価書 第90回　添加物専門調査会　平成22年11月12日
JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPAN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(0.01～0.07μg/人/日)が、構造クラスⅢの摂取許容値(90μg/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
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)]
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)]
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)

*食品表示等に関する通知は、平成21年9月1日より消費者庁へ移管されました
http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/other/ikan.html

消食表第５２８号
平成２３年１２月２７日

各 ［都道府県知事／保健所設置市長／特別区長］ 殿

消費者庁次長

「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」の一部改正について

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成２３年厚生労働省令第１５５号）及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成２３年厚生労働省告示第４７６号）が本日公布され、これにより食品衛生法施行規則（昭和２３年厚生省令第２３号）及び食品、添加物等の規格基準（昭和３４年厚生省告示第３７０号）の一部が改正されたところであるが、これらの改正等に伴い、「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」（平成２２年１０月２０日付け消食表第３７７号消費者庁次長通知。以下「次長通知」という。）の一部を別紙新旧対照表のとおり改正したので、関係者に対する周知をお願いする。

なお、改正後の次長通知全文を別添のとおり添付する。

（別　紙）

食品衛生法に基づく添加物の表示等について（新旧対照表）

改正後（新）	改正前（旧）
食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成２２年厚生労働省令第１１３号）及び食品，添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成２２年厚生労働省告示第３７２号）が本日公布され，これにより食品衛生法施行規則（昭和２３年厚生省令第２３号。以下「規則」という。）及び食品，添加物等の規格基準（昭和３４年厚生省告示第３７０号）の一部が改正されたところである。 これに伴い，「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」（平成８年５月２３日付け衛化第５６号厚生省生活衛生局長通知。以下「旧通知」という。）を別添のとおり変更し，新たに通知を発出するものである。 なお，本通知の制定に伴い，旧通知は廃止する。 記 １　制度の概要 （１）　食品に係る表示について ア　食品衛生法第１９条第１項の規定に基づく表示の基準に関する内閣府令（平成２３年内閣府令第４５号。以下「府令」という。）第１条第１項に掲げる食品に含まれる添加物については，栄養強化の目的で使用した添加物，加工助剤及びキャリーオーバーを除き，すべて当該添加物を含む旨（以下「物質名」という。）を表示するものであること。 イ～キ　（略） （２）　（略） ２　運用上の留意事項 （１）　食品に係る表示について ①　物質名表示関係 ア、イ　（略） ウ　既存添加物名簿（平成８年厚生省告示第120号。以下「名簿」という。）に掲げる添加物（以下「既存添加物」という。）の物質名の表示は，名簿に掲げる名称又は別添１に掲げる品名（細分類の品名を含む。以下同じ。）により行うものであること。 エ～キ　（略） ②、③　（略） （２）、（３）　（略） 別紙１～３　（略）	食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成２２年厚生労働省令第１１３号）及び食品，添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成２２年厚生労働省告示第３７２号）が本日公布され，これにより食品衛生法施行規則（昭和２３年厚生省令第２３号。以下「規則」という。）及び食品，添加物等の規格基準（昭和３４年厚生省告示第３７０号）の一部が改正されたところである。 これに伴い，「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」（平成８年５月２３日付け衛化第５６号厚生省生活衛生局長通知）（以下「旧通知」という。）を別添のとおり変更し，新たに通知を発出するものである。 なお，本通知の制定に伴い，旧通知は廃止する。 記 １　制度の概要 （１）　食品に係る表示について ア　食品衛生法第１９条第１項の規定に基づく表示の基準に関する内閣府令（以下「府令」という。）第１条第１項に掲げる食品に含まれる添加物については，栄養強化の目的で使用した添加物，加工助剤及びキャリーオーバーを除き，すべて当該添加物を含む旨（以下「物質名」という。）を表示するものであること。 イ～キ　（略） （２）　（略） ２　運用上の留意事項 （１）　食品に係る表示について ①　物質名表示関係 ア、イ　（略） ウ　既存添加物名簿（平成８年厚生省告示第120号，以下「名簿」という。）に掲げる添加物（以下「既存添加物」という。）の物質名の表示は，名簿に掲げる名称又は別添１に掲げる品名（細分類の品名を含む。以下同じ。）により行うものであること。 エ～キ　（略） ②、③　（略） （２）、（３）　（略） 別紙１～３　（略）

別紙４

各一括名の定義及びその添加物の範囲

１～６　（略）

７　香料
（１）、（２）　（略）
（３）　添加物の範囲　以下の添加物を香料としての目的で使用する場合。
　（略）
　イソ吉草酸エチル
　イソキノリン
　イソチオシアネート類
　（略）
　ピロリジン
　ピロール
　フェニル酢酸イソアミル
　（略）

８～１５　（略）

別紙５　（略）

別添１～３　（略）

別紙４

各一括名の定義及びその添加物の範囲

１～６　（略）

７　香料
（１）、（２）　（略）
（３）　添加物の範囲　以下の添加物を香料としての目的で使用する場合。
　（略）
　イソ吉草酸エチル

　イソチオシアネート類
　（略）
　ピロリジン

　フェニル酢酸イソアミル
　（略）

８～１５　（略）

別紙５　（略）

別添１～３　（略）

官　報　　平成 23 年 12 月 27 日付（号外　第 282 号）

〔省　令〕

○　**厚生労働省令 第百五十五号**

食品衛生法（昭和二十二年法律第二百三十三号）第十条の規定に基づき、食品衛生法施行規則の一部を改正する省令を次のように定める。

平成二十三年十二月二十七日　　厚生労働大臣　小宮山洋子

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令

食品衛生法施行規則（昭和二十三年厚生省令第二十三号）の一部を次のように改正する。

別表第一中第四百二十一号を第四百二十三号とし、第三百八号から第四百二十号までを二号ずつ繰り下げ、第三百七号を第三百八号とし、同号の次に次の一号を加える。

三百九　ピロール

別表第一中第三百六号を第三百七号とし、第四十三号から第三百五号までを一号ずつ繰り下げ、第四十二号の次に次の一号を加える。

四十三　イソキノリン

附　則

この省令は、公布の日から施行する

官　報　　平成 23 年 12 月 27 日付（号外　第 476 号）

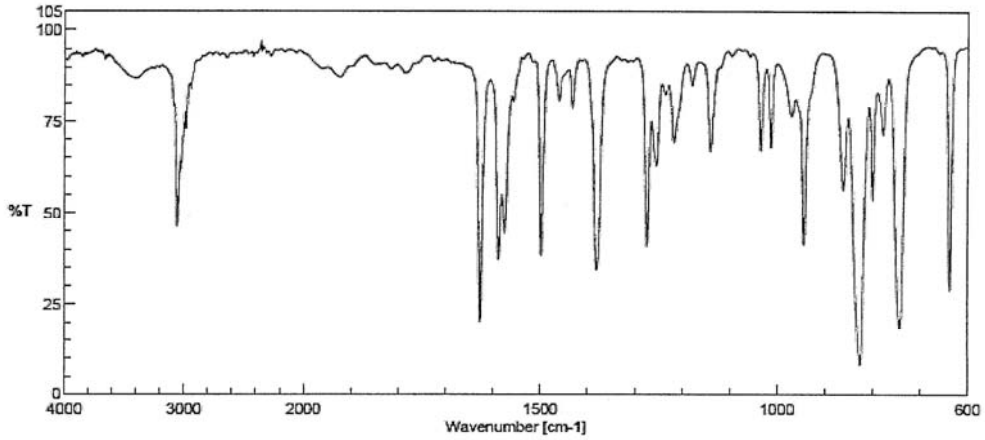
― 告　示 ―（抜粋）

○　厚生労働省告示第四百七十六号

食品衛生法（昭和二十二年法律第二百三十三号）第十一条第一項の規定に基づき、食品、添加物等の規格基準（昭和三十四年厚生省告示第三百七十号）の一部を次のように改正する。

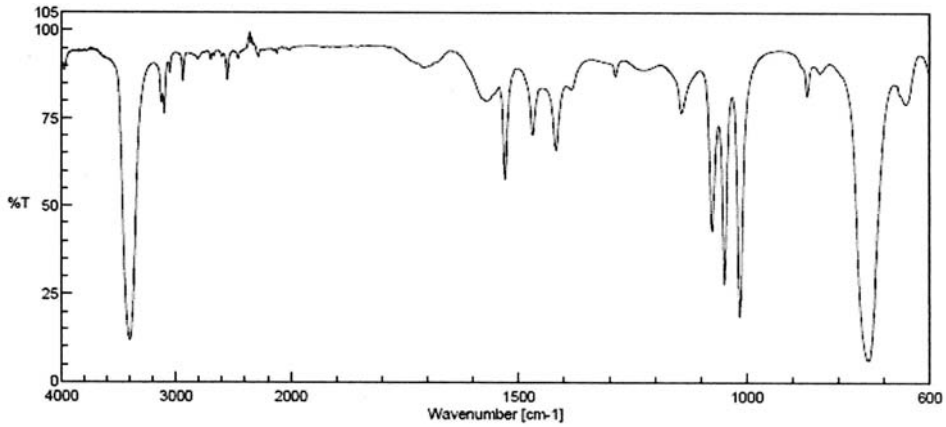
第２添加物の部Ｃ試薬・試液等の項 11 参照赤外吸収スペクトルのイソオイゲノールの目の次に次の一目を加える。

イソキノリン



第２添加物の部Ｃ試薬・試液等の項 11 参照赤外吸収スペクトルのピロリジンの目の次に次の一目を加える。

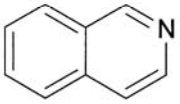
ピロール



第２添加物の部Ｄ成分規格・保存基準各条の項イソ吉草酸エチルの目の次に次の一目を加える。

イソキノリン

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～淡黄色の液体又は白色～淡黄色の固体で，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℃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}＝1.618～1.624

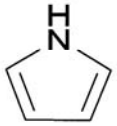
(2)　比重 d_{30}^{30}＝1.093～1.099

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℃から毎分５℃で昇温し，230℃に到達後，24分間保持する。

第２添加物の部Ｄ成分規格・保存基準各条の項ピロリン酸四ナトリウムの目の次に次の一目を加える。

ピロール

Pyrrole



C_4H_5N　　分子量 67.09

Pyrrole　［109－97－７］

含　　量　本本品は，ピロール（C_4H_5N）98.0%以上を含む。

性　　状　本品は，無～黄色の透明な液体で，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。

純度試験　(1)　屈折率　n_D^{20}＝1.507～1.511

(2)　比重 d_{25}^{25}＝0.955～0.975

定 量 法　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(2)により定量する。

第２添加物の部Ｆ使用基準の項イソ吉草酸エチルの目の次に次の一目を加える。

イソキノリン

イソキノリンは，着香の目的以外に使用してはならない。

第２添加物の部Ｆ使用基準の項ピロリン酸二水素カルシウムの目の次に次の一目を加える。

ピロール

ピロールは，着香の目的以外に使用してはならない。

以上

写

食安発１２２７第１号
平成２３年１２月２７日

各 ｛都道府県知事／保健所設置市長／特別区長｝ 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部長

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、
添加物等の規格基準の一部を改正する件について

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成２３年厚生労働省令第１５５号）及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成２３年厚生労働省告示第４７６号）が本日公布され、これにより食品衛生法施行規則（昭和２３年厚生省令第２３号。以下「省令」という。）及び食品、添加物等の規格基準（昭和３４年厚生省告示第３７０号。以下「告示」という。）の一部が改正されたところであるが、改正の概要等は下記のとおりであるので、その運用に遺憾なきよう取り計らわれたい。

また、当該改正の概要等につき、関係者への周知方よろしくお願いする。

記

第１　改正の概要

１　省令関係

食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号。以下「法」という。）第１０条の規定に基づき、イソキノリン及びピロールを省令別表第１に追加したこと。

２　告示関係

（１）法第１１条第１項の規定に基づき、農薬アシフルオルフェン、アジンホスメチル、イミダクロプリド、ピコリナフェン、ペンディメタリン、ヨウ化メチル及びラクトフェンについて、食品中の残留基準を設定したこと（別紙１参照）。

（２）法第１１条第１項の規定に基づき、動物用医薬品メベンダゾールについて、食品中の残留基準を削除したこと（別紙２参照）。

（３）法第１１条第１項の規定に基づき、イソキノリン及びピロールの使用基準及び成分規格を設定したこと。

第２　施行・適用期日

１　省令関係

公布日から施行されるものであること。

２　告示関係

公布日から施行されるものであること。ただし、残留基準値を改正するもののうち、下表の農薬等ごとに掲げる食品に係る残留基準値については、平成２４年６月２７日から適用されるものであること。

農薬等	食品
アシフルオルフェン	米、小豆類、えんどう、そら豆、その他の豆類、いちご、その他のスパイス、その他のハーブ、牛の肝臓、豚の肝臓、その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓、牛の腎臓、豚の腎臓、その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓、牛の食用部分、豚の食用部分、その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分、乳、鶏の筋肉、その他の家きんの筋肉、鶏の脂肪、その他の家きんの脂肪、鶏の肝臓、その他の家きんの肝臓、鶏の腎臓、その他の家きんの腎臓、鶏の食用部分、その他の家きんの食用部分、鶏の卵及びその他の家きんの卵
アジンホスメチル	とうもろこし、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らつかせい、その他の豆類、ばれいしよ、さといも類、かんしよ、やまいも、こんにやくいも、その他のいも類、てんさい、さとうきび、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きような、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー、その他のあぶらな科野菜、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゆんぎく、レタス、その他のきく科野菜、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ、その他のゆり科野菜、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、その他のせり科野菜、トマト、ピーマン、なす、その他のなす科野菜、きゆうり、かぼちや、しろうり、すいか、メロン類果実、まくわうり、その他のうり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しようが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、マッシュルーム、しいたけ、その他のきのこ類、その他の野菜、みかん、りんご、日本なし、西洋なし、

	マルメロ、びわ、もも、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー、ハックルベリー、その他のベリー類果実、かき、バナナ、キウィー、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし、その他の果実、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね、その他のオイルシード、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド、くるみ、その他のナッツ類、その他のハーブ、牛の筋肉、豚の筋肉、その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、牛の脂肪、豚の脂肪、その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪、牛の肝臓、豚の肝臓、その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓、牛の腎臓、豚の腎臓、その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓、牛の食用部分、豚の食用部分、その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分、乳及び乾燥させたその他のスパイス
ピコリナフェン	米、その他の豆類、その他のスパイス、牛の筋肉、豚の筋肉、その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、牛の脂肪、豚の脂肪、その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪、牛の肝臓、豚の肝臓、その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓、牛の腎臓、豚の腎臓、その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓、牛の食用部分、豚の食用部分、その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分、鶏の筋肉、その他の家きんの筋肉、鶏の脂肪、その他の家きんの脂肪、鶏の肝臓、その他の家きんの肝臓、鶏の腎臓、その他の家きんの腎臓、鶏の食用部分及びその他の家きんの食用部分
ペンディメタリン	ごぼう、サルシフィー、パースニップ、すいか、メロン類果実、まくわうり、その他のうり科野菜、ほうれんそう、その他の果実、その他のスパイス及びその他のハーブ
ラクトフェン	大豆、未成熟いんげん、えだまめ、その他の野菜、その他のスパイス及びその他のハーブ
メベンダゾール	牛の筋肉、豚の筋肉、その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、牛の脂肪、豚の脂肪、その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪、牛の肝臓、豚の肝臓、その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓、牛の腎臓、豚の腎臓、その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓、牛の食用部分、豚の食用部分、その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分、乳、鶏の筋肉、その他の家きんの筋肉、鶏の脂肪、その他の家きんの脂肪、鶏の肝臓、その他の家きんの肝臓、鶏の腎臓、その他の家きんの腎臓、

	鶏の食用部分、その他の家きんの食用部分、鶏の卵、その他の家きんの卵、魚介類（さけ目魚類に限る。）、魚介類（うなぎ目魚類に限る。）、魚介類（すずき目魚類に限る。）、魚介類（その他の魚類に限る。）、魚介類（貝類に限る。）、魚介類（甲殻類に限る。）、その他の魚介類及びはちみつ

第３　運用上の注意

１　使用基準関係

イソキノリン及びピロールについては、「着香の目的以外に使用してはならない。」との使用基準が設定されたことから、有機溶剤として使用する等の着香の目的以外の使用は認められないこと。

２　残留基準関係

（１）今回基準値を設定するイミダクロプリドとは、農産物にあってはイミダクロプリドのみをいい、畜産物にあってはイミダクロプリド及び6-クロロピリジル基を有する代謝物をイミダクロプリド含量に換算したものの和をいうこと。

（２）今回基準値を削除した後のメベンダゾールとは、メベンダゾール、(2-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル）フェニルメタノンをメベンダゾールに換算したもの及びメチル[5-（1ヒドロキシ-1-フェニル）メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]カルバメートをメベンダゾールに換算したものの和をいうこと。

第４　その他

法に基づく残留基準値の設定にあわせ、農薬取締法（昭和２３年法律第８２号）に基づくイミダクロプリド、ペンディメタリン及びヨウ化メチルに係る適用拡大のための変更登録が農林水産省において行われること。なお、農薬ヨウ化メチルの試験法については、後日通知することとしていること。

府　食　第　９　１　号
平成２３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）		（2011年1月7日から）	
小泉　直子	（委員長）	小泉　直子	（委員長）
見上　彪	（委員長代理）	熊谷　進	（委員長代理※）
長尾　拓		長尾　拓	
野村　一正		野村　一正	
畑江　敬子		畑江　敬子	
廣瀬　雅雄		廣瀬　雅雄	
村田　容常		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）		（2010年12月21日から）	
今井田　克己	（座長）	今井田　克己	（座長）
山添　康	（座長代理）	梅村　隆志	（座長代理）
石塚　真由美		石塚　真由美	
伊藤　清美		伊藤　清美	
井上　和秀		井上　和秀	
梅村　隆志		江馬　眞	
江馬　眞		久保田　紀久枝	
久保田　紀久枝		塚本　徹哉	
塚本　徹哉		頭金　正博	
頭金　正博		中江　大	
中江　大		林　真	
林　真		三森　国敏	
三森　国敏		森田　明美	
森田　明美		山添　康	
山田　雅巳		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）

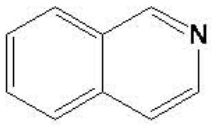
３．分子式

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 μmol/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 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 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考える。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 : ⇢

START

1. 生体成分、或いはその光学異性体であるか → I

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） → III

3. 構造に C,H,O,N, 2 価の S 以外の要素があるか

4. 前項の質問でリストされなかったのは以下の何れかであるか
a. carboxylic acid の Na,K,Mg,NH4 塩
b. amine の硫酸塩又は塩酸塩
c. Na-,K-,Ca-sulphonate,sulphamate or sulphate → III

5. 単純に分岐した、非環状脂肪族炭化水素か炭水化物か → I

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 → III

7. heterocyclic 構造であるか

8. lactone か cyclic diester であるか

9. 他の環に融合しているか、5 又は 6 員環のα,β-不飽和 lactone か
lactone の場合はヒドロキシ酸として扱う。
cyclic diester の場合はそれぞれの構成要素として扱う。 → III
複素環 → 10.　開環 → Q20　炭素環 → Q23

10. 3 員の heterocyclic 化合物か → III

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(ラクトン以外のエステル)、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) → III

12. hetero 芳香族化合物か

13. 置換基を有するか → III

14. 二つ以上の芳香族の環を有するか

15. 一つずつの環に容易に加水分解されるか → III

16. 普通の terpene-hydrocarbon、-alcohol、-aldehyde 、または -carboxylic acid (not a ketone)であるか → I

17. 普通の terpene、-alcohol、-aldehyde 又は-carboxylic acid に容易に加水分解されるか → 19.

18. 以下の何れかであるか
a. diketone が近接；末端の vinyl 基に ketone,ketal が接続
b. 末端の vinyl 基に２級アルコールかそのエステルが接続
c. allyl alcohol 又は acetral、ketal 又は ester 誘導体
d. allyl mercaptan, allyl sulphide, allyl thioester, allyl amine
e. acrolein, methacrolein 又はその acetal
f. acrylic or methacrylic acid
g. acetylenic compound
h. acyclic 脂肪族 ketone, ketal, ketoalcohol のみを官能基とし、4 つ以上の炭素を keto 基のいずれかの側に持つ
i. 官能基が sterically hindered
→ II　→ I

19. open chain か

20. 次のいずれかの官能基を含む直鎖又は単純に分岐した、脂肪族化合物か
a. alcohol, aldehyde, carboxylic acid or ester が 4 つ以下
b. 以下の官能基が一つ以上で一つずつ acetal, ketone or ketal, mercaptan, sulphide, thioester, polyethylene(n<4), 1 級又は 3 級 amine

21. methoxy を除く 3 種類以上の異なる官能基を含むか → III

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 → III　→ II

23. 芳香族化合物か

24. cyclopropane, cyclobutane とその誘導体を除く monocarbocyclic 化合物で置換されていないか或いは以下の置換基を 1 つ含む環または脂肪族側鎖を持つか。(alcohol, aldehyde, 側鎖の ketone, acid, ester, 又は Na, K, Ca, sulphonate, sulphamate, acyclic acetal or ketal)

25. 以下のいずれかか
a. 24 で述べた置換基のみの cyclopropane 又は cyclobutane
b. mono- or bicyclic sulphide or mercaptan → Q11

26. 以下のいずれかか
a. 24 にリストした以外の官能基を含まない
b. 環状 ketone の有無に関わらず monocycloalkanone か bicyclic 化合物 → Q11

27. 環は置換基を持つか → III

28. 二つ以上の芳香族環を持つか

29. 加水分解を受けて単環式残基となるか
その他 → III
芳香族残基 → 30.

30. 環の hydroxy, methoxy 基を無視して、その環は以下に示す炭素数 1-5 の脂肪族グループ**以外**の置換基を持つか。
すなわち炭化水素あるいは alcohol, ketone, aldehyde, carboxyl, 単純 ester※（加水分解を受けて炭素数 5 以下の環置換体となる）を含む 脂肪族置換基。
→ 31.　→ Q18

※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族以外は Q19

31. Q30 の、acyclic acetal, -ketal or -ester の何れかか → Q18

32. Q30 の官能基のみ、又は Q31 の誘導体と以下の何れか又は全てを持つか
a. 融合した非芳香族 carboxylic ring
b. 炭素数 5 を超える置換鎖
c. 芳香族環または脂肪族側鎖に polyoxyethylene 鎖
→ II　→ Q22

※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18

＜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 Naturwestenschappelijk 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, Cerificate 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