A. 亜鉛

目次（亜鉛）

要約 11

Ⅰ．評価対象物質の概要 12
１．起源・用途 12
２．化学名、元素記号、原子量 13
３．物理化学的性状 13
４．生産量及び輸出量 14
５．分析方法 17
６．検出状況 18
（１）日本 18
（２）海外 22
７．暴露状況 27
８．現行規制等 30
（１）法令の規制値等 30
（２）諸外国等の水質基準値又はガイドライン値 30
（３）耐容上限摂取量（UL）等 30
９．受容性（Acceptability）について 33
（１）味 33
（２）臭気 33
（３）色度 34
（４）濁度 34
（５）外観 34
（６）温度 34
１０．パック飲料水について 34

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 36
１．毒性に関する科学的知見 36
（１）体内動態 36
（２）疫学調査（ヒトへの影響） 48
（３）実験動物等に対する影響 58
２．国際機関等の評価 86
（１）FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA） 86
（２）WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書（WHO） 86

（３）欧州食品安全機関（EFSA） 87
（４）米国環境保護庁（EPA） 88
（５）厚生労働省.....89

略号 91

＜参照＞ 93

要約

亜鉛はヒト及び動物にとって必須栄養素であり、ヒトでは体内の全ての組織に検出され、多くの酵素の補酵素として種々の生理機能に重要な役割を果たしている。亜鉛はほとんどの食品中や飲料水に含まれ、食事により摂取した亜鉛は主として十二指腸、空腸、回腸から吸収される。腸管からの吸収率は摂取亜鉛量、食品の種類や食事摂取量によりかなり異なる。吸収された亜鉛の大部分が血液中で血清蛋白やアミノ酸と結合する。ヒト組織内では、亜鉛の大部分は骨格筋及び骨に、その他は皮膚や臓器に分布しているが、これらの組織内亜鉛の代謝回転は活発ではなく、肝臓等の器官に含まれる 10%以下の亜鉛が血清中の亜鉛と交換することがある。ヒトでは亜鉛摂取量の 70～80%を糞中に、約 10%が尿中に、その他汗、唾液、毛髪への取り込みにより排泄される。

ヒトにおける急性毒性として、過剰摂取で胃上部不快感、貧血、消化管出血が、誤飲事例では吐き気、嘔吐、腹痛、無気力、血清アミラーゼやリパーゼの増加が報告されている。ヒト及び動物での亜急性あるいは慢性毒性では､亜鉛誘発性の銅欠乏による ESOD の減少、セルロプラスミンの減少、HDL コレステロールの減少あるいは膵臓障害がみられている。動物による生殖試験では精子形成不全、着床数の減少や吸収胚の増加が報告されている。亜鉛の遺伝毒性に関して相矛盾した結果が得られているが、遺伝毒性物質である又はないという明白な証拠はない。発がん性に関する情報は少なく、発がん性を持つという明確な証拠はない。

JECFA は 1982 年に亜鉛の栄養要求量と毒性レベルとの間には大きなマージンがあり､硫酸亜鉛を 600 mg/日（200 mgZn/日、分割投与）の用量で数か月間投与した臨床試験で有害影響が認められなかったことを根拠に、暫定最大耐容一日摂取量（PMTDI）として 0.3-1 mgZn/kg 体重を提案したが、現時点の WHO の飲料水水質ガイドラインでは、亜鉛は飲料水中にみられる濃度において健康への懸念はないとして、ガイドライン値を設定していない。ただし、受容性の問題から、3 mgZn/L を超える飲料水は消費者に受け入れられないであろうとしている。なお、EFSA では、Davis ら（2000）、Milne ら（2001）、Bonham ら（2003a、b）らの臨床試験の NOAEL 50 mgZn/日に不確実係数 2 を適用して成人の耐容上限摂取量（UL）を 25 mgZn/日に設定した。EPA では Yadric ら（1989）、Fischer ら（1984）、Davis ら（2000）、Milne ら（2001）の臨床試験から､健常な成人男女の被験者における､赤血球中 Cu､Zn-ESOD の減少に関する LOAEL の平均値 0.91 mgZn/kg 体重/日を求め、不確実係数 3 を適用して、経口慢性参照用量（RfD）を 0.3 mgZn/kg 体重/日に設定した。厚生労働省では 0.66 mgZn/kg 体重/日に性別及び年齢階級ごとの参照体重を乗じて UL を設定した。

Ⅰ．評価対象物質の概要

１．起源・用途

自然作用及びヒトの活動の結果として亜鉛が空気、水、土壌中に入る。亜鉛、鉛、カドミウム鉱石の採掘や精製、鋼生産、石炭燃焼、廃棄物燃焼の結果として大部分の亜鉛が自然界に入る。これらの活動は大気中の亜鉛濃度を増加させる。亜鉛及び他の金属製造からの廃棄蒸気、亜鉛化学工業、家庭排水、亜鉛を含む土壌からの流出により水圏に入る。土壌中の亜鉛レベルは主に金族製造工業及び発電による石炭の灰等により増加している。汚泥や肥料も土壌中の亜鉛レベルを上昇させている。空気中で亜鉛は微細な粒子の状態で浮遊している。この粒子は最終的には土壌や水圏に入る。雨や雪は空気中から亜鉛を除去する助けとなる。土壌中の亜鉛の大部分は土壌中の粘土腐植複合体（土壌コロイド）と結合しており、水に溶解しない。動物が亜鉛を含む土壌や水を食べ又は飲むことにより亜鉛は取り込まれる。

金属亜鉛は工業的に多くの用途がある。一般的な用途は鋼や鉄の錆や腐食を防ぐための被服（亜鉛メッキ）である。真鍮や青銅といった合金や、乾電池の製造にも使用されている。また、亜鉛は他の元素、塩素、酸素、硫黄などと結合して亜鉛化合物を形成する。危険物廃棄場所でみられる亜鉛化合物には塩化亜鉛、酸化亜鉛、硫酸亜鉛、硫化亜鉛がある。自然界でみられる大部分の亜鉛鉱石は硫化亜鉛である。亜鉛化合物は工業で広く使用されている。硫化亜鉛と酸化亜鉛は、白色ペイント、セラミック、その他の製品に使用されている。酸化亜鉛はゴム製造に使用されている。酢酸亜鉛、塩化亜鉛、硫酸亜鉛は木材保護、繊維製造染色に使用されている。また、塩化亜鉛は発煙弾の煙の主成分である。亜鉛化合物はビタミンサプリメント、日焼け止め、おむつかぶれ軟膏、体臭防止剤、運動選手の足保護剤、ふけ防止用シャンプーといった製品中の成分として使用されている。

（ATSDR 2005）

厚生労働省の日本人の食事摂取基準（2010）によると、亜鉛は亜鉛含有酵素（DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、アルコール脱水素酵素等）等の構造成分として、種々の生理機能に重要な役割を果たしている。欠乏症としては、皮膚炎や味覚障害等が知られている。

（食事の摂取基準 2010）

日本人の食事摂取基準（2014）には以下のように記載されている。亜鉛の生理機能は、タンパク質との結合によって発揮され、触媒作用、構造の維持作用、調節作用に大別される。亜鉛の恒常性は、亜鉛トランスポーターによる亜鉛の細胞内外への輸送とメタロチオネインによる貯蔵によって維持される。亜鉛トランスポーターは、細胞内シグナル伝達と代謝調節を介して、亜鉛の多くの生理機能の発現に関わる。

（厚生労働省 2014）

２．化学名、元素記号、原子量

IUPAC

和名：亜鉛

英名：Zinc

CAS No.：7440-66-6

原子量：65.38

３．物理化学的性状

亜鉛には様々な化学形態があるが、主な亜鉛化合物の物理化学的性状を表 A-1 に示す。

表 A-1　亜鉛化合物の物理化学的性状

名称	亜鉛	酸化亜鉛	塩化亜鉛	硫酸亜鉛	硝酸亜鉛	グルコン酸亜鉛
CAS No.	7440-66-6	1314-131-2	7646-85-7	7733-02-0（無水物） 7446-20-0（7 水和物）	7779-88-6（無水物） 10196-18-6（6 水和物）	4468-02-4（無水物） 12389-19-4（3 水和物）
化学式	Zn	ZnO	$ZnCl_2$	$ZnSO_4$、 $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	$Zn(NO_3)_2$、 $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	$Zn(C_6H_{11}O_7)_2$、 $Zn(C_6H_{11}O_7)_2 \cdot 3H_2O$
分子量	65.39	81.39	136.26	161.45、 287.55	189.40、 297.49	455.73、 509.79
外観	金属固体	白色固体	白色固体	無色固体 無色固体	白色固体 無色固体	白色固体
沸点(℃)	907 ℃	データなし	732 ℃	680 ℃（分解）、 280 ℃で無水物	データなし	データなし
融点(℃)	419.4 ℃	1974 ℃	290 ℃	680 ℃（分解）、 100 ℃	データなし、 36.4℃（131 ℃で無水物）	185 ℃（分解）
密度（g/cm^3）	7.14（25 ℃）	5.6（25 ℃）	2.907（25 ℃）	3.8（25 ℃）、 1.97（25 ℃）	データなし 2.065（14 ℃）	0.9（室温）
水溶解度（g/L）	不溶、粉末は反応して水素を発生	不溶、 1.6 mg/L（29 ℃）	4320 g（25 ℃）	577（25 ℃） 540（25 ℃）	データなし 1200（25 ℃）	93（20 ℃）（無水物と 3 水和物の混合物）

（NEDO 2008）

４．生産量及び輸出量

ミネラルウォーター類の国内生産及び輸入の推移（日本ミネラルウォーター協会 2014a）を表 A-2 に示し、年次推移を図 A-1 に示した。ミネラルウォーターの国内生産は 1990 年から増加し、特に 2010 年から大きく伸びている。また、輸入は 1991 年から 2006 年まで徐々に増加したが、その後は増減を繰り返し全体として横ばいである（表 A-2、図 A-1）。

表 A-2　ミネラルウォーター類の国内生産と輸入の推移

	国内生産		輸入			合計	
年	数量（KL）	前年比（%）	数量（KL）	前年比（%）	シェア（%）	数量（KL）	前年比（%）
1982	87,000	-	163	-	0.2	87,163	-
1983	89,000	102.3	1,036	635.6	1.2	90,036	103.3
1984	91,000	102.2	1,396	134.7	1.5	92,396	102.6
1985	83,000	91.2	1,072	76.8	1.3	84,072	91
1986	81,000	97.6	1,179	110	1.4	82,179	97.7
1987	86,000	106.2	3,547	300.8	4	89,547	109
1988	95,000	110.5	9,091	256.3	8.7	104,091	116.2
1989	101,000	106.3	16,279	179.1	13.9	117,279	112.7
1990	150,000	148.5	25,348	155.7	14.5	175,348	149.5
1991	244,000	162.7	34,686	136.8	12.4	278,686	158.9
1992	300,000	123	45,594	131.4	13.2	345,594	124
1993	346,400	115.5	68,430	150.1	16.5	414,830	120
1994	412,300	119	146,821	214.6	26.3	559,121	134.8
1995	452,200	109.7	198,713	135.3	30.5	650,913	116.4
1996	485,900	107.5	144,721	72.8	22.9	630,621	96.9
1997	645,900	132.9	148,605	102.7	18.7	794,505	126
1998	714,600	110.6	159,127	107.1	18.2	873,727	110
1999	956,400	133.8	175,582	110.3	15.5	1,131,982	129.6
2000	894,300	93.5	195,334	111.2	17.9	1,089,634	96.3
2001	1,021,200	114.2	226,061	115.7	18.1	1,247,261	114.5
2002	1,075,500	105.3	264,078	116.8	19.7	1,339,578	107.4
2003	1,132,500	105.3	331,575	125.6	22.6	1,464,075	109.3
2004	1,295,855	114.4	330,671	99.7	20.3	1,626,526	111.1
2005	1,427,099	110.1	406,925	123.1	22.2	1,834,024	112.8
2006	1,800,850	126.2	552,591	135.8	23.5	2,353,441	128.3
2007	1,924,258	106.9	580,809	105.1	23.2	2,505,067	106.4
2008	2,015,614	104.7	499,676	86	19.9	2,515,290	100.4
2009	2,089,231	103.7	418,971	83.8	16.7	2,508,202	99.7
2010	2,098,950	100.5	418,975	100	16.6	2,517,925	100.4
2011	2,582,632	123	589,575	140.7	18.6	3,172,207	126
2012	2,788,030	108	353,084	59.9	11.2	3,141,114	99
2013	2,865,305	102.8	389,950	110.4	12	3,255,255	103.6

輸入資料‥‥財務省関税局 日本貿易統計

2002 年国産生産量データ修正：▲35,000KL（重複計上のため）

（日本ミネラルウォーター協会 2014a）

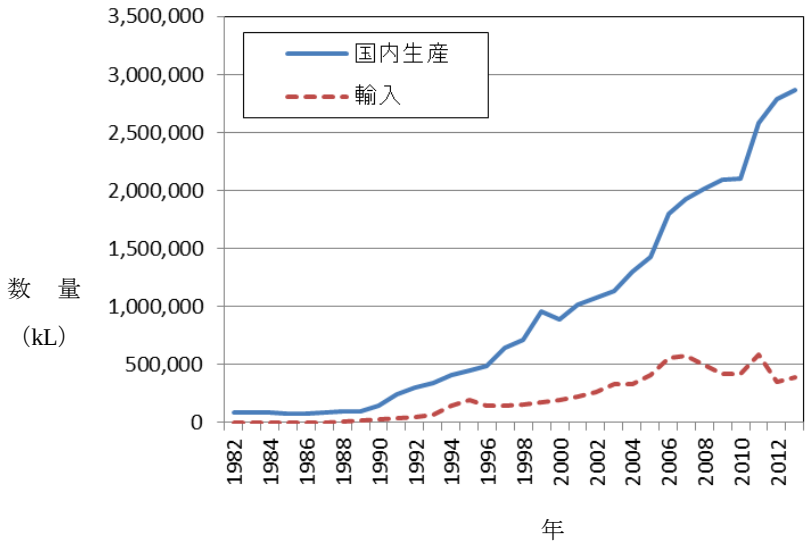

図 A-1　ミネラルウォーターの国内生産及び輸出の推移

（ミネラルウォーター協会 2014a を基に作成）

ミネラルウォーターの国内生産及び輸入の増加にともない、一人当たりの消費量（日本ミネラルウォーター協会 2014b）は、1997 年から 2013 年まで継続して増加している（表 A-3、図 A-2）。

表 A-3　ミネラルウォーターの一人当たり消費量の推移　　（単位： L/年・人）

年	日本	米国	ｶﾅﾀﾞ	ｲｷﾞﾘｽ	ﾄﾞｲﾂ	ﾌﾗﾝｽ	ｲﾀﾘｱ	ﾍﾞﾙｷﾞｰ	ｽｲｽ	ｽﾍﾟｲﾝ
1997	6.3	41.7	14.9	ー	89.2	115.3	154.5	112.5	87.7	90.1
1998	6.9	45.5	15.8	12.8	82.6	120.1	158.1	113.7	93.2	98.7
1999	8.9	49.9	17.4	15.4	89	129.5	159	120.7	93.2	110
2000	8.6	53.1	20.2	17.1	87.6	134.8	168	118.7	96	119.8
2001	9.8	57.3	23.5	19.2	92.9	140.9	173	124.3	99.6	129.8
2002	10.5	62.2	30.3	21.3	96.4	144.7	177.9	128	104.6	138.9
2003	11.5	67.8	37.5	25.3	107.9	152.9	188.6	139.2	120.9	152.3
2004	12.7	75.2	42.3	27	108.9	144.6	179.6	135.6	113.5	151.9
2005	14.4	84.4	48.7	27.5	113.1	140.3	180.6	137.1	117.5	156.9
2006	18.4	92.6	54.8	29.6	119	137.6	182.8	142.1	112.8	162.2
2007	19.6	98.8	59.1	30.6	118	133	175.9	139	112.1	163.3
2008	19.7	102.2	62.2	29.9	117	128.2	175.3	137.6	108.7	158.4
2009	19.7	100.6	61.8	29.4	116.4	126.7	175.5	133.7	105.9	150.6
2010	19.8	100	62.1	29.1	116	129.8	174.5	132.1	103.4	147.5
2011	24.8	98.9	62.2	29.5	119.4	129.3	173	132.4	103.4	146.8
2012	24.6	102.4	62.7	30	119.8	132.4	174	131.7	102.7	144.4
2013	25.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-

【注】・参考資料　ユーロモニター・インターナショナル

・表中の“ー”はデータなし

・日本の人口は 1993 年より総務省統計局の推計を使用（2013. 9. 1 現在 1 億 2,726.3 万人）

・2002 年日本データ修正：▲0.3L（国内生産数量一部重複計上のため）

・2013 年 8 月にデータを見直し 1997 年より掲載することに変更

（日本ミネラルウォーター協会 2014b）

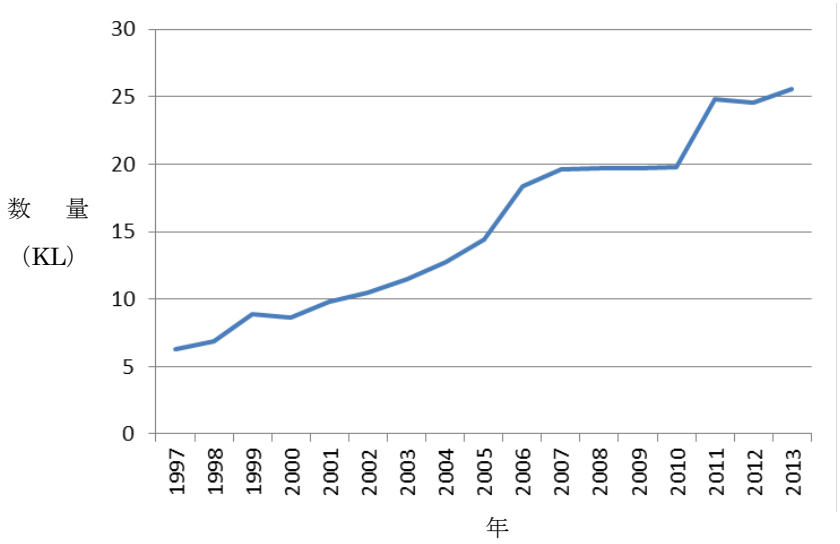

図 A-2　ミネラルウォーターの 1 人当り消費量の推移

（日本ミネラルウォーター協会 2014 を基に作成）

ミネラルウォーターの国内消費量出荷量（2013 年）の上位 9 銘柄を表 A-4 に示した。これらの銘柄のミネラルウォーター中の亜鉛含有量データは得られなかった（表 A-5）。

表 A-4　ミネラルウォーターの出荷量及びシェア（2013 年）

順位	銘柄	社名	出荷量（万ケース）	シェア（%）
1	天然水シリーズ	サントリー	7477	27.6
2	いろはす	日本コカコーラ	3220	11.9
3	アルカリイオンの水	キリンビバレッジ	2267	8.4
4	おいしい水シリーズ	アサヒ飲料	2172	8
5	森の水だより、	日本コカコーラ	1930	7.1
6	ボルヴィック	キリンビバレッジ	775	2.9
7	クリスタルガイザー	大塚食品	582	2.1
8	エビアン	伊藤園、伊藤忠	448	1.7
9	富士山のバナジウム天然水	アサヒ飲料	129	0.48

（飲料総研 2014 のデータを基に作表）

表 A-5　ミネラルウォーター中の成分の含有量と一人当たり摂取量

		含有量[b]（mg/100 mL）				年間総消費量[c]（トン）		一人当たり[d]消費量（mg/年）	
順位	銘柄	亜鉛	鉄	カルシウム	マグネシウム	カルシウム	マグネシウム	カルシウム	マグネシウム
1	天然水シリーズ[a]	ND	ND	1.1	0.42	9.87	3.77	77.8	29.7
2	いろはす[a]	ND	ND	0.9	0.32	3.48	1.24	27.4	9.7
3	アルカリイオンの水	ND	ND	1.3	0.64	3.53	1.74	28.0	13.8
4	おいしい水シリーズ[a]	ND	ND	0.75	0.46	1.96	1.2	15.4	9.4
5	森の水だより[a]	ND	ND	0.84	0.34	1.95	0.79	15.3	5.2
6	ボルヴィック	ND	ND	0.9	0.32	0.84	0.3	6.7	2.4
7	クリスタルガイザー	ND	ND	0.64	0.54	0.45	0.38	3.4	2.9
8	エビアン	ND	ND	8.0	2.60	0.43	1.4	34.8	11.3
9	富士山のバナジウム天然水	ND	ND	0.75	0.26	0.098	0.04	0.92	0.32

[a]：採取地が複数ある銘柄の含有量は平均値とした、ND：検出限界以下

[b]：亜鉛の含有量はウェブ情報又は商品の成分表示から得た。

[c]：年間総消費量は、含有量及び各銘柄の出荷量（表 A-4）を基に算出した。

[d]：一人当たり消費量は、ミネラルウォーターの一人当たり消費量（表 A-3）及び各銘柄のシェア（%）を基に算出した。

５．分析方法

亜鉛の分析方法は、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法（平成 15 年厚生労働省告示第 261 号)」により定められている。本告示によると、試料に硝酸を加えて加熱処理し、測定濃度になるように濃度を調整して、フレームレス原子吸光光度計、フレーム原子吸光光度計、誘導結合プラズマ発光分光装置、又は誘導結合プラズマ質量分析装置のいずれかの機器で測定する。なお、いずれの測定方法も、他の金属との一斉分析である。

フレームレス原子吸光光度計では、波長 213.8 nm（濃度範囲 0.001-0.1 mg/L)、フレーム原子吸光光度計では、波長 213.8 nm（濃度範囲 : 0.02-0.2 mg/L）の吸光度を測定する。また、誘導結合プラズマ発光分光装置では、測定波長 213.8 nm（検出下限 : μg/L）で発光強度を測定する。誘導結合プラズマ質量分析装置では質量数 64 及び 66（濃度範囲 : 0.0002 ～ 0.02 mg/L）のイオン強度（測定下限 : ng/L）を測定する。

（厚生労働省 2003）

６．検出状況

（1）日本

日本における飲料水中濃度について、2005 年に（公社）日本水道協会は 2000 年度から 2003 年度の各浄水場における浄水中亜鉛濃度について測定結果の最大値を基に表 A-6 のようにまとめた。各年度とも全調査地点の約 2 割で亜鉛及びその化合物が検出されており、各地点の最大値の 95 パーセンタイルは 50 μgZn/L であった。

（日本水道協会 2005）

また、2010 年から 2012 年の各浄水場における浄水中亜鉛濃度（（日本水道協会 2010、2011、2012）を表 A-7 にまとめた。

表 A-6 浄水中亜鉛濃度

調査年度	検出地点数/調査地点数	検体数	検出範囲（μgZn/L）	検出限界
2000	1,183/5,201	13,341	nd-1,010	10-1,000
2001	1,189/5,334	13,484	nd-1,400	10-1,000
2002	1,166/5,296	13,389	nd-6,800	10-1,000
2003	1,185/5,435	13,825	nd-420	10-400

nd: 検出限界以下　　（日本水道協会 2005）

表 A-7 浄水中亜鉛濃度

調査年度	0.002（μgZn/L）以下検出地点数/調査地点数	検出された範囲（μgZn/L）
2010	1,133/5,673	nd～0.40
2011	206/5,587	nd～0.40
2012	227/5,631	nd～0.40

nd: 検出限界以下　　（日本水道協会 2010、2011、2012 を基に作表）

平成 24 年度水道水質データベース（（公社）日本水道協会）において公表されている、水道水の原水及び浄水の「亜鉛及びその化合物」の水道統計 水質分布表（最高値）（日本水道協会 2012a、b）を、それぞれ表 A-8 及び表 A-9 に示した。

（日本水道協会 2012a、b）

各観測地点における最高値別にみると、原水及び浄水のいずれにおいても水道水の水質基準値（1 mg/L 以下）を超過した地点はみられなかった。

表 A-8 水道水（原水）における亜鉛及びその化合物の水道統計 水質分布表（最高値）

水源種別	測定	度数分布表（mg/L）										
	地点数	~0.02	~0.04	~0.06	~0.08	~0.10	~0.20	~0.40	~0.60	~0.80	~1.00	1.01~
全体	5,368	5,183	90	38	14	27	10	5	1	0	0	0
表流水	1,094	1,056	17	16	3	1	1	0	0	0	0	0
ダム湖沼	277	269	5	0	0	3	0	0	0	0	0	0
地下水	3,097	2,978	54	20	10	22	7	5	1	0	0	0
その他	862	846	11	2	1	1	1	0	0	0	0	0

（日本水道協会 2012a）

表 A-9 水道水（浄水）における亜鉛及びその化合物の水道統計 水質分布表（最高値）

水源種別	測定	度数分布表（mg/L）										
	地点数	~0.02	~0.04	~0.06	~0.08	~0.10	~0.20	~0.40	~0.60	~0.80	~1.00	1.01~
全体	5,631	5,404	103	60	17	34	9	4	0	0	0	0
表流水	1,059	1,019	22	14	3	1	0	0	0	0	0	0
ダム湖沼	266	264	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	2,916	2,783	53	33	7	30	7	3	0	0	0	0
その他	1,367	1,315	26	13	7	3	2	1	0	0	0	0

（日本水道協会 2012b）

日本のモニタリングデータを用いた報告では、日本の 3000 か所以上の淡水及び海水モニタリング地点における亜鉛の 1991 年～2002 年の 12 年間モニタリングデータを分析すると、淡水採取地点の亜鉛の幾何平均濃度は約 10.8 µg/L であり、年間の平均濃度は徐々に減少していた。亜鉛濃度の高い地点を特定して、高亜鉛濃度の原因となる可能性の最も高い供給源を特定し、亜鉛の生態学的リスクを標準的な個体レベル及び集団レベルについて推計したところ、淡水採取地点のうち個体レベルのリスクは約 20%で、集団レベルのリスクは約 2%であった。著者らは近年このリスクは低くなっているが、まだ許容できないレベルに留まっているとしている。

（Tsushima et al. 2010）

WHO 飲料水水質ガイドライン第 4 版では、飲料水中の亜鉛濃度が 0.1 mg/L を上回ることはめったにないが、給水栓水の亜鉛濃度は旧式のめっき給水用具に使われている亜鉛の溶出によりこの濃度よりかなり高い場合があるとしている。また、表層水及び地下水の亜鉛については、通常 0.01 及び 0.05 mg/L を超えることはないが、水道水中の亜鉛濃度は配管からの亜鉛の溶出のためにより高くなることがあると記載している。

（WHO 2011）

日本における食品中亜鉛濃度について、五訂日本食品標準成分表から主な食品中の亜鉛濃度を抜粋したものを表 A-10 に示す。通常、生で食べる食品以外については調理後（炊き、ゆで、焼き等）の可食部 100 g 当たりの亜鉛濃度である。亜鉛はほとんどの食品中に含まれる。また、食品のうち、し好飲料類中の亜鉛濃度を表 A-11 に示した。

（文部科学省 2010）

表 A-10　食品中の亜鉛濃度

食品群	食品名	亜鉛濃度 （mgZn/可食部 100g）	備考 （調理方法等）
穀類	精白米	0.6	水稲めし
	食パン	0.8	
	そば	0.4	ゆで
いも及び澱粉類	さつまいも（塊根）	0.2	焼き
	じゃがいも（塊茎）	0.2	水煮
豆類	全粒大豆	2.0	ゆで
種実類	アーモンド	4.0	乾燥
野菜類	レタス	0.2	生
	大豆もやし	0.3	ゆで
	ほうれんそう（葉）	0.7	ゆで
	なす（果実）	0.2	ゆで
	ごぼう（根）	0.7	ゆで
	キャベツ（結球葉）	0.2	生
	日本かぼちゃ（果実）	0.2	ゆで
果実類	バナナ	0.2	生
	ぶどう	0.1	生
きのこ類	生しいたけ	0.5	ゆで
魚介類	まあじ（開き干し）	0.9	焼き
	まいわし	1.6	焼き
	うなぎ	2.7	蒲焼き
	まぐろ缶詰	0.3	油漬け、フレーク、ライト
	かき	13.2	生
	ほたてがい	2.7	生
肉類	うし（もも、赤肉）	4.4	生
	ぶた（ロース、脂身付き）	2.2	焼き
	ハム（ボンレス）	1.6	
	若鶏肉（もも、皮付き）	2.3	焼き
卵類	鶏卵（全卵）	1.8	生
乳類	牛乳	0.4	普通牛乳
	プロセスチーズ	3.2	
菓子類	蒸しまんじゅう	0.4	
	ﾐﾙｸﾁｮｺﾚｰﾄ	1.6	
	ポテトチップス	0.5	
	塩せんべい（米菓）	1.4	
調味料及び香辛料	こいくち醤油	0.9	
	ケチャップ	0.2	

（文部科学省 2010）

表 A-11　食品のうち、し好飲料類中の亜鉛濃度

	亜鉛（mg /可食部 100g）	備考
＜茶 類＞ （緑 茶 類） 玉露		
－茶	4.3	
－浸 出 液	0.3	茶 10 g 中
－抹 茶	6.3	
せん茶		
－茶	3.2	
－浸 出 液	Tr	茶 10 g 中
かまいり茶		
－浸 出 液	Tr	茶 10 g 中
番茶		
－浸 出 液	Tr	茶 15 g 中
ほうじ茶		
－浸 出 液	Tr	茶 15 g 中
玄米茶		
－浸 出 液	Tr	茶 15 g 中
（発 酵 茶 類） ウーロン茶		
－浸 出 液	Tr	茶 15 g 中
紅茶		
－茶	4.0	
－浸 出 液	Tr	茶 5 g 中
＜コーヒー・ココア類＞ コーヒー		
－浸 出 液	Tr	コーヒー粉末 10 g 中
－インスタントコーヒー	0.4	
－コーヒー飲料	0.1	
コ コ ア		
－ピュアココア	7.0	
－ミルクココア		
＜そ の 他＞		
－甘 酒	0.3	
－昆 布 茶	0.2	
（炭酸飲料類）		
－果実色飲料	0	
－コーラ	Tr	
－サイダー	0.1	
麦 茶		
－浸 出 液	0.1	麦茶 50 g 中

Tr（トレース）：含まれているが最小記載量に達していないことを示す。

（文部科学省 2010）

市販されているミネラルウォーター中に含まれる亜鉛の量の例として、インターネットに公開されている販売会社のホームページから入手したデータは、16～180 μg/L であった（表 A-12）。

なお、国内の出荷量が上位を占める 9 品目（表 A-4）のミネラルウォーター中に含まれる亜鉛の量に関するデータは得られなかった。

表 A-12　市販のミネラルウォーター中の亜鉛の含有量

銘柄	亜鉛含有量
りゅうせき水（株式会社竜石）	180 μg /L
ウォーターワン（株式会社日弘ヒーティング）	180 μg /L
大分　天領の銘水（株式会社レジェンド）	160 μg/L
ミューバナディス（株式会社グローリー・インターナショナル）	47 μg/L
九州日田「天寿の水」（ワンウェイウォーター株式会社）	16 μg/L

（2）海外

文献検索により得られた、2005 年から 2013 年に学術雑誌に公表された河川、湖沼、地下水又は水道水中の亜鉛濃度に関する論文から、水中の亜鉛レベルについて記載されているものを抽出した。以下に概要を記す。なお、河川及び湖沼については、底質や環境生物への蓄積量を調べたものが多かったが、これらは調査の対象外とした。

インドのタミル・ナードゥ州の Virudhunagar 市の居住地域の地下水（掘り抜き井戸）中の微量元素（カドミウム、クロム、鉛、マンガン、銅、亜鉛、水銀）を原子吸光光度計で測定した（2009-2010 年の夏、冬、雨季）。亜鉛濃度は 0.215～1.812 mg/L であり、WHO 及びインドの品質規格（BIS、Bureau of Indian Standards）の飲料水中の亜鉛の許容限度（いずれも 5 mg/L）を超えることはなかった。これらの微量元素濃度は冬季より夏季の方がわずかに高かった。

（Muthulakshmi et al. 2013）

中国の黄河支流の渭水（Wei river）の河川水 34 サンプル中の亜鉛、セレン、ホウ素、バリウム、鉄、マンガン、モリブデン、ニッケル、バナジウム濃度を測定した。ホウ素、ニッケル、亜鉛及びマンガンはそれぞれ、47.1、50.0、44.1 及び 26.5%のサンプルが飲料水ガイドライン（中国の水道水中の最高値の基準）値（1.0 mg/L）を超えており、最高値 2.815、最低値 0.018、平均値 0.639 mg/L であった。

（Li et al. 2013）

ナイジェリアデルタの Ughoton 水路の水の汚染程度及び物理化学的性状を調査し、この

水路のエコシステム及び水質に与える影響を調べた。油井から 50、100、250、500 m 下流の表層水中鉄、マンガン、亜鉛、カルシウム、クロム、カドミウム、ニッケル及び鉛濃度を測定した。これらの濃度はナイジェリア環境規制当局（NESREA、The National Environmental Standards and Regulations Enforcement Agency）の 2007 年許容限界の推奨基準（Recommended standard permissible limit）より低かった。亜鉛濃度は油井から 50、100、250 及び 500 m 地点でそれぞれ、0.03、0.04、0.02、0.02 μg/g であった。なお、炭水化物分解菌及び従属栄養細菌は高い汚染状態を示した。

（Uzoekwe and Achudume 2011）

インドのマハナディ川河口の表層水を夏、モンスーン及び冬の異なる 3 季節に 31 か所から採取して、鉄、マンガン、亜鉛、クロム、銅、コバルト、ニッケル、鉛及びカドミウムの動態について検討した。鉄濃度がもっとも高く、カドミウム濃度が一番低かった。重金属の分布様式は２つの大きな肥料プラント、農業排水、３つの大きな町からの都市下水といった人為的発生源によることを示唆していた。鉄、銅及び鉛の継時的変化は農業排水と関連してモンスーンの季節に高値を示した。ニッケル、鉛及びカドミウム濃度はいくつかの汚染地域で表層水質の最大許容限度を超えており、健康リスクをもたらしている。溶存重金属である鉄、マンガン、クロム、ニッケル及び鉛は河口での混合により非保存的な動態（non-conservative behavior）を示すが、亜鉛、銅及びコバルトの分布は保存的（conservative）であった。マハナディ川はベンガル湾に総重金属として 18.216×10^3 t を運び、流域の浸食速度を計算すると、128.645 kg/km^2/年である。

（Sundaray et al. 2012）

パキスタンの淡水湖であるハーンプル（Khanpur）湖の水中カルシウム、カドミウム、コバルト、クロム、銅、鉄、カリウム、リチウム、マグネシウム、マンガン、ナトリウム、鉛、ストロンチウム及び亜鉛濃度を測定した。カドミウム、コバルト、クロム及び鉛の平均濃度はガイドライン値を有意に超えた。亜鉛濃度（0.063±0.003 mg/L）は、WHO ガイドライン値（3.0 mg/L）より低かった。経口及び経皮での健康リスク評価を行った。カドミウム、コバルト、クロム及び鉛のハザード比（Hazard quotient）は 1 より高く、地域住民に対して悪影響を及ぼす可能性がある。主要な成分分析結果は貯水池の金属類の濃度にはかなりの人為的関与があることを示している。

（Iqbal et al. 2012）

中国江蘇省の北に位置する 15 の上水処理施設の 2007 年から 2009 年の地下水中の 8 種類の金属元素について検討し、金属により引き起こされる非腫瘍性リスクを評価した。亜鉛は最も濃度が高く、105.3 μg/L を示した。一方、鉛は 15 の上水処理施設の平均ハザード指数に最も寄与しており（40.3%）、以下カドミウム（33.8%）、マンガン（12.2%）の順であった。鉛を除き、他の金属の平均濃度は中国、WHO、EU、USA の許容値を下回った。各上水

処理施設の各金属のハザード比及び総非腫瘍性リスクのハザード指数（Hazard Index）はいずれも 1 より低かった。著者らは、このことからこれらの金属が地域住民の公衆衛生リスクにほとんど影響しないことが示唆されたとしている。金属により引き起こされる総非腫瘍性リスク（total non-carcinogenic risk）は一時的（temporal）かつ三次元変動（spatial variation）であることが示され、豊水期には低ハザード指数（low HIs (Hazard Indexes)）となる頻度がより高くなり、また、3 か所の上水処理施設では比較的高いハザード指数を示すことが判った。

（Zhu et al. 2012）

ナイジェリアの Benin 市の 30 カ所の都市活動用地下水中のカルシウム、マグネシウム、マンガン、カドミウム、クロム、鉛、ヒ素、鉄、亜鉛、ニッケル及び銅の濃度を測定した。その濃度範囲はカルシウム 3.00±0.00～9.00±0.50 mg/L、マグネシウム 9.60±0.60～34.80±0.80 mg/L、マンガン<0.03-0.05±0.00 mg/L、カドミウム<0.01mg/L、クロム<0.04 mg/L、鉛<0.08 mg/L、ヒ素<0.25 mg/L、鉄 0.10±0.02～0.03±0.0 mg/L、亜鉛 0.01±0.00～0.05±0.00 mg/L、ニッケル<0.05 mg/L、銅 0.08±0.00～0.30±0.02 mg/L であった。検出された元素は全て WHO の飲料水ガイドラインで勧告している毒性が懸念される値を下回った。

（Ilori and Obahiagbon 2011）

中国北京の飲料水中銅、亜鉛及びヒ素濃度を分析した。停滞水の平均値はそれぞれ、6.1、400、及び 0.6 µg/L であり、実際に摂取する煮沸水道水では 5.1、130、2.4 µg/L であった。銅、亜鉛及びヒ素の飲料水からの一日摂取量はそれぞれ WHO が勧告している成人の最小値の 0.8%、7.7%及び 28.5%であった。

（Huang et al. 2011）

ブラジルのマナウス市を流れるアマゾン川支流のネグロ川の水中カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、カドミウム、銅、クロム、鉄、マンガン、鉛及び亜鉛濃度を原子吸光光度計を用いて分析した。銅及び亜鉛を除く大部分の溶存金属は健康省で許可されているヒトの摂取量の最大許容限界を上回った。

（Pinto et al. 2009）

パキスタンのシンデ州ナワーブシャーの Taluka Daur の地下水中（38 サンプル）のカドミウム、鉛、亜鉛、銅、ニッケル、鉄、コバルト及びマンガン濃度を分析した。それぞれの濃度はカドミウム 2～17 µg/L、鉛 6～53 µg/L、亜鉛 0～228 µg/L、銅 0～99 µg/L、ニッケル 13～90 µg/L、鉄 75～1,355 µg/L、コバルト 5～48 µg/L、マンガン 1～517 µg/L であった。38 サンプル中 11 サンプルは総溶存塩量（total dissolved salts）（500 mg/L）に基づくと飲料水として安全であったが、金属濃度の観点からヒトの飲料水として適していたのは 2 サンプルのみであった。

（Majidano and Khuhawar 2009）

インドのゴア州の Mandvi 河口の表層水及び低層水中の亜鉛、鉄、カドミウム、コバルト及び銅濃度を、モンスーン前、モンスーン季、モンスーン後に測定した。亜鉛については、モンスーン前 19.05～187.25 g/L、モンスーン季 14.7～30.75 g/L、モンスーン後 3.25～23.65 g/L であった（訳注：μg/L の間違いと考えられる）。

（Singh et al. 2008）

インドのジャンムー・カシミール州の Jajjar nalla の 15 か所の水サンプルについて鉄、マンガン、銅、ニッケル、鉛及び亜鉛濃度を原子吸光光度計で測定した。鉄及びマンガンは許容限界を越えており、ヒトの飲料水としては有害であった。筆者らは Jajjar nalla の水を農業用水として用いる限りにおいては、許容限界を超えるものはなく、農作物には危険性はないとしている。また、検出された亜鉛濃度は 0.004～0.12 ppm の範囲で平均 0.01 ppm であり、WHO の飲料水の推奨濃度（5.0 ppm）を下回っていたことから、筆者らは毒性はない（non-Toxic）としている。

（Fotedar et al. 2009）

メキシコのチワワ州のサン・ペドロ川の水を 2005 年 10 月から 2006 年 8 月まで毎月採取して、ヒ素、ベリリウム、カルシウム、カドミウム、コバルト、銅、クロム、鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニッケル、鉛、セレン、ストロンチウム、セレン、チタン、タリウム、バナジウム及び亜鉛濃度を ICP-発光分光（Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry）により測定した。ヒ素、ベリリウム、カルシウム、カドミウム、コバルト、クロム、鉄、マンガン、ニッケル、鉛、セレン、ストロンチウム及び亜鉛についてはメキシコの基準値を超えるサンプルもあった。また、鉛、ストロンチウム、セレン、チタン、タンタル、亜鉛濃度は試料採取した月や場所に影響されず、一定の傾向も見られなかった。

（Guitierrez et al. 2008）

ギリシャのテッサリア東部の 26 カ所の地下水（飲料水）中アルミニウム、ヒ素、リン、鉛、亜鉛、マンガン、鉄、クロム、ストロンチウム、銅、ナトリウム、臭素、塩素、ケイ素、マグネシウム、銀、ベリリウム、ビスマス、ジスプロシウム、エルビウム、ユウロピウム、筋、ゲルマニウム、ホルミウム、インジウム、イリジウム、オスミウム、白金、レニウム、ロジウム、ルビジウム、ルテチウム、ハフニウム、水銀、ツリウム、ジルコニウム及びニオブ濃度を ICP-ES を用いて測定した。亜鉛濃度は平均 85 μg/L で、7～994 μg/L の範囲であった。

（Kelepertsis et al. 2006）

中国上海の 2003 年夏に 163 人のボランティア及び家庭を選び、停滞水及び飲料水中の金

属濃度分析と修正消費習慣暴露モデル法（Modified Consumption Habit Exposure Model (CHEM)）とを組合せて銅及び亜鉛の一日暴露量（daily exposure）を評価した。上記モデルによる計算では、年齢、性、労働場所により異なるが、一日の摂水量は 1.7～2.2 L/日であった。停滞水中の銅及び亜鉛の濃度はそれぞれ 13.5 µg/L 及び 1.55 mg/L であり、飲料水の濃度 10.8 µg/L 及び 0.29 mg/L よりも高かった。銅及び亜鉛の平均一日暴露量は 0.36 及び 0.01 mg/日であり、上海の人々の飲料水からの亜鉛摂取量は WHO が勧告している最小総摂取量（min. total intakes）のそれぞれ 1.8%及び 4.4%であった。

（Xu et al. 2006）

インドのマンディディープ 工業地帯にはオイル精製、更紗カーバイド、さらし粉、皮革加工、ゴムタイヤ及びチューブ、農薬、プラスチック、PVC ワイヤー、電極用黒鉛などの工場が 394 ある。これらの工場は未処理の危険な排水を Betwa and Kaliasot 川に排出しており、この地域の表層水の汚染源となっている。本試験はこの地域の排水及び表層水中のカドミウム、コバルト、クロム、銅、鉄、マンガン、ニッケル、鉛、錫及び亜鉛濃度を測定し、これらの濃度が高いことを示した。

（Gupta and Peters 2005）

７．暴露状況

日本における食品からの亜鉛の平均摂取量は、厚生労働省の平成 24 年国民健康・栄養調査報告によると、摂取量は男性（15,084 人）の 8.8 mgZn/日、女性（17,144 人）は 7.2 mgZn/日、男女計（32,228 人）では 8.0 mgZn/日であった。表 A-13 に年齢別亜鉛摂取量を示す。

（厚生労働省 2012）

表 A-13　平成 24 年国民健康・栄養調査報告の年齢別亜鉛摂取量　（mgZn/日・人）

年齢	男（15,084 人）		女（17,144 人）		男女計（32,228 人）	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
総数	8.8	8.5	7.2	7.0	8.0	7.6
1-2 歳	4.2	4.2	4.2	4.1	4.2	4.1
3-5 歳	5.7	5.7	5.4	5.2	5.5	5.4
6-7 歳	7.0	6.9	6.5	6.2	6.8	6.6
8-9 歳	8.2	8.0	7.5	7.2	7.8	7.6
10-11 歳	9.0	8.8	8.1	7.9	8.5	8.3
12-14 歳	10.7	10.3	8.8	8.5	9.7	9.4
1-6 歳	5.4	5.2	5.1	5.0	5.2	5.0
7-14 歳	9.3	9.0	8.1	7.9	8.7	8.3
15-19 歳	10.8	10.6	8.1	8.0	9.6	9.3
20-29 歳	9.2	8.8	7.1	7.0	8.1	7.6
30-39 歳	8.8	8.5	7.1	7.0	7.9	7.5
40-49 歳	9.1	8.7	7.2	7.0	8.1	7.8
50-59 歳	9.1	8.7	7.4	7.2	8. 2	7.8
60-69 歳	9.0	8.6	7.5	7.2	8.2	7.8
70 歳以上	8.5	8.2	7.1	6.8	7.7	7.3
（再掲）20 歳以上	8.9	8.5	7.2	7.0	8.0	7.6
（再掲）75 歳以上	8.3	7.9	6.8	6.6	7.4	7.0

（注）強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

（厚生労働省 2012）

また、平成 25 年国民健康・栄養調査結果の概要では、年齢別亜鉛摂取量を表 A-14 のように公表している。（厚生労働省 2013）

表 A-14　平成 25 年国民健康・栄養調査報告の年齢別亜鉛摂取量　（mgZn/日・人）

年齢	男（3,684 人）	女（4,117 人）	男女計（7,801 人）
	平均値	平均値	平均値
総数	8.8	7.2	8.0
1-6 歳	5.4	5.2	5.3
7-14 歳	9.2	8.0	8.6
15-19 歳	10.7	8.1	9.4
20-29 歳	9.3	7.0	8.1
30-39 歳	9.2	7.1	8.1
40-49 歳	8.9	6.9	7.8
50-59 歳	8.8	7.3	8.0
60-69 歳	9.0	7.6	8.2
70 歳以上	8.7	7.1	7.8
（再掲）20 歳以上	8.9	7.2	8.0

（注）強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

（厚生労働省 2013）

厚生労働省の平成 24 年国民健康・栄養調査報告によると、日本における食品からの亜鉛摂取のうち、嗜好飲料類からの亜鉛摂取量は表 A-15 のとおりである。

（厚生労働省 2014d）

表 A-15　平成 25 年国民健康・栄養調査報告の亜鉛摂取量

	亜鉛（mgZn/日・人）
嗜好飲料類	0.1
アルコール飲料	0.0
日本酒	0.0
ビール	0.0
洋酒・その他 [a]	0.0
その他の嗜好飲料	0.1
茶	0.0
コーヒー・ココア	0.0
その他の嗜好飲料 [b]	0.1

[a] 白ワイン，赤ワイン，ロゼ（ワイン），紹興酒，35 度しょうちゅう（甲類），25 度しょうちゅう（乙類），ウイスキー，ブランデー，ウオッカ，ジン，ラム，マオタイ酒，梅酒，合成清酒，薬味酒，キュラソー，スイートワイン，ペパーミント，ベルモット甘口タイプ，ベルモット辛口タイプ

[b] 甘酒，昆布茶（粉末），炭酸飲料果実色（無果汁），コーラ，サイダー，麦茶（浸出液）

（厚生労働省 2014d）

厚生労働省（2007 年）から公表されている、マーケットバスケット方式によるトータルダイエットスタディーにより推定される栄養強化剤からのグルコン酸亜鉛（添加物）及び硫酸亜鉛（添加物）からの亜鉛の一日摂取量は、2.7 mg/人/日であった。

（厚生労働省 2007）

厚生労働科学研究費補助金による「水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究」において、2012 年 1 月～2 月の冬期調査及び同年 8 月～9 月の夏期調査により、水道水や嗜好飲料、水を使用する活動を通じた日本人の摂水量が調べられた。調査は、日本の北海道、沖縄を含む全地域に居住する 0～79 歳の男女合計 1,700 人以上に対して、水道水（非加熱、加熱）、スープ・汁物（自宅及び外食で摂取したもの）、ボトル水（氷、非加熱、加熱水を含む）、市販飲料（市販のジュース・清涼飲料水等、牛乳類、アルコール飲料全般を含む）の平日の摂水量をインターネットアンケートにより調査した。調査の名目ごとに集計した成人の結果を表 A-16 に示す。著者らは、液体の全摂取量は算術平均では 2 L 程度、95%値で 3～4 L 程度とみることができるとし、暴露評価における現在のデフォルト値 2 L/日から水道水摂取量へ変更することを提起している。

（松井ら　2012）

表 A-16 夏期調査と冬期調査の摂水量の統計値

名目	中央値（mL）		算術平均（mL）		95%値（mL）	
	夏	冬	夏	冬	夏	冬
（非加熱）水道水	390	100	542	255	1,676	950
（加熱）　水道水	300	500	424	606	1,500	1,500
水道水（非加熱・加熱）	870	800	966	860	2,170	1,800
スープ・汁物	200	200	193	264	500	600
水道水由来（水道水由来、スープ・汁物）	1,055	1,020	1,159	1,124	2,400	2,200
ボトル水	0	0	142	77	800	500
市販飲料	540	350	635	437	2,500	1,200
液体の全摂水量（水道水由来、ボトル水、市販飲料）	1,798	1,530	1,936	1,638	3,570	2,900

（松井ら　2012）

８．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（水道水）（mg/L）： 1.0 以下

（厚生労働省 2014a）

水質基準値（ミネラルウォーター類の原水）（mg/L）： 5 以下

（厚生労働省 2014b）

（２）諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

・WHO：飲料水中から検出される濃度では健康上の懸念はないことから、飲料水中の亜鉛に関して、健康に基づくガイドライン値は提示されていない。受容性に基づくと 3 mg/L である（WHO 2011）。

・EU（mg/L）：なし（EU's drinking water standards 1998）

・米国環境保護庁（EPA）（mg/L）：5（EPA 1996）

・欧州大気質ガイドライン（μg/m^3）：なし（WHO 2000）

・その他基準：Codex Standard for Natural Mineral Waters（mg/L）；なし

（３）耐容上限摂取量（UL）等

①厚生労働省

「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書では、有害事象が認められた臨床試験における亜鉛サプリメントの摂取量（50 mg/人/日）と食事由来の亜鉛摂取量の平均値（10 mg/人/日）とを合わせた 60 mg/人/日を亜鉛のヒトにおける LOAEL とし、この LOAEL を不確実性係数 1.5 と被験者の参照体重 61 kg（米国・カナダの 19～30 歳女性の体重）で除した 0.66 mg/kg 体重/日（35～45 mg/人/日、年齢、性別によって異なる）を亜鉛の UL としている。小児、乳児、妊婦及び授乳婦は十分な情報がないため UL の設定を見合わせている。18 歳以上の UL は表 A-17 のとおりとされている。

（厚生労働省 2014）

表 A-17　亜鉛の食事摂取基準のうち耐容上限量

年齢（歳）	男性（mg/日）	女性（mg/日）
18～29	40	35
30～49	45	35
50～69	45	35
70 以上	40	35

（厚生労働省 2014）

なお、日本人の食事摂取基準（2015 年版）では、亜鉛の 18 歳以上の推奨量は、男性 9～10 mg/日、女性 7～8 mg/日（妊婦の付加量：+2、授乳婦の付加量：+3）とされており、成人に対する亜鉛の推奨量としては、7～10 mg/人（国民の平均体重を 55.1 kg とすると 0.13～0.18 mg/kg 体重/日）としている。

（厚生労働省 2014）

②IOM/FNB

米国医学研究所/食品栄養委員会（IOM/FNB）は、臨床試験で有害事象が認められた亜鉛の摂取量 50 mg/人/日と食事由来の 10 mg/人/日の合算により、亜鉛の LOAEL を 60 mg/人/日とし、不確実係数（UF）を 1.5 として、19 歳以上の UL を 40 mg/人/日としている。なお、乳児における亜鉛の NOAEL（4.5 mg/人/日）（Walravens and Hambidge 1976）を基に、亜鉛の乳児・小児（0 か月～18 歳）における UL を 4～34 mg/人/日と設定している。

また、生後 0～6 か月の乳児に硫酸亜鉛（1.8、5.8 mg/L）を含有したミルクを平均 0.78 L/日摂取した試験において、血中亜鉛等の悪影響がみられなかった（Walravens and Hambidge 1976）ことを基にして、IOM は本試験における NOAEL を 4.5 mgZn/人/日とした。また、この試験で多数（42 人）の乳児に影響がみられなかったことから UF は 1.0 と設定した。これらの値を基に、生後 0～6 か月の乳児に対する亜鉛の UL は 4.5 mgZn/人/日とした。

7 か月以上の乳児、小児及び青年に対する亜鉛の UL は、亜鉛摂取による影響に関する情報が不足しているため、参照体重（relative body weight）及び基準体重（reference weights）から UL を算出した。IOM において設定された年代ごとの亜鉛の UL 等を表 A-18 に示した。

（IOM 2001）

表 A-18　年代ごとの亜鉛の十分摂取量、推定平均必要量;推奨食事許容量、上限耐量

世代	年齢	AI (mg/日)		EAR (mg/日)		RDA (mg/日)		UL (mg/日)	
		男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
乳児	0〜6 か月	2.0	2.0					4.0	4.0
	7〜12 か月			2.5	2.5	3.0	3.0	5.0	5.0
子供	1〜3 歳			2.5	2.5	3.0	3.0	7.0	7.0
	4〜8 歳			4.0	4.0	5.0	5.0	12.0	12.0
	9〜13 歳			7.0	7.0	8.0	8.0	23.0	23.0
	14–18 歳			8.5	7.3	11.0	9.0	34.0	34.0
成人	>19 歳			9.4	6.8	11.0	8.0	40.0	40.0
妊婦	14〜18 歳				10.0		12.0		34.0
	19〜50 歳				9.5		11.0		40.0
授乳婦	14〜18 歳				10.9		13.0		34.0
	19〜50 歳				10.4		12.0		40.0

AI; adequate intake 十分摂取量

EAR; estimated average requirement 推定平均必要量

RDA; recommended dietary allowance 推奨食事許容量

UL; tolerable upper intake level 耐容上限摂取量

（IOM 2001）

③CRN

米国 Council for Responsible Nutrition（CRN）は、臨床試験における亜鉛の NOAEL（30 mg/日）と、LOAEL（50 mg /日）に十分な差が認められたことから、亜鉛の ULS（サプリメントとしての UL）を 30 mg/日（Bonham et al. 2003a、b）としている。この ULS は、食事由来の亜鉛を含まないものであり、食事由来の亜鉛（10 mg/日）（Bonham et al. 2003a、b）を考慮すると、IOM（2001）の UL である 40 mg/日と同じ値になるとされている。

（CRN 2004）

④SCF

欧州食品科学委員会（SCF）は、銅バランス、あるいは広範囲にわたる銅状態測定、及びリポプロテイン代謝について亜鉛摂取量 53 mg/日で明確な悪影響が認められなかった知見（Davis et al. 2000、Milne et al. 2001）、及び、銅状態、リポタンパク質代謝、血液プロファイル、末梢血の白血球とリンパ球分画に亜鉛摂取量 40 mg/日で悪影響がみられなかった知見（Bonham et al. 2003a、b）を基に、NOAEL を約 50 mg/人/日とし、不確実係数を 2 として亜鉛の UL を 25 mg/人/日とした。なお、17 歳以下の小児等については、成人の UL を体重で換算することにより、7〜22 mg/人/日と設定した。

（SCF 2003）

９．受容性（Acceptability）について

WHO は、飲料水水質ガイドラインの中で、飲料水の外観、味、臭いは、消費者にとって受容し得るものでなければならないとし、安全な飲料水への取組支援に際し、微生物学的観点、化学的観点、放射線学的観点に加えて受容性の観点に関する情報を提供している。WHO は、受容性について以下のように述べている。

直接的な健康影響をまず有しないが、著しく濁った水、著しく色の付いた水あるいは不快な味や臭いのある水は、消費者によって安全でないと思われ、受け入れられないであろう。極端な場合、消費者は、安全であっても見掛け上受け入れがたい飲料水を避けて、必ずしも安全と言えなくても見掛け上、より快適な水源を好むことがある。それゆえ、飲料水供給について評価し、規制や基準を策定する際には、消費者の考え方をよく知って、健康に関連するガイドライン値と外観に関するクライテリアのいずれをも考慮に入れておくことが賢明である。

また、健康影響が懸念される物質の中には飲料水の受容性（例えば、臭味や外観）に影響するものがあり、通常、健康上問題となる濃度よりもはるかに低い濃度で受け入れられなくなる。これらの物質については、公式なガイドライン値は提案されないが、例えば、問題が発生した場合に必要な対応についての判断を支援するために、また健康に対するリスクに関して衛生官署（health authorities）や消費者に安心を与えるために、健康影響に基づく値が必要であろう。このような基準は、通常、現地の許容性についての検討に基づいて設定される。

WHO では、亜鉛について、ヒトに関する最近の研究を考慮に入れて、公式なガイドライン値の導出は現時点では必要ないと結論付けられた。しかし、3 mg/L 以上の濃度の亜鉛を含む飲料水は、受容性の観点から、利用者に受け入れられないおそれがあるとしている。

（WHO 2011）

（１）味[1]

亜鉛は、硫酸亜鉛として約 4 mg/L の味閾値濃度で水に不快な渋味を与える。

（WHO 2011）

（２）臭気[2]

該当する情報なし。

---

[1] 水の味は、水に溶存する物質の種類・濃度によって感じ方が異なる。異常な味は不快感を与えるので飲用には適さない（日本水道協会 2011d）。水質基準値は、味は異常でないこととされている（厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d）。

[2] 水の臭気は水に溶解している種々の物質が原因となっている。異常な臭気は不快感を与えるので飲用には適さない（日本水道協会 2011d）。水質基準値は、臭気は異常でないこととされている（厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d）。おいしい水の水質要件としては、臭気は、臭気強度として 3 と規定されている（厚生労働省 2003、昭和 60 年おいしい水研究会検討結果）。

（3）色度[3]

亜鉛濃度が 3～5 mg/L を超えると水は乳白色を呈することがある。

（WHO 2011）

（4）濁度[4]

該当する情報なし。

（5）外観

亜鉛は、煮沸すると油状の被膜が生じることがある。

（WHO 2011）

（6）温度[5]

該当する情報なし。

（参考）

１０．パック飲料水について

パック飲料水について、WHO 飲料水水質ガイドラインに以下のように述べられている。

ボトル水やパック水はもともとミネラルを含んでいるか、もともと軟水であるか、あるいはミネラル除去処理をされている。したがって、飲料水や調理水からのミネラルの消費は、場所、処理及び水源に応じて、幅広く異なる。

ボトル水及び容器入りの水は、先進工業国、発展途上国を問わず広く手に入る。パック水規制の国際的な枠組みは、世界保健機関の国際食品規格委員会（Codex Alimentarius Commission; Codex 委員会）及び国連食糧農業機関により示されている。

Codex 委員会では、「ナチュラルミネラルウォーター基準（Standard for natural mineral waters）」で、所定の処理、特定化学物質についての上限値、衛生、包装及びラベル表示を含めて、製品と製品の成分及び品質の要因について規定し、これに付属する作業規程を策定している。Codex 委員会では、ナチュラルミネラルウォーター以外のパック飲料水を対

[3] 水中に含まれる溶解性物質及びコロイド性物質が呈する黄褐色の程度をいう。原水においては、主に地質に由来するフミン質、フミン酸鉄による呈色と同じ色調の色について測定される。精製水 1 L 中に白金イオン 1 mg 及びコバルトイオン 0.5 mg を含むときの呈色に相当するものを 1 度としている（日本水道協会 2011d）。水質基準値では、色度は 5 度以下とされている（厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d）。

[4] 濁度は、ポリスチレン系粒子（５種類）を濁質の標準液として、これと比較して水の濁りを測定する。水道において、原水濁度は浄水処理に大きな影響を与え、浄水管理上の指標となる（日本水道協会 2011d）。水質基準値では、濁度は 2 度以下とされている（厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d）。

象とした、「ボトル水/パック水基準（Standard for bottled/packaged water）」も策定している。これらの Codex 基準では、本ガイドラインが直接参照され、ボトル水/パック水に対する基準値は、本ガイドラインで設定されたガイドライン値と全く同等である。

Codex「ナチュラルミネラルウォーター基準」及びその付属作業規程のもとでは、ナチュラルミネラルウォーターは、取水及び瓶詰めに際して、湧水又は井戸などの天然水源からの水に処理を加えないことを含めて、厳しい要件に適合しなければならない。これに対して、Codex「ボトル水/パック水基準」では、湧水及び井戸に加えて他の水源からの水の安全性と品質の向上のための処理が含まれている。

Codex 委員会による「ナチュラルミネラルウォーター取水、加工及び販売規程（Code of practice for collecting, processing and marketing of natural mineral waters）」では、各種の優良製造作業規範に関する手引き、ならびに、パック飲料水に適用し得る一般的な WSP が示されている。

ナチュラルミネラルウォーターの水の中には、一般にミネラル含有量が高く、ときには、飲料水として通常許容される濃度よりもはるかに高いものがある。ある種のミネラルウォーターはカルシウムやマグネシウムなどの必須微量栄養素の補給に有用かもしれないが、本ガイドラインでは、飲料水からのミネラル栄養分の摂取を囲む不確実性があることを考慮して、必須元素の最小濃度についての勧告を行わない。蒸留水や脱塩水など、ミネラル含有量が非常に少ないパック水も消費されている。ミネラル分が非常に低い水を長期にわたり摂取した場合の便益又は危害因子に関する科学的情報は、いかなる勧告をするにも不十分である。

パック水のもう一つの形態は、飲料に加えることを目的とした氷である。その氷は未加熱で食べられる食品と接触するかもしれない。この様な形態で用意し販売される氷は、飲料用パック水と同様に取扱うべきである。

（WHO 2011）

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

WHO の飲料水水質ガイドライン第 3 版（WHO 2008）、第 4 版（WHO 2011）、バックグラウンド・ドキュメント（WHO 2003）及び環境保健クライテリア（EHC 221、2001）、米国環境保護庁 EPA／統合リスク情報システム（IRIS）（EPA 2005）、米国有害物質・疾病登録局（ATSDR）の毒性学的プロファイル（ATSDR 2005）、EU のリスク評価報告書（EURAR 2008、Vol.43、44、45、46、47）、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の化学物質の初期リスク評価書（NEDO 2008）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

なお、本評価書Ⅱ.１.及び２.においては、亜鉛化合物の重量から換算した亜鉛元素としての重量を mgZn、μgZn と表記した。

１．毒性に関する科学的知見

（１）体内動態

①吸収

EPA（2005）は亜鉛の消化管吸収に関して以下のように記載している。健常人の種々の食事条件下での亜鉛の消化管吸収について測定した多くの研究がある。1988～1994 年の国民健康栄養調査のデータに基づくと、北米の成人の食事には亜鉛が約 8～15 mgZn/日含まれている。通常食からの亜鉛取り込みは、食物と一緒に取ると吸収率は 26～33%の範囲であるが（Sandstrom and Abrahamson 1989、Knudsen et al. 1995、Hunt et al. 1998）、被験者が絶食していた場合にはもっと高い（68～81%）（Istfan et al. 1983、Sandstrom and Abrahamson 1989）。5～25 mg の用量範囲では、総投与量に対する亜鉛吸収（%）は、用量の増加に伴い減少する。例えば、ヒトボランティアにおいて、亜鉛（塩酸亜鉛）24.5 mg を投与した場合、61%吸収するのに対し、4.5 mg を投与した場合は 81%吸収された。（Istfan et al. 1983）

（EPA 2005）

ATSDR では次のように報告している（ATSDR 2005）。

食物中に亜鉛サプリメントを加えて短期間暴露したときの吸収率は 8～81%であり、この吸収性の差は食事（摂取亜鉛量、摂取した食品の種類や量）の違いによるものと思われる（Aamodt et al. 1983、Hunt et al. 1991、Istfan et al. 1983、Reinhold et al. 1991、Sandstrom and Abrahamson 1989、Sandstrom and Cedelblad 1980、Sandstrom and Sanberg 1992）。例えば、食事性タンパク質は亜鉛吸収を促進する。0.05 mgZn/kg 体重の亜鉛を摂取した被験者における 3 日後の亜鉛吸収率は、低タンパク質ロールパンでは 8%であるが、高タンパク質ロールパンでは 26%であった（Hunt et al. 1991）。また、塩化亜鉛又は炭酸亜鉛を 0.81 mgZn/kg 含む食餌を摂取した雄 Wistar ラットでの標識亜鉛の吸収は 40～48.4%であった（Galvez-Morros et

al. 1992)。一般に未成熟動物では、吸収率は成獣よりも高い。成長期のラットにおいて、放射性同位元素を用いた試験からの間接的計算に基づくと 94.7%という高い吸収率が示された（Weigand and Kirchdessner 1992）が、この結果はアイソトープ交換に影響されたものであり、正味の吸収を推定したものではないと思われたとしている（ATSDR 2005)。

（ATSDR 2005）

また、ラットに放射性同位元素標識をした硫酸亜鉛を 1 mg 又は 5 mg/kg 体重の用量で飽食下又は絶食下で強制経口投与した実験において、吸収率は絶食下で高く、また、用量の低い方が高かった（Yasuno et al. 2011)。

化合物種による吸収性の比較が行なわれており、健康な男女（男 7 人、女 8 人）に 10 mgZn/人のグルコン酸亜鉛、クエン酸亜鉛及び酸化亜鉛を絶食下でカプセル投与した 3 元配置クロスオーバー試験が行われた。その結果、吸収率はそれぞれ 61.3%（56.6-71.0)、60.9%（50.6-71.7）及び 49.9%（40.9-57.7）であり、水溶解性の低い酸化亜鉛では吸収率が低かった（Wegmüller et al. 2014)。

亜鉛の消化管内吸収部位に関して、EPA は次のように述べている（EPA 2005)。

消化管内で亜鉛は基本的に小腸で吸収される。ラットでの結紮試験によると、主として十二指腸で約 60%吸収され（Methfessal and Spencer 1973、Davies 1980)、空腸で 8%、回腸で 30%、盲腸及び結腸で 3%である（Davies 1980)。しかし、ヒトでの研究では、空腸を通した輸送が他の腸内部位より大きいことが示唆された（Lee et al. 1989)。種々の腸管部位の吸収の量的重要性については明確には分かっていないが、亜鉛の消化管吸収は初期の速やかな吸収相とそれに続く飽和した緩やかな吸収相の 2 相性を示す（Davies 1980、Gunshin et al. 1991)。上記の試験は水溶性亜鉛を用いており、亜鉛イオンとして吸収される。より難溶性の亜鉛化合物は消化管からの吸収が低い（EPA 2005)。

（EPA 2005）

亜鉛の消化管からの吸収機構に関しては、EPA は以下のように述べている。

亜鉛は受動拡散及び飽和し得る担体介在輸送の 2 とおりで吸収される（Tacnet et al. 1990)。低レベルの亜鉛では担体輸送機構が最も重要であり、飽和し得るシステインを多く含む腸管タンパク質（Cysteine-rich intentinal p rotein (CRIP)）が関与している（Hempe and Cousins 1991、1992)。CRIP は経粘膜輸送時に亜鉛と結合し、細胞内亜鉛担体として機能している。また、CRIP の亜鉛結合がメタロチオネインと競合しているという証拠もある（Hempe and Cousins 1991)。CRIP の亜鉛との結合能は限界があり、小腸内亜鉛濃度が高いと CRIP は飽和する（Hempe and Cousins 1991)。メタロチオネインは高亜鉛濃度での亜鉛恒常性に関与している（Richards and Cousins 1975、Hempe and Cousins 1991)。他の重金属と同様に、亜鉛濃

度の増加に応答してメタロチオネイン産生が増加する（Richards and Cousins 1975、Hempe and Cousins 1991）。亜鉛吸収におけるメタロチオネインの正確な役割は分かっていないが、腸管粘膜細胞内に亜鉛を閉じ込めることにより、亜鉛の恒常性を制御しているものと考えられる。すなわち、これらの細胞が脱落し糞中に排泄されることにより吸収を抑制し、過剰な亜鉛の排出経路を提供している（Foulker and McMullen 1987）。

（EPA 2005）

ATSDR には次のように記載されている(ATSDR 2005)。

体内恒常性機構により消化管の亜鉛の吸収が制御されている（Davies 1980）。ヒトでは、栄養的に亜鉛レベルが十分な場合には全亜鉛摂取量の約 20～30%が吸収されるが、亜鉛欠乏の場合はより多い割合で吸収される（Johnson et al. 1988、Spencer et al. 1985）。腸管の全ての部位から亜鉛は吸収されるが、盲腸からの吸収が最も大きい（Methfessel and Spenser 1973）。亜鉛吸収過程には受動拡散及び飽和担体プロセスの 2 とおりがあり（Tacnet et al. 1990）、低レベルの亜鉛の腸管吸収には飽和し得る担体介在輸送体であるシステインを多く含くむ腸管蛋白（CRIP）が関与する（Davies 1980、Guishin et al. 199、Hempe and Cousins 1992、Sturniolo et al. 1991）。このタンパク質結合亜鉛が管腔側から腸管細胞内に入る（Hempe and Cousins 1991）。CRIP の亜鉛との結合能には限りがあり、腸内の亜鉛濃度が高いと飽和する。金属結合タンパク質であるメタロチオネインは亜鉛の高吸収時に亜鉛の恒常性維持に関与する。他の幾つかの金属と同様に、亜鉛は腸管粘膜細胞内でメタロチオネイン産生を誘発する（Richards and Cousins 1975）。亜鉛はメタロチオネインに結合して、消化管の外壁を形成する粘膜細胞にとどまり、これらの細胞の脱落により体内から排泄される。亜鉛のメタロチオネインへの結合は比較的弱いが、このタンパク質は過剰な亜鉛の吸収を防いでいるかもしれない（Foulkaes andMcMullen）。ラットにおいて、亜鉛の吸収はメタロチオネインレベルが低いと増加する（Flanagan et al.1983）。管腔細胞（luminal cells）に侵入した亜鉛が CRIP と結合し、少量の亜鉛がメタロチオネインと結合する。しかし、管腔内亜鉛濃度が上昇すると、CRIP と結合した細胞質内亜鉛の割合が減少し、メタロチオネインへの亜鉛の結合が増加すると推定される（Hempe and Cousins 1992）。

（ATSDR 2005）

さらにその他の亜鉛輸送に関して EPA は次のように述べている（EPA 2005）。

Evans（1976）は、リガンドに結合した亜鉛が上皮細胞に輸送され、そこで亜鉛が細胞膜上の結合部位に輸送されると提案した。金属非結合型アルブミンが細胞膜と反応して、受容体部位から亜鉛を除去する。金属非結合型アルブミンの量が上皮細胞からの亜鉛除去量を決定付けており、このことが体内に入る亜鉛量を調節している。他の微量元素（銅、鉄、鉛、カルシウム、コバルト等）、アミノ酸、単一炭水化物、複合炭水化物及びタンパク質といった、幾つかの食事性要因が亜鉛の吸収に関与している。高濃度の食事中フィチン酸塩

やリン酸塩は亜鉛吸収量を減少させる（Pecoud et al. 1975、Larsson et al. 1996、Oberleas 1996）。食物中のフィチン酸は膵臓から分泌される内因性亜鉛イオンと複合体を形成し、再吸収を阻害して糞中への亜鉛排泄を増加させる（Oberleas 1996）。一般にはアミノ酸のような低分子量の物質は亜鉛吸収を増加させる（Wapnir and Stiel 1986）。イミダゾール、トリプトファン、プロリン、システインは消化管の種々の部位からの亜鉛吸収を増加させる。この吸収増加には、アミノ酸の輸送機構の介在型及び非介在型の両者があることが示唆された（Wapnir and Stiel 1986）。亜鉛の吸収は、牛血清アルブミン、脱フィチン酸大豆蛋白等のタンパク質により阻害され、牛ホエー等では影響なく（Davidsson et al. 1996）、カゼイン等により増強される（Hunt et al. 1991、Davidsson et al. 1996）。

（EPA 2005）

ATSDR（2005）の評価書においては、以下のように記載されている。

動物にフィチン酸や大量のリン酸塩を摂取させると亜鉛吸収が減少する。ヒトでは、カルシウムやリン酸塩を含む乳製品により、亜鉛吸収及び血漿亜鉛濃度が減少する（Pecoud et al. 1975）。リン酸と結合した亜鉛は、腸管内でリン酸カルシウムと共沈を起こす（Nelson et al. 1985）。食事中のフィチン酸も亜鉛吸収を減少させる。0.02 mgZn/kg（放射性 ^{65}Zn）を含有するパンを摂取した女性において、400 µmol のフィチン酸を食事に添加すると、亜鉛吸収率は 43.3±17.9%から 14.3±3.2%に減少した（Sandstrom and Snadberg 1992）。放射性亜鉛及びフィチン酸を混餌投与したラットでは、放射性亜鉛のみを混餌投与したラットよりも糞中への亜鉛の排泄量が有意に多かった（Davies and Nightingale 1975）。著者らは、亜鉛の吸収量の減少は、腸管内における亜鉛-フィチン酸錯体の形成によるとした。また、フィチン酸はヒトにおいて腸管内に分泌された亜鉛の再吸収を減少させた（Sandstrom and Snadberg 1992）。

アミノ酸のような内因性の物質も亜鉛吸収に影響を及ぼす。一般的に亜鉛-アミノ酸錯体は小腸各部位において亜鉛の吸収を増加させる（Wapnir and Stiel 1986）。亜鉛もアミノ酸であるプロリンも結腸では容易には吸収されないが、ラットの腸管還流において亜鉛-プロリン錯体の形成は亜鉛吸収を増加させた（ATSDR 2005）。

腸性肢端皮膚炎は亜鉛の吸収不良を引き起こす代謝障害である。この障害を持つ患者に母乳を与えると、亜鉛の吸収が増強される（Lombeck et al. 1975）。腸性肢端皮膚炎の患者は、トリプトファン代謝障害を有していることが Evans（1980）により報告された。トリプトファンの主代謝物であるピコリン酸はヒト母乳の成分である。ピコリン酸は膵臓から腸管腔に分泌される（Evans 1980）。Boosalis ら（1983）の研究では、膵臓障害の患者らに硫酸亜鉛を投与した場合、亜鉛吸収が悪いことが示された。一方、膵臓障害の患者にピコリン酸亜鉛を投与すると、亜鉛吸収は健常対照者と同等であった。亜鉛吸収はピコリン酸のバイオアベイラビリティーに依存するかもしれない。ピコリン酸の亜鉛吸収に関するこのような役割の必要性については確認されなかった（Bonewitz et al. 1982）。

ラット空腸の反転嚢の管腔膜側にプロスタグランジン E2（PGE2）を添加すると、亜鉛輸

送が有意に増加した（Song and Adham）。対照的に、プロスタグランジン F2（PGF2）の添加では亜鉛輸送が有意に減少した。空腸嚢の基底膜側への PGF2 の添加により、管腔膜側への亜鉛の輸送が増加させし、PGE2 の基底膜側への添加により亜鉛輸送は減少した。プロスタグランジンが亜鉛輸送を調節するメカニズムは明らかにされていない（Song et al. 1992）。*in vitro* 試験では、血管環流の結果として生じる粘膜下織中の金属の捕捉が欠如していることが試験の限界である（Foulkes 1984）。亜鉛のような重金属の反転嚢による吸収の研究には生理的関連性に限界があるが）、将来の *in vivo* 研究計画に有益な情報を提供するであろう。

（ATSDR 2005）

亜鉛トランスポーターに関する研究によると、ヒトの体内には 2 種類の亜鉛トランスポーター（SLC30: ZnT、SLC39: ZIP）が存在し、細胞内亜鉛濃度を調節している。消化管では ZIP のサブタイプの一つである ZIP4 が発現しており、著者らは亜鉛の刷子縁膜を介した取り込みに関与していると推定している（Jeong et al. 2013、Cousins 2010）。

亜鉛吸収に影響を及ぼす生理的要因について EPA は次のように述べている（EPA 2005）。

亜鉛の恒常性を維持するための亜鉛の排泄と吸収を変化させる生体機構が、亜鉛吸収に影響を及ぼしている（Johnson et al. 1993）。ヒトでの亜鉛吸収は低亜鉛レベルでは増強される。すなわち低亜鉛食（1.4 mg/日）で維持された被験者では亜鉛 1.19 mg 投与で吸収率は 93%であったが、十分量（15 mg/日）で維持された被験者では同じ投与量で吸収率は 81%であった（Istfan et al. 1983）。マウスの試験では亜鉛吸収は加齢とともに減少することが示された。生後 70 日及び 100 日のマウスは離乳直後のマウスや離乳 20 目のマウスと比較して吸収率が有意に低かった（He et al. 1991）。

（EPA 2005）

②分布・蓄積

亜鉛の分布及び蓄積に関して EPA は次のように述べている（EPA 2005）。

亜鉛はヒトで最も多い微量金属であり、必須栄養素である。亜鉛は 300 以上の酵素の補酵素であり、全ての組織に見いだされる。体内亜鉛総量の 90%が筋肉（60%）及び骨（30%）に含まれ（Wastney et al. 1986）、肝臓、消化管、腎臓、皮膚、胚、脳、心臓及び膵臓にも多く含まれる（Bentley and Grubb 1991、Drinker and Drinker 1928、He et al. 1991、Llobet et al. 1988a、Ansari et al. 1975、1976）。また、高濃度の亜鉛が前立腺（Forssen 1972）、網膜及び精子で検出されている（Bentley and Grubb 1991）。体内の総亜鉛の 10%未満は容易に血清中亜鉛と交換され（Miller et al. 1994）、この大部分は骨や筋に分布していた亜鉛の緩やかな交換によるものである。血中では、亜鉛は血清、赤血球、白血球及び血小板中にみられる。血清亜鉛の約 98%がタンパク質に結合しており、アルブミンには 85%、α2 マクログロブリンには 12%、残りはアミノ酸に結合している（Giroux et al. 1976）。赤血球中では、亜鉛は主として炭酸脱

水酵素（87%）及び銅亜鉛-スパーオキシドジスムターゼ（SOD）（5.4%）としてみられる（Ohno et al. 1985）。

（EPA 2005）

ヒト体内には 1.5～2.5 mg の亜鉛が存在しており、57%が骨格筋に、29%が骨に、その他は皮膚及び臓器等に分布している。これらの組織における亜鉛の代謝回転は活発ではなく、食事からの亜鉛の摂取による影響は少ない。著者らは、肝臓その他の器官に含まれる 10%以下の亜鉛が血漿中の亜鉛と交換される機能的貯蔵（functional pool）を形成し、亜鉛欠乏症はこの機能的貯蔵の枯渇が原因であるとしている。

（Lowe 2009）

さらに EPA の同報告書には亜鉛の分布について次のように記載されている（EPA 2005）。

雄ラットに亜鉛（600 ppm）を 42 日間混餌投与した後に、心臓、肝臓、腎臓、筋肉、脛骨及び小腸について組織中亜鉛濃度の変化を検査した（Ansari et al. 1975）。対照群と比較して、組織中の亜鉛濃度に僅かな増加が認められたが、まれに統計的有意差がみられたものの、組織中亜鉛濃度に経時的な増加はみられなかった。次の試験では、亜鉛（酸化亜鉛として 8,400 ppm まで）を 21 日間混餌投与し、肝臓、腎臓、心臓、脛骨、筋肉中の亜鉛濃度を調べた。1,200 ppm 投与では亜鉛レベルは対照群と比較して有意差は認められなかったが、2,400 ppm 以上投与では肝臓、腎総及び骨中の亜鉛量が増加した。しかし 2,400～7,200 ppm（200～625 mg/kg/日）投与で定常状態に達した。最高用量の 8,400 ppm では肝臓、腎臓、骨のさらなる増加とともに心臓でも亜鉛レベルの増加がみられた。骨格筋では亜鉛濃度の増加はみられなかった（Ansari et al. 1976）。マウス（He et al. 1991）、ウサギ（Bentley and Grubb 1991）、アカネズミ（Cooke et al. 1990）においても、亜鉛の組織への蓄積に関して同様の結果がみられている。

（EPA 2005）

亜鉛の分布について、ATSDR では次のように記載されている（ATSDR 2005）。

11 人の被験者に硫酸亜鉛を 0.7 mgZn/kg の用量で単回経口投与すると、血漿中の亜鉛濃度は 2～3 時間で最高濃度に達した（Statter et al. 1988、Sturniolo et al. 1991）。同様に Neve ら（1991）は、硫酸亜鉛（0.7 mgZn/kg 相当）を投与すると 2～3 時間で血漿中の亜鉛濃度が最大になると報告した（Neve et al. 1991）。酢酸亜鉛（191 mgZn/kg/日）を 3 か月間混餌投与した場合、亜鉛レベルが心臓、腎臓、肝臓、骨及び血液で有意に増加した（Llobet et al. 1988a）。このとき最も増加したのは骨（対照の 258%）及び血液（対照の 520%）であった。マウスに硫酸亜鉛（76.9 mgZn/kg 体重/日）（Schiffer et al. 1991）又は硝酸亜鉛（38 mgZn/kg/日）（Cooke et al. 1990）を約 1 か月間混餌投与した試験では、肝臓及び腎臓において亜鉛濃度が上昇した。また、投与期間が不明であるが、亜鉛（1.1 mgZn/kg/日）を混餌投与したラットでは、

肝臓やカーカスよりも腎臓及び膵臓における亜鉛濃度が高かった（Weigand and Kirchgessner 1992）。マウス（新生児、幼若、成獣）に塩化亜鉛（4.6 mgZn/kg）を単回経口投与した試験では、全般的に、投与 1 日後に肝臓、腎臓、肺、骨、筋肉及びカーカス中で高亜鉛濃度が認められた。ただし、肺、筋肉及び大腿骨中の亜鉛量は年齢に従い減少した（He et al. 1991）。

（ATSDR 2005）

③代謝

代謝に関して、EPA は以下のように述べている。

亜鉛は体内で二価陽イオンとして存在する金属元素であり、代謝を受けない。陰イオン（炭酸塩、水酸化物、シュウ酸塩、フィチン酸塩）やタンパク質のような巨大分子上の負に荷電した部分と静電的に作用する。アミノ酸やエチレンジアミン四酢酸のような多座配位有機酸と水溶性のキレート複合体を形成する。

（EPA 2005）

ATSDR では、代謝について以下のように記載している（ATSDR 2005）。

血漿は亜鉛にとって代謝的に活発な輸送の場を提供している（Cousins 1985）。亜鉛は溶液中で遊離金属イオンとしてより、多くの場合有機錯体（弱い又は強い結合が存在）として存在する（Gordon et al. 1981）。亜鉛は血中で拡散可能な又は拡散できない形態でみられる（NAS/NRC 1979）。拡散可能な形態では、血漿亜鉛の約 2/3 が自由に交換可能であるかあるいはアルブミンと弱く結合している（Cousins 1985）。また、拡散可能な亜鉛にはアミノ酸と結合しているものもある（主にヒスチジン及びシステイン）。亜鉛-アルブミン複合体は亜鉛-アミノ酸複合体と平衡状態にある（Henkin 1974）。亜鉛-アミノ酸複合体は組織膜を受動的に移動してタンパク質と結合する。他の組織の結合タンパク質も存在するが、重要な結合タンパク質は腎臓及び肝臓のメタロチオネインである（ATSER 2005）。

拡散できない亜鉛として、血漿中の α2-マクログロブリンと強固に結合している少量の亜鉛が循環している（Cousins 1985）。亜鉛は肝臓に取り込まれ、肝臓でのみ α2-マクログロブリンから解離する（Henkin 1974）。この亜鉛-蛋白複合体の結合定数は>1010 である（Henkin 1974、NAS/NRC 1979）。血清中の α2-マクログロブリンに結合している亜鉛は、他の亜鉛複合体（亜鉛-アルブミン、亜鉛-アミノ酸複合体）と自由に交換できない（ATSER 2005）。

（ATSDR 2005）

同様に EU RAR でも次のように記載している（EU RAR 2008a、c、d、e、f）。

亜鉛は、溶液中で遊離のカチオンとして存在するよりも主に有機配位子と結合している（Gordon et al. 1981）。亜鉛は血液中で拡散可能あるいは拡散不可能な形態で存在し、血漿中の亜鉛の約 66%が拡散可能な形態で、自由に交換可能であり、アルブミンに弱く結合し

ている（Cousins 1985）。拡散できない形態の少量の亜鉛は血漿中の α2-マクログロブリンと強固に結合しており、他の亜鉛配位子と自由な交換はできない。亜鉛は肝臓に取り込まれ、肝臓でのみ α2-マクログロブリンから解離する（Henkin 1974）。

（EU RAR 2008a,c,d,e,f）

④排泄

亜鉛の排泄に関して EPA は以下のように記載している（EPA 2005）。

経口暴露後に、亜鉛は主に消化管経由で糞中に排泄される。摂取用量の 70～80%が糞中に排泄される（Davis and Nightingale 1975）。膵臓は一般的な亜鉛の一日平均摂取量の 2 から 4 倍の亜鉛を十二指腸に分泌するが、分泌された亜鉛の大部分は再吸収される（Oberleas 1996）。亜鉛は尿中にも排泄される。ヒトにおいては、排泄された亜鉛の約 14%が尿中に排泄される。亜鉛摂取量が増加すると、尿中排泄は亜鉛排泄の 25%を占める（Wastney et al. 1986）。その他、少量の亜鉛の排泄経路としては、汗（Prasad et al. 1963）、唾液（Greger and Sickles 1979）、毛髪への取り込み（Rivlin 1983）がある。

亜鉛が排泄される速度は現在の亜鉛摂取と過去の亜鉛摂取の両者に依存し、おそらく生体内蓄積量の結果によるものであろう（Johnson et al. 1988）。年齢も亜鉛排泄速度に影響する。^{65}Zn を腹腔内投与したマウスの糞中排泄量は、成獣の方が、離乳動物、若い動物や成熟初期動物と比較して高いことが報告されている（He et al. 1991）。

（EPA 2005）

ATSDR には、次のように記載されている（ATSDR 2005）。

ラットに酸化亜鉛（32 mgZn/kg/日相当を 7～42 日間又は 50～339 mgZn/kg/日相当を 21 日間）をサプリメントとして与えた試験では、暴露量に比例して糞中への亜鉛排泄量が直線的に増加した（Ansari et al. 1975、1976）。

ラットに塩化亜鉛、硫酸亜鉛、リン酸亜鉛又はクエン酸亜鉛（2.65 mgZn/kg/日相当）を 4 日間投与した試験では、摂取量の 87～98%が排泄された。上記の異なる形態の亜鉛を含有する飼料を与えられたラットにおいて、糞中排泄量、総排泄量又は残留量に差はみられなかった（Seal and Heaton 1983）。

Alexander ら（1981）はラットにおいて亜鉛が胆汁排泄されることを示した。胆汁の分析により、還元型グルタチオンと亜鉛が複合体を作ることを示した。また、ジメチルマレイン酸を投与されたラットでは、亜鉛の胆汁排泄が抑制された。著者らはこの結果から、グルタチオン-依存的なプロセスにより亜鉛が肝臓から胆汁に移行することが示唆されたとしている。（Alexander et al. 1981）

Spencer ら（1976）は、低い食事性亜鉛摂取及び栄養不良は亜鉛の尿中排泄を増加させることを示した。飢餓により組織破壊や異化により亜鉛の放出が生じ、亜鉛摂取量が正常に戻ると亜鉛の尿中排泄の上昇が持続する。（Spencer et al. 1976）

Henkin ら（1975）及び Hunt ら（1991）は、ヒスチジン投与又は高タンパク質食により尿中の亜鉛排泄を増加させると、それに相当する亜鉛吸収の増加が起こり、体内の亜鉛バランスが維持されると報告している。

（ATSDR 2005）

EU RAR では亜鉛の体内からの消失に関して以下のように記載している（EURAR 2008a,c,d,e,f）。

塩化亜鉛、炭酸亜鉛又は塩基性塩化亜鉛（$Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$）を用い、雄ラットに ^{65}Zn（86～130 µg）を単回経口投与し、投与後 5～14 日に糞、尿及び全身のガンマ線を測定すると、吸収量の約 1.7%の ^{65}Zn が体内から消失した。雄ラットに炭酸亜鉛（25 mg/kg）又は塩基性塩化亜鉛（100 mg/kg）を 14 日間摂取させ、$^{65}ZnCl_2$（37 kBq）を皮下投与下して、投与後 5～14 日間の体内からの放射能の消失を測定したところ、約 1%の消失割合であった。（Galvez-Morros et al. 1992）

ヒトにおいては、糞中亜鉛は未吸収の食事性亜鉛と胆汁、膵液又はその他の分泌による内因性亜鉛から成る。摂取した亜鉛の約 70～80%が糞中に排泄される（食事中の亜鉛濃度により 5～10 mg/日）。（Spencer et al. 1976、Venugppal and Lucky 1978、Reinhold et al. 1991、Wastney et al. 1986）

ヒトでは摂取した亜鉛の約 10%が尿中に排泄される（約 200～600 µgZn/日）。尿中への亜鉛排泄は、亜鉛の状態の変化に敏感であると考えられている。（Babcock et al. 1982、Aamodt et al. 1982）

マイナーな亜鉛排泄経路として、唾液、脱毛、母乳及び汗がある。熱帯性気候においては約 2～3 mgZn^{2+}/日が汗中に消失される。（Venugopal and Lucky 1978、Pivlin 1983、Prasad et al. 1963、Rossowka and Nakamoto 1992、Henkin et al. 1975）

過剰な亜鉛を摂取していないヒトでは、吸収された放射能標識亜鉛の体内残留量の半減期は 162 日から 500 日の範囲であった。$^{65}Zn^{2+}$を非経口的に静脈内投与（pareteral）をすると、半減期は 100 日から 500 日の範囲であった（Elinder 1986）。

16 人の成人男性被験者に ^{65}Zn（塩化亜鉛 92 µmol）を経口投与した後 7～10 日の亜鉛の体内残留量を測定した。初期に吸収された亜鉛量の約 10%が投与後最初の 10 日間に排泄されることが示された。（Payton et al. 1982）

^{65}Zn（18～900 µmol）を投与された別の 30 人の被験者では、投与後 10～60 日の排泄量は表 A-19 のとおりであった。18～450 µmol 投与群の排泄率には差はみられなかったが、900 µmol 投与群の排泄率は有意に高かった。（Payton et al. 1982）

表 A-19　^{65}Zn 投与後 10～60 日の排泄率及び生物学的半減期（Payton et al. 1982）

用量群（μmoles:（mg））	排泄率（体内残存 Zn に対する%/日）	生物学的半減期（日）
18（1.2）	0.44	157
45（2.9）	0.62	111
90（5.8）	0.37	186
180（11.6）	0.49	141
450（29.0）	0.37	186
900（58.0）	0.74[a)]	93

a)　18 μmol 投与群と有意差がある

味覚及び嗅覚障害を有する 50 人の被験者に、^{65}Zn を経口投与し、亜鉛の追加経口投与が排泄に及ぼす影響について試験した。試験は 3 相で実施され、第 1 相では全被験者について、一晩絶食して ^{65}Zn（3～18 μCi、0.4～1.2 ngZn；塩化亜鉛）を単回経口投与し、投与後 21 日間試験した。第 2 相では、上記の第 1 相に引き続き、全被験者にプラセボを 290～440 日（平均 336 日）に投与した。第 3 相では、残留放射能の排泄に対する亜鉛の追加摂取の影響について研究をするために、14 人を引き続きプラセボ群とし、36 人に硫酸亜鉛（100 mgZn^{2+}/日）を 112 日から 440 日間（平均 307 日）投与した。第 2 相及び第 3 相は残留した ^{65}Zn トレーサーに対する亜鉛の影響に関する臨床試験である。総体内残留量、血漿及び赤血球の放射能を全ての被験者について測定した。吸収された放射能の約 1/3 が半減期 19 日で体内から排泄されたが、投与約 100 日後の残留放射能は生物学的半減期 380 日で排泄された（第 2 相試験）。第 3 相試験で硫酸亜鉛を投与された被験者では総体内 ^{65}Zn の消失がプラセボ群の半減期と比較して速く（半減期約 230 日）、有意差（P>0.001）がみられた。大腿部からの ^{65}Zn の消失は速やかであったが、肝臓からの消失は約 107 日遅れて始まった。（Aamodt et al. 1982）

（EURAR 2008a、c、d、e、f）

⑤その他

ATSDR は亜鉛の生体影響について以下のように報告している（ATSDR 2005）。

高用量の亜鉛の経口投与は、ヒト（Black et al. 1988、Chandra 1984、Chobaninan 1981、Hooper et al. 1980、Murphy 1970）や動物（Allen et al. 1983、Aughey et al. 1977、Drinker et al. 1927、Katya-Katya et al. 1984、Klevay and Hyg 1973、Maita et al. 1981、Straube et al. 1980）において貧血、HDL-コレステロール濃度の減少、膵臓障害を引き起こす。膵臓障害に関するメカニズムは明らかにされていない。貧血及び HDL-コレステロールの減少は、亜鉛誘発性の銅欠乏により引き起こされたものと思われるが、亜鉛誘発性の銅欠乏が生じるレベルについては特性化されていない。銅欠乏の結果貧血が起こることは一般に受け入れられているが、亜鉛、銅及び HDL-コレステロール間の関係については広汎に議論されている（Fischer et al.

1980、Katya-Katya et al. 1984、Klevay and Hyg 1973、Murthy and Petering 1976）。

（ATSDR 2005）

金属の毒性に関するハンドブック（Handbook on the Toxicology of Metals）（2014）では、食事及びサプリメントとして摂取した亜鉛による毒性に関して以下のように記載されている（Handbook on the Toxicology of Metals 2014）。

亜鉛及び銅の摂取量のバランスが取れていないと、亜鉛の毒性のリスク及び銅欠乏が増大する（Sandstead 1995）。メカニズムとして、銅と高い結合力を持つメタロチオネインの亜鉛誘発性の合成が提示されている。さらに、メタロチオネインに結合した銅は腸細胞の代謝回転によって腸管内糜粥に戻される。

銅の必要量は食事性亜鉛と正の相関を示し、食事性タンパク質と逆相関を示す（Sandstead 1982）。通常の条件下では、汗中への銅の損失により、銅要求量が 1 日当たり約 0.34 mg 増加する（Jacob et al. 1981）。米国医学研究所では、成人の銅要求量として 0.9 mg 以上を推奨する（Food and Nutrition Board 2006）。

過剰な亜鉛摂取により誘発された銅欠乏の影響を表 A-20 に示した。骨髄症は含まれていない（Kumar et al. 2004）。食事性の亜鉛/銅のモル比が長期間 18 を超えると害を及ぼす可能性があると考えられる（Sandstead 1982）。

表 A-20 亜鉛及び銅の摂取量が銅による栄養状態に及ぼす影響

n	性	期間（日）	Cu 摂取量 mg/日	Zn 摂取量 mg/日	Zn/Cu モル比	所見	文献
7	F	165	1.25±0.2	~15	~11.7	なし	Johnson et al. 1988
24	M	77	1.03	~25	23.7	4/24 異常 ECG、ESOD↓、ﾌﾙｸﾄｰｽ↑、血漿 Leu-,met ｴﾝｹﾌｧﾘﾝ↓、β-ｴﾝﾄﾞﾙﾌｨﾝ↓,ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ↑	Bhathena et al. 1986、Holbrook et al. 1989、Reiser et al. 1987、Reiser et al. 1985
8	M	105 ～ 120	0.89±0.09	19	20.8	1/8 異常 ECG、5/8 ESOD↓、2/7 血漿 Cu↓、4/8 RIDCp↓、1/8 ENZCp↓、2/8oral GTT↓、1/8 ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ	Klevay et al. 1986、Klevay et al. 1984、Milne et al.1990
11	M	42	0.79	～14.7	18.1	なし	Turnlund et al. 1990
8	F	84	～0.7	～14	～22.3	8/8 ENZCp↓、ストレス血圧	Luskie et al. 1988、Milne et al. 1988
10	M	36	0.6	11.9	19.3	ENZCp↓、4/10 ESOD↓、4/10 MNC(plt)CCO↓、4/10 グルタチオン↑	Nielsen et al. 1990
6	M	48	0.6	25.8	41.9	3/6 異常 ECG, ESOD↓、RIDCp↓	Milne and Nielsen 2003
12	F	105	0.64	11.9	18.3	3/6 異常 ECG、10/12 血漿 CCO↓、ESOD↓、血漿 Cu↓、EGPX↓、凝固因子Ⅴ及びⅧ↑	Milne and Nielsen 1996
11	M	42	0.38	14.7	37.7	血漿 Cu↓、ENZCp↓	Turnlund et al. 1997
13	F	90	1.0	53	51.6	短期記憶↓、数列記憶↓	Penland et al. 1999

ECG：心電図、EGPX：赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ、ENZCp：セルロプラスミンの酵素活性、ESOD：赤血球スーパーオキシドジスムターゼ、MNC(PLT)CCO：モノサイト（血漿）チトクローム C オキシダーゼ、RIDCp：放射状免疫拡散法によるセルロプラスミン

（Handbook on the Toxicology of Metals 2014）

（2）疫学調査（ヒトへの影響）

①中毒

ATSDR（2005）及び EU RAR（2008）では、亜鉛中毒について以下のように報告している。

16 か月の男児がスプーン 1 杯の塩化亜鉛を摂取した事例では、吐き気、嘔吐、腹痛、高アミラーゼ血症、無気力がみられた（McKinney 1995）。

（EURAR 2008a、c、d、e、f）。

15 歳の女子（消化不良の経歴なし）がニキビ治療のために、硫酸亜鉛錠剤（220 mg）を 2 回/日（440 mg$ZnSO_4$、2.6 mgZn/kg/日相当）摂取した。その結果、胃上部の不快感、貧血を伴う消化管出血がみられた（Moore 1978）。

（EU RAR 2008d）（ATSDR 2005、SCF 2003 にも引用されている）

24 歳の男性が塩化亜鉛液（はんだ融剤）（約 3 オンス）を誤飲した事例では、血清アミラーゼ活性の増加がみられた（Chobaninan 1981）。

16 歳の男子が裂傷の早期治癒を目的として金属亜鉛（総量 0.12 g）を 2 日に分けて摂取（1 日目: 114 mg/kg、2 日目: 57 mg/kg）したところ、よろめき歩行や無気力がみられ、摂取 8 日後に血清リパーゼとアミラーゼの増加もみられた（Murphy 1970）。

（ATSDR 2005）

亜鉛摂取による膵臓の異常（島細胞の変化、腺房細胞壊死、化生、繊維化、膵臓炎）がラット、マウス、ネコ、フェッレット、ヒツジ、及びトリで見られている。イヌやミンクでは膵臓の組織変化が、ラット、マウス、ネコ、フェッレット及びヒツジで異常を引き起こした用量と同等以上でみられた。膵臓腺房細胞の変性がヒツジ（Allenn et al. 1983）及びラット、マウス（Maita et al. 1981）でみられた。膵臓の腺房細胞は小腸に消化液を分泌しているので、ヒトの症例報告でみられた血清アミラーゼ及びリパーゼの増加（Chobanian 1981、Murphy 1970）は、膵臓腺房細胞の障害と一致しているものと思われる（ATSDR 2005）。

（ATSDR 2005）

20～27 歳の健常な男女 12 人に 12 時間絶食後に硫酸亜鉛（25、37.5、50 mg、脱イオン水 20 mL に溶解した水溶液）を単回経口投与した。対照として 14 人に生理食塩水 20 mL を投与した。投与 30 分前、投与直前及び投与 4 時間後の血液を採取して調べた。投与群で血漿中コルチゾール（副腎皮質ホルモン）濃度の低下がみられた（Brandao-Neto et al. 1990）。

（EURAR 2008d）

ATSDR はこの試験において、硫酸亜鉛（0.5 mgZn/kg/日）の単回投与では、血糖値及びインスリン値は変化せず、グルコース負荷に対する反応性にも差はなかった（Brandao-Neto et al. 1990）。副腎に対する影響はヒトにおいて報告されていないとしている。

（ATSDR 2005）

ヒトでは、亜鉛の経口投与後に下垂体機能に対する影響は報告されていない（ATSDR 2005）。

Handbook on the Toxicology of Metal（2014）では、亜鉛中毒について以下のように記している（Handbook on the Toxicology of Metal 2014）。亜鉛汚染された飲料により、約 325～650 mgZn を摂取したヒトでは、悪心、腹部痙攣、嘔吐、しぶり、下痢（出血を伴う場合と伴わない場合がある）がみられた。また、塩化亜鉛の摂取により膵炎の後に外分泌障害を引き起こした。

（Handbook on the Toxicology of Metal 2014）

②職業暴露

経口暴露では、該当するデータなし。

③中期反復暴露（6 か月未満）

ヒトでの試験では、食事への亜鉛補充の影響について検討されている。高用量では消化管障害の臨床症状を引き起こし、低用量では主に銅や鉄といった他の必須栄養素の状態に影響を及ぼす（EPA 2005）。

健常成人被験者（男 21 人、女 26 人）に硫酸亜鉛錠（150 mgZn/日を 3 等分し、毎食、3 回/日）を 6 週間摂取させて、2 重盲検クロスオーバー試験を行った（男：2.1 mgZn/kg 体重/日、女：2.5 mgZn/kg 体重/日相当）。プラセボとして乳糖を与えた。腹部のけいれん、嘔吐、悪心等の症状が女性 84%、男性 18%に生じた。女性 5 人が胃刺激により試験から脱落した。亜鉛摂取量を mgZn/kg 体重/日で表すと臨床症状には用量相関的な増加がみられた。指示に反して錠剤のみを服用した場合又は小食の場合には、臨床症状の発現頻度が増加した。6 週間の亜鉛服用による血漿銅濃度、総コレステロール、HDL コレステロールへの影響は男女ともみられなかったが、女性のみに LDL コレステロールの有意な減少がみられた。女性では、見掛け上、血漿亜鉛濃度と LDL コレステロールとの間に逆相関がみられた。男女ともヘマトクリット値には亜鉛摂取による影響はなかった。男性では、銅に関する特定の測定（血清セルロプラスミンのフェロキシダーゼ活性、赤血球 Cu、Zn-ESOD の抗酸化活性）において見掛け上影響はなかった。女性では、mg/kg/日換算での摂取量が男性よりも多く、二つの銅金属酵素（セルロプラスミン及び ESOD）の活性が有意に減少した。（Samman and

Roberts 1987、1988）

（EPA 2005）（ATSDR 2005、EU RAR 2008c、d、e、f にも引用されている）

血漿コレステロール値が正常な健常男性（23～35 歳）12 人に、硫酸亜鉛（160 mgZn/日；2.3 mgZn/kg 体重/日相当）のカプセルを食事とともに 1 日 2 回 5 週間投与した。被験者 8 人にはプラセボカプセルを投与した。空腹時血漿脂質濃度を 7 週までは毎週さらに 16 週目にも測定した。空腹時脂質レベルを 1 週間間隔及び投与終了後 2 週間間隔で 16 週まで測定した。対照群では 2 週間間隔で 6 週間測定した。総コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロールに統計的な有意差は認められなかった。HDL-コレステロールレベルは投与 5 週に 17%低下し、以後亜鉛は投与していないにもかかわらず減少し続け、7 週には 26%減少し、16 週にはベースラインに戻った。血漿亜鉛濃度は HDL-コレステロールの減少と相関しなかった。HDL-コレステロールは亜鉛投与終了後 11 週にベースライン付近に戻った。（Hooper et al. 1980）

（EPA 2005）（ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

健常成人男性 13 人にグルコン酸亜鉛（25 mgZn 相当）を入れたカプセルを 1 日 2 回 6 週間投与した。食物からの亜鉛摂取量 15.92 mgZn/日を加算すると、合計亜鉛摂取量は 65.92 mgZn/日（0.94 mgZn/kg 体重/日）であった。対照（0 mg）にはコーンスターチを投与した。非絶食血を 2 週間間隔で採取して、銅に関する測定を行った。血漿銅濃度及びセルロプラスミンのフェロキシダーゼ活性に変化はみられなかったが、ESOD 活性は 4 週に減少し、6 週には有意に低下した。6 週には血漿亜鉛濃度と ESOD 活性との間に逆相関がみられた。（Fischer et al. 1984）

（EURAR a、c、d、e、f）（EPA 2005、ATSDR 2005 にも引用されている）

健康な 25～40 歳の女性 18 人にグルコン酸亜鉛 50 mgZn/日（0.83 mgZn/kg 体重/日相当）を 10 週間摂取させた。食品からの亜鉛摂取量 9.38 mgZn/日を加算すると、合計亜鉛摂取量は 59.38 mgZn/日（0.99 mgZn/kg 体重/日）であった。亜鉛摂取の結果、ESOD 活性の減少がみられた。ESOD 活性は 10 週間にわたって減少し、10 週目には投与開始前の値と比較して有意差が認められ、投与開始前値の 53%であった。この酵素の変化は組織や血漿中の金属濃度を測定するよりも銅の状態変化のより良い指標となるものと思われた。セルロプラスミン活性は変化しなかった。また、血漿フェリチンとヘマトクリット値は 10 週目に減少がみられた。著者らは、これらの減少は女性の鉄状態に対する重大なリスクを引き起こすものと思われるとした。（Yadrick et al. 1989）

（EPA 2005）（厚生労働省 2015、ATSDR 2005 にも引用されている）

健康な閉経女性 25 人（平均年齢 64.9 歳）を 200 日間閉鎖監視下に置き、二つの 90 日間摂食期間に分け、それぞれの摂食開始前に 10 日間の平衡期間を設けた。平衡期間では 2 mg Cu/日及び 9 mgZn/日を含む食事を摂取させた。90 日間の摂食期間では被験者を 2 群に分け、低銅食（1 mg Cu/日）及び高銅食（3 mg Cu/日）とした。最初の 90 日間では亜鉛サプリメントを摂取させず（低亜鉛；3 mgZn/日）、2 回目の 90 日間は 50 mgZn/日のサプリメントを与えた（高亜鉛；53 mgZn/日：0.81 mgZn/kg 体重/日）。なお、亜鉛としてグルコン酸亜鉛、銅として硫酸銅を用いた。一晩（12 時間）絶食時の血液を、平衡期間及び 90 日試験期間に 1～2 回/月で採取して種々の亜鉛状態について解析した。赤血球中及び赤血球膜中亜鉛濃度、血漿及び赤血球膜アルカリフォスファターゼ活性、赤血球膜 5'ヌクレオチド分解酵素活性には、統計的に有意な変化はみられなかった。亜鉛サプリメント群で血漿中亜鉛濃度、単核細胞 5'ヌクレオチド分解酵素及び細胞外 SOD が有意に増加した。これらの変化は、血漿亜鉛との統計的有意な関連性はみられなかったが、銅摂取量に依存していた。単核細胞 5'ヌクレオチド分解酵素の亜鉛サプリメント摂取による変化率は、高銅食では 92%であったが低銅食では 5%であった。血漿亜鉛濃度及び細胞外 SOD に及ぼす影響は低銅食ではさらに明らかであった。銅摂取量とは関係なく、亜鉛サプリメント摂取は遊離 T4 及び T3、血小板亜鉛濃度、骨由来アルカリフォスファターゼ活性を比較的軽度に増加させた。血漿 5'ヌクレオチド分解酵素活性、甲状腺刺激ホルモン及び ESOD は亜鉛サプリメント摂取で活性低下がみられた。これらのパラメータの減少は高銅食で明瞭であったが、高銅食の血漿 5'ヌクレオチド分解酵素及び ESOD 濃度は低銅食よりも高く、高銅食/低亜鉛のときのみ、これらのレベルが平衡期間値より上昇した。甲状腺刺激ホルモン濃度は全ての群で平衡期間値より低かった。著者らは、低銅と亜鉛サプリメントとの組合せでは、血小板で発現しているアミロイド前駆体蛋白を抑制することが示唆されたとしている。（Davis et al. 2000）

（EURAR 2008 a、c、d、e、f）（ATSDR 2005、EPA 2005 にも引用されている）

Davis ら（2000）と同一の試験で、異なるパラメータ（銅の状態及び鉄の状態のパラメータ）について、各 90 日間試験が行われた。試験の終わりから 78 日間に尿及び糞を採取して、銅及び亜鉛を測定した。また、毎週 1 回一昼夜（24 時間）絶食して血液を採取し、種々の銅状態及び鉄状態指標を測定した。低銅食では銅バランスが負であった。低亜鉛摂取及び高亜鉛摂取共に、銅バランスの変化はみられなかった。高銅食でも低亜鉛食では銅バランスは負であった。亜鉛サプリメントに替えると、高銅食では銅バランス正になった。著者らは、このことは明らかに食餌中の少量の銅が糞中に失われた結果であるとしている。なお、尿中銅に影響はみられなかった。（Milne et al. 2001）

亜鉛バランスは亜鉛摂取量を反映し、亜鉛摂取量の増加とともにより正のバランスとなるが、銅摂取量には影響されない（Milne et al. 2001）。

銅状態の指標は試験食により種々影響される。血清セルロプラスミン、HDL 及び VLDL コレステロール、中性脂肪、赤血球銅は種々の試験食による有意な変化はなかった。亜鉛

摂取量とは関係なく、血漿銅濃度は高銅食よりも低銅食で有意に低かった。血漿銅濃度は全ての試験食で平衡値よりも抑制されたが、抑制は低銅食よりも高銅食で少なかった。（Milne et al. 2001）

亜鉛サプリメント摂取は、銅摂取量に関係なく血清セルロプラスミン濃度、血漿亜鉛濃度及び血小板チトクローム c 酸化酵素活性を増加させ、赤血球銅濃度、全血グルタチオン、酵素反応と免疫反応によるセルロプラスミンの比として定義される特定セルロプラスミンの活性及び赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ活性を減少させた。これらの測定値のレベルは全ての試験食で平衡値よりも増加した。ただし、血清免疫反応性セルロプラスミン濃度（全ての試験食で減少）、血小板チトクローム c 酸化酵素（高銅食/低亜鉛で減少）、特定セルロプラスミン及び全血グルタチオン濃度（低銅食/高亜鉛及び高銅食/高亜鉛で平衡値と同じ）、赤血球銅濃度（低銅食/低亜鉛で平衡値と同じ、低銅食/高亜鉛で減少）を除く。

亜鉛サプリメント摂取は ESOD 活性、総コレステロール濃度及び LDL コレステロール濃度を僅かに減少させた。ESOD に対する影響は銅摂取量に依存しており、平衡値と比較して ESOD 活性は低銅食では減少したが、高銅食では増加した。総コレステロール及び LDL コレステロール濃度は高銅食よりも低銅食で有意に高かった。著者らは、このことは銅摂取量に依存していることを示唆しているが、低銅食の女性は高銅食の女性よりも両指標とも平衡値が高いことに留意すべきであるとしている。（Milne et al. 2001）

（EURAR 2008 a、c、d、e、f）（ATSDR 2005、EPA 2005 にも引用されている）

男性（成人、19 人）に亜鉛グリシンキレート（サプリメント 30 mgZn/日）を 14 週間投与した試験が行われた。食事からの亜鉛摂取量は 10 mg/日であり、総亜鉛摂取量は 40 mg/日であった。銅の指標、リポタンパク代謝及び恒常性、免疫能の指標に優亜儀な影響はみられなかった。（Bonham et al. 2003a、b）

（EFSA 2006）

健康な白人男性にグルコン酸亜鉛（0（9 人）、50（13 人）、75（9 人）mgZn/日）を 12 週間投与した。被験者には高カルシウム、高繊維、高フィチン酸及び亜鉛の吸収を減少させることが知られている食物成分の食事を避ける指示が出されていた。また、被験者 1 日ごとの食事性亜鉛の変動を最小限にするために、亜鉛を多く含む食物の摂取が制限された。3 日間の食事記録を 2 週間間隔で収集した。3 群の食事性亜鉛摂取量は 0、50、75 mgZn/日でそれぞれ、12.5、14.0、9.5 mgZn/日であった。亜鉛の総摂取量はそれぞれ、0.16、0.85、1.10 mgZn/kg 体重/日であった。2 週間間隔で採血し、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、亜鉛及び銅濃度を測定した。尿中の亜鉛及び銅も測定した。75 mg 群で 6 から 12 週にかけて HDL-コレステロールが一貫して減少した。75 mg 群の HDL-コレステロール値は 6 及び 12 週に対照群と比較して有意に低かった。50 mg 群でも HDL-コレステロール値が 8～12 週にかけて減少したが、12 週まで有意差はなかった。その

他の測定項目には投与による影響はみられなかった。（Black et al. 1988）

（EPA 2005）（厚生労働省 2015、ATSDR 2005、EU RARA 2008、c、d、e、f にも引用されている）

18 人の米国人女性（25～40 歳）において、亜鉛サプリメント 50 mg/日の 10 週間継続摂取をした場合、血清鉄、ヘマトクリット値及びESOD の低下がみられた（Yadrick et al. 1989）。

（厚生労働省 2015）（ATSDR 2005、EPA 2005 にも引用されている）

健康な男性 11 人に硫酸亜鉛 300 mgZn/日（4 mgZn/kg 体重/日）を 1 日 2 回に分けて 6 週間投与した。投与 0、2、4、6 週、投与中止後 2 及び 10 週に絶食血液を採取した。HDL-コレステロールが 4 週で 19%、6 週で 30%減少し、LD-L コレステロールは 6 週で 15%増加した。総コレステロール、中性脂肪には変化はなかった。多形核白血球の機能の幾つかに悪影響を及ぼした；すなわち、走化性移動が 53%減少し、微生物の貪食能が 49%減少した。しかし、殺菌能力は変化しなかった。加えて、フィトヘマグルチンに対するリンパ球刺激反応は約 60～70%減少した。（Chandra 1984）

（EPA 2005）（ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

健康な女性 8 人に酢酸亜鉛 0、15、50、100 mgZn/日（0、0.25、0.83、1.7 mgZn/kg 体重/日）を食事とともにサプリメントとして 60 日間摂取させ、血漿亜鉛濃度及びコレステロールに及ぼす影響を評価した。血清亜鉛濃度は用量相関的に増加した。高用量のみで血漿 HDL-コレステロールが 4 週時に減少したが、その他の測定時点では変化がなかった。摂食亜鉛量と全血中銅量との間に正の相関が認められた。なお、50 及び 100 mg 群では、サプリメントを大量の水と一緒に取らなかった場合には、腹部膨満、悪心、腹部痙攣がみられた。（Freeland-Graves et al. 1982）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

健康な 20 人の男女（男 9 人、女 11 人、19～50 歳）にグルコン酸亜鉛（0 及び 45 mgZn/日）を 8 週間経口投与して、亜鉛の抗酸化作用について試験した。脂質過酸化（4-ヒドロキシノネノール、マロンジアルデヒド等）及び DNA 酸化（8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン等）に対する血漿マーカーが有意に減少した。リポポリサッカライド（LPS）刺激に反応する炎症性サイトカイン前駆体（TNF-α、IL-1β 等）の相対的 mRNA レベルを調節する単核細胞（MNCs）の能力に対する亜鉛サプリメントの影響を見るために *in vitro* 試験を行った。亜鉛投与群の LPS 処理した単核細胞は、TNF-α 及び IL-1β のレベルを有意に減少させた。TNF-α で単核細胞を生体外処理後の NF-κB の活性と DNA 結合は酸化的ストレス誘導のモデルとして使用されている。亜鉛サプリメント群の単核細胞において、NF-κB の DNA 結合が 50%減少した。（Prasad et al. 2004）

（EPA 2005）

④長期暴露（6 か月以上）

乳児（68 人）に硫酸亜鉛（1.8、5.8 mgZn/L）を含むミルク（0.78 L/日）を 6 か月間摂取させた。このうち 42 人において、血中亜鉛、銅、コレステロール濃度その他の悪影響は認められなかった。

（Walravens and Hambidge 1976）

長期の高齢者健康スクリーニングプログラムに参加している老齢被験者に関して、心血管系疾病の発現に対する亜鉛補給（化合物名不明）の影響に関する疫学調査を実施した。介護施設に入手していない歩行可能な 65 から 91 歳（平均 78 歳）の被験者を問診、心電図、血液検査データ及び薬物使用データを用いて評価した。少なくとも 1 年間亜鉛（20～150 mgZn/日）を摂取した被験者群（女性 38 人、男性 31 人）について、対照群（女性 1195 人、男性 637 人）と比較した。被験者群の約 85%が 50 mgZn/日未満の補助亜鉛を摂取し、15%が 60～150 mgZn/日を摂取していた。平均摂取期間は 8 年間であった。被験者群の亜鉛摂取期間は 2 年以下が 30%、2 年を超え 10 年以下が 55%、10 年を超えるものが 15%であった。問診及び血液検査に基づくと、貧血の発生頻度が亜鉛摂取量の増加に伴い減少した。心電図結果及び心血管系への悪影響（心発作、心不全、高血圧、狭心症）の発生頻度に関しては対照群との間に差はみられなかった。被験者群では血漿クレアチニンの低下、総蛋白の低下、尿酸の低下及び平均赤血球ヘモグロビン値の増加がみられた。赤血球数は女性で有意に低かったが、男性では変化はなかった。（Hale et al. 1988）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

鎌状赤血球性貧血で 150～200 mgZn/日を 2 年間サプリメント（化合物名不明）として摂取した一人の患者において、銅欠乏（血清銅及び血漿セルロプラスミンの減少）がみられた。銅を投与すると血漿セルロプラスミンは正常に復した。また、低炭酸ガス血症、小赤血球症及び好中球減少がみられた。亜鉛投与の治療をしている 13 人の患者による追加試験では、投与 24 週後のセルロプラスミンは 7 人が正常範囲の下限値であった。（Prasad et al. 1978）

（EPA 2005）（厚生労働省 2014、EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

女児（13 か月）にグルコン酸亜鉛（120 mgZn/人/日：6 か月間、その後 180 mgZn/人/日：1 か月間）を 7 か月間投与する試験では、骨髄検査において環状鉄芽球が認められ、著者らは銅の欠乏が示唆されたとした。（Botash et al. 1992）

（IOM 2001）

男児（7 歳）にグルコン酸亜鉛（80-85 錠、約 570 mgZn）を誤飲したという報告においては、摂取直後に激しい嘔吐を起こしたが、吐血、胸部痛及び下痢等の症状はなかった。

（Matthew et al. 1998）

米国の男性（46,974 人）を対象として 14 年間の追跡コホート調査が行われた。亜鉛サプリメントを摂取していた割合は約 25%であり、前立腺がんが 2,901 人で発生し、そのうち 413 人が進行性であった。前立腺がんの相対危険度は、100 mgZn より高い投与群では 2.29（95%CI=1.06‐4.95）で、10 年以上摂取した場合には 2.37（95%CI＝1.42‐3.95）であった。著者らは、亜鉛摂取と前立腺がんの発生とが関連する作用機序は不明であるとしている。（Leitzmann et al. 2003）

（EU RAR 2008a、c、d、e、f）

⑤日本における疫学調査

紀伊半島の古座/古座川/串本の筋萎縮性側索硬化症（K-ALS）患者及び大島の住民について、飲料水中及び血漿中のミネラル含量と酸化ストレスマーカーとの関連性について検討した。大島における飲料水中のカルシウム及び亜鉛のレベルが近年低く、また、対照と比較して大島住民及び K-ALS 患者の血漿中カルシウム及び亜鉛レベルが有意に低く、酸化ストレスマーカーが有意に高いことが判明した。血漿中亜鉛レベル及び尿中 8-OHDG/クレアチニンレベルに関して 3 群間のバラツキのそれぞれ 60%及び 58%を明確にした。K-ALS 患者において血漿中亜鉛レベルと血漿中銅レベルとの間に負の相関がみられ、K-ALS 患者と K-ALS ではない住民の両者において、血漿中銅レベルと尿中 8-OHDG/クレアチニンレベルとの間に正の相関傾向がみられた。（Kihira. 2013）

⑥疫学調査のまとめの表

亜鉛の安全性に係る疫学調査結果を表 A-21 にまとめた。

表 A-21　亜鉛の安全性に係る疫学調査

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
急性毒性				
15 歳女子	治療のため硫酸亜鉛錠剤を経口 2 回/日服用	440 mg/日（2.6 mgZn/kg 体重）	胃上部不快感、消化管出血、貧血	Moor 1978
健常男女 12 人（20～27 歳）	絶食 12 時間後に硫酸亜鉛を経口摂取	25、37.5、50 mgZnSO4/人（10.1、15.2、20.3 mgZn/人）	投与群で血漿中コルチゾール濃度低下	Brandao-Neto 1990
16 歳男子	治療のため金属亜鉛を摂取	1 日目：114mgZn/kg 2 日目：57 mgZn/kg	よろめき歩行、無気力 血清リパーゼ増加、血清アミラーゼ増加	Murphy 1970
中毒				
16 か月男児	塩化亜鉛を摂取	スプーン 1 杯（正確な量は不明）	嘔気、嘔吐、腰痛、高アミラーゼ血症、無気力	McKinney 1995
24 歳男性	塩化亜鉛溶液（はんだ融剤）を誤飲	約 3 オンス	血清アミラーゼ及びリパーゼの増加	Chobanian 1981
亜急性毒性				
健常ボランティア 47 人（女：26 人、男：21 人）	硫酸亜鉛錠を食事ごとに 6 週間摂取	150 mgZn/日（男：2.1 mgZn/kg 体重/日、女：2.5 mgZn/kg 体重/日）	女性 84%、男性 18%に腹部痙攣、嘔吐、悪心、女性のみに LDL コレステロール、セルロプラスミン及び ESOD の減少	Samman and Roberts 1987、1988

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
健常男性 12 人 （23～35 歳）	硫酸亜鉛カプセルを 1 日 2 回食事とともに 5 週間摂取	160 mgZn/日（2.3 mgZn /kg 体重/日）	5 週及び 7 週目に HDL コレステロール減少、16 週には回復	Hooper et al. 1980
健常成人男性 13 人	グルコン酸亜鉛を 2 回/日、6 週間摂取	65.92 mgZn/日（0.94 mgZn/kg 体重/日）	4 週及び 6 週に ESOD 活性の低下、血漿亜鉛濃度と ESOD 活性との間に逆相関あり	Fischer et al. 1984
健常女性 18 人 （25～40 歳）	グルコン酸亜鉛を 10 週間摂取	50 mgZn/kg 体重/日	ESOD 活性減少、血漿フェリチン減少、ヘマトクリット値減少	Yadrick et al. 1989
健康な閉経女性 25 人 （平均 64.9 歳）	硫酸銅、グルコンサン亜鉛を用い、平衡期間（10 日間）と実験期間（90 日間）を 2 回繰り返した。	1 回目平衡期間（2 mg Cu/日、9 mgZn/日）、1 回目実験期間（1、3 mg Cu/日+3 mgZn/日）、2 回目平衡期間は 1 回目と同じ、2 回目実験期間（1、3 mg Cu/日+53 mgZn/日）	亜鉛サプリメント群で血漿中亜鉛濃度、単核細胞 5’ヌクレオチド分解酵素、細胞外 SOD 増加	Davis et al. 2000
慢性毒性				
健康な 65 から 91 歳 （平均 78 歳）	1 年以上、平均摂取期間は 8 年間	20～150 mgZn/日（化合物名不明）を摂取、約 85%が 50 mgZn/日以上、15%が 60～150 mgZn/日を摂取	血漿クレアチニンの低下、総蛋白の低下、尿酸の低下及び MCH 増加、女性のみ赤血球数低下	Hale et al. 1988
鎌状赤血球性貧血患者 1 人	2 年間	150～200 mgZn/日（化合物名不明）	銅欠乏（血清銅及び血漿セルロプラスミンの減少）	Prasad et al. 1978

（3）実験動物等に対する影響

①急性毒性試験

各種の亜鉛化合物のラット及びマウスにおける経口急性毒性試験の報告を以下に示す。これらの試験では、縮瞳、結膜炎、摂餌量及び飲水量の減少、尾の出血や血腫がみられ、死亡の多くは投与後 48 時間までに生じた。LD_{50} 値は化合物により異なり 86～>15,000 mgZn/kg の範囲であった。（EURAR 2004）

（NITE 2008）

亜鉛化合物の LD_{50} 値を表 A-22 に示した。

表 A-22　亜鉛化合物の LD_{50} 値

被験物質	試験系	投与経路	LD_{50} 値（mgZn/kg）	文献
酸化亜鉛	ラット	経口	>5,000	Löser 1977
			>15,000	Löser 1972
	マウス	経口	6,383	Shumskaya et al. 1986
塩化亜鉛	ラット	経口	528	
	マウス	経口	605	
硫酸亜鉛	ラット	経口	623	
			518	Lorke 1983
			227～454	Sanders 2001b
	マウス	経口	337	Domingo et al. 1988a
酢酸亜鉛	ラット	経口	237	
	マウス	経口	86	
硝酸亜鉛	ラット	経口	293	
	マウス	経口	204	
リン酸亜鉛	ラット	経口	>2,540	Klein and Glaser 1989
ビスステアリン酸亜鉛	ラット	経口	>517	Biffi 1989

（EURAR 2004、NITE 2008）

②亜急性毒性試験

経口毒性における亜鉛の重要な毒性標的臓器として、血液、腎臓、膵臓、消化管及び銅バランスの変化が鋭敏であることが確認されている（EPA 2005）。

a. 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、合計 40 匹）に酢酸鉛二水和物（0、160、320、640 mg/kgZn/日）を 3 か月間飲水投与した。その結果、320 mg/kg 体重/日以上の投与群において尿量の減少及び種々の臓器における亜鉛濃度の増加が認められた。640 mg/kg 体重/日投与群においては、無関心、飲水量減少、血液中の尿素、クレアチニンの増加、ボウマン嚢上皮細胞の扁平化、近位尿細管上皮細胞の剥離と核濃縮がみられた。（Llobet et al. 1988）

表 A-23　マウスの酢酸鉛二水和物 3 か月間飲水投与による毒性所見

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
酢酸鉛二水和物/飲水	マウス/3 か月	640 mg/kg 体重/日	無関心、飲水量減少 血液中の尿素、クレアチニンの増加 ボウマン嚢上皮細胞の扁平化、近位尿細管上皮細胞の剥離と核濃縮	
		320 mg/kg 体重/日以上	尿量の減少、肝臓、腎臓、心臓、骨、血液での亜鉛濃度の増加	

b. 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

ICR 系マウス（雌雄各 12 匹/群）に硫酸亜鉛 7 水和物（0、300、3,000、30,000 ppm（雄：0、9.7、104、1,119 mgZn/kg 体重/日、雌：0、10.5、109、1,109 mgZn/kg 体重/日相当））を 13 週間混餌投与した。その結果、30,000 ppm 投与群で死亡がみられ（雄 4 匹、雌 1 匹/24 匹）、死亡例では尿管の障害、膵臓腺房細胞数の減少が認められた。30,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の減少、総蛋白、血糖、コレステロールの減少、ALP 及び BUN の増加、膵臓の腺房細胞数の増加、壊死、核の膨張、腺管状化生（duct-like metaplasia）、前胃境界縁の潰瘍、小腸上部の粘膜の炎症、上皮細胞の過形成、扁平上皮の水腫、雄のみに白血球数の減少がみられた。NOAEL は雄 104、雌 109 mgZn/kg 体重/日であった。（Maita et al. 1981）

（EPA 2005）（EURAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

表 A-24　マウスの硫酸亜鉛 13 週間混餌投与による毒性所見

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
硫酸亜鉛/混餌	マウス/13 週	30,000 ppm（雄；1,119 mgZn/kg 体重/日、雌；1,109 mgZn/kg 体重/日）	死亡、尿管障害、膵臓腺房細胞数減少（死亡例）、体重増加抑制、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数減少、総蛋白、血糖、コレステロール減少、ALP、BUN 増加、膵臓腺房細胞増加、壊死、核の膨張、腺管状化生、前胃境界縁の潰瘍、小腸上部粘膜炎症、上皮細胞過形成、扁平上皮水腫、白血球数減少	死亡、尿管障害、膵臓腺房細胞数減少（死亡例）、体重増加抑制、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数減少、総蛋白、血糖、コレステロール減少、ALP、BUN 増加、膵臓腺房細胞増加、壊死、核の膨張、腺管状化生、前胃境界縁の潰瘍、小腸上部粘膜炎症、上皮細胞過形成、扁平上皮水腫、

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
		3,000 ppm（雄；104 mgZn/kg 体重/日、雌； 109 mgZn/kg 体重/日）	NOAEL	NOAEL
		300 ppm（雄；9.7 mgZn/kg 体重/日、雌；10.5 mgZn/kg 体重/日）	-	-

c. 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雌雄各 12 匹/群）に硫酸亜鉛 7 水和物（0、300、3,000、30,000 ppm（雄：5.3、53、570、雌：5.6、55、564 mgZn/kg 体重/日相当））を 13 週間混餌投与した。30,000 ppm 投与群の雄雌で白血球数が減少し、さらに 30,000 ppm 投与群の雄ではヘマトクリット値、総蛋白及びコレステロール値の減少、肝臓の実重量及び相対重量の減少、腎臓相対重量の減少がみられた。30,000 ppm 投与群の雌雄で膵臓障害（腺房細胞の変性、壊死、腺房中心の明瞭化及び間質の線維化）がみられた。生殖器官に影響はみられなかった。NOAEL は雄 53、雌 55 mgZn/kg 体重/日であった。（Maita et al. 1981）

（EPA 2005）（EURAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

表 A-25　ラット硫酸の亜鉛 13 週間投与による毒性所見

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
硫酸亜鉛/混餌	ラット/13 週	30,000 ppm（雄；570mgZn/ kg 体重/日、雌；564 mgZn/kg 体重/日）	白血球数減少、ヘマトクリット減少、総蛋白減少、コレステロール減少、肝臓絶対/相対重量減少、腎臓相対重量減少、膵臓の腺房細胞の変性、壊死、腺房中心の明瞭化、間質の線維化	白血球数減少、膵臓の腺房細胞の変性、壊死、腺房中心の明瞭化、間質の線維化
		3,000 ppm（雄；53 mgZn/kg 体重/日、雌；55 mgZn/kg 体重/日）	NOAEL	NOAEL
		300 ppm（雄；5.3 mgZn/kg 体重/日、雌；5.5 mgZn/kg 体重/日）	-	-

d. 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雄 13 匹/群、雌 16 匹/群）に塩化亜鉛（0、0.12 mgZn/mL 相当）を 4 週間飲水投与した（雄：11.66 mgZn/kg 体重/日、雌：12.75 mgZn/kg 体重/日）。摂餌量及び飲水量

が減少したが体重増加量には差がなかった。赤血球数、ヘモグロビンの減少、好中球及びリンパ球の増加、網状赤血球及び多染性赤血球の増加がみられた。（Zaporowska and Wasilewski 1992）

（EURAR 2004）（EPA 2005、ATSDR にも引用されている）

なお、ATSDR では NOAEL を 12 mgZn/kg 体重/日としている（ATSDR 2005）。

表 A-26　ラットの塩化亜鉛 4 週間飲水投与による毒性所見

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
塩化亜鉛/飲水	ラット/4 週	0.12mg/L（雄 ; 11.66、雌 ； 12.75 mgZn/kg 体重/日）	摂餌量、飲水量減少、赤血球数、ヘモグロビン減少、網状赤血球、多染性赤血球増加、好中球、リンパ球増加	摂餌量、飲水量減少、赤血球数、ヘモグロビン減少、網状赤血球、多染性赤血球増加、好中球、リンパ球増加

e. 12 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（雌 10 匹/群）に酢酸亜鉛 2 水和物（0、160、320、640 mg/kg/日（0、48、95、191 mgZn/kg 体重/日相当））を 12 週間飲水投与した。640 mg/kg/日投与群で、無気力、2 例の死亡、飲水量、尿量の減少、BUN、クレアチニンの増加、腎臓のボーマン嚢の上皮細胞扁平化、近位尿細管の剥離、核濃縮がみられた。320 及び 640 mg/kg/日投与群で、肝臓、腎臓、心臓、骨及び血液の亜鉛濃度に有意な増加がみられた。（Llobet et al. 1988）

（EPA 2005）（ATSDR、 EU RAR 2008a、c、d、e、f でも引用されている）。

なお、ATSDR では NOAEL を 95 mgZn/kg 体重/日としている（ATSDR 2005）。

表 A-27　ラットの酢酸亜鉛 2 水和物 12 週間飲水投与による毒性所見

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
酢酸亜鉛/飲水	ラット/12 週	191 mgZn/kg 体重/日	-	無気力、死亡、飲水量減少、尿量減少、BUN 増加、クレアチニン増加、腎臓ボーマン嚢上皮細胞扁平化、近位尿細管剥離、核濃縮、肝臓、腎臓、心臓、骨及び血中亜鉛濃度の増加
		95 mgZn/kg 体重/日	-	肝臓、腎臓、心臓、骨及び血中亜鉛濃度の増加
		48 mgZn/kg 体重/日	-	-

f. 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（雌雄各 20 匹/群）に亜鉛モノグリセロラート（0、0.05、0.2%、1%（雄：0、13、52.9、298、雌：0、14.8、60.6、334 mgZn/kg 体重/日相当））を 13 週間混餌投与した。なお、1%投与群では一般状態の悪化のため 58 日に飼料中濃度を 0.5%に低下したが、改善がみられなかったので 64 日にと殺した。これらの動物では低銅血症が発症し、低色素性小

球性再生性貧血（hypochromic microcytic regenerative type anemia）（低ヘモグロビン、低ヘマトクリット、MCV 及び MCH の減少、MCHC、赤血球数及び網状赤血球数の増加）が明らかに認められた。腸管膜リンパの腫大と腎臓表面の陥凹がみられ、膵臓の重度な変性及び脾臓、腎臓、切歯、眼及び骨に組織変化が観察された。雄全例に精巣精細管の低形成、前立腺及び精嚢にも低形成がみられた。雌では 1 例の子宮が低形成であった。0.2%投与群の雄ではアラニンアミノ基転移酵素（Alanine amino transferase、ALAT）、アルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase、ALP）及びクレアチンキナーゼが増加し、雌ではクレアチンキナーゼが増加した。雌雄で総コレステロールが減少した。血液学的検査では 0.05 及び 0.2%投与群とも変化はなかった。0.05 及び 0.2%投与群の雄で腹部脂肪量の減少が用量相関的にみられた。腸管膜リンパ節の腫大が 0.05%（1 例）及び 0.2%（6 例）の雄にみられた。病理組織検査では 0.2%投与群の雌雄に脛骨及び大腿骨の骨幹端の骨梁数の減少及び膵臓細胞壊死がみられた。膵臓細胞壊死は 0.05%投与群の雌雄にもみられた。0.2%投与群の雌雄、0.05%投与群の雄に脾臓赤脾髄の色素沈着したマクロファージ数の減少がみられた。0.05 及び 0.2%投与群で生殖器に対する影響はみられなかった。NOAEL は雄 13、雌 14.8 mgZn/kg 体重/日であった。（Edwards and Buckley 1995）

（EURAR 2008a、c、d、e、f）

表 A-28　ラットの亜鉛モノグリセロラート 13 週か混餌投与による毒性所見

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
亜鉛モノグリセロラート/混餌	ラット/13 週	1%（雄；298、雌；334 mgZn/kg 体重/日）	64 日に全例切迫と殺、低銅血症、低色素性小球性再生性貧血、腸管膜リンパ腫大、腎臓表面の陥凹、膵臓変性、脾臓、腎臓、切歯、眼の組織変化、精巣精細管、前立腺、精嚢の低形成	64 日に全例切迫と殺、低銅血症、低色素性小球性再生性貧血、腸管膜リンパ腫大、腎臓表面の陥凹、膵臓変性、脾臓、腎臓、切歯、眼の組織変化、子宮低形成
		0.2%（雄；52.9、雌；60.6 mgZn/kg 体重/日）	ALAT、ALP、クレアチンキナーゼ増加、総コレステロール減少、腹部脂肪量減少、腸管膜リンパ節腫大、脛骨、大腿骨骨幹端骨梁数減少、膵臓細胞壊死、脾臓赤脾髄色素沈着ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ数減少	クレアチンキナーゼ増加、総コレステロール減少、脛骨、大腿骨骨幹端骨梁数減少、膵臓細胞壊死、脾臓赤脾髄色素沈着ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ数減少
		0.05%（雄；13、雌；14.8 mgZn/kg 体重/日）	腹部脂肪量減少、腸管膜リンパ節腫大、膵臓細胞壊死、脾臓赤脾髄色素沈着ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ数減少 NOAEL	膵臓細胞壊死、脾臓赤脾髄色素沈着ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ数減少 NOAEL

③その他の亜急性毒性試験

安全性評価のための亜急性毒性試験としては不十分であるが、評価を補助すると思われる試験を以下に記載する。

その他 a. 60 日間反復投与行動試験（マウス）

Swiss マウス（雌雄各 9～12 匹/群）に酢酸亜鉛 1 水和物（0、1%（0、793 mgZn/kg 体重/日相当））を生後 1 か月以内から 60 日間飲水投与した。投与最終日に電気ショック回避行動試験を実施した。この試験は、1 日目に明暗の 2 部屋から成るチャンバーの明室にマウスを置くと、マウスは暗室を好むので暗室に移動するが、暗室に入ると電気ショックを与える。次の日に暗室に入っても電撃ショックはかからないようにして同様の実験を行うと、明室から暗室に移動するまでの時間が有意に増加する。亜鉛投与群と対照群との間に有意差はみられなかった。いずれも電気ショックはかけないで、同様の試験を 7、14、21、28 日に実施した。暗室に入る前の明室での滞在時間は対照群及び亜鉛投与群とも減少した。時間経過による滞在時間の減少は亜鉛投与群で大きく、学習した回避反応が有意に早く消滅した。亜鉛投与群の 28 日における暗室に入る前の明室滞在時間は有意に短かった（対照群の約半分）。（de Oliveira et al. 2001）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

表 A-29　マウスの酢酸亜鉛 1 水和物 60 日間飲水投与による行動試験結果

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
酢酸亜鉛/飲水	マウス/60 日	1%（793 mgZn/kg 体重/日）	学習した電撃ショックからの回避反応が亜鉛投与により早く消滅	

その他 b. 6 か月間反復投与行動試験（マウス）

生後3か月のAPP/PS1トランスジェニックマウスに硫酸亜鉛を20 mg/mL（8.1 mgZn/mL）の用量で 6 か月間飲水投与した。生後 9 か月時に、モリスの水迷路を用いて学習及び記憶に対する影響を調べた。亜鉛投与群で、隠された逃避台試験（空間記憶）において、逃避潜時及び路長がより長くなり、空間学習記憶障害がみられた。また、亜鉛投与群で血漿亜鉛濃度及び脳中亜鉛濃度が有意に高く、大脳皮質及び海馬における亜鉛斑（zinc-positive plaques）及び β アミロイド斑の数と面積が増加した。また、亜鉛投与群で大脳中のアミロイド前駆物質タンパク質（APP）の開裂が促進された。（Wang et al. 2010）

その他 c. 3 か月又は 11 か月間反復投与行動試験（ラット）

実験 1．ラット（系統不明）の出生前から、硫酸亜鉛 10 mg/kg（4.05 mgZn/kg）（n=12）、炭酸亜鉛 10 mg/kg（5.19 mgZn/kg）（n=12）又は水道水（n=12）を飲水投与した。11 か月齢時に、2 秒間 0.7 mA スクランブル足電撃用のステンレス棒を渡したプレキシガラス製の透

明なチャンバーを用いて、恐怖条件付け及び遮光試験を行った。亜鉛投与群で恐怖を克服する反応能力に障害がみられた。このことは亜鉛投与が学習及び情動記憶を含む記憶に有害な影響を及ぼすことを示している。

実験 2. ラット（系統不明）の出生前から、炭酸亜鉛 10 mg/kg（5.19 mgZn/kg）（n=13）、炭酸亜鉛 10 mg/kg（5.19 mgZn/kg）+塩化銅（0.25 mg Cu/kg）（n=12）又は水道水（n=12）を飲水投与した。生後 3 か月において、モリスの水迷路を用いて、空間参照記憶に及ぼす影響を調べた。炭酸亜鉛投与群で水道水群より逃避台に到達するまでの遊泳時間が長く、学習及び記憶に有害な影響がみられた。炭酸亜鉛+塩化銅群は水道水群とほぼ同等であった。

（Chrosniak et al. 2006）

その他 d . 6 か月間反復投与試験－腎臓被膜中神経伝達物質への影響－（ラット）

ラットを用いて、水負荷及び慢性的で過剰な Cu^{2+}及び Zn^{2+}10 µL を 6 か月間飲水投与し、腎臓被膜中の神経伝達物質及び肥満細胞数に及ぼす影響について検討した。水負荷では腎臓被膜中のアセチルコリン、カテコールアミン及びセロトニンが増加し、ヒスタミンが減少した。

Zn^{2+}を 10 µL6 か月間投与すると被膜中のアセチルコリン及びヒスタミンは減少したが、カテコールアミン及びセロトニンは増加した。Cu^{2+}の 10 µL 投与ではアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニンが増加した。背景的には Zn^{2+}10µL では全ての伝達物質を強力に減少させ、Cu^{2+}10µL ではアセチルコリン、カテコールアミン及びセロトニンを強力に増加させたが、ヒスタミンは減少させた。Cu^{2+}10µL では腎臓被膜中の肥満細胞数を増加させた。背景的には水負荷により初めの 1 時間に肥満細胞を増加させたがその後減少した。Zn^{2+}10µL では肥満細胞数は減少した。背景的水負荷では肥満細胞の消失が誘発された。

（Kozlov and Glazyrina 2008）

その他 e. 10 日間反復投与試験－脳内酵素及び神経分泌への影響－（ラット）

Wistar ラット（性別不明、12 匹/群）に酸化亜鉛（0、100 mg/匹（0、480 mgZn/kg/日相当））を 10 日間経口投与した。大脳皮質内のグリア及びオリゴデンドログリアの増殖を伴う神経細胞の変性、小動脈の血管内皮の浮腫がみられた。酸性ホスファターゼ、ATP 分解酵素、アセチルコリンエステラーゼ及びブチリルチオコリンエステラーゼの活性が低下し、チアミンピロフォスファターゼ及び非特異的エステル分解酵素が増加した。アルカリファオスファターゼ（ALP）に変化はみられなかった。また、これらの動物について視床下部及び下垂体での神経分泌について調べたところ、下垂体での神経分泌の低下及び抗利尿ホルモン分泌の増加を伴った視床下部での視索上核部及び室傍核細胞での神経分泌機能の増加がみられた。（Kozik et al. 1980、1981）

（ATSDR 2005）（EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

これらの変化が亜鉛の脳への毒性影響であるのか、体内の他の部位での変化に付随した二次的影響であるのかは不明である（EURAR 2008a、c、d、e、f）。

表 A-30　ラットの酸化亜鉛 10 日間経口投与による脳組織、脳内酵素及び神経分泌に及ぼす影響

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
酸化亜鉛/経口	ラット/10 日	480 mgZn/kg 体重/日	大脳皮質のグリア及びオリゴデンドログリアの増殖を伴う神経細胞変性、小動脈血管内皮浮腫。大脳の酵素組織化学において、酸性ホスファターゼ、ATP 分解酵素、アセチルコリンエステラーゼ及びブチリルチオコリンエステラーゼの活性低下、チアミンピロフォスファターゼ及び非特異的エステル分解酵素の活性上昇。下垂体の神経分泌及び抗利尿ホルモン分泌増加を伴う視床下部視索上核及び傍脳室細胞の神経分泌の増加。（性別不明）	

その他 f. 6 週間反復投与試験（ラット）

Wistar ラット（離乳雄 10 匹/群）に無水硫酸亜鉛（0、15、30、60、120、240 ppm（0、1.4、2.8、5.5、11、22 mgZn/kg 体重/日相当））を 6 週まで混餌投与した（基礎飼料中亜鉛含量：30 mgZn/kg 飼料）。亜鉛投与量と血清中セルロプラスミン濃度には直線性の用量相関関係は得られなかったが、セルロプラスミンの異常値を示す動物数は投与量の増加とともに増加した。異常値を示した動物の割合は 15、30、60、120、240 ppm でそれぞれ 0、0、11、30、100%であった。肝臓 Cu、Zn-SOD 及び心臓チトクローム c 酸化酵素活性は用量相関的に減少し、120 ppm 以上投与群で有意差がみられた。心臓 Cu、Zn-SOD 及び肝臓チトクローム c 酸化酵素活性に変化はみられなかった。（L'Abbe and Fischer 1984a）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

表 A-31　ラットの無水硫酸亜鉛 6 週間混餌投与による血清セルロプラスミン、肝及び心臓中銅関連酵素に及ぼす影響

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
硫酸亜鉛/混餌	ラット/6 週	240 ppm（雄；22 mgZn/kg 体重/日）	セルロプラスミン異常動物数（100%）、肝臓亜鉛、銅-SOD 及び心臓チトクローム C オキシダーゼ減少	-
		120 ppm（雄；11 mgZn/kg 体重/日）	セルロプラスミン異常動物数（30%）、肝臓亜鉛、銅-SOD 及び心臓チトクローム C オキシダーゼ減少	-
		60 ppm（雄；5.5 mgZn/kg 体重/日）	セルロプラスミン異常動物数（11%）、肝臓亜鉛、銅-SOD 及び心臓チトクローム C オキシダーゼ減少（有意差なし）	-
		30 ppm（雄；2.8 mgZn/kg 体重/日）	肝臓亜鉛、銅-SOD 及び心臓チトクローム C オキシダーゼ減少（有意差なし）	-
		15 ppm（雄；1.4 mgZn/kg 体重/日）	-	-

その他 g. 6 週間反復投与試験（ラット）

Wistar ラット（離乳雄 10 匹/群）に無水硫酸亜鉛（0、240 ppm（0、22 mgZn/kg 体重/日相当））を 6 週まで混餌投与し（飼料中亜鉛含量：30 mgZn/kg 飼料）、2 及び 4 週に中間と殺群を設けた。飼料中の銅含量を正常飼料（6 mg Cu/kg 飼料）及び欠乏飼料（0.6 mg Cu/kg 飼料）とした。その結果、亜鉛投与群又は銅欠乏飼料のいずれかで血清及び心臓の銅濃度が減少した。2 週時に亜鉛投与群及び銅欠乏食で血清セルロプラスミン、肝臓及び心臓 Cu、Zn-SOD 及び心臓チトクローム c 酸化酵素活性は有意に減少し、試験終了時まで持続した。（L'Abbe and Fischer 1984b）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

表 A-32　ラットの無水硫酸亜鉛 6 週間混餌投与による血清セルロプラスミン、肝及び心臓中銅関連酵素に及ぼす影響

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
硫酸亜鉛/混餌	ラット/6 週	240 ppm（雄；22 mgZn/kg 体重/日）	セルロプラスミン減少、肝臓及び心臓中亜鉛、銅-SOD 及びチトクローム C オキシダーゼ減少	-
		0 ppm＋銅欠乏飼料	セルロプラスミン減少、肝臓及び心臓中亜鉛、銅-SOD 及びチトクローム C オキシダーゼ減少	-

その他 h. 亜急性毒性試験（ウサギ）

New Zealand White ウサギ（雄 7～8 匹/群）に炭酸亜鉛（0、1,000、5,000 μgZn/g（0、34、170 mgZn /kg 体重/日相当））を 8 週（1,000 μgZn/g）又は 22 週間（5,000 μgZn/g）の用量で混餌投与した。基礎飼料中の亜鉛含量は 105.5 μgZn/g であった。5,000 μgZn/g 投与群でヘモグロビンの減少、血清銅の減少、血清及び組織中（肝臓、腎臓、脳、精巣、膵臓、胸腺、皮膚、骨、毛髪）亜鉛濃度の増加がみられた。1,000 μgZn/g 投与群についての記載はない。（Bentley and Grubb、1991）

（EPA 2005）

表 A-33　ウサギの炭酸亜鉛 8 週又は 22 週間混餌投与による血清及び組織中亜鉛及び銅濃度

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
炭酸亜鉛/混餌	ウサギ/8 週又は 22 週	5,000 ppm（雄；170 mgZn/kg 体重/日）（22 週）	ヘモグロビン減少、血清及び組織（肝臓、腎臓、脳、精巣、膵臓、胸腺、皮膚、骨、毛髪）中亜鉛濃度増加	-
		1,000 ppm（雄；34 mgZn/kg 体重/日）（8 週）	-	-

その他 i. 191 日間亜急性毒性試験（フェレット）

フェレット（雄 6 匹、雌 9 匹）に酸化亜鉛（0 ppm（5 匹）、500 ppm（3 匹）、1,500 ppm（4 匹）、3,000 ppm（3 匹）（それぞれ、0、142、425、850 mgZn/kg 体重/日相当））を、191～197 日間投与した。1,500 及び 3,000 ppm 投与群では毒作用が強く発現し、3 週間以内に死亡又は瀕死期と殺した。対照群及び 500 ppm 投与群は、継時的に 1 匹ずつ中間と殺した。1,500 及び 3,000 ppm 投与群では顕著な摂餌量及び体重減少、大球性低色素性貧血、網状赤血球数の増加、瀰漫性腎症、尿検査で蛋白、糖、潜血、ビリルビン陽性が認められた。500 ppm 投与群では肉眼的毒性症状はみられなかった。いずれの用量でも組織中の亜鉛濃度の増加、銅濃度の減少及びセルロプラスミン酸化酵素活性の減少がみられた。（Straube et al. 1980）

(EPA 2005）（EURAR 2008a、c、d、e、f 及び ATSDR 2005 にも引用されている）

表 A-34　フェレットの酸化亜鉛 191 日間混餌投与による毒性所見

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
酸化亜鉛/混餌	フェレット/191～197 日	3,000 ppm（850 mgZn/kg 体重/日）	摂餌量、体重減少、大球性低色素性貧血、網状赤血球数増加、瀰漫性腎症、尿タンパク、尿潜血、尿糖、尿ビルビン陽性、毒性作用強く 3 週間以内に死亡/切迫と殺。	
		1,500 ppm（425 mgZn/kg 体重/日）		
		500 ppm（142 mgZn/kg 体重/日）	組織中亜鉛濃度増加、銅濃度減少、セルロプラスミン酸化酵素活性減少	

その他 j. 14 日及び 49 日間亜急性毒性試験（ヒツジ）

3 種類の品種が異なるヒツジに 31 mgZn^{2+}/kg 飼料をを与え、さらに Zn^{2+}（261、731 mgZn/kg 飼料（14 日間試験）、731、1,431 mgZn/kg 飼料（49 日間試験））を混餌投与して、14 日間及び 49 日間試験を行った。その結果、261 mgZn/kg 飼料では影響はなかった。その他の全ての投与群で膵臓障害がみられた。（Ellis et al. 1984）

（EURAR 2008a、c、d、e、f）（ATSDR 2005 にも引用されている）

表 A-35　ヒツジの亜鉛（化合物名不明）49 日間混餌投与による毒性所見

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	
亜鉛/混餌	ヒツジ/14 日	261 mgZn/ kg 飼料	なし
		731 mgZn/ kg 飼料	膵臓障害
	ヒツジ/49 日	731 mgZn/ kg 飼料	膵臓障害
		1,431 mgZn/kg 飼料	膵臓障害

その他 k. 4 週間亜急性毒性試験（ヒツジ）

去勢ヒツジに酸化亜鉛（240 mgZn/kg 体重）を、3 回/週、4 週間経口投与し、4、7、14, 21，28，56、112 日にと殺して、膵臓について病理組織検査を行った。投与初期に膵管上皮

の壊死、膵管周囲の炎症、小葉間脂肪壊死、その後水腫、小葉の嚢胞性変化/萎縮/繊維化及び膵管の過形成といった膵臓障害がみられた。（Smith and Embling 1993）

（EURAR 2008 a、c、d、e、f）

表 A-36　ヒツジの酸化亜鉛 4 週間経口投与による膵臓の組織所見

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
酸化亜鉛/経口	去勢ヒツジ/4 週（3 回/週）	240 mgZn/kg 体重	膵臓障害（膵管上皮の壊死、膵管周囲の炎症、小葉間死亡壊死、水腫、小葉の嚢胞性変化/萎縮/繊維化、膵管の過形成）	-

④生殖・発生毒性試験

亜鉛の生殖及び発生毒性に関するいくつかの試験がある。亜鉛の高用量群（>25 mgZn/kg 体重/日）では精子形成障害、着床数の減少、吸収胚の増加などがみられている（EPA 2005）。

a. 二世代生殖毒性試験（ラット）

SD ラット（雄雌各 25 匹/群、F_0）に塩化亜鉛（0、7.5、15.0、30 mg$ZnCl_2$/kg 体重/日（0、3.6、7.2、14.4 mgZn/kg 体重/日相当））を、雄では交配前 77 日から交配終了時、雌では交配前 77 日から哺育期間終了時まで強制経口投与した。F_1 を選抜して F_0 と同様の用量及び投与スケジュールで試験を継続した。F_0 動物では 14.4 mgZn/kg 体重/日投与群で妊娠率、児動物の生存率（生後 0 及び 4 日）及び児動物体重の減少がみられた。F_1 動物では 14.4 mgZn/kg 体重/日投与群で、F_0 動物の所見に加えて、産児数の減少がみられた。

（Khan et al. 2007）

表 A-37　ラットの塩化亜鉛経口投与による二世代生殖毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
塩化亜鉛/強制経口	雄：交配 77 日前～交配終了 雌：交配 77 日前～哺育終了 F_1 動物についても F_0 と同様なスケジュールで試験した。	14.4 mgZn/kg 体重/日	F_0 世代: 妊娠率減少、 F_1 世代: 妊娠率減少、産児数減少	F_0 世代：児動物生存率減少、児動物体重減少 F_1 世代：児動物生存率減少、児動物体重減少
		7.2 mgZn/kg 体重/日	-	-
		3.6 mgZn/kg 体重/日	-	-

b. 一世代生殖毒性試験（ラット）

SD ラット（雄雌各 5〜7 匹/群）に塩化亜鉛（0、3.6、7.2、14.4、28.8 mgZn/kg 体重/日相当）を強制経口投与する 1 世代生殖毒性試験を実施した。交配前 77 日日間、交配 21 日間、妊娠 21 日間及び哺育期間中に投与した。その結果、出産までの体重には有意な変化はなかったが、出産後の体重は 14.4 mg/kg/日以上で有意に減少した。出生率は全投与群で有意に減少したが用量相関性はなかった。14.4 mg/kg/日以上では一腹当たりの生存児数は有意に減少したが、一腹当たりの総出生児数には有意差はなく、また、生後 21 日の児動物体重は有意に減少したが、4、7、14 日の体重に有意差はなかった。その他の生殖指標に変化はみられず、血液生化学検査項目にも変化はみられなかった。（Khan et al. 2001）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

表 A-38　ラットの塩化亜鉛経口投与による一世代生殖毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
塩化亜鉛/経口	SD ラット/交配前 77 日〜哺育期間終了	28.8 mgZn/kg 体重/日	出産後体重減少	一腹当たりの生存児数減少、生後 21 日の体重減少
		14.4 mgZn/kg 体重/日	出産後体重減少	一腹当たりの生存児数減少、生後 21 日の体重減少
		7.2 mgZn/kg 体重/日	-	-
		3.6 mgZn/kg 体重/日	-	-

c. 一世代生殖毒性試験（ラット）

SD ラット（雌雄各 25 匹/群）に塩化亜鉛（0、3.6、7.2、14.4 mgZn/kg 体重/日相当）を、雌は交配前 84 日から哺育期間終了時までの 140 日間、雄は交配前 84 日から交配終了時までの 98 日間、強制経口投与した。全投与群で産児数減少、中用量以上で出生時死亡率増加、生存児数が減少した。交配前投与期間に投与群の雄で摂餌量及び体重増加量が減少し、最終と殺時体重も減少した。雌の体重は交配前期間に変化はなく、交配期間中には 14.4 mgZn/kg 体重/日群で、妊娠期間中及び哺育期間中には 3.6 mgZn/kg 体重/日以上の投与群において、平均体重が対照群より低下した。

（Johnson et al. 2011）

表 A-39　ラットの塩化亜鉛経口投与による一世代生殖毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
塩化亜鉛/強制経口	雄：交配 84 日前～交配終了 雌：交配 77 日前～哺育終了	14.4 mgZn/kg 体重/日	雄：摂餌量減少、体重増加量減少、最終体重減少 雌：交配/妊娠/哺育期間中の平均体重減少、産児数減少、	出生時死亡率増加、生存児数減少
		7.2　mgZn/kg 体重/日	雄：摂餌量減少、体重増加量減少、最終体重減少 雌：妊娠/哺育期間中の平均体重減少、産児数減少	出生時死亡率増加、生存児数減少
		3.6　mgZn/kg 体重/日	雄：摂餌量減少、体重増加量減少、最終体重減少 雌：哺育期間中の平均体重減少、産児数減少	-

d. 生殖発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌 10～20 匹/群）に酸化亜鉛（亜鉛 0、0.4%（又は 0.2%）相当）を混餌投与して、次の 4 つの試験を行った。(1) ラット（10 匹）に 0、0.4%を妊娠 0～15 又は 16 日まで摂取させた。(2) ラット（20 匹）に 0、0.4%を妊娠 0～18 又は 20 日まで摂取させた。(3) ラット（20 匹）に 0、0.4%を交配前 21 日から出産まで摂取させた。(4) ラット（10 匹）に 0、0.2%を交配前 21 日から妊娠 15 日まで摂取させた。体重初期値及び摂餌量の相対成長率の式（EPA 1988）を用いて、母動物が摂取した過剰な亜鉛量を 0、0.2、0.4%餌中濃度について、それぞれ、0、200、400 mgZn/kg/日と推計した。母動物を暴露終了日にと殺して、胎児を取り出し、検査した。妊娠 0 日から 0.4%を投与した母動物において胎児吸収は 4～29%であった（試験（1）及び（2））。交配前から妊娠期間中 0.4%を暴露したラットでは胎児吸収が 100%であった。妊娠 0～15、16、18、20 日に 0.4%を暴露した胎児体重は有意に減少したが、交配前から妊娠 0～15 日に 0.2%暴露した動物では減少しなかった。妊娠期間中に 0.4%及び妊娠前から妊娠期間中 0.2%を暴露した動物では外表奇形はみられなかった。（Schlicker and Cox 1968）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 及び EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

表 A-40　ラットの酸化亜鉛混餌投与時の異なる投与期間による生殖発生毒性への影響

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
酸化亜鉛/混餌	ラット雌/妊娠 0～15 又は 16 日	0.4%（400 mgZn/kg 体重/日）	胎児吸収：4～29%	胎児体重減少、外表奇形なし
	ラット雌/妊娠 0～18 又は 20 日	0.4%（400 mgZn/kg 体重/日）	胎児吸収：4～29%	胎児体重減少、外表奇形なし
	ラット雌/交配前 21 日～出産	0.4%（400 mgZn/kg 体重/日）	胎児吸収：100%	-
	ラット雌/交配前 21 日～妊娠 15 日	0.2%（200 mgZn/kg 体重/日）	-	外表奇形なし

e. 雄性生殖器毒性試験（ラット）

SD ラット（雄）に亜鉛（化合物名は不明、0、500 ppm（3 週間投与：20 mgZn/kg 体重/日、6 週間投与：28 mgZn/kg 体重/日相当））を 3 又は 6 週間混餌投与した。亜鉛投与により雄性生殖器中の酵素活性に影響がみられた。乳酸脱水素酵素活性の低下が精巣、精巣上体頭部、精巣上体尾部（6 週のみ）、精嚢、前立腺（6 週のみ）にみられた。アリルスルファターゼ活性上昇が精嚢、精巣上体頭部及び尾部（6 週のみ）に、ロイシンアミノペプチダーゼ活性の上昇が精巣、精巣上体頭部（3 週のみ）、精巣上体尾部、精嚢（3 週のみ）、前立腺にみられた。3 週間投与したラットの生殖腺の病理組織検査では、一次精母細胞の減数分裂停止、2 次精母細胞の変性、精細管内の液体貯留、精巣上体上皮細胞の高さの低下がみられた。6 週投与では、上記に加えて精子形成の停止がみられた。生殖上皮には精原細胞のみ存在し、1 次精母細胞は 1 層で、濃縮した 2 次精母細胞がみられ、精巣上体尾部には成熟精子は存在しなかった。セルトリ細胞、ライデッヒ細胞、前立腺濾胞及び精嚢上皮の核壊死がみられた。本試験では生殖試験は行っていない。（Saxena et al. 1989）

（EPA 2005）

表 A-41　ラットの亜鉛（化合物名不明）3 又は 6 週間混餌投与による雄性生殖器への影響

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
化合物名不明/混餌	ラット雄/3 週間	500 ppm （ 20 mgZn/kg 体重/日）	乳酸脱水素酵素活性低下（精巣、精巣上体頭部、精嚢）、アリルスルファターゼ活性上昇（精嚢、精巣上体頭部）、ロイシンアミノペプチダーゼ活性上昇（精巣、精巣上体頭部、精巣上体尾部、精嚢、前立腺）、一次精母細胞減数分裂停止、2 次精母細胞変性、精細管内液体貯留、精巣上体上皮細胞の高さの低下	
	ラット雄/6 週間	500 ppm （ 28 mgZn/kg 体重/日）	乳酸脱水素酵素活性の低下（精巣、精巣上体頭部、精巣上体尾部、精嚢、前立腺）、アリルスルファターゼ活性上昇（精嚢、精巣上体頭部及び尾部）、ロイシンアミノペプチダーゼ活性の上昇（精巣、精巣上体尾部、前立腺）一次精母細胞の減数分裂停止、2 次精母細胞の変性、精細管内の液体貯留、精巣上体上皮細胞の高さの低下、精子形成の停止、核壊死（セルトリ細胞、ライデッヒ細胞、前立腺濾胞、精嚢上皮）	

f. 雄性生殖器毒性試験（ラット）

SD ラット（雄 10 匹/群）に不足（4 mgZn/kg 飼料）、十分（12 mgZn/kg 飼料）、過剰量（500 mgZn/kg 飼料）の亜鉛（化合物不明）を 8 週間投与した。投与量は 0.4、1、49 mgZn/kg 体重/日と推定された。体重増加量は亜鉛の用量に比例したが、精巣重量に影響はなかった。フローサイトメトリーによるデータから、過剰な亜鉛の投与において精子の染色体の構造に異常の誘発が認められた。著者らは過剰の亜鉛（49 mgZn/kg 体重/日）投与群は S-S 結合を不安定化し、プロタミン分子（精子中の基本蛋白）と複合体を作り、精子クロマチンの４次構造を不安定化させ、DNA 変性に対する感受性を増大させると推論した。この試験では生殖試験は実施しなかった。（Evenson et al. 1993）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

表 A-42　ラットの亜鉛（化合物名不明）8 週間混餌投与による雄性生殖器への影響

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
化合物名不明/混餌	ラット雄/8 週間	500 ppm（49 mgZn/kg 体重/日）	精子染色体構造の異常	-
		12 ppm （1 mgZn/kg 体重/日）	-	-
		4 ppm （0.4 mgZn/kg 体重/日）	-	-

g.発生毒性試験（ラット）

亜鉛を 30 ppm（3.39 mgZn/kg/日含む基礎飼料で飼育されているラット（系統不明、雌 12～13 匹/群）に硫酸亜鉛（150 ppm（総量 20 mgZn/kg 体重/日相当））を妊娠 1 日から 17 日まで混餌投与し、妊娠 18 日にと殺した。着床部位数に変化はみられなかったが、胚吸収率（9.5%）が有意に増加した。（Kumar 1976）

（EPA 2005）（ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

表 A-43　ラットの硫酸亜鉛混餌投与による発生毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
硫酸亜鉛/混餌	ラット雌/妊娠 1～17 日	150 ppm（20 mgZn/kg 体重/日）	胚吸収率増加	-

h. 生殖毒性試験（ラット）

SD ラット（雌 5 匹/群）に炭酸亜鉛（亜鉛 0、0.5%（0、500 mgZn/kg 体重/日相当））を含有する飼料を無処置雄との交配 5 週間前から妊娠 2 週まで摂取させた。一腹当たりの胎児数、一腹重量、平均胎児重量に有意差はみられなかった。（Kinnamon 1963）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

i. 生殖発生毒性試験（ラット）

Chales-Foster ラット（雌 12 匹）を用い、交尾直後から 18 日間亜鉛（硫酸亜鉛）4,000 ppm を混餌投与した（450 mgZn/kg 体重/日）。投与群で受胎率が有意に減少した（5/12、対照 12/12）。妊娠例では妊娠雌当たりの着床部位数に有意差はみられなかった。亜鉛投与は吸収胚数に対する影響はなく、死産や児動物の奇形にも影響しなかった。別の試験で、交配前 3 週間に亜鉛 4,000 ppm を混餌投与した雌では、妊娠率及び胎児数に悪影響はみられなかった。（Pal

and Pal 1987）

（EPA 2005）（ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

表 A-44　ラットの硫酸亜鉛混餌投与による発生毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
硫酸亜鉛/混餌	ラット雌/妊娠 0～18 日	4,000 ppm（450 mgZn/kg 体重/日）	受胎率減少	-

j. 生殖毒性試験（マウス）

ICR マウス（雌雄）に塩化亜鉛（雄 : 0、1.560、3.125、6.250 mg$ZnCl_2$/kg/日（0、0.75、1.5、3.0 mgZn/kg/日相当）、雌 : 0、3.125、6.250、12.500 mg$ZnCl_2$/kg/日（0、1.5、3.0、6.0 mgZn/kg/日相当））を、交配前 49 日間強制経口投与し、雄の 0 mg 投与群と雌の 0 mg 投与群、雄の 1.560 mg 投与群と雌の 3.125 mg 投与群、雄の 3.125 mg 投与群と雌の 6.250 mg 投与群、雄の 6.250 mg 投与群と雌の 12.500 mg 投与群とをそれぞれ交配させた。交配期間から妊娠期間、哺育期間（生後 21 日）を通して投与した。全投与群で、受胎率、産児数、生存児数及び児動物体重が減少した。3.125 mg 以上投与群の雌親で肝臓及び脾臓の絶対・相対重量の減少がみられた。（Khan et al. 2003）

（NITE 2008）

表 A-45　マウスの塩化亜鉛経口投与による生殖発生毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
塩化亜鉛/経口	マウス雄；交配前 49 日間＋交配期間、雌；交配前 49 日間＋交配期間＋妊娠期間＋哺育期間	雄 : 3 mgZn/kg 体重/日 雌 : 6 mgZn/kg 体重/日	雌 : 受胎率、産児数、生存児数減少、肝臓重量、脾臓重量（絶対、相対）減少、	体重減少
		雄 : 1.5 mgZn/kg 体重/日 雌 : 3 mgZn/kg 体重/日	雌 : 受胎率、産児数、生存児数減少、肝臓重量、脾臓重量（絶対、相対）減少、	体重減少
		雄 : 0.75 mgZn/kg 体重/日 雌 : 1.5 mgZn/kg 体重/日	雌 : 受胎率、産児数、生存児数減少、肝臓重量、脾臓重量（絶対、相対）減少、	体重減少

k. 発生毒性試験（ラット）

SD ラット妊娠雌（10 匹/群）に酸化亜鉛として亜鉛 0（9 ppm 含有）、0.2%、0.5%を含有する飼料を妊娠期間中から哺育 14 日まで摂取させた（妊娠期間： 120、280 mgZn/kg 体重/日、哺育期間：150、400 mgZn/kg 体重/日）。母動物の体重、摂餌量に変化はなく、妊娠期間及び一腹当たりの生存児数にも有意差はみられなかった。外表奇形もみられなかった。（Ketcheson et al. 1969）

（EPA 2005）（ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

l. 発生毒性試験（ラット）

SD ラット雌（8～9 匹/群）に低亜鉛飼料、対照飼料、亜鉛添加飼料（総亜鉛量として 4.5、24.5、500 ppm：0.27，1.45、30 mgZn/kg 体重/日、化合物名不明）を妊娠 1～20 日に摂取させた。30 mgZn/kg 体重/日で母動物体重、ヘマトクリット値、胚吸収及び奇形頻度、胎児重量、胎児長に悪影響はみられなかった。低亜鉛飼料群のみに母動物体重減少、胚吸収、奇形頻度増加及び胎児重量増加といった悪影響がみられた。（Uriu-Hare et al. 1989）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

表 A-46　ラットの亜鉛（化合物名不明）妊娠期間投与による発生毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
化合物名不明/混餌	ラット雌/妊娠 1～20 日	500 ppm（30 mgZn/kg 体重/日）	-	-
		24.5 ppm （1.45 mgZn/kg 体重/日）	-	-
		4.5 ppm （0.27 mgZn/kg 体重/日）	体重減少、胚吸収増加	奇形頻度増加、胎児重量増加

m. 生殖・発生毒性試験（ミンク）

ミンク（雌 11 匹、雄 3 匹）に亜鉛（20.2 ppm）を含む基礎飼料に硫酸亜鉛 7 水和物（亜鉛 500 ppm 相当）を添加した飼料を摂取させ、2 か月後に 18 日間交配させた。500 ppm で亜鉛の毒性又は銅不足による一般状態の変化がみられなかったので、交配期間終了 3 日前に用量を 1,000 ppm（56 mgZn/kg 体重/日）に増加させた。高亜鉛食では出産した母動物数が 8/11 であり、対照群（11/11）と比較して少なかったが、妊娠期間、出産児数、出生時体重、離乳時死亡率に影響はみられなかった。亜鉛は親動物の体重、肝臓、脾臓、腎臓重量及び血液検査値（白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット）に影響を及ぼさなかった。銅欠乏に起因する臨床症状（脱毛、貧血、被毛色素欠乏）もみられなかった。しかし生後 3～4 週の児動物では眼、耳、顎及び生殖器の周囲の被毛色素欠乏がこれらの部位の脱毛及び皮膚炎とともにみられた。その後被毛色素欠乏症及び脱毛は体の大部分に広がった。生後 8

週目の児動物はヘマトクリット値が低く、リンパ球数も低下したが、桿状好中球は増加し、免疫抑制（コンカナバリン A 刺激後のリンパ球によるチミジン取り込みが有意に減少）を示した。生後 12 週目に児動物の体重は低下したが、離乳後に基礎飼料に戻した児動物では数週間で回復した。（Bleavins et al. 1983）

（EPA 2005）（ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

表 A-47　ミンクの硫酸亜鉛混餌投与による生殖発生毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
硫酸亜鉛/混餌	ミンク雌雄/妊娠 2 か月前～交配期間～妊娠期間～離乳	500 ppm（30 mgZn/kg 体重/日）～1,000 ppm （56 mgZn/kg 体重/日）（交配終了 3 日前から）	出産母動物数減少-	被毛色素欠乏症、脱毛、皮膚炎（生後 3～4 週）、ヘマトクリット値減少、リンパ球減少、桿状好中球増加、免疫抑制

⑤慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 亜慢性毒性試験（マウス）

C3H マウス（雌雄各群 75 匹/群）に硫酸亜鉛（0、0.5 g/L（0、135 mgZn/kg 体重/日相当））を 6 か月間飲水投与した。1 か月間隔で 5 匹/群ずつと殺した。投与後 6 か月では、血漿インスリン及び血糖に有意差はみられなかった。投与後 3 か月から病理組織変化がみられた。膵島の腫大、空胞化がみられ、β 細胞の肥大、ミトコンドリアの肥大及びゴルジ装置の著明化が認められ、この膵臓障害の重篤度は暴露期間が長くなるに従い増加した。下垂体の変化は ACTH 産生細胞から成り、合成及び分泌の増加を示し、顆粒の数及びサイズの増加、粗面小胞体及びゴルジ装置の著明化がみられた。副腎索状層の肥大及び副腎皮質脂質及びコレステロール沈着がみられた。いずれの組織にも腫瘍性変化は報告されなかった。（Aughey et al. 1977）

（EPA 2005）（ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

表 A-48　マウスの硫酸亜鉛 6 か月間飲水投与による毒性所見

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
硫酸亜鉛/飲水	マウス/6 か月	0.5 g/L（135 mgZn/kg 体重/日）	膵臓島腫大/空胞化/β 細胞肥大/ミトコンドリア肥大/ゴルジ装置著明化、下垂体 ACTH 産生細胞の顆粒数及びサイズの増加/粗面小胞体及びゴルジ装置の著明化、副腎索状層肥大/脂質及びコレステロール沈着	

b. 慢性毒性試験（マウス）

Chester Beatty stock マウス（性別及び使用匹数不明）に、硫酸亜鉛（0、1,000、5,000 ppm（0、170、850 mgZn/kg 体重/日相当））を 1 年間飲水投与した。なお、別群としてオレイン酸亜鉛（5,000ppm）を混餌投与する群を設けたが、貧血による死亡のために投与量を投与開始 3 か月後に 2,500 ppm に、6 か月後に 1,250 ppm まで減らした。肝臓がん、悪性リンパ腫、肺腺がんが対照群を含む各群にみられたが、EPA による統計解析の結果、投与群で有意に増加したものはなかった。（Walters and Roe 1965）

（EPA 2005）（ATSDR 2005、EU RAR2008a、c、d、e、f にも引用されている）

c. 五世代飲水及び 2 年間飲水発がん性試験（マウス）

腫瘍抵抗性マウス（系統不明）に塩化亜鉛（0、10、20、50、100、200 mgZn/L）を飲水投与し 3 年間にわたり 5 世代試験を行った。腫瘍抵抗性マウスの自然発生性の腫瘍発生頻度は 0.0004%であるが、各世代の腫瘍発生頻度は F0=0.8%、F1=3.5%、F1 及び F2=7.6%、F3 及び F4=25.7%であった。腫瘍のほとんどが 10 及び 20 mg/L 投与群で生じた。統計解析、個別及び群別の頻度データは報告されていない。（Halme 1961）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

また、腫瘍感受性マウスの C3H 及び A/Sn マウスを用い、10～29mgZn/L の用量で 2 年間飲水投与した。C3H マウスでは 33/76 例（雌 31 例）、A/Sn マウスでは 24/74 例（雌 20 例）に腫瘍が発生した。腫瘍の多くが腺がんと報告されたが、個別の腫瘍のタイプの数については報告されていない。全体の腫瘍発生頻度は C3H で 43.4%、A/Sn で 32.4%（雌雄合計）であり、自然発生頻度（両系統とも 15%）よりも高かったが、統計解析の報告はない。（Halme, 1961）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

⑥神経毒性試験

該当する情報なし

⑦免疫毒性試験

該当する情報なし

⑧遺伝毒性試験

摂取後金属亜鉛を含む全ての亜鉛化合物は、亜鉛化合物の生物学的活性の要因を決定している亜鉛イオンとイオン種に少なくとも一部が変化しているので、全ての化合物のデータが使用可能である（EURAR 2008a、c、d、e、f）。

a. *In vitro* 試験

EURAR では in vitro 遺伝毒性試験について以下のように報告している（EURAR 2008a、c、d、e、f）。

微生物試験系では、曖昧な結果を示した 1 試験（Rossman et al. 1984）を除き、突然変異の頻度を増加させなかった（Gocke et al. 1981、Crebelli et al. 1985、Marzin and Vo Phi 1985、Kada et al. 1980、Litton Bionetics 1976、Jones and Gant 1994）。

Yeast S. cerevisiae を使用した真核生物試験系では、弱い陽性が 1 試験、陰性が 2 試験あった（Singh 1983、Siebert et al. 1970、Litton Bionetics 1977）。

ヒトリンパ球による染色体異常試験では陰性 1 試験（Deknudt 1982）、陽性 1 試験（Akhurst and Kitching 1994）であった。マウスリンフォーマ試験では陰性 1 試験（Amacher and Paillet 1980）、陽性 2 試験（Cameron 1991、Adams and Kirkpatrick 1994）であった。

シリアンハムスター胚細胞を用いたセルトランスフォーメーション試験では陰性 1 試験（Di Paolo and Casto 1979）、陽性 1 試験（Suzuki 1987）であった。塩化亜鉛及び硫酸亜鉛ではそれぞれ 3/6 及び 3/7 試行でセルトランスフォーメーションが増強され不明瞭な結果であった（Casto et al. 1979）。

酸化亜鉛は不定期 DNA 合成（UDS）試験で陽性、姉妹染色分体交換（SCE）試験で不明瞭な結果であった（Suzuki 1987）。

（EURAR 2008a、c、d、e、f）

b. *In vivo* 試験

EURAR では in vitro 遺伝毒性試験について以下のように報告している（EURAR 2008a、c、d、e、f）。

マウス（Gocke et al. 1981）及びラット（Windebank et al. 1995）による信頼性のある小核試験ではいずれも陰性であった。極端なカルシウム欠乏食の場合、塩化亜鉛はマウスの骨髄に染色体異常を引き起こす。この試験では C57Bl マウスを用いて正常カルシウム飼料（1.1%）及びカルシウム欠乏飼料（0.03%）に 0.5%亜鉛を添加して 1 か月間摂取させた。1 か月後にカルシウム欠乏飼料＋0.5%亜鉛を与えた動物の 50%が死亡した。各群の生存例 10 匹について投与終了 1 か月後にと殺して骨髄細胞の染色体異常を調べた。各群 500 個の分裂中期細胞について調べた結果、異常を示した細胞数はカルシウム正常対照、カルシウム欠乏対照、正常＋0.5%亜鉛及び欠乏＋0.5%亜鉛でそれぞれ、9、10、14、25 個であった。（Deknudt 1982）

ラットに硫酸亜鉛（2.75、27.5、175 mgZn/kg 体重）を 5 日間経口投与した試験では、染色体異常はみられなかった（Litton Bionetics, 1974）。

ラットに酸化亜鉛（0、0.1、0.5 mg/m^3）を 5 か月間吸入投与し、骨髄の分裂中期細胞 200 個について検査したところ、異常細胞の発現頻度は対照群、0.1 mg/m^3 群及び 0.5 mg/m^3 群で

それぞれ、1.0%、4.5%及び 6.5%であり、染色体異常頻度が僅かに増加した。(Voroshilin et al. 1978)

ラットに硫酸亜鉛（2.75、27.5、175 mgZn/kg 体重）を 5 日間経口投与した優性致死試験では、陰性であった（Litton Bionetics 1974)。硫酸亜鉛のショウジョウバエ伴性劣性致死試験（Gocke et al. 1981）では陰性であった。また、塩化亜鉛のショウジョウバエ優性致死及び伴性劣性致死試験（Carpenter and Ray 1969）ではいずれでも陰性であった。

（EURAR 2004）

マウス（5 匹/群）に塩化亜鉛（0、7.5、10、15 mg$ZnCl_2$/kg 体重）を腹腔内投与し、投与後 24 時間に骨髄の分裂中期の 60 細胞/動物について検査した。全ての用量群で用量相関的に染色体異常を示す細胞数が増加した。次の試験として、マウス（5 匹/群）に塩化亜鉛（0、2 及び 3 mg$ZnCl_2$/kg 体重/日）を 4、8、12 回投与して同様に染色体異常頻度を調べた。4 回投与では高用量のみ、8 及び 12 回投与では両用量とも染色体異常頻度が増加した。また、単回投与した動物の精巣上体尾部の精子細胞を検査したところ、精子頭部異常がみられた。（Gupta et al. 1991）

しかし試験の詳細及びクライテリアに関しては記載されていない（EURAR 2008a、c、d、e、f)。

（EURAR 2008a、c、d、e、f）

遺伝毒性のまとめ

EURAR では遺伝毒性について、以下のようにまとめている（EURAR 2008 a、c、d、e、f)。

遺伝毒性の結果は様々であり、矛盾した結果が同じ試験系においてもみられている。全体的には、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異及試験及び染色体異常試験陽性及び *in vitro* UDS 試験陽性に基づき、*in vitro* 試験の結果は亜鉛が遺伝毒性の可能性を有することを示唆している。

in vivo では、Ca 欠乏食マウスに亜鉛を混餌投与すると、Ca 正常食マウスに腹腔内投与した場合と同様に、染色体異常細胞数が増加した。しかし、小核試験ではマウスにさらに高用量を腹腔内投与しても、陰性であった。ラットでは、経口投与後（挿管又は混餌のいずれかで）染色体異常陰性であった。*in vitro* での染色体異常陽性結果はインビボ試験陰性により帳消しされると思われる。

精子頭部異常試験の陽性結果は優性致死 2 試験の陰性及び劣性致死 2 試験の陰性により十分に相殺されると考えられる。さらにこの精子試験は、スコアリングの基準の詳細はなく、十分な報告とはいえず、また観察の記述は主観的である。加えて、精子頭部異常は遺伝毒性の証拠というよりはむしろ示唆的なものである。

利用可能なデータにより、亜鉛を遺伝毒性物質として分類するには不十分な理由がある。*in vivo* では遺伝子突然変異を誘発する可能性について十分な試験が行われていないことに

留意すべきであるが、利用可能なデータから亜鉛が *in vivo* で遺伝毒性物質であるというはっきりした証拠はなく、標的臓器についての更なる発がん試験法のガイダンスのためのはっきりした目安もない。

（EURAR 2008 a、c、d、e、f）

ATSDR では以下のようにまとめている。種々の試験系において亜鉛の遺伝毒性試験がおこなわれているが、変異原性の証拠は得られていない。しかし、亜鉛暴露による弱い染色体異常誘発の兆候はある。

（ATSDR 2005）

EPA（2005）には以下のように記載されている。亜鉛の短期遺伝毒性試験の結果は曖昧である。酢酸亜鉛又は亜鉛-2,4,-ペンタジオンに関して、サルモネラ菌を用いた試験で、酢酸亜鉛は肝ホモジネートの有無に係らず陰性であったが、亜鉛-2,4,-ペンタジオンでは TA1538 及び 7TA98 において 400 µg/plate で陽性であった。しかし肝ホモジネートの添加により添加量に依存して陽性反応は消失した。酢酸亜鉛はマウスリンフォーマ試験及びチィニーズハムスター卵細胞による染色体異常誘発試験で陽性を示した。酢酸亜鉛及び亜鉛-2,4,-ペンタジオン共にラット肝細胞による不定期 DNA 合成試験では陰性であった。

塩化亜鉛はサルモネラ菌による試験で陽性、マウスリンフォーマ試験で陰性、刺激を受けたヒトリンパ球による染色体異常誘発試験で弱い陽性が報告されている。硫酸亜鉛はサルモネラ菌/ミクロゾーム試験で陰性、酢酸亜鉛は非刺激性ヒトリンパ球による染色体異常試験で陰性、酸化亜鉛はネズミチフス菌による復帰突然変異試験で陰性が報告されている。

以上の種々の変異原性試験における反応は、試験した亜鉛の形態に依存しているものと考えられる。たとえば、無機塩は解離し易く、解離した亜鉛が培養液中の成分と結合するが、解離がより遅い塩（亜鉛-2,4,-ペンタジオンなど）は細胞中に取り込まれ易く、陽性反応を引き起こすことが想定される。

（EPA 2005）

遺伝毒性に関する情報を表 A-49 及び表-50 にまとめた。

表 A-49　遺伝毒性まとめ（*in vitro* 試験）

試験種	試験系	用量（代謝活性化）	結果	化合物種	文献
in vitro 試験					
Ames 試験 （突然変異）	ネズミチフス菌 （5 菌株）	333～10,000 µg/plate	陰性	酸化亜鉛	Seifried et al. 2006
Ames 試験 （突然変異）	ネズミチフス菌 （4 菌株）	不明	陰性	塩化亜鉛	Wong et al. 1988
Ames 試験 （突然変異）	ネズミチフス菌 （4 菌株）	1,000–5,000 µg/plate	陰性	酸化亜鉛	Crebelli et al. 1985*

試験種	試験系	用量（代謝活性化）	結果	化合物種	文献
Ames 試験（突然変異）	ネズミチフス菌（3 菌株）	不明	陰性	酸化亜鉛	Litton Bionetics 1976*
Ames 試験（突然変異）	ネズミチフス菌（5 菌株）	最高用量 1.6%	陰性	酸化亜鉛	Thompson et al. 1989
Ames 試験（突然変異）	ネズミチフス菌（5 菌株）	5 用量、～3,600 µg/plate（無/有）	陰性	硫酸亜鉛	Gocke et al. 1981
微生物試験（突然変異）	ネズミチフス菌（1 菌株）	～3,000 nM/plate（無）	陰性	硫酸亜鉛	Marzin and Vo Phi 1985*
微生物試験（突然変異）	ネズミチフス菌（4 菌株）	不明	陰性	塩化亜鉛	Kada et al. 1980 *(r)*
Ames 試験（突然変異）	ネズミチフス菌	不明（無/有）	陰性	distearate	Litton bionetics 1977 *(r)*
Ames 試験（突然変異）（OECD TG 471）	ネズミチフス菌（4 菌株）	50～5,000 µg/plate（無/有）	陰性（5,000 µg/plate まで細胞毒性なし）	亜鉛モノグリセロラート	Jones and Gant
微生物復帰突然変異（λプロファージ誘発試験）	大腸菌（WP2s（λ））	3,200 µmol/l（不明）	擬陽性 （λプロファージ誘発が 2 倍増加）	塩化亜鉛	Rossman et al. 1984
真核細胞試験（突然変異）	出芽酵母 （1 菌株）	1 濃度（0.1 mol/l）スクリーニング試験（無）	弱陽性 （詳細情報なし）	硫酸亜鉛	Singh 1983*
真核細胞試験（突然変異）	出芽酵母 （1 菌株）	1,000 and 5,000 ppm（不明）	陰性	硫酸亜鉛	Siebert et al. 1970*
真核細胞試験（突然変異）	出芽酵母	不明（不明）	陰性	2 ステアリン酸亜鉛	Litton Bionetics 1977 *(r)*
真核細胞試験（突然変異）	マウスリンパ腫細胞（L5178Y）	1～31µg/ml（無/有）	陽性	酸化亜鉛	Seifried et al. 2006
真核細胞試験（突然変異）	マウスリンパ腫細胞	不明（無/有）	陽性	酸化亜鉛	Cameron 1991 (*r*)
真核細胞試験（突然変異）（OECD TG 476）	マウスリンパ腫細胞	1～15 µg/ml（15 µg/ml で細胞毒性（無） 1～30 µg/ml（30 µg/ml で細胞毒性（有）	陽性: 10µg/ml から（無）、15 µg/ml から（有）	亜鉛モノグリセロラート	Adams and Kirkpatrick 1994**
真核細胞試験（突然変異）	マウスリンパ腫細胞	不明（無）	陰性	塩化亜鉛	Amacher and Paillet 1980 *(r)*

試験種	試験系	用量（代謝活性化）	結果	化合物種	文献
真核細胞試験（突然変異）	マウスリンパ腫細胞（L5178Y）	1.3～13 µg/mL（代謝活性化系存在下） 4.2～42 µg/mL（代謝活性化系非存在下）	用量相関的な陽性数の増加（統計処理なし）	酢酸亜鉛	Thompson et al. 1989
姉妹染色分体交換試験（SCEs）	シリアンハムスター胚細胞）	不明（不明）	陽性	酸化亜鉛	Suzuki 1987*
細胞遺伝学的試験	ヒト胚肺細胞（WI-38）	0.1、1.0、10 µg/plate（無）	陰性	硫酸亜鉛	Litton Bionetics 1974*
染色体異常試験	ヒトリンパ球	0、30、300 µM（3mM 細胞毒性）（不明）	擬陽性	塩化亜鉛	Deknudt and Deminatti 1978*
染色体異常試験	ヒトリンパ球	0、20、200 µg/culture（無）（2,000 µg 細胞毒性）	陰性	塩化亜鉛	Deknudt 1982*
染色体異常試験（OECD TG 473）	ヒトリンパ球	5–20 µg/ml（無） 10–40 µg/ml（有） （40 µg/ml で細胞毒性（MI 51%））	陽性 30、40 µg/ml（代謝活性化有）	亜鉛モノグリセロラート	Akhurst and Kitching 1994
染色体異常試験	ほ乳類培養細胞（CHO）	25、34、45 µg/mL（代謝活性化系存在下） 45、60、80 µg/mL（代謝活性化系非存在下）	用量相関的な陽性数の増加	酢酸亜鉛	Thompson et al. 1989
小核試験	ヒトリンパ球	0.15、0.30 mM	陽性（代謝活性化系非存在下で） 用量依存性なし	塩化亜鉛	Santra 2002
コメット試験	ヒト口腔内角化細胞	0、0.4、4、16、32 µM	0.4～32 µM で Tail moment（TM）、Tail intensity（TI）が減少	硫酸亜鉛	Sharif et al. 2012
不定期 DNA 合成試験	シリアンハムスター胚細胞	0.3、1、3、10、30 µg/ml（無）	陽性 1 µg/ml	酸化亜鉛	Suzuki 1987*
セルトランスフォーメーション試験	シリアンハムスター胚細胞	0、1、3 µgZnO/ ml（無）	陽性（1、3 µg/ml）	酸化亜鉛	Suzuki 1987*
セルトランスフォーメーション試験	シリアンハムスター胚細胞	20 µg/ml（不明）	陰性	塩化亜鉛	Di Paolo and Casto 1979 *(r)*
セルトランスフォーメーション試験	シリアンハムスター胚細胞	0～0.34 mM（不明）	擬陽性	塩化亜鉛	Casto et al. 1979
セルトランスフォーメーション試験	シリアンハムスター胚細胞	0～0.2 mM（不明）	擬陽性	硫酸亜鉛	Casto et al. 1979

表 A-50　遺伝毒性まとめ（*in vivo* 試験）

試験種	試験系	用量、投与経路/日数	結果	化合物名	参照
in vivo 試験					
染色体異常試験	マウス	0.5% 亜鉛（カルシウム欠乏食（0.03% Ca））又は標準食 （1.1% Ca））を 30 日間混餌投与	弱陽性（カルシウム欠乏食＋0.5%亜鉛の生存例：この群では 30 日後に 50%の動物死亡）	塩化亜鉛	Deknudt 1982*
染色体異常試験	マウス	0、7.5、10、15 mg$ZnCl_2$/kg 体重（単回腹腔内投与）、2、3 mg$ZnCl_2$/kg 体重を 8、16、24 日間腹腔内反復投与.	陽性：単回投与陽性：反復投与	塩化亜鉛	Gupta et al. 1991
染色体異常試験	ラット	0.1 ～ 0.5 mg/m^3 で吸入 5 か月間	染色体異常細胞数の僅かな増加；一時的に高 2 倍体細胞がみられた。	酸化亜鉛	Voroshilin et al.1978*
染色体異常試験	ラット	2.75、27.5、275 mg/kg 体重 を 5 日間強制経口投与	陰性	硫酸亜鉛	Litton Bionetics 1974
小核試験	マウス	28.8、57.5、86.3 mg/kg 体重を 0 及び 24 時間に腹腔内投与	陰性	硫酸亜鉛	Gocke et al. 1981
小核試験	ラット	0、4.0、8.0 mg/kg 体重 隔日、2 週間腹腔内投与	陽性	酢酸亜鉛	Piao et al. 2003
小核試験（OECD TG 474 に類似）	ラット	0.05%、0.2%、1% を精製飼料に混餌して 13 週間	陰性	亜鉛モノグリセロラート	Windebank et al. 1995
コメット試験 末梢血リンパ球	マウス	0、5.70～19.95 mg/kg 体重 強制経口投与	用量依存的な陽性	無水硫酸亜鉛	Banu et al. 2001
宿主経由試験	マウス	2.75、27.5、275 mg/kg 体重を 5 日間強制経口投与	弱陽性	硫酸亜鉛	Litton Bionetics 1974
優性致死試験	ラット	2.75、27.5、275 mg/kg 体重を 5 日間強制経口投与	陰性	硫酸亜鉛	Litton Bionetics 1974
ショウジョウバエ伴性劣性致死試験	キロショウジョウバエ	5 mM（5% ショ糖に混入）成虫混餌法	陰性	硫酸亜鉛	Gocke et al. 1981
ショウジョウバエ雄性致死及び伴性劣性致死試験	キロショウジョウバエ	0.247 mg/ml 成虫混餌法	陰性	塩化亜鉛	Carpenter and Ray 1969*

＊：試験又は試験の記載に欠陥はあるが、亜鉛の遺伝毒性の評価に有用と考えられる。

⑨毒性試験における NOAEL 等

毒性試験報告書に NOAEL 等が記載されている試験及びその NOAEL 等を表 A-51 に示す。

表 A-51　毒性試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント（mgZn/kg 体重/日）	NOAEL（mgZn/kg 体重/日）	LOAEL（mgZn /kg 体重/日）	備考	文献
亜 a..	マウス ICR 雄雌各 12 匹/群	13 週間混餌投与	死亡、尿管障害、膵臓腺房細胞数減少（死亡例）、体重増加抑制、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数減少、総蛋白、血糖、コレステロール減少、ALP、BUN 増加、膵臓腺房細胞増加、壊死、核の膨張、腺管状化生、前胃境界縁の潰瘍、小腸上部粘膜炎症、上皮細胞過形成、扁平上皮水腫（以上雄：1,119、雌：1109）、白血球数減少（雄：1,119）	雄：104[A] 雌：109[A]		硫酸亜鉛・7 水和物	Maita et al. 1981
亜 b.	ラット Wistar 雄雌各 12 匹/群	13 週間混餌投与	白血球数減少、膵臓の腺房細胞の変性、壊死、腺房中心の明瞭化、間質の線維化（雄：570、雌：564）、ヘマトクリット減少、総蛋白減少、コレステロール減少、肝臓絶対/相対重量減少、腎臓相対重量減少（雄：570）	雄：53[A] 雌：55[A]		硫酸亜鉛・7 水和物	Maita et al. 1981
亜 e.	ラット SD 雄雌各 20 匹/群	13 週間混餌投与	クレアチンキナーゼ増加、総コレステロール減少、脛骨/大腿骨骨幹端骨梁数減少、膵臓細胞壊死、脾臓赤脾髄色素沈着ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ数減少（雄：52.9、雌：60.6）、ALAT、ALP 増加、腹部脂肪量減少、腸管膜リンパ節腫大（雄：52.9）	雄：13[A] 雌：14.8[A]		亜鉛モノグセロラート	Edwards and Buckley 1995

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、神：神経毒性試験、免：免疫毒性試験、生：生殖・発生毒性試験

[A]：著者

２．国際機関等の評価

（１）FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）

亜鉛はヒト及び動物の必須栄養素であり、多くの酵素系にとって必要不可欠なものとして確認されている。

亜鉛の代謝に関して実験動物及びヒトで研究されており、フィチン酸及び蛋白といった多くの食餌成分が亜鉛の吸収を阻害する。さらに、過剰な亜鉛投与は亜鉛の体内保持割合を減少させる。

実験動物による研究では、高濃度の餌中亜鉛の暴露が銅及び鉄の吸収量を減少させ、貧血を引き起こし、種々の組織中の幾つかの重要な酵素活性を減少させることが示されている。また、このような影響は銅欠乏食の時に低い亜鉛暴露量においても生じる。このような結果がヒトにも当てはまるかどうかはわからない。亜鉛は実験動物において催奇形性はなく、また生殖能にも影響しない。亜鉛は多くの微生物及び哺乳類の試験系において変異原性はない。現時点で利用できる長期試験では発がん性を評価するのは不十分である。成人男子の一日要求量は 15 mg/日であるが、その要求量は年齢により異なる。さらに、食事中に占める穀類の割合が多い場合には、より高い亜鉛要求量となる。成人の食事から摂取する平均亜鉛量は 14～20 mg/日の範囲であり（米国及び英国）、栄養必要量として十分である。嘔吐や下痢と云った急性影響と関連したヒトにおける亜鉛の毒性影響に関する多くの報告は、亜鉛メッキされた容器に保管されていた酸性の飲み物を摂取することと関連している。非常に高い亜鉛を含むカキのようなある食物では、嘔吐反応を生じない。亜鉛の慢性的な過剰摂取によるヒトでの毒性影響に関する情報は見当たらない。高用量の亜鉛を治療目的で処方すると創傷の治癒を促す。臨床試験では、数か月間硫酸亜鉛として 600 mg/日まで分割処方されているが、血球数や血漿生化学への影響も含め、如何なる毒性影響も報告されていない。

以上のことから JECFA は次のように評価をまとめた。

亜鉛の栄養要求量と毒性レベルとの間には大きなマージンがある。硫酸亜鉛を 600 mg/日（200 mgZn/日、分割投与）の用量で数か月間投与した臨床試験（Brewer et al. 1967）で有害影響が認められなかったことを評価の根拠とした。

ヒトにおける暫定最大一日摂取耐量（MTDI）を暫定的に 0.3～1.0 mg/kg 体重と判断する。

（JECFA 1982 a、b）

（２）WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書（WHO）

亜鉛は必須微量要素であり、塩あるいは有機化合物の形で基本的には全ての食物及び飲料水中に見出される。通常食事が亜鉛の主要供給源である。地表水及び地下水の亜鉛レベルは通常それぞれ 0.01 及び 0.05 mg/L を超えることはないが、水道水の濃度は配管からの亜鉛の溶出によりもっと高くなる。

1982 年に JECFA は亜鉛の栄養要求量と毒性レベルとの間には大きなマージンがあり、硫

酸亜鉛を 600 mg/日（200 mgZn/日、分割投与）の用量で数か月間投与した臨床試験で有害影響が認められなかったことを根拠に、亜鉛の PMTDI（暫定最大耐容一日摂取量）として 0.3～1 mg/kg 体重を提案した。成人男子の一日要求量は 5～20 mg/日である。最近のヒトでの研究を考慮して、現時点では正式なガイドライン値の導出を求めていない。しかし、3 mg/L を超えるレベルの亜鉛を含む飲料水は消費者に受け入れられないであろうとしている。

亜鉛は約 4 mgZn/L（硫酸亜鉛）の味覚閾値濃度で収斂性の好ましくない味を感じさせる。3～5 mg/L を超えた濃度で亜鉛を含んでいる水は乳白色となり、煮沸により脂っぽい膜を生じる。飲料水が 0.1 mg/L を超える濃度の亜鉛を含むことはまれであるが、水道水中のレベルは古いメッキした配管物質として使用された亜鉛のために、より高くなる。また、このことはこのような古い配管からのカドミウム上昇の指標にもなる。飲料水中の亜鉛の健康のためのガイドライン値は提案されていない。

（WHO 2011）

表 A-52　WHO（2011）の飲料水水質ガイドラインにおける亜鉛に関する見解

ガイドライン値を設定しない理由	飲料水中にみられる濃度において健康への懸念はない
追加コメント	飲料水の受容性に影響するかもしれない
評価年	1993
主な参照文献	WHO（2003）Zinc in Drinking-water

（WHO 2011）

（3）欧州食品安全機関（EFSA）

耐容上限摂取量（Tolerable Upper Intake Level）（UL）を以下のように導いた。

成人

NOAEL の 50 mgZn/日については、Davis ら（2000）、Milne ら（2001）、Bonham ら（2003a、2003b）らの臨床試験において、重要なエンドポイントである銅状態の広範囲の関連指標に如何なる毒性影響もみられないことに基づいた。Davis ら（2000）及び Milne ら（2001）の試験では 25 人及び 21 人のいずれも健康な閉経女性、Bonham ら（2003a、b）では 19 人の健康な青年が被験者であった。Davis ら（2000）及び Milne ら（2001）の試験では亜鉛補給期間が 90 日間、Bonham ら（2003a、b）では 14 週間であった。Davis ら（2000）及び Milne ら（2001）の代謝試験では総亜鉛及び銅摂取量が厳重に制御され、亜鉛摂取量は 53 mg/日であった。Bonham ら（2003a、b）の試験では総亜鉛摂取量はサプリメントの 30 mg/日及び食事からの 10 mg/日を合計して 40 mg/日であった。比較的短期間かつ少人数の試験であるが、厳密に制御された代謝試験条件で行われたことを勘案して不確実係数 2 を適用した。UL として 25 mg/日を推奨する。

妊婦及び授乳母

妊婦が亜鉛のサプリメントに対して感受性を増加させるというデータはない。そのため、妊婦及び授乳母に対しても UL として 25 mg/日を適用する。

子供及び思春期の青年

子供及び思春期青年の亜鉛摂取の毒性影響に関するデータはない。一方、子供及び思春期青年が亜鉛の毒性影響に対してより高感受性であるというデータもない。十分なデータが欠如しているため、委員会は表面積（体重 $^{0.75}$）を基に成人から子供に UL を外挿した（表 A-53）。食糧に関する科学委員会（SCF 1993）により誘導された参照体重を表面積と UL 計算の根拠として用いた。

表 A-53　EFSA における亜鉛の上限摂取耐量

年齢	亜鉛の耐容上限摂取量（UL）（mg/日）
1～3	7
4～6	10
7～10	13
11～14	18
15～17	22

欧州各国の成人及び子供の平均亜鉛摂取量が UL を下回ることを種々の試験が示している。委員会の見解では、全ての年齢で総亜鉛摂取量の 97.5 パーセンタイルがそれぞれの UL に近いので心配に当たらないとしている。

（EFSA 2006）

（4）米国環境保護庁（EPA）

Integrated Risk Information System（IRIS）

同様な試験法で、同様な結果を示した Yadric ら（1989）、Fischer ら（1984）、Davis ら（2000）、Milne ら（2001）の臨床試験から、健常な成人男女の被験者における、赤血球中 Cu、Zn-ESOD の減少に関する LOAEL の平均値 0.91 mgZn/kg 体重/日（0.81+0.94+0.99=2.73/3）を求めた。

不確実係数（UF）として 3 を選択した。被験者がヒトなので種間の UF は必要ない。亜慢性試験から慢性試験への外挿のための UF も必要ない。

亜鉛は必須栄養素なので、亜鉛の慢性暴露は適正な栄養のために避けられない。参照用量（RfD）は個体の生涯にわたり毎日摂取しても、栄養不足や平均的な米国の食事をしている健康な非妊娠成人に毒性影響を引き起こさない、いわゆる悪影響のないことが期待される値である。

データベース中の情報がないための不確実性に関するデータベース不確実係数（UF_D）

は必要ない。データベースには異なるヒト被験者群におけるきちんと行われたかなりの数の臨床試験が含まれている。いろいろな種で行われた多くの生殖及び発生毒性試験があり、動物試験では ESOD 活性と銅の恒常性に関連する亜鉛添加量よりも高い用量で生殖/発生毒性のエンドポイントに対する影響がみられることが示されている。

最小限の LOAEL から NOAEL への外挿のための不確実係数（UF_L）は必要ないと判定した。この RfD は ESOD 活性低下の最低影響量に基づいており、ESOD は酸化的組織損傷を引き起こす銅の恒常性の変化と関連する亜鉛の尺度であり感度のよい生物学的指標である。

ヒト集団内の感受性のバラツキを考慮し、個体差の不確実係数（UF_H）として 3 を用いた。亜鉛及びその他の栄養的に必要な元素に関して、亜鉛不足の食事を摂っている人々を示すような値で RfD を設定しないことが大切である。栄養試験では亜鉛の基準値を確定しており、より大きな UF を用いることは感受性の強い人々にとって過度の RfD となるか又は十分な亜鉛を摂取しない状況に置くこととなる。そのため、最も感受性の高いヒトでの中位の期間（Moderate duration）で行われた上記の 4 試験に基づいて、また、必須栄養素であることを考慮して、UF_H として 3 を適用した。臨床試験の平均 LOAEL 0.91 mgZn/kg 体重/日に UF として 3 を適用して、経口慢性 RfD を 0.3 mgZn/kg 体重/日に設定した。

（EPA IRIS 2005）

なお、金属の毒性ハンドブックによると、EPA は亜鉛の LOAEL と上限量を推計する理論的方法として、亜鉛/銅モル比に着目している。例えば、銅摂取量が 0.83 mg の時に、亜鉛の LOAEL は 13.7 mg であり（亜鉛/銅モル比；16.1）、これは亜鉛/銅モル比が 18 に近く、好ましくないレベルであることを示している。これとは対照的に、銅摂取量が 1.5 mg で亜鉛の摂取量が 13.7 mg の時、亜鉛/銅モル比は 8.9 であり、亜鉛のレベルは健康的である。この場合、10 mg の亜鉛サプリメントを追加しても亜鉛/銅モル比は 15.4 である。

（Handbook on the Toxicity of Metals 2014）

（５）厚生労働省

厚生労働省では、食事摂取基準の対象は、健康な個人並びに健康な人を中心として構成されている集団を対象として、日本人の食事摂取基準を設定しており、その設定内容が「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書（厚生労働省 2014）に公表されている。

亜鉛は通常の食品において過剰摂取が生じる可能性はない。サプリメントや亜鉛強化食品の不適切な利用に伴って過剰摂取が生じる可能性がある。

亜鉛自体の毒性は極めて低いと考えられるが、多量の亜鉛の継続的摂取は、銅の吸収阻害による銅欠乏、SOD 活性の低下、貧血、汎血球減少、胃の不快感などを起こす。18 人の米国人女性（25～40 歳）において、亜鉛サプリメント 50 mg/日の 12 週間継続使用が血清

HDL コレステロールの低下、10 週間継続使用が血清フェリチン、ヘマトクリット、赤血球 SOD 活性の低下、血清亜鉛増加を起こしている。これらの女性の食事由来の亜鉛摂取量を 19～50 歳の米国人女性の亜鉛摂取量の平均値（10 mg/日）と同じとすると、総摂取量は 60 mg/日となる。この値を亜鉛の最低健康障害発現量と考え、不確実性因子 1.5 と米国・カナダの 19～30 歳女性の参照体重（61 kg）で除すと 0.66 mg/kg 体重/日となる。成人の耐容上限量は、この 0.66 mg/kg 体重/日に性別及び年齢階級ごとの参照体重を乗じて算定した。小児、乳児、妊婦、授乳婦に対する耐容上限量は、十分な情報が見当たらないため設定しなかった。

（厚生労働省 2015）

略号

AI	十分摂取量
ALAT	アラニンアミノ基転移酵素
ALP	アルカリフォスファターゼ
ATSDR	米国環境有害物質・特定疾病対策庁
BUN	尿素窒素
CRIP	システインリッチ腸タンパク質
CRN	有用栄養物審査会
DNA	デオキシリボ核酸
EAR	推定平均必要量
ECG	心電図
EFSA	欧州食品安全機関
EGPX	赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ
ENZCp	セルロプラスミン酵素活性
EPA	米国環境保護庁
ESOD	赤血球スーパーオキシドジムスターゼ
EU RAR	欧州リスク評価書
HDL	高比重リポタンパク
HI	ハザード指数
ICP	誘導結合プラズマ
ICP-OES	誘導結合プラズマ発光分光分析法
IL-1β	インターロイキン 1β
IOM/FNB	米国医学研究所/食品栄養委員会
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	最小毒性量
LPS	リポポリサッカライド
MNC	単核細胞
MNC(PLT)CCO	モノサイト（血漿）チトクロム C オキシダーゼ
mRNA	メッセンジャーRNA
NAS/NRC	米国学術研究会議大気圏科学委員会
NEDO	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
NESREA	ナイジェリア環境規制局
NOAEL	毒性量
8-OHDG	8-ヒドロキシーデオキシグアノシン
PGE2	プロスタグランジン E2

PGF2	プロスタグランジン F2
PMTDI	暫定最大耐容一日摂取量
RDA	推奨食事許容量
RfD	参照用量
RIDCp	放射状免疫拡散法によるセルロプラスミン
RNA	リボ核酸
SCF	欧州食品科学委員会
SOD	スーパーオキシドジムスターゼ
TNF-α	腫瘍壊死因子-α
UF	不確実係数
UL	耐容上限摂取量
USEPA	米国環境保護庁
WHO	世界保健機関
WSP	水安全計画

＜参照＞

Aamodt RL, Rumble WF, Babcock AK, Foster DM, Henkin RI: Effects of oral zinc loading on zinc metabolism in humans – I. Experimental studies, Metabolism 1982; 31: 326-334

Aamodt RL, Rumble WF, Henkin RI: Zinc absorption in humans: Effects of age, sex, and food. In: Inglett G, ed. The nutritional bioavailability of zinc. Washington, DC: Am Chem Soc 1983: 61-82.

Adams K, Kirkpatrick D: Zinc Monoglycerolate, Mammalian Cell Mutation Assay. Confidential Report 1994; Unilever Study KM930593. Huntington Research Centre, Huntington, England.

Akhurst LC, Kitching JD: Zinc Monoglycerolate: Metaphase Chromosome Analysis of Human Lymphocytes Cultured In Vitro. Confidential Report 1994; Unilever Study KC930592. Huntington Research Centre, Huntington, England.

Alexander J, Aaseth J, Refsvik T: Excretion of zinc in rat bile-a role of glutathione. Acta Pharmacol Toxicol 1981; 49: 190-194 （EU, 2004a, b, c, d から引用）

Allen JG, Masters HG, Peet RL, Mullins KR, Lewis RD, Skirrow SZ, Fry J.: Zinc toxicity in ruminants. J Comp Pathol 1983; 93: 363-377

Amacher DI, Paillet SC: Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK+/- cells. Mutat Res 1980; 78: 279-288 [ATSDR 1994 から引用]

Ansari MS, Miller WJ, Lassiter JW, et al.: Effects of high but nontoxic dietary zinc on zinc metabolism and adaptations in rats. Proc Soc Exp Biol Med 1975; 150: 534-536

Ansari MS, Miller WJ, Neathery MW, et al.: Zinc metabolism and homeostasis in rats fed a wide range of high dietary zinc levels. Proc Soc Exp Biol Med 1976; 152: 192-194

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Toxicological Profile for Zinc. 2005

Aughey E, Grant L, Furman BL, Dryden WF: The effects of oral zinc supplementation in the mouse. J Comp Pathol 1977; 87: 1-14

Aulerich RJ, Bursian SJ, Poppenga RH, Braselton WE, Mullaney TP: Toleration of high concentrations of dietary zinc by mink. J Vet Diagn Invest 1991; 3: 232-237 [Cited from ATSDR, 1994]

Bentley PJ, Grubb BR: Experimental dietary hyperzincemia tissue disposition of excess zinc rabbits. Trace Elem Med 1991; 8: 202-207 [TSDR 1994 から引用].

Biffi E: Acute oral toxicity of zinc stearate. Centro di analisi and ricerche Biologiche (Biolab SGS srl), Milano. 1989 [in Italian]

Black MR, Medeiros DM, Brunett E, Welke R: Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. Am J Clin Nutr 1988; 47: 970-975

Bleavins MR, Aulerich RJ, Hochstein JR, Hornshaw TC, Napolitano AC: Effects of excessive dietary zinc on the intrauterine and postnatal development of mink. J Nutr 1983; 113: 2360-2367

Bonham M, O'Connor JM, Alexander HD, Coulter J, Walsh PM, McAnena LB, et al.: Zinc supplementation has no effect on circulating levels of peripheral blood leucocytes and lymphocyte subsets in healthy adult men. Br J Nutr 2003a; 89: 695-703.

Bonham M, O'Connor JM, McAnena LB, Walsh PM, Downes CS, Hannigan BM, Strain JJ: Zinc supplementation has no effect on lipoprotein metabolism, hemostasis, and putative indices of copper status in healthy men. Biol Trace Elem Res 2003b; 93: 75-86.

Brandao-Neto J, deMendon CA, Shuhama T, et al.: Zinc acutely and temporarily inhibits adrenal cortisol secretion in humans: A preliminary report. Biol Trace Elem Res 1990a; 24: 83-89

Brandao-Neto J, Vieira JGH, Shuhama T, Russo EMK, Piesco RV, Curi PR: Interrelationships of zinc with glucose and insulin metabolism in humans. Biol Trace Elem Res 1990; 24: 73-82

Cameron TP: Short-term test program sponsored by the division of cancer etiology, NCI. 1991 [CCRIS から引用].

Carpenter JM, Ray JH: The effect of zinc chloride on the production of mutations in Drosophila melanogaster. Am Zool 1969; 9: 1121

Casto BC, Meyers J, Di Paolo JA: Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. Cancer Res 1979; 39: 193-198

Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. Journal of the American Medical Association 1984; 252: 1443-1446

Chobanian SJ: Accidental ingestion of liquid zinc chloride: local and systemic effects. Ann Emerg Med 1981; 10: 91-93

Chrosniak, L. D.; Smith, L. N.; McDonald, C. G.; Jones, B. F.; Flinn, J. M. Effects of enhanced zinc and copper in drinking water on spatial memory and fear conditioning Journal of Geochemical Exploration 2006; 88, 91-94

Cooke JA, Andrews SM, Johnson MS: The accumulation of lead, zinc, cadmium and fluoride in the wood mouse (Apodemus sylvaticus L.). Water Air Soil Pollut 1990; 51: 55-63

Cousins RJ: Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc, special reference to metallothionein and ceruplasmin. Physiol Rev 1985; 65: 238-309 [ATSDR 1994 から引用].

Cousins RJ: Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. Int J Vitam Nutr Res 2010; 80(0): 243-248

Crebelli R, Paoletti A, Falcone E, Aquilina G, Fabri G, Carere A: Mutagenicity studies in a tyre plant, In vitro activity of workers' urinary concentrates and raw materials. Br J Ind Med 1985; 42: 481-487

Davidsson L, Almgren A, Sandstrom B, et al.: Zinc absorption in adult humans: The effect of protein sources added to liquid test meals. Br J Nutr 1996; 75: 607-613

Davies NT, Nightingale R: The effects of phytate on intestinal absorption and secretion of zinc, and whole body retention of Zn, copper, iron and manganese in rats. Br J Nutr 1975; 34: 243-258

Davies NT: Studies on the absorption of zinc by rat intestine. Br J Nutr 1980; 43: 189-203

Davis CD, Milne DB, Nielsen FH: Changes in dietary zinc and copper affect zinc- status indicators of postmenopausal women, notably, extracellular superoxide dismutase and amyloid precursor proteins. Am J Clin Nutr 2000; 71: 781-788

de Oliveira FS, Viana MR, Antoniolli AR, et al.: Differential effects of lead and zinc on inhibitory avoidance learning in mice. Braz J Med Biol Res 2001; 34: 117-120

Deknudt G, Deminatti M: Chromosome studies in human lymphocytes after in vitro exposure to metal salts. Toxicology 1978; 10: 67-75

Deknudt G: Clastogenic effects of zinc in mammals. CR Soc Biol 1982; 176: 563-567 [In French].

Di Paolo JA, Casto BC: Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. Cancer Res 1979; 39: 1008-1013 [EHC 1996 から引用].

Domingo JL, Llobet JM, Paternain JL, et al.: Acute zinc intoxication: Comparison of the antidotal efficacy of several chelating agents. Vet Hum Toxicol 1988a; 30: 224-228

Drinker K, Drinker P: Metal fume fever: V. Results of the inhalation by animals of zinc and magnesium oxide fumes. J Ind Hyg 1928; 10: 56-70

Drinker KR, Thompson PK, Marsh M An investigation of the effect of long-continued ingestion of zinc, in the form of zinc oxide, by cats and dogs, together with observations upon the excretion and the storage of zinc. Am J Physiol 1927d; 80: 31-64

Edwards K, Buckley P: Study Report Zinc Monoglycerolate, 13-week Feeding Study in Rats. Confidential Report FT930588. Environmental Safety Laboratory, Unilever Research, Bedford, England. 1995

Elinder CG: Zinc. In: Handbook on the Toxicology of Metals. Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB and Kessler E (eds.) Elsevier, 1986; 2: 664-679

Ellis TM, Masters HG, Mayberry C: Examination of the susceptibility of different breeds of sheep to zinc intoxication. Aust Vet J 1984; 61: 296-298

EPA: Toxicological review of zinc and compounds, EPA/635/R-05/002 2005

EU, European Union: Risk Assessment Report Zinc Chloride, ECB, European Chemicals Bureau 2008a

EU, European Union: Risk Assessment Report, Zinc metal, ECB, European Chemicals Bureau 2008b

EU, European Union: Risk Assessment Report, Zinc oxide, ECB, European Chemicals Bureau 2008c

EU, European Union: Risk Assessment Report, Zinc sulphate, ECB, European Chemicals Bureau 2008d

EU, European Union: Risk Assessment Report, zinc distearate, ECB, European Chemicals Bureau 2008e

EU, European Union: Risk Assessment Report, Zinc Phosphate, ECB, European Chemicals Bureau 2008f

Evans, GW: Absorption and transport of zinc. In: Prasad, A.; ed.: Trace elements in human health and disease. New York, NY: Academic Press . 1976; 181-187.

Evenson DP, Emerick RJ, Jost LK, et al.: Zinc-silicon interactions influencing sperm chromatin integrity and testicular cell-development in the rat as measured by flow cytometry. J Anim Sci 1993; 71: 955-962

Fischer PWF, Giroux A, Belonje B, et al.: The effect of dietary copper and zinc on cholesterol metabolism. Am J Clin Nutr 1980; 33: 1019-1025

Fischer PWF, Giroux A, L'Abbé MR: Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. Am J Clin Nutr 1984; 40: 743-746

Forssen A: Inorganic elements in the human body: I. Occurrence of Ba, Br, Ca, Cd, Cs, Cu, K, Mn, Ni, Sn, Sr, Y, and Zn in the human body. Ann Med Exp Biol Fenn 1972; 50: 99-162

Fotedar A, Verma R, Fotedar, BK: Contamination of Jajjar nalla, Jammu, Himalaya, J&K state. Agricultural Science Digest 2009; 29(1): 57-59

Foulkes EC, McMullen DM: Kinetics of transepithelial movement of heavy metals in rat jejunum. Am J Physiol 1987; 253: 134-138 [ATSDR 2005 から引用]

Freeland-Graves JH, Friedman BJ, Han WH: Effect of zinc supplementation on plasma high-density lipoprotein cholesterol and zinc. Am J Clin Nutr 1982; 35: 988-992

Galvez-Morros M, Garcia-Martinez O, Wright AJA, Southon S: Bioavailability in the rat of zinc and iron from the basic salts Zn5(OH)8Cl2.H20, Fe(OH)SO4 and Fe4(OH)11NO3.2H2O. Food Chem 1992; 43: 377-381

Giroux EL, Durieux M, Schechter PJ: A study of zinc distribution in human serum. Bioinorg Chem 1976; 5: 211-218

Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D: Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. Mutat Res 1981; 90: 91-109

Gordon EF, Gordon RC, Passal DB: Zinc metabolism: Basic, clinical, and behavioral aspects. J Pediatr 1981; 99: 341-349

Greger JL, Sickles VS: Saliva zinc levels: Potential indicators of zinc status. Am J Clin Nutr 1979; 32: 1859-1866

Gunshin H, Noguchi T, Naito H: Effect of calcium on the zinc uptake by brush-border membrane vesicles isolated form the rat small intestine. Agric Biol Chem 1991; 35: 2813-2816 [ATSDR 1994 から引用].

Gupta DC, Peters E: Risk characterization and estimation of carcinogenic risk for surface water ingestion exposure to select trace metals in the area around Mandideep industrial complex, India. Journal of Industrial Pollution Control 2005; 21(2): 277-292

Gupta T, Talukder G, Sharma A: Cytotoxicity of zinc chloride in mice in vivo. Biol Trace Elem Res 1991; 30: 95-101 [アブストラクト情報]

Gutierrez LR, Rubio-Arias H, Quintana R, Ortega JA, Gutierrez M: Heavy metals in water of the San Pedro River in Chihuahua, Mexico and its potential health risk. International Journal of Environmental Research and Public Health 2008; 5(2): 91-98

Hale WE, May FE, Thomas RG, et al.: Effect of zinc supplementation on the development of cardiovascular disease in the elderly. Journal of Nutrition for the Elderly 1988; 8: 49-57

Halme E: On the carcinogenic effect of drinking water containing zinc. Vitalstoffe 1961; 6: 59-66

Handbook on the Toxicology of Metal : Sandstead HH: Chapter 61 Zinc, Handbook on the Toxicology of Metal Fourth Edition 2014: 1369-1385
http://www.sciencedirect.com/science/book/9780444594532

He LS, Yan XS, Wu DC: Age-dependent variation of zinc-65 metabolism in LACA mice. Int J Radiat Biol 1991; 60: 907-916 [ATSDR 1994 から引用].

Hempe JM, Cousins RJ: Cysteine-rich intestinal protein and intestinal metallothionein. An inverse relationship as a conceptual model for zinc absorption in rats. J Nutr 1992; 122: 89-95 [ATSDR 1994 から引用].

Hempe JM, Cousins RJ: Cysteine-rich intestinal protein binds zinc during transmucosal zinc transport. Proc Nat Acad Sci . 1991; 88: 9671-9674

Henkin RI, Mueller CW, Wolf RO: Estimation of zinc concentration of parotid saliva by flameless atomic absorption spectrophotometry in normal subjects and in patients with idiopathic hypogeusia. J Lab Clin Med 1975; 86: 175-180 [ATSDR 1994 から引用].

Henkin RI: Metal-albumin, amino acid interactions: Chemical and physiological interrelationships. In: Chemical and Physiological Inter Relationships in Protein-Metal Interactions Friedman M (ed.). Plenum Press, New York, NY 1974; 299-328.

Hooper PL, Visconti L, Garry PJ, Johnson GE: Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. JAMA 1980; 244: 1960-1961

Huang S, Xu P, Lagos GE, Wang Z: Winter exposure assessment of copper, zinc and arsenic in drinking water of inhabitants in Beijing, China. International Journal of Environment and Pollution 2011; 45(1/2/3): 197-214

Hunt JR, Lykken GI, Mullen LK: Moderate and high amounts of protein from casein enhance human absorption of zinc from whole wheat or white rolls. Nutr Res 1991; 11: 413-418 [ATSDR 1994 から引用].

Hunt JR, Matthys LA, Johnson LK: Zinc absorption, mineral balance, and blood lipids in women consuming controlled lactoovovegetarian and omniverous diets for 8 wk. Am J Clin Nutr 1998; 67: 421-430

Ilori GE, Obahiagbon FI: Commercial groundwater in Benin City- elemental constituents and human

health. International Journal of Chemistry (Calcutta, India) 2011; 21(1): 1-7 [アブストラクト情報]

IOM Food and Nutrition Board (FNB): A Report of the panel on micronutrients, subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and use of dietary reference intakes, and the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes, Institute of Medicine, Washington D.C. 2001; 12

Iqbal J, Tirmizi S A, Shah MH: Non-carcinogenic health risk assessment and source apportionment of selected metals in source freshwater Khanpur Lake, Pakistan. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 2012; 88(2): 177-181

Istfan NW, Janghorbani M, Young VR: Absorption of stable 70Zn in healthy young men in relation to zinc intake. Am J Clin Nutr 1983; 38: 187-194

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Zinc. Technical Report Series No.683 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982a

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Zinc. Toxicological evaluations of certain food additives. WHO Food Additives Series no. 17, Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982b

Jeong J, Eide DJ: TheSLC39 family of zinc transporters. Mol Aspects Med 2013; 34: 612-619

Johnson FO, Gilbreath ET, Ogden L, Graham TC, Gorham S: Reproductive and developmental toxicities of zinc supplemented rats. Reprod Toxicol 2011; 31: 134-43

Johnson PE, Hunt CD, Milne DB, et al.: Homeostatic control of zinc metabolism in men: Zinc excretion and balance in men fed diets low in zinc. Am J Clin Nutr 1993; 57: 557-565

Johnson PE, Hunt JR, Ralston NV: The effect of past and current dietary Zn intake on Zn absorption and endogenous excretion in the rat. J Nutr 1988; 118: 1205-1209 [ATSDR 1994 から引用].

Jones E, Gant RA: Zinc Monoglycerolate. Bacterial Mutation Assay. Confidential Report. Unilever Study KA930591. Huntington Research Centre, Huntington, England. 1994

Kada T, Hirano K, Shirasu Y: Screening of environmental chemical mutagens by the REC-Assay System with Bacillus subtilis. Chem Mutagen 1980; 6: 149-173 [EHC 1996 から引用].

Katya-Katya M, Ensminger A, Mèjean L, et al.: The effect of zinc supplementation on plasma cholesterol levels. Nutr Res 1984; 4: 633-638

Kavcar, Pinar; Sofuoglu, Aysun; Sofuoglu, Sait C. A health risk assessment for exposure to trace metals via drinking water ingestion pathway International Journal of Hygiene and Environmental Health 2009; 212: 216-227

Kazacos EA, Van Vleet JF: Sequential ultrastructural changes of the pancreas in zinc toxicosis in ducklings. Am J Pathol 1989; 134: 581-595

Kelepertsis A, Alexakis D, Skordas K: Arsenic, antimony and other toxic elements in the drinking

water of Eastern Thessaly in Greece and its possible effects on human health. Environmental Geology (Heidelberg, Germany) 2006; 50(1): 76-84

Ketcheson MR, Barron GP, Cox DH: Relationship of maternal dietary zinc during gestation and lactation to development and zinc, iron, and copper content of the postnatal rat. J Nutr 1969; 98: 303-311

Khan AT, Atkinson A, Graham TC, et al.: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats. Environ Sci (Tokyo) 2001b; 8: 367-381

Khan AT, Atkinson A, Graham TC, Thompson SJ: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of mice. Environ Sci 2003; 10: 279-290

Khan, Taqveem Ali Trace elements in the drinking water and their possible health effects in Aligarh City, India Journal of Water Resource and Protection 2011; 3: 522-530

Kihira, Tameko; Okamoto, Kazushi; Yoshida, Sohei; Kondo, Tetuya; Iwai, Keiko; Wada, Sachiko; Kajimoto, Yoshinori; Kondo, Tomoyoshi; Kokubo, Yasumasa; Kuzuhara, Shigeki Environmental characteristics and oxidative stress of inhabitants and patients with amyotrophic lateral sclerosis in a high-incidence area on the Kii Peninsula, Japan Internal Medicine (Tokyo, Japan) 2013; 52: 1479-1486

Kinnamon KE: Some independent and combined effects of copper, molybdenum, and zinc on the placental transfer of zinc-65 in the rat. J Nutr 1963; 81: 312-320

Klein W, Glaser U: Acute Toxicity of Zinc Phosphate. Study by Fraunhofer-Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie, Schmallenberg, Germany. 1989 [IUCLID datasheet for trizinc diorthophosphate; composed by ECB February, 2000 から引用].

Klevay LM, Hyg SD: Hypercholesterolemia in rats produced by an increase in the ratio of zinc to copper ingested. Am J Clin Nutr 1973; 26: 1060-1068

Knudsen E, Jensen M, Solgaard P, et al.: Zinc absorption estimated by fecal monitoring of zinc stable isotopes validated by comparison with whole-body retention of zinc radioisotopes in humans. J Nutr 1995; 125: 1274-1282

Kozik MB, Gramza G, Pietrzak M: Neurosecretion of the hypothalamo-hypophyseal system after intragastric administration of zinc oxide. Folia Histochem. Cytochem 1981; 19: 115-122

Kozik MB, Maziarz L, Godlewski A: Morphological and histochemical changes occurring in the brain of rats fed large doses of zinc oxide. Folia Histochem Cytochem 1980; 18: 201-206

Kozlov, V. A.; Glazyrina, O. S. Influence of water loading and chronic excess of copper and zinc 10MCL on the neurotransmitter status and population of kidney capsule mast cells Mikroelementy v Meditsine (Moscow, Russian Federation) 2008; 9: 49-56

Kumar S: Effect of zinc supplementation on rats during pregnancy. Nutr Rep Int 1976; 13: 33-36

L'Abbe MR, Fischer PWF: The effects of dietary zinc on the activity of copper-requiring metalloenzymes in the rat. J Nutr 1984; 114: 823-828

L'Abbe MR, Fischer PWF: The effects of high dietary zinc and copper deficiency on the activity of copper-requiring metalloenzymes in the growing rat. J Nutr 1984b; 114: 813-822

Larsson M, Rossander-Hulthén L, Sandström B, et al.: Improved zinc and iron absorption from breakfast meals containing malted oats with reduced phytate content. Br J Nutr 1996; 76: 677-688

Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C: Zinc absorption in human small intestine. Am J Physiol 1989; 256: 87-91 [alsh et al. 1994 から引用].

Li J, Li F, Liu Q, Song S, Zhao G: Spatial distribution and sources of dissolved trace metals in surface water of the Wei River, China. Water Science and Technology 2013; 67(4): 817-823

Litton Bionetics Inc.: Mutagenic evaluation of compound FDA 71-49. Zinc sulfate 1974; 245: 451

Litton Bionetics Inc.: Mutagenicity evaluations of FDA 75-72 Zinc stearate 1977; 279: 265 [BIBRA 1989 から引用].

Litton Bionetics Inc: Mutagenic evaluation of compound FDA 75-14. 001314-13-2. Zinc oxide USP 1976

Llobet JM, Domingo JL, Colomina MT, Mayayo E, Corbella J: Subchronic oral toxicity of zinc in rats. Bull Environ Contam Toxicol 1988a; 41: 36-43

Lorke D: A new approach to practical acute toxicity testing. Arch Toxicol 1983; 54: 275-287

Löser E: Acute oral toxicity and skin and eye irritation studies. Bayer Institut für Toxikologie, Wuppertal- Elberfeld 1977 [in German].

Löser E: Acute toxicity of anorganic pigments. Bayer Institut für Toxikologie, Wuppertal-Elberfeld 1972 [in German].

Lowe NM, Fekete K, Decsi T: Methodsof assessment of zinc status in humans: a systematic review. Am J Clin Med 2009; 89: 2040-2051

Maita K, Hirano M, Mitsumori K, Takahashi K, Shirasu Y: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats. J Pest Sci 1981; 6: 327-336

Majidano S A, Khuhawar MY: Distribution of heavy metals in the ground water of Taluka Daur, District Nawabshah, Sindh, Pakistan, and its impacts on human health. Journal of the Chemical Society of Pakistan 2009; 31(3): 408-414 [アブストラクトの情報のみ]

Marzin DR, Vo Phi H: Study of the mutagenicity of metal derivatives with Salmonella typhimurium TA102. Mutat Res 1985; 155: 49-51

McKinney PE, Brent J, Kulig K: Zinc chloride ingestion in a child: exocrine pancreatic insufficiency. Ann Emerg Med 1995; 25: 562

Methfessel AH, Spencer H: Zinc metabolism in the rat: I. Intestinal absorption of zinc. J Appl Physiol 1973; 34: 58-62

Miller LV, Hambidge KM, Naake VL, et al.: Size of the zinc pools that exchange rapidly with plasma zinc in humans: Alternative techniques for measuring and relation to dietary zinc intake.

J Nutr 1994; 124: 268-276

Milne DB, Davis CD, Nielsen FH: Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women. Nutr 2001; 17: 701-708

Moore R: Bleeding gastric erosion after oral zinc sulfate. Br Med J 1978; 1: 754

Murphy JV: Intoxication following ingestion of elemental zinc. JAMA 1970; 212: 2119-2120 [Cited from ATSDR, 1994].

Murthy L, Petering HG: Effect of dietary zinc and copper interrelationships on blood parameters of the rat. J Agric Food Chem. 1976; 24: 808-811

Muthulakshmi L, Ramu A, Kannan N: Investigation of selected heavy metal concentration in ground water and quality assessment using heavy metal pollution index. Indian Journal of Environmental Protection 2013; 33(1): 20-27

NAS/NRC: Zinc. Subcommittee on zinc, committee on medical and biologic effects of environmental pollutants, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences/National Research Council. Baltimore, MD, Unversity Park Press 1979; 1-471. [ATSDR, 2005 から引用]

NEDO 2008, 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.131 亜鉛の水溶性化合物

Oberleas D: Mechanism of zinc homeostasis. J Inorg Biochem 1996; 62: 231-241

Ohno H, Doi R, Yamamura K, et al.: A study of zinc distribution in erythrocytes of normal humans. Blut 1985; 50: 113-116

Pal N, Pal B: Zinc feeding and conception in the rats. Int J Vitam Nutr Res 1987; 57: 437-440

Payton KB, Flanagan PR, Stinson EA, Chodirker DP, Chamberlain MJ, Valberg LS: Technique for determination of human zinc absorption from measurement of radioactivity in a fecal sample or the body. Gastroenterol 1982; 83: 1264-1270

Pecoud A, Donzel P, Schelling JL: Effects of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. Clin Pharmacol Ther 1975; 17: 469-474

Pinto AGN, Horbe AMC, Rocha a S, Maria do S, Miranda SAF, Pascoaloto D, Santos HM da C: The human action effects on the hydrogeochemistry of Negro river at the Manaus shoreline. Acta Amazonica 2009; 39(3): 627-638

Prasad A, Bao B, Beck FW et al.: Antioxidant effect of zinc in humans. Free Radic Biol Med 2004; 37: 1182-1190

Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker E, Rabbani P: Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. JAMA 1978; 240: 2166-2168 [Walsh et al. 1994 から引用].

Prasad AS, Schulert AR, Sandstead HH, Miale A Jr, Farid Z: Zinc, iron, and nitrogen content of sweat in normal and deficient subjects. J Lab Clin Med 1963; 62: 84-89 [Cited from ATSDR, 1994].

Reinhold JG, Faradji B, Abadi P, Ismail-Beigi F: Decreased absorption of calcium, magnesium, and

phosphorous by humans due to increased fiber and phosphorous consumption as wheat bread. Nutr Rev 1991; 49: 204-206 [ATSDR 1994 から引用].

Richards MP, Cousins RJ: Mammalian zinc homeostasis: requirement for RNA and metallothionein synthesis. Biochem Biophys Res Comm 1975; 64: 1215-1223 [Walsh et al. 1994 から引用].

Rivlin RS: Misuse of hair analysis for nutritional assessment. American Journal of Medicine 1983; 75: 489-493 [ATSDR 1994 から引用].

Rossman TG, Molina M, Meyer LW: The genetic toxicology of metal compounds, I. Induction of lambda prophage in E.coli WP2s (lambda). Environ Mutagen 1984; 6: 59-69

Rossowka MJ, Nakamoto T: Caffeine decreases zinc and metallothionein levels in heart of newborn and adult rats. Pediatr Res 1992; 32: 330-332 [ATSDR 1994 から引用].

Samman S, Roberts DCK: The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status. Atherosclerosis 1988; 70: 247-252

Samman S, Roberts DCK: The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers. Med J Australia 1987; 146: 246-249

Sanders A: Zinc sulphate heptahydrate USP. (CAS no 7446-20-0) Acute oral toxicity in the rat - acute toxic class method. SPL project no 1353/031. Safepharm Laboratories Ltd, Derby UK 2001b

Sandström B, Abrahamson H: Zinc absorption and achlorhydria. Eur J Clin Nutr 1989; 43: 877-879

Sandström B, Cederblad A: Zinc absorption from composite meals: II. Influence of the main protein source. Am J Clin Nutr 1980; 33: 1778-1783

Sandström B, Sandberg AS: Inhibitory effects of isolated inositol phosphates on zinc absorption in humans. Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease 1992; 6: 99-103

Saxena R, Bedwal RS, Mathur RS: Zinc toxicity and male reproduction in rats: A histological and biochemical study. Trace Elem Med 1989; 6: 119-133

Schlicker SA, Cox DH: Maternal dietary zinc, and development and zinc, iron, and copper content of the rat fetus. J Nutr 1968; 95: 287-294

SCF: European Commission: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc, Health and Consumer Production Directorate-General, 19 March 2003

Seal CJ, Heaton FW: Chemical factors affecting the intestinal absorption of zinc in vitro and in vivo. Br J Nutr 1983; 560: 317-324

Sharif R, Thomas P, Zalewski P, Fenech M: Zinc deficiency or excess withi the physiological range increases genome instability and cytotoxicity, respectively, in human oral kerationocyte cells. Genes Nutr 2012; 7: 139-154

Shumskaya NI, Mel'nikova VV, Zhilenko VN, Berezhnova LI: Hygienic assessment of zinc ions in rubber extracts in contact with food products. Gig Sanit 1986; 4: 89-90 [in Russian]

Siebert D, Zimmermann FK, Lemperle E: Genetic effects of fungicides. Mutat Res 1970; 10:

533-543

Singh I: Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in Saccharomyces cerevisiae. Mutat Res 1983; 117: 149-152

Singh KK, Matta VM, Sharma BM, Usha K: Distribution of some trace metals in the Mandovi estuary of Goa, west coast of India. Indian Journal of Environment and Ecoplanning 2008; 15(3): 619-628 [アブストラクト情報]

Smith BL, Embling PP: Sequential changes in the development of the pancreatic lesion of zinc toxicosis in sheep. Vet Pathol 1993; 30: 242-247 [EHC 1996 から引用].

Spencer H, Osis D, Kramer L, Norris C: Intake, excretion, and retention of zinc in man. In: Trace Elements in Human Health and Disease. Prasad AS (ed.) Vol. 1, Zinc and copper. New York, NY. Academic Press 1976; 345-361. [Walsh et al. 1994 から引用].

Straube EF, Schuster NH, Sinclair AJ: Zinc toxicity in the ferret. J Comp Pathol 1980; 90: 355-361

Sundaray SK, Nayak BB, Kanungo TK, Bhatta D: Dynamics and quantification of dissolved heavy metals in the Mahanadi river estuarine system, India. Environmental Monitoring and Assessment 2012; 184(2): 1157-1179

Suzuki H: Assessment of the carcinogenic hazard of 6 substances used in dental practices. (II) Morphological transformation, DNA damage, and sister chromatid exchanges in cultured Syrian hamster embryo cells induced by formocresol, iodoform, zinc oxide, chloroform, chloramphenicol, tetracycline hydrochloride. Shigaku 1987; 74: 1385-1403.

Tacnet F, Watkins DW, Ripoche P: Studies of zinc transport into brush-border membrane vesicles isolated from pig small intestine. Biochem Biophys Acta 1990; 1024: 323-330 [Walsh et al. 1994 から引用].

Tsushima, Kouji; Naito, Wataru; Kamo, Masashi Assessing ecological risk of zinc in Japan using organism- and population-level species sensitivity distributions Chemosphere 2010; 80: 563-569

Uriu-Hare JY, Stern JS, Keen CL: Influence of maternal dietary Zn intake on expression of diabetes-induced teratogenicity in rats. Diabetes 1989; 38: 1282-1290

Uzoekwe S A, Achudume AC: Pollution status and effect of crude oil spillage in Ughoton stream ecosystem in Niger Delta. Journal of Ecology and the Natural Environment 2011; 3(15): 469-473

Venugopal B, Lucky TD: Metal Toxicity in Mammals 2, Chemical Toxicity of Metals and Metalloids. Plenum Press, New York and London 1978; 68-75

Voroshilin SI, Plotko EG, Fink TV, Nikiforova VY: Cytogenetic action of inorganic compounds of tungsten, zinc, cadmium and cobalt on human and animal somatic cells. Tsitol Genet 1978; 12: 241-243 [In Russian].

Walravens PA and Hambidge KM: Growth of infants fed a zinc supplemented formula. Am J Clin

Nutr 1976; 29: 1114-21

Walters M, Roe FJC: A study of the effects of zinc and tin administered orally to mice over a prolonged period. Food Cosmet Toxicol 1965; 3: 271-276

Wang, Chun-Yan; Wang, Tao; Zheng, Wei; Zhao, Bao-Lu; Danscher, Gorm; Chen, Yu-Hua; Wang, Zhan-You Zinc overload enhances APP cleavage and Aβ deposition in the Alzheimer mouse brain PLoS One 2010; 5: No pp. given CODEN: POLNCL; ISSN: 1932-6203 URL: http://www.plosone.org/article/fetchObjectAttachment.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0015349&representation=PDF

Wapnir RA, Stiel L: Zinc intestinal absorption in rats: Specificity of amino acids as ligands. J Nutr 1986; 116: 2171-2179

Wastney ME, Aamodt RL, Rumble WF, Henkin RI: Kinetic analysis of zinc metabolism and its regulation in normal humans. Am J Physiol 1986; 251: 398-408 [ATSDR 1994 から引用].

Wegmüller R, Tay F, Zeder C, Brnić M, Hurrell RF: Zinc Absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide. J Nutr. 2014; 144: 132–136

Weigand E, Kirchgessner M: Absorption, endogenous excretion, and balance of zinc in growing rats on diets with various sugars replacing starch. Biol Trace Elem Res 1992; 34: 67-77

WHO EHC: Environmental Health Criteria 221 ZINC. 2001

Windebank S, Fedyk J, Henderson L: Study Report Zinc Monoglycerolate, Micronucleus Study in Rat Bone Marrow. Confidential Report MN940183. Environmental Safety Laboratory, Unilever Research, Bedford, England. 1995

Xu P, Lagos G, Huang S, Wang Z: Summer exposure assessment of Cu and Zn in drinking water in Shanghai, China. Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering 2006; 41(11): 2465-2481

Yadrick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA: Iron, copper, and zinc status, response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. Am J Clin Nutr 1989; 49: 145-150

Yasuno T, Okamoto H, Nagai M, Kimura S, Yamamoto T, Nagano K et al.:The disposition and intestinal absorption of zinc in rats. Eur J Pharm Sci 2011; 44: 410-415

Zaporowska H, Wasilewski W: Combined effect of vanadium and zinc on certain selected haematological indices in rats. Comp Biochem Physiol 1992; 103C: 143-147

Zhu Q, Liu Ning, Qian X, Yang L, Dai M, Jiang X, Li N, Sun L, Liu Z, Lu G: Non-carcinogenic risks induced by metals in drinking source groundwater of North Jiangsu (China). Advanced Materials Research (Durnten-Zurich, Switzerland) 2012; 356-360

飲料総研：2014 清涼飲料メーカー別シェア。飲料ビジネス 2015 年；2 月号：3-12

株式会社グローリー・インターナショナル：ミューバナディス、http://glory-web.com/item/water/muvanadis.html

株式会社日弘ヒーティング：ウォーターワン、http://www.nikkoh-heating.jp/waterone/
株式会社竜石：りゅうせき水　水郷日田、最上級の天然水、ミネラル成分表、
株式会社レジェンド：大分　天領の銘水、http://www.ryuusekisui.com/mineral/
厚生労働省 1992　専門委員会報告　「水道水質に関する基準のあり方について」（生活環境審議会水道部会水質専門委員会、平成４年１２月）資料 4　（厚生労働省 2003 に引用）
厚生労働省 2002　現行の水質基準の考え方について　平成１４年９月４日 www.mhlw.go.jp/shingi/2002/09/dl/s0904-4f1.pdf
厚生労働省 2003　水質基準の見直しにおける検討概要（平成 15 年 4 月）　k31 亜鉛
厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成 19 年 3 月 20 日開催）配布資料、報告資料 1、平成 17 年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について。2007 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0320-7.html
厚生労働省：「日本人の食事摂取基準」（2010 年版）　「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書、平成 21 年 5 月、http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0529-4.html
厚生労働省健康局水道課　2013　水質管理目標設定項目の検査方法　(平成 15 年 10 月 10 日付健水発第 1010001 号)　(最終改正　平成 25 年 3 月 28 日)（www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/kabetten4.pdf）
厚生労働省：平成 25 年国民健康・栄養調査結果の概要、2013 http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000067890.html
厚生労働省：水質基準に関する省令（平成十五年五月三十日厚生労働省令第百一号）最終改正：平成二六年二月二八日厚生労働省令第一五号、2014a
厚生労働省：平成 26 年厚生労働省告示第 482 号、2014b
厚生労働省:「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書．Ⅱ各論 1 - 7 ミネラル（２）微量ミネラル②亜鉛（Zn）．平成 26 年 3 月；296-336、2014a
厚生労働省：平成 24 年国民健康・栄養調査報告．平成 26 年 3 月、2014d
厚生労働省：清涼飲料水等の規格基準の一部改正に係る試験法について（食安発１２２２第５号）、平成２６年１２月２２日、2014e
日本水道協会 2011a、平成 23 年度　水道統計　水質分布表（原水）最高値
日本水道協会 2011b、平成 23 年度　水道統計　水質分布表（浄水場出口水）最高値
日本水道協会 2011c、原水及び給水栓水等の水質
日本水道協会 2011d、水道統計（水質編）における調査対象項目の解説
日本ミネラルウォーター協会：ミネラルウォーター類 国産､輸入の推移 2014a
日本ミネラルウォーター協会：ミネラルウォーターの１人当り消費量の推移 2014b
文部科学省、五訂増補日本食品標準成分表、文部科学省　科学技術・学術審議会・資源調査分科会　報告書、平成１７年１月２４日、http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm

文部科学省、日本食品標準成分表 2010、
http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/houkoku/1298713.htm
松井佳彦、大野浩一、浅見真理：厚生労働科学研究費補助金 「水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究」平成 24 年寄与率分科会報告書、447-461
ワンウェイウォーター株式会社：九州日田「天寿の水」、http://mizu-one.com/ooita.html