

表6に示す結果のように、各食品に添加した亜鉛の残存率は室温 6 ヶ月保存時 99～107%、温度 40℃、相対湿度 75%で 8 週間保存時 97～105%であり、添加された亜鉛は食品中で安定的に存在することが確認された。なお、分析法は現行の母乳代替食品へ添加した場合の分析法²⁰⁾を適用した。

表6 食品添加物の食品中での安定性検討結果 (n=3)

	亜鉛含有量 (mg Zn/kg) / 残存率 (%)			
	開始時	4 週間後*	8 週間後*	6 ヶ月後**
液剤	9.7/100	9.6±0.09/99	9.4±0.11/97	9.6±0.08/99
粉末	43/100	49±0.41/114	45±0.81/105	46±1.33/107

* 温度 40℃、相対湿度 75%の恒温恒湿槽にて保存

**室温で保存

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

現状、グルコン酸亜鉛は母乳代替食品への使用が認められているが、母乳代替食品には、タンパク質、脂質、糖質や亜鉛以外の無機質及びビタミン等、ほとんどの栄養成分が含まれている。この中でグルコン酸亜鉛が他の栄養成分に対して影響を及ぼさないことより、今回の要請する食品中においても、他の栄養成分に対して影響を及ぼさないことは容易に推察される。

5. 安全性に関する資料

(1) 体内動態に関する資料

ヒトにおいてグルコン酸亜鉛の経口投与後の検討例がある³⁰⁻³²⁾。Dreno らはグルコン酸亜鉛を経口投与した後の皮膚における亜鉛濃度の変化を検討し、投与後 72 時間で亜鉛が皮膚に到達したことを述べている³⁰⁾。Neve らはグルコン酸亜鉛を、一晩断食した後に経口投与した場合と、通常的に食事を摂取した後に経口投与した場合等における亜鉛の生物学的利用率への影響等を比較検討し、食事状態の違いが、亜鉛の吸収に影響を与える旨を報告している³¹⁾。

(2) 他のミネラルとの相互作用及びそれぞれの安全性について

他のミネラルとの相互作用として、カルシウムは亜鉛の吸収に関して拮抗関係がある³³⁾。また、亜鉛は銅及び鉄と吸収が拮抗することが報告されている^{33, 34)}。従って、食品中のミネラルのバランスとして、カルシウムを強化した食品には亜鉛の強化を、亜鉛を強化した食品には、銅及び鉄の強化が必要であることを示唆している。

次に有害金属との相互作用であるが、動物実験等において、亜鉛はカドミウム及び鉛の毒性を軽減することが報告されている^{35, 36)}。そのメカニズムは、吸収阻害及びメタロチオネインによる解毒作用である。その他、亜鉛は、実験動物において、セレンと拮抗し、セレンの抗ガン作用を低減させる報告も存在する³⁷⁾。しかし、亜鉛は一般に他の重金属の毒性を軽減させると考えられている^{35, 36)}。

(3) 毒性に関する資料

亜鉛については多くの欠乏症の報告があるものの、経口摂取による過剰症の報告はほとんど無いと報告されている³⁸⁾。強いて記述すれば、銅や鉄の吸収阻害による銅欠乏、鉄欠乏に起因する諸症状の発現である^{39, 40)}。胃腸の刺激は、亜鉛として 100 mg/日以上経口投与で見られ、病理的な脾臓の異常は通常摂取量の 100 倍以上でのみ見られているが、肝臓、腎臓への障害に関しては報告がない³⁹⁾。血清脂質に対する影響も確認されているが、銅の吸収阻害による影響と考えられている³⁹⁾。免疫能に関しても、100 mg/日以上多量の亜鉛投与で影響が見られているが、亜鉛欠乏時にも免疫能は同様低下する³⁸⁾。従って、亜鉛の過剰摂取における、最も問題になる症状として、銅及び鉄の欠乏症と結論づけている³⁸⁾。また、Matthew らは、グルコン酸亜鉛含有の錠剤約 80~85 錠（亜鉛として約 570 mg）を衝動的に経口摂取した 17 歳の男性患者に遭遇した際の症状及び経過を報じており、摂取直後、激しいおう吐症状が発現するも、下痢、消化管の損傷等の症状は無かったことを報告している³²⁾。

その他、摂取量と安全性の考察に関しては、米国栄養評議会（CRN）が編集、細谷が翻訳監修した「ビタミンとミネラルの安全性」に詳しくまとめられている⁴¹⁾。この本によると、1 日当たり 30 mg の亜鉛の摂取では、副作用は認めておらず、この量を、副作用に関する量以下の限界値と考えており、無毒性量（NOAEL）は 1 日当たり 30 mg であり、また、最低副作用発現量（LOAEL）について、害になる明らかな証拠はないが、亜鉛の 60 mg 摂取では銅依存性のスーパーオキシドディスムターゼが明らかに減少するので、この値を LOAEL とするのが合理的であるとしている。一時的であれば、かなり多量の摂取でも副作用はみられていないとも述べている。

JECFA は亜鉛の ADI を設定していないが、ヒトにおける試験において、600 mg（亜鉛 200 mg に相当）の硫酸亜鉛投与で毒性が無かったことより、最大耐容一日摂取量（MTDI）を暫定値として 0.3~1.0 mg/kg と評価している^{2, 3)}。これは、体重 60 kg のヒトの場合、1 日あたり 18~60 mg/人の生涯にわたる亜鉛の摂取が許容される計算となる。

一方、米国において環境保護庁（EPA）が亜鉛の経口暴露量（RfD）について評価を行っている^{42, 43, 48)}。RfD は環境中に存在する発ガン性のない化学物質の暴露量の上限値を定めたもので、EPA では ADI の代わりに RfD を用いている。すなわち、Yadrick⁴⁷⁾ らの健康な女性を用いた研究結果で、10 週間における 50 mg/人/日の投与でエリスロサイトスーパーオキシドディスムターゼ活性低下が見られたことをもとに、この 50 mg の投与量に加え、通常食事から摂取する亜鉛量を約 10 mg/人/日と想定し、亜鉛の LOAEL を 1.0 mg/kg/日（60 mg/人/日）と求めている⁴²⁾。更に、この LOAEL の設定根拠がヒトにおける試験であること及び亜鉛が必須栄養素であることを考慮した上で、安全係数を 3 とし、RfD を 0.3 mg/kg/日（20 mg/人/日）と算出している。また、米国医学学会（IOM）も EPA 同様、Yadrick ら⁴⁷⁾ 及び Fisher ら⁴⁸⁾ の報告に基づき、亜鉛の LOAEL を 60 mg/人/日と算出している。許容上限摂取量（UL）については、安全係数を個体差や用いた値が LOAEL であることを考慮しながらも、大きい値は適切ではないとして、1.5 とした上で、40 mg/人/日と算出している⁴⁵⁾。

EU において亜鉛の NOAEL は 50 mg/人/日と報告されている⁴⁴⁾。すなわち、Bonham ら^{49, 50)}、Davis ら⁵¹⁾ 及び Milne ら⁵²⁾ の報告より 50 mg/人/日以下の亜鉛では副作用が認められないことから算出されている。更に UL は NOAEL をもとに算出され、短期のデータであること等を考慮し、安全係数を 2 として 25 mg/人/日が推奨されている⁴⁴⁾。

また、我が国における亜鉛の UL は 30 mg/人/日と算出されている²⁴⁾。

表7 各国における亜鉛のNOAEL及びUL等の比較

	JECFA ³⁾ (1982)	米 国			EU ^{4 4)} (2003)	日本 ^{2 4)} (1999)
		IOM ^{4 5)} (2001)	EPA ^{4 2)} (1992)	CRN ^{4 1)} (1997)		
MTDI (mg/kg)	0.3-1.0	—	—	—	—	—
RfD (mg/人/日)	—	—	20	—	—	—
LOAEL (mg/人/日)	—	60	60	60	—	—
NOAEL (mg/人/日)	—	—	—	30	50	—
UL (mg/人/日)	—	40	—	—	25	30

(4) 食品添加物の一日摂取量に関する資料

今回要請の使用基準改正案は、栄養機能食品であって、いわゆる通常の食品の形態をしていないものであるため、亜鉛の摂取は消費者の判断となり、このため亜鉛の摂取量がその他の食品から摂取する量と併せて UL 以下となる様、使用規準の量的制限を設定する必要があると共に、推奨摂取量等の情報を当該商品に示すことが必要である。また、平成 13 年国民栄養調査結果の「ビタミン・ミネラルの使用状況」の調査結果^{4 6)}のうち、パッケージに表示されている説明書きを読んだことがある割合が男性で 73.0%、女性で 83.7%であることを鑑み、諸外国のような亜鉛の一律の量的規制を無くすることは、亜鉛の過剰摂取を招くおそれがあることを示し、グルコン酸亜鉛の使用基準の改正案には、対象品目と共に量的な制限も併せて必要であるということを示唆している。

一方、亜鉛の摂取は食事由来の他、飲料水からの摂取も考えられる。水質基準の見直しにおける検討概要^{5 3)}によると、平成 12 年度の調査によると水道水（浄水）中の亜鉛の量は、5,525 地点中 5,165 地点（約 93.5%）で 0.02 mg/L 以下、同 5,481 地点（約 99.2%）で 0.1 mg/L 以下であることが報告されている。仮に 0.1 mg/L の亜鉛を含む水道水を 1 日に 3 リットル飲用したとしても、水道水中から摂取する亜鉛量は 0.3 mg 以下であり、日本のほとんどの地域において水道水からの亜鉛の摂取量は、亜鉛の 1 日摂取量に対して大きく影響する因子ではないと推察される。

6. 使用基準案に関する資料

(1) 対象品目の制限

前記 5. 安全性に関する知見の項に記したとおり、グルコン酸亜鉛の安全性の懸念は無いと考えられるが、摂取量と、NOAEL もしくは UL の幅（安全域）が狭いため、使用基準として対象食品を限定することが望ましいと考えた。すなわち、多くの食品に使用できるとすると、過剰摂取への危惧から、その量的規制を低い値に設定せざるを得ず、添加しても実際に摂取出来ない問題が考えられる。また、多くの食品に使用できることは、注意喚起表示を行っても、消費者が受動的に亜鉛を摂取してしまう問題点が考えられる。従って、グルコン酸亜鉛は、消費者が自ら欲して能動的に摂取する可能性の高い食品、すなわち、栄養機能食品であって、通常の食品の形態をしていない液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末に限り使用出来るように対象品目を拡大することが望ましいと考える。

(2) 使用量の制限

栄養機能食品であって液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末の形態をした食品へ使用に限定すると共に、グルコン酸亜鉛の量的制限も設定した方が、亜鉛の過剰症を防止する目的で望ましいと考え、「当該食品の一日当たりの摂取量を勘案し、亜鉛の当該食品を通じての一日当たりの摂取量が 15 mg を超えないように」とした。この 15 mg の根拠は、我が国において UL とされている 30 mg/人/日²⁴⁾ から、平成 13 年厚生労働省国民栄養調査結果⁴⁶⁾ から算出された成人の亜鉛の最大摂取量と考えられる 14.7 mg (18~29 歳男性の 90 パーセンタイル) を差し引いて算出した。

一方、平成 13 年国民栄養調査によると、1 人当たりの亜鉛の摂取量は、20~29 歳：8.4 mg/人/日、30~39 歳：8.4 mg/人/日、40~49 歳：8.5 mg/人/日、50~59 歳：9.2 mg/人/日、60~69 歳：9.0 mg/人/日 (何れも男女平均) となっており、所要量の 9~12 mg には若干及ばないもの 1 日 1 人当たり 10 mg 弱の亜鉛を摂取している。この値に今回使用基準を拡大要請するグルコン酸亜鉛の添加最大値 15 mg を加えると、1 日の亜鉛の摂取量は 25 mg 程度となり、前記 UL より下回っている。また、食事を栄養機能食品のみに頼った場合においても、使用基準の上限が亜鉛として 15 mg であれば、所要量に対し十分な摂取の選択が可能になると考えられる。

なお、特別用途表示の許可又は承認を受けた食品については、その食品ごとに審査が行われるため歯止めがかかっていると考えられる。

(3) その他

前記 UL は、成人に関するもので、我が国では成人以外のデータが見当たらないため、小児の UL は策定できないとされている²⁴⁾。なお、欧米では小児の亜鉛の UL が算出されている (表 8 及び表 9)^{44, 45)}。

通常の食品の形態をしていない液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末は小児が日常的に喫食する恐れは少ないと考えられる。しかしながら、成人用として摂取量が設定された栄養機能食品の表示には、小児の亜鉛摂取に関しての何らかの注意喚起が必要であると考えられる。

表 8 米国における小児の亜鉛の UL

	年齢 (歳)					
	0-0.5	0.6-1	1-3	4-8	9-13	14-18
亜鉛の UL (mg/人/日)	4	5	7	12	23	34

表 9 EU における小児の亜鉛の UL

	年齢 (歳)				
	1-3	4-6	7-10	11-14	15-17
亜鉛の UL (mg/人/日)	7	10	13	18	22

7. 添付資料

- 1) 仲本典正, 平山佳伸, 松田 勉, 山本芳子: 亜鉛塩類及び銅塩類について, 食品衛生研究, 33 (9), 833-851 (1983)
- 2) World Health Organization: Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, pp. 32-33, World Health Organization, Geneva, 1982.

- 3) World Health Organization: Toxicological Evaluation of Certain Food Additives, 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, pp.. 320-339, World Health Organization, Geneva, 1982.
- 4) World Health Organization: 51st Meeting for Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 9-18 June 1998.
- 5) Code of federal regulations 21 : The office of the federal register, pp.. 426-427, 439, Washington, 1997.
- 6) Food and Drug Administration : Evaluation of the Health Aspects of Certain Zinc Salts as Food Ingredients (Contact No. FDA 72-85) November, 1973, National Technique Information Service, VA, 1973.
- 7) Walsh C. T., Sandstead H. H., Prasad A. S., Newberne P. M. and Fraker P. J: Zinc: Health Effects and Research Priorities for the 1990s, Environ. Health Perspect., 102 (Suppl 2), 5-46 (1994)
- 8) EEC 指令 (89/107/EEC), Council Directive of 21 December 1988 on the Approximation of the Laws of the Member States Concerning Food Additives Authorized for Use in Foodstuffs Intended for Human Consumption.
- 9) EEC 指令 (89/398/EEC), Council Directive of 3 May 1989 on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Foodstuffs Intended for Particular Nutritional Uses.
- 10) EC 指令 (96/84/EC of the European Parliament and of the Council), 19 December 1996, Amending Directive 89/398/EEC on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Foodstuffs Intended for Particular Nutritional Uses.
- 11) EC 指令 (1999/41/EC of the European Parliament and of the Council), 7 June 1999, on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Foodstuffs Intended for Particular Nutritional Uses.
- 12) EEC 指令 (91/321/EEC), 14 May 1991, on Infant Formulae and Follow-on Formulae.
- 13) EEC 指令 (96/8/EC), 26 February 1996, on Foods Intended for Use in Energy-restricted Diets for Weight Reduction.
- 14) EEC 指令 (2001/15/EC), 15 February 2001, on Substances that may be Added for Specific Nutritional Purposes in Foods for Particular Nutritional Uses.
- 15) EC 指令 (2002/46/EC of the European Parliament and of the Council), 10 June 2002, on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Food Supplements.
- 16) 指令案 (SANCO/329/03), Preliminary Draft Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the Addition of Vitamins and Minerals and of Certain Other Substances to Foods, Brussels, 17. 01. 2003 (2003).
- 17) EC 指令 (96/4/EC), 16 February 1996, on Infant Formulae and Follow-on Formulae.
- 18) EC 指令 (1999/50/EC), 25 May 1999, Amending Directive 91/321/EEC on Infant Formulae Follow-on Formulae.
- 19) 諸外国におけるグルコン酸亜鉛及び銅を使用した一般食品, 富田製薬調べ, 2002 年 4 月 15 日.
- 20) 食品中の食品添加物分析法解説書, pp.. 756-759, 講談社, 東京, 1992.
- 21) 和田 功, 呉 国用, 真鍋重夫, 岩井秀明: 微量金属代謝とその異常, 日本臨床, 39 (4), 1949-1964 (1981) .

- 22) 富田 寛, 田中正美, 北郷秀人, 伊藤 勇: 亜鉛欠乏を伴った味覚障害の症例と口内乾燥症, 舌痛症の症例, 治療学, 30 (6), 721-723 (1996).
- 23) 富田 寛: 日本人の味覚障害, 遺伝, 50 (5), 26-29 (1996).
- 24) 健康・栄養情報研究会 (編): 第六次改定日本人の栄養所要量, 第一出版, 東京 pp. 10-17 他, 1999.
- 25) マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査, - 食品添加物一日摂取量の調査総点検調査の実施に関する報告書 - (復刻版), pp. 15-19, 日本食品添加物協会, 東京, 2001.
- 26) 科学技術庁資源調査会 (編): 五訂日本食品標準成分表, pp. 30- 303, 第一出版, 東京, 2000.
- 27) 別紙添付: 年齢層別食品群別の亜鉛摂取量 (推定値), 富田製菓調べ.
- 28) 日本薬学会 (編): 衛生試験法・注解, pp. 568-571, 金原出版, 東京, 1990.
- 29) 健康・栄養情報研究会 (編): 第6次改定 日本人の栄養所要量食事摂取基準の活用, 第一出版, 東京, 2000年, pp. 9-22.
- 30) Dreno B., Stalder J. F., Pecquet C., Boiteau H. L., Barrière H.: Variations in Cutaneous Zinc Concentrations after Oral Administration of Zinc Gluconate, *Acta Dermato-Venereologica*, 64, 341-344 (1984).
- 31) Nève J., Hanocq M., Peretz A., Khalil F. A., Pelen F.: Absorption and Metabolism of Oral Zinc Gluconate in Humans in Fasting State, during, after a Meal, *Biological Trace Element Research*, 32, 201-212 (1992).
- 32) Matthew R. L., Lada K.: Zinc Gluconate: Acute Ingestion, *Clinical Toxicology*, 36, 99-101 (1998).
- 33) Couzy F., C. Keen, M. E. Gershwin, and J. P. Mareschi, Nutritional Implications of the Interactions Between Minerals, *Progress in Food and Nutrition Science*, 17, 65-87 (1993).
- 34) Boyd L. O'Dell, Mineral Interactions Relevant to Nutrient Requirements, Upper Limits of Nutrients in Infant Formulas (Symposium), November 7-8, 1988, Iowa, IA, USA.
- 35) Harold G. Petering, Some Observations on the Interaction of Zinc, Copper, and Iron Metabolism in Lead and Cadmium Toxicity, *Environmental Health Perspectives*, 25, 141-145 (1978).
- 36) Chowdhury B. A. and R. K. Chandra, Biological and Health Implications of Toxic Heavy Metal and Essential Trace Element Interactions, *Progress in Food and Nutrition Science*, 11, 57-113 (1987).
- 37) Nestor W. Flodin, Micronutrient Supplements: Toxicity and Drug Interactions, *Progress in Food and Nutrition Science*, 14, 277-331 (1990).
- 38) 和田 攻: 必須微量元素の毒性, 月間フードケミカル, 11 (10), 48-54 (1995).
- 39) 和田 攻, 柳沢裕之: 微量元素, 特に亜鉛の有用性と安全性, 医療ジャーナル, 33 (12), 3004-3012 (1997).
- 40) Botash A. S., Nasca J., Dubowy R., Weinberger L., Oliphant M.: Zinc-Induced Copper Deficiency in an Infant, *Am. J. Dis. Childr.*, 146, 709-711 (1992).
- 41) CRN JAPAN (編): ビタミンとミネラルの安全性, pp. 109-111, 健康産業新聞社, 東京, 1997 及びその原著 (John N. Hathcock (ed.), *Vitamin and Mineral Safety*, pp. 60-61, Council for Responsible Nutrition, Washington DC, 1997).

- 42) Zinc and Compounds (CASRN) 7440-66-6, IRIS, Environmental Protection Agency.
- 43) Abernathy C. and K. A. Poirier, Uncertainties in the Risk Assessment of Essential Trace Elements: The Case of Zinc, Human and Ecological Risk Assessment, 3 (4), 627-633 (1997).
- 44) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc, Health and Consumer Production Directorate-General, European Commission, 19 March 2003.
- 45) 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, Food and Nutrition Board, Chapter 12, Institute of Medicine, Washington D.C., 2001.
- 46) 健康・栄養情報研究会（編）：国民栄養の現状（平成 13 年厚生労働省国民栄養調査結果），第一出版，東京，pp. 55-56 他（2003）.
- 47) Yadrick, M. K., M. A. Kenney and E. A. Winterfeldt, Iron, Copper, and Zinc Status: Response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females, Am. J. Clin. Nutr., 49, 145-150 (1989).
- 48) Fischer P. W. F., Giroux A. and L' Abbe MR., Effect of zinc supplementation on copper status in adult man, Am. J. Clin. Nutr. 40, 743-746 (1984).
- 49) Bonham M., O' Connor J. M., McAnena L. B., Walsh P. M., Downes C. S., Hannigan B. M. and Strain J. J., Zinc supplementation has no effect on lipoprotein metabolism, hemostasis and putative indices of copper status in healthy men, Biol. Trace Elem. Res., 93, 75-86 (2003).
- 50) Bonham M., O' Connor J. M., Alexander H. D., Coulter J., Walsh P. M., McAnena L. B., Downes C. S., Hannigan B. M. and Strain J.J., Zinc supplementation has no effect on circulating levels of peripheral blood leucocytes and lymphocyte subsets in healthy adult men, British J. Nutr., 89, 695-703 (2003).
- 51) Davis C. D., Milne D. B. and Nielsen F. H., 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., 71, 781-788 (2000).
- 52) Milne D. B., Davis C. D. and Nielsen F. H., Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women, Nutrition 17, 701-708 (2001).
- 53) 厚生科学審議会，水質基準見直し等に係る資料，平成 14 年 7 月 24 日厚生科学審議会に水質基準の見直し等について諮問，平成 15 年 4 月 28 日答申。
- 54) 独立行政法人国立健康・栄養研究所，栄養機能食品規格基準設定の為の検討会の中間報告会資料，平成 14 年 5 月 17 日開催。