

(案)

添加物評価書

グルコン酸亜鉛

(第二版)

2014年5月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	3
要 約	4
I. 評価対象品目の概要	5
1. 用途	5
2. 主成分の名称	5
3. 分子式及び構造式	5
4. 分子量	5
5. 性状等	5
6. 起源又は発見の経緯等	5
7. 我が国及び諸外国における使用状況	6
(1) 我が国における使用状況	6
(2) 諸外国における使用状況	6
8. 国際機関等における評価	6
(1) 添加物としての評価	6
(2) 亜鉛の耐容上限量 (UL) 等について	7
(3) その他	8
9. 評価要請の経緯	8
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 体内動態	10
2. 毒性	11
(1) 遺伝毒性	11
(2) 急性毒性	14
(3) 反復投与毒性	15
(4) 発がん性	16
(5) 生殖発生毒性	19
(6) ヒトにおける知見	21
III. 一日摂取量の推計等	25
1. 一般のヒトの亜鉛の一日摂取量	25
2. 病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する亜鉛の一日摂取量	26
VI. 食品健康影響評価	26
<別紙1：略称>	29
<参照>	30

- 1 <審議の経緯>
 2 第1版（使用基準改正に係る食品健康影響評価）
 3 2003年12月2日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に
 4 ついて要請（厚生労働省発食安第1202004号）、関係書類
 5 の接受
 6 2003年12月11日 第23回食品安全委員会（要請事項説明）
 7 2004年3月3日 第5回添加物専門調査会
 8 2004年4月1日 第39回食品安全委員会（報告）
 9 2004年4月1日から2004年4月28日まで 国民からの御意見・情報の募集
 10 2004年5月20日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
 11 2004年5月27日 第46回食品安全委員会（報告）
 12 （同日付け厚生労働大臣に通知）
 13 2004年12月24日 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成16
 14 年厚生労働省告示第449号）公布、施行
 15
 16 第2版（添加物の使用基準改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）
 17 2014年4月17日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に
 18 ついて要請（厚生労働省発食安0415第1号）、関係書類の
 19 接受
 20 2014年4月22日 第512回食品安全委員会（要請事項説明）
 21 2014年5月22日 第130回添加物専門調査会

22
 23
 24 <食品安全委員会委員名簿>

（2006年6月30日まで）

寺田 雅昭（委員長）
 寺尾 允男（委員長代理）
 小泉 直子
 坂本 元子
 中村 靖彦
 本間 清一
 見上 彪

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）
 佐藤 洋（委員長代理）
 山添 康（委員長代理）
 三森 国敏（委員長代理）
 上安平 冽子
 石井 克枝
 村田 容常

25

26

1 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2005年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)
頭金 正博 (座長代理)
穂山 浩
今井田 克己
宇佐見 誠
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
久保田 紀久枝
祖父江 友孝
高橋 智
塚本 徹哉
戸塚 ゆ加里
中江 大
北條 仁
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

高須 伸二

1
2
3
4
5
6
7
8
9

要 約

栄養強化剤として使用される添加物「グルコン酸亜鉛」(CAS登録番号 82139-35-3 (グルコン酸亜鉛無水物として)) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、グルコン酸亜鉛等を被験物質とした遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 栄養強化剤（亜鉛として）（参照 1、2）【委員会資料、本体】

5 2. 主成分の名称

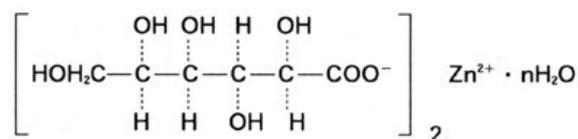
6 和名：グルコン酸亜鉛

7 英名：Zinc Gluconate

8 CAS 登録番号：82139-35-3（グルコン酸亜鉛無水物として）（参照 3）【5】

10 3. 分子式及び構造式

11 $C_{12}H_{22}O_{14}Zn \cdot nH_2O$ （ $n=3$ 又は 0 ）（参照 3）【5】



17 4. 分子量

18 (1) グルコン酸亜鉛 3 水和物

19 509.75（参照 3）【5】

21 (2) グルコン酸亜鉛無水物

22 455.70（参照 3）【5】

24 5. 性状等

25 我が国において現在使用が認められている添加物「グルコン酸亜鉛」の成分
26 規格において、含量として、「本品は、無水物換算したものは、グルコン酸亜
27 鉛（ $C_{12}H_{22}O_{14}Zn$ ）97.0~102.0%を含む。」、性状として、「本品は、白色の
28 結晶性の粉末又は粒である。」とされている。本品目の規格基準の改正を要請
29 した者（以下「規格基準改正要請者」という。）による今般の成分規格改正案
30 における含量及び性状の規定は、以上の現行規定から変更されていない。（参
31 照 3）【5】

33 6. 起源又は発見の経緯等

34 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
35 ル脱水素酵素等）などの構成成分として、種々の生理機能に重要な役割を果た
36 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。（参照 4）
37 【18】

38 「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書によれば、18歳

1 以上の推奨量は、男性 9～10 mg/日、女性 7～8 mg/日、20 歳以上の平均摂取
2 量は、男性 7.9 mg、女性 6.2 mg/日とされている。(参照 5) 【60】

4 7. 我が国及び諸外国における使用状況

5 (1) 我が国における使用状況

6 グルコン酸亜鉛は、人工栄養児の亜鉛強化の目的で、1983 年に食品添加物
7 として指定された。(参照 6) 【第一版 1】

8
9 2004 年 12 月の使用基準改正により、使用基準は「グルコン酸亜鉛は、母
10 乳代替食品及び保健機能食品以外の食品に使用してはならない。グルコン酸
11 亜鉛は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の二 乳等の成分規格
12 並びに製造、調理及び保存の方法の基準の部(五) 乳等の成分又は製造若しく
13 は保存の方法に関するその他の規格又は基準の款(5)の規定による厚生労働
14 大臣の承認を受けて調製粉乳に使用する場合を除き、母乳代替食品を標準調
15 乳濃度に調乳したとき、その 1L につき、亜鉛として 6.0mg を超える量を含
16 有しないように使用しなければならない。グルコン酸亜鉛は、保健機能食品
17 に使用するとき、当該食品の 1 日当たりの摂取目安量に含まれる亜鉛の量が
18 15mg を超えないようにしなければならない。」とされている。(参照 1)

19 【委員会資料】

20 (2) 諸外国における使用状況

21 ① 米国における使用状況

22 米国では、添加物「グルコン酸亜鉛」は一般に安全と認められる物質
23 (GRAS 物質) として取り扱われ、栄養強化剤として、サプリメント類、
24 あめ類、飲料等に用いられており、使用量の制限は設定されていない。(参
25 照 7) 【第一版 2】

26 ② EU における使用状況

27 欧州連合 (EU) では、グルコン酸亜鉛等の栄養強化剤は、添加物では
28 なく、食品成分扱いとなっており、調製乳についてのみ使用量の制限があ
29 り、その他の食品への使用量は制限されていない。(参照 8、9) 【第一
30 版 3、4】

31 8. 国際機関等における評価

32 (1) 添加物としての評価

33 ① 我が国における評価

34 2003 年 12 月に厚生労働省から食品安全委員会に食品安全基本法に基づ
35 く食品健康影響評価の依頼がなされ、2004 年 5 月、食品安全委員会は、「グ
36
37
38

1 ルコン酸亜鉛の許容上限摂取量 (UL) を亜鉛として 30 mg/ヒト/日と設定
2 する。なお、今回評価を行った UL は成人を対象としたものであり、乳幼
3 児～小児が過剰に亜鉛を摂取することがないように、適切な注意喚起が行わ
4 れるべきである。」と食品健康影響評価を取りまとめている。(参照 10)

5 【2】

6 ② JECFA における評価

7 1982 年の第 26 回会合において、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会
8 議 (JECFA) は、亜鉛の安全性について評価し、硫酸亜鉛 600 mg/日 (亜
9 鉛として 200 mg/日) を数か月間摂取する臨床試験で有害事象が認められ
10 なかったことを基に、最大耐容一日摂取量 (MTDI) を暫定的に 0.3~1.0
11 mg/kg 体重/日としている。(参照 11) 【第一版 5、6】

12
13 1998 年の第 51 回会合において、JECFA は、グルコン酸塩類 (グルコ
14 ノデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、グ
15 ルコン酸カリウム及びグルコン酸ナトリウム) について評価し、「グル
16 プ ADI を特定しない (Group ADI “not specified”）」としている。(参照
17 12) 【第一版 7】

18 ③ 米国における評価

19 1978 年、米国生物実験科学連合 (FASEB) は、添加物「グルコン酸亜
20 鉛」について、「現在又は今後想定される摂取量でヒトに有害影響を示す合
21 理的な根拠はない」としている。(参照 13) 【11】

22 (2) 亜鉛の耐容上限量 (UL) 等について

23 ① 厚生労働省における評価

24 2014 年、「日本人の食事摂取基準 (2015 年) 策定検討会」報告書は、亜
25 鉛の UL について、有害事象が認められた臨床試験における亜鉛サプリメ
26 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/
27 人/日) と合わせた 60 mg/人/日を亜鉛のヒトにおける LOAEL とし、この
28 LOAEL を不確実性係数 1.5 と被験者の基準体重 61 kg で除した 0.66
29 mg/kg 体重/日 (35~45 mg/人/日、年齢、性別によって異なる) としてい
30 る。小児、乳児、妊婦、授乳婦は十分な情報がないため UL の設定を見合
31 わせている。(参照 5) 【60】

32 ② IOM/FNB における評価

33 2001 年、米国医学研究所/食品栄養委員会 (IOM/FNB) は、亜鉛の LOAEL
34 を 60 mg/人/日とし、不確実係数を 1.5 として UL を 40 mg/人/日としてい
35

1 る。なお、18歳以下の小児等については、別途 UL を設定している。（参
2 照 1 4）【第 1 版 30】

3 4 ③ CRN における評価

5 2004 年、米国 Council for Responsible Nutrition (CRN) は、臨床試
6 験で有害事象が認められなかった亜鉛の摂取量 (30 mg/人/日) と、有害事
7 象が認められた亜鉛の摂取量 (50 mg/人/日) に十分な差が認められたこと
8 から、亜鉛の ULS (サプリメントとしての UL) を 30 mg/人/日としてい
9 る。（参照 1 5）【第 1 版 29】

10 11 ④ SCF における評価

12 2003 年、欧州食品科学委員会 (SCF) は、臨床試験で有害事象が認めら
13 れなかった亜鉛の摂取量を 50 mg/人/日とし、不確実係数を 2 として亜鉛
14 の UL を 25 mg/人/日としている。なお、17 歳以下の小児等については、
15 別途 UL を設定している。（参照 1 6）【第 1 版 31】

16 17 (3) その他

18 2008 年、独立行政法人 製品評価技術基盤機構 (NITE) が亜鉛化合物に
19 ついて毒性等の試験成績をまとめ、報告している。（参照 1 7）【6】

20 21 9. 評価要請の経緯

22 規格基準改正要請者によれば、現在、国内では母乳代替食品及び保健機能食
23 品（栄養機能食品及び特定保健用食品）のみにグルコン酸亜鉛の使用が認めら
24 れており、亜鉛補給の目的に使われている。しかし、病者の食事代替として使
25 用される総合栄養食品（特別用途表示の許可又は承認を受けたものに限る。）
26 においても亜鉛の補給が重要であるとされている。

27
28 今般、添加物「グルコン酸亜鉛」について、厚生労働省に表 1 のとおり使用
29 基準改正の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基
30 本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健
31 康影響評価の依頼がなされたものである。（参照 1、2）【委員会資料、本体】

32
33 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、
34 添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準について、表 1 のとおり改正を検討するも
35 のとしている。（参照 1、2）【委員会資料、本体】

事務局より：

別表1の使用基準案の改正について、対象食品の考え方は以下のとおりです。

現行		改正案
母乳代替食品	変更なし	母乳代替食品
保健機能食品 (栄養機能食品)	変更なし	栄養機能食品
保健機能食品 (特定保健用食品)	変更なし	特別用途表示の許可又は承認を受けた食品 (特定の保健の用途)
	<u>今回の改正による追加</u>	<u>特別用途表示の許可又は承認を受けた食品 (病者用)</u>

1

表 1 添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改定案

現行基準	グルコン酸亜鉛は、母乳代替食品及び保健機能食品以外の食品に使用してはならない。グルコン酸亜鉛は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和26年厚生省令第52号）別表二乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の部（五）乳糖の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規定又は基準の款(5)の規定による厚生労働大臣の承認を受けて調整粉乳に使用する場合を除き、母乳代替食品を標準調乳濃度に調整したとき、その1Lにつき、亜鉛として6.0mgを超える量を含有しないように使用しなければならない。グルコン酸亜鉛は、保健機能食品に使用したとき、当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる亜鉛の量が15mgを超えないようにしなければならない。
改正案	グルコン酸亜鉛は、 <u>母乳代替食品、栄養機能食品及び特別用途表示の許可又は承認を受けた食品（病者用又は特定の保健の用途のものに限る。）</u> 以外の食品に使用してはならない。グルコン酸亜鉛は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和26年厚生省令第52号）別表二乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の部（五）乳糖の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規定又は基準の款(5)の規定による厚生労働大臣の承認を受けて調整粉乳に使用する場合を除き、母乳代替食品を標準調乳濃度に調整したとき、その1Lにつき、亜鉛として6.0mgを超える量を含有しないように使用しなければならない。グルコン酸亜鉛は、保健機能食品に使用したとき、当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる亜鉛の量が15mgを超えないようにしなければならない。

1

2 II. 安全性に係る知見の概要

事務局より

規格基準要請者からは、NITE（2008）の報告で引用された知見を中心に資料が提出されています。

2004年に決定された第一版評価書においては、ヒトにおける知見で得られたLOAELをもとに食品健康影響評価結果を得ており、動物試験の結果は内容の確認に留め、個々のNOAELの判断をしておりません。

森田専門委員：

今回の評価においては、ヒトにおける知見のみから判断するのではなく、動物試験の結果も踏まえるべきと考えます。特に遺伝毒性、発がん性についてはヒトにおける知見ではカバーできないため、動物試験の結果が重要です。反復投与毒性、生殖発生毒性については、ヒトのLOAELが低いため、重要度は低いと考えます。

3 本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」については、JECFA でグ
4 ルコン酸塩類の ADI が特定されていない（p7）ことも踏まえ、亜鉛としての摂
5 取を評価することが適当であり、亜鉛が生物学的に必須で、特定量の摂取が健康
6 によい影響を与えることが立証されている栄養成分であることに留意する必要が
7 あると考えた。

8

穂山専門委員：この評価方針について問題ありません。

9

10 上述（p7）のとおり、我が国において、亜鉛には UL が設定されている。本專
11 門調査会としては、この UL の根拠となったヒトにおける知見及びグルコン酸亜
12 鉛等の遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等の動物に
13 における試験成績を確認し、UL の妥当性について判断することとした。

14

15 1. 体内動態

事務局より：

規格基準改正要請者からは、NITE（2008）の報告で引用された、亜鉛化合物の体内動態に関する試験成績が提出されていますが、第1版の評価の行われた2004年以降の知見が認められなかったため、追記しておりません。

本評価書案では、第1版で検討された知見について、記載の整理のみ行いました。それらについては、表題に「（第一版で審議済み）」と記載しております。「（第一版で審議済み）」は、評価書の最終決定時に削除いた

します。

- 1
2 ① ヒト経口投与試験 (第一版で審議済み) (Dreno (1984)、GLP 不明)
3 健康人にグルコン酸亜鉛 (100 mg) を経口投与する試験が実施されてい
4 る。その結果、投与後 24 時間で血漿中亜鉛濃度の上昇が認められ、投与
5 後 72 時間で亜鉛が皮膚に到達したとされている。(参照 18)【第一版 8】
6
7 ② ヒト経口投与試験 (第一版で審議済み) (N'ève (1992)、GLP 不明)
8 ヒトにグルコン酸亜鉛を経口投与する試験が実施されている。その結果、
9 絶食状態では亜鉛の吸収が速くなり、最高血中濃度 (Cmax) も高くなる
10 等、食事状態の違いにより、亜鉛の吸収が影響されたとされている。(参照
11 19)【第一版 9】
12
13 ③ 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について (第一版で審議済み) (Couzy
14 ら (1993) 及び O'Dell ら (1988)、GLP 不明)
15 亜鉛の吸収に関して、カルシウム、銅及び鉄と吸収が拮抗するとされて
16 いる。(参照 20、21)【第一版 10、11】
17
18 ④ 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について (第一版で審議済み)
19 (Peterring ら (1978) 及び Chowdhury ら (1987)、Flodin ら (1990)、
20 GLP 不明)
21 亜鉛はカドミウム及び鉛の毒性を軽減するとされ (参照)【第一版 12、
22 13】、その他、セレンと拮抗し、セレンの抗癌作用を低減させるとされて
23 いる。(参照 22)【第一版 14】
24

25 2. 毒性

26 添加物「グルコン酸亜鉛」に関する十分な試験成績は認められなかった。こ
27 こでは、グルコン酸亜鉛及び亜鉛化合物による試験成績を基に、添加物「グル
28 コン酸亜鉛」の毒性について総合的に評価を行なうこととした。
29

30 (1) 遺伝毒性

事務局より：

規格基準改正要請者からは、NITE（2008）の報告で引用された、亜鉛化合物の遺伝毒性に関する試験成績が提出されています。

このうち、本評価書案では、評価指針において標準的組合せとしている「微生物を用いる復帰突然変異試験」、「ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」及び「げっ歯類を用いる小核試験」を中心に整理しました。

微生物を用いる復帰突然変異試験では、評価対象であるグルコン酸亜鉛による試験成績が得られていますので、当該試験成績を引用しています。

ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びげっ歯類を用いる小核試験では、グルコン酸亜鉛の試験成績は得られなかったため、亜鉛化合物の試験成績のうち、原著論文が得られているものを引用しております。

また、標準的組合せ以外の試験成績については、*in vivo* で実施されており、陽性所見が認められ、原著論文が得られているものを引用いたしました。なお、ショウジョウバエを用いた試験、吸入暴露による試験は引用していません。

1
2 グルコン酸亜鉛を含む亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験成績は、表 2
3 のとおりである。

4
5 **表 2 グルコン酸亜鉛を含む亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験成績**

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	コメット試験 (<i>in vivo</i> GLP 不明) 末梢血リンパ球	マウス (Swiss albino、各群雄 6 匹)	無水硫酸亜鉛	0、5.70～19.95 mg/kg 体重 強制経口投与	用量依存的な陽性	Banu ら(2001) (参照 2 3) 【59】
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> GLP 非対応)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)、酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	グルコン酸亜鉛	最高用量 0.08% (細菌) 5.00% (酵母) ⁽¹⁾	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	Litton Bionetics (1977) (参照 2 4) 【12】

¹ 標準的ではない懸濁法による。また、代謝活性化系には、マウス、ラット、サルが用いられている。

染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i> GLP 不明)	ヒトリンパ球	塩化亜鉛	30、300 μ M	30 μ M で陽性 ²⁾ (代謝活性化系非存在下で) 用量依存性が認められていない。	Deknudt and Deminatti (1978) (参照 25) 【49】
		ヒトリンパ球	塩化亜鉛	最高用量 200 μ g/plate	陰性 (代謝活性化系非存在下で)	NITE (2008) で引用 (Deknudt (1982)) (参照 17) 【6】
		ほ乳類培養細胞 (CHO)	酢酸亜鉛	25、34、45 μ g/mL (代謝活性化系存在下) 45、60、80 μ g/mL (代謝活性化系非存在下)	用量相関的な陽性数の増加 ³⁾ (代謝活性化系の存在に関わらず)。	Thompson ら (1989) (参照 26) 【42】
	染色体異常試験 (<i>in vivo</i> GLP 不明)	マウス (C57BL、匹数不明、骨髄)	塩化亜鉛	0.5%低カルシウム飼料 (0.03%) として 30 日間	弱い陽性 (死亡例 50% 発生、体重減少)	NITE (2008) で引用 (Deknudt (1982)) (参照 17) 【6】
				標準飼料 (1.1%) として 30 日間	陰性	
		マウス (Swiss albino、各群 5 匹、骨髄)	塩化亜鉛	0、7.5、10、15 mg/kg 体重 腹腔内単回投与	陽性 (7.5 mg/kg 体重以上) ⁴⁾	Gupta ら (1991) (参照 27) 【57】
	マウス (Swiss albino、各群 5 匹、骨髄)	塩化亜鉛	2、3 mg/kg 体重/日 腹腔内反復投与 (隔日投与、8、16、24 日間)	陽性 (2 mg/kg 体重/日以上)		
	小核試験 (<i>in vivo</i> GLP 不明)	マウス (NMRI、各群 4 匹、骨髄)	硫酸亜鉛	0、28.8、57.5、86.3 mg/kg 体重を 0、24 時間の 2 回腹腔内投与	陰性	Gocke ら (1981) (参照 28) 【40】

1

2

以上のとおり、グルコン酸亜鉛を含む亜鉛化合物については、DNA 損傷を

²⁾ ただし、被験物質添加のタイミングを変化させた試験では陰性とされている。

³⁾ 統計処理は行なわれていない。

⁴⁾ コントロールとの間に有意差がないこと、職業的に大量曝露している人の血中濃度の 1000 倍に相当する高用量による試験であることが指摘されている。

1 指標とした *in vivo* 試験、染色体異常を指標とした *in vitro* 及び *in vivo* 試験の
2 一部で陽性が認められている。

3 本専門調査会としては、グルコン酸亜鉛そのもので実施された試験は *in vitro*
4 遺伝子突然変異を指標とした試験のみであり、代謝活性化系の有無にかかわら
5 ず陰性であった。それ以外の試験は全て亜鉛化合物で実施されたものであるが、
6 グルコン酸亜鉛の遺伝毒性は亜鉛に起因すると考えられることより、グルコン
7 酸亜鉛の遺伝毒性を亜鉛化合物の試験成績で評価することは妥当であると考え
8 た。

9 亜鉛化合物における *in vitro* 染色体異常試験は陽性、陰性の両方の結果であ
10 ったが、陽性となった試験では用量依存性が認められておらず、亜鉛化合物に
11 よるものとの判断が出来ない。

12 *in vivo* 試験では、DNA 損傷試験及び染色体異常試験で陽性の結果が出てい
13 る。ただし、腹腔内投与により実施した染色体異常試験での陽性は、コントロ
14 ールとの間に有意差がないこと、職業的に大量曝露している人の血中濃度の
15 1000 倍に相当する高用量による試験であることが指摘されている。また、もう
16 一方の染色体異常試験での陽性の結果は、低カルシウム飼料として投与したも
17 のであり、体重減少や死亡個体が観察され、試験自体の妥当性に疑問があり、
18 標準飼料では陰性の結果であった。腹腔内投与による *in vivo* 小核試験は陰性
19 の結果であった。

20 以上を総合的に判断すると、添加物「グルコン酸亜鉛」には、生体にとって
21 特段問題となる遺伝毒性はないものと考えた。

22 (2) 急性毒性

事務局より：

規格基準改正要請者からは、NITE (2008) の報告で引用された、亜鉛
化合物の急性毒性、反復投与毒性に関する試験成績が提出されていますが、
第 1 版の評価の行われた 2004 年以降の知見が認められなかったため、追
記しておりません。

本評価書案では、第1版で検討された知見について、記載の整理のみ行い
ました。それらについては、表題に「(第一版で審議済み)」と記載して
おります。「(第一版で審議済み)」は、評価書の最終決定時に削除いた
します。

24 ① マウス急性毒性試験 (第一版で審議済み) (佐藤と小林 (1982) (仲 25 本ら (1983)))

26 マウスにグルコン酸亜鉛を経口投与する試験の結果、LD₅₀は雄で 3,420
27 mg/kg、雌で 2,630 mg/kg であったとされている。(参照 6) 【第一版 1】
28
29

1 (3) 反復投与毒性

2 ① マウス及びラット 13 週間混餌投与毒性試験 (第一版で審議済み)(Maita
3 ら (1981)、GLP 不明)

4 マウス及びラットに硫酸亜鉛を表 3-1 のような投与群を設定して、13
5 週間混餌投与する試験が実施されている。

6
7 表 3-1 用量設定

用量設定	0、300、3,000、30,000 ppm
(mg/kg 体重/日 として換算) ⁽⁵⁾	0、45、450、4,500 mg/kg 体重/日 (マウス) 0、30、300、3,000 mg/kg 体重/日 (ラット)

8
9 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 3-2 のとおりである。(参
10 照)【第一版 16】

11
12 表 3-2 毒性所見

用量	毒性所見
4,500 (mg/kg 体重/日) (マウス)	体重増加抑制、摂餌量の低下及び脾臓腺房 細胞の異常
3,000 (mg/kg 体重/日) (ラット)	

13
14 本専門調査会としては、本試験における NOAEL をマウスで 450 mg/kg
15 体重/日、ラットで 300 mg/kg 体重/日と判断した。

16
17 ② ラット 21 ヶ月混餌投与毒性試験 (第一版で審議済み)(Hagen ら(1953)、
18 GLP 不明)

19 ラット(各群雌雄各 4 匹)に硫酸亜鉛を表 4 のような投与群を設定して、
20 21 か月間混餌投与する試験が実施されている。

21
22 表 4 群設定

用量設定 (亜鉛として)	0、100、500、1,000 ppm
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽⁵⁾	0、10、50、100 mg/kg 体重/日

23
⁵ JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC70) を用いて摂取量を推定

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット (若)	0.4	20	100

1 その結果、以下の所見が認められたとされている。

- 2 ・ 500 ppm 以上で腎肥大（参照 6、29）【第一版 1、15】

3
4 本試験で認められた腎腫大について、腎重量は測定されていない。病理
5 組織学検査の結果、雄の腎で対照群を含めた全群で軽度の腎炎が認められ
6 ており、500ppm 以上の雄 5 匹では腎炎の程度がより高度であったとして
7 いるがその詳細は不明であり、統計学的処理も実施されていない。本専門
8 調査会としては、これらの点から、本試験による NOAEL の判断はできな
9 いと考える。

10 11 (4) 発がん性

事務局より：

規格基準改正要請者からは、NITE（2008）の報告で引用された、亜塩
化合物の発がん性に関する試験成績が提出されています。

このうち、本評価書案では、吸入試験（Marrs ら（1988））を除いた 2
報を引用いたしました。

- 12 ① マウス発がん性試験（NITE（2008）で引用（Halme（1961）、GLP
13 不明））

14 マウス（催腫瘍抵抗性、系統不明）に塩化亜鉛を表 5 のような投与群を
15 設定し、5 世代にわたって飲水投与（約 180～900 日）する試験が実施され
16 ている。

17
18 表 5 用量設定

用量設定（亜鉛として）	0、10、20、100、200 mg/L
-------------	----------------------

19
20 その結果、主に 10、20 mg /L 投与群で腫瘍の発生が認められ、発生率
21 は、自然発生率が 0.00004%であったのに対し、F₀で 0.8%、F₁で 2.5%、
22 F₁-F₂で 7.6%、F₃-F₄で 25.7%であったとされている。

23
24 NITE は、本試験では、個別および群ごとのデータがなく、発生頻度
25 に対する統計処理が行われていないとしている。（参照 17）【6】

26
27 本専門調査会としては、本試験は結果に対する統計処理が行われておら
28 ず、詳細が不明であることから、発がん性を判断できる所見ではないと考
29 えた。

- 30
31 ② マウス発がん性試験（NITE で引用（Halme（1961）、GLP 不明））

1 C3H マウスと A/Sn マウス（ともに腫瘍高感受性）に塩化亜鉛を表 6 の
2 ような投与群を設定して飲水投与（約 70～640 日）する試験が実施されて
3 いる。

4
5 表 6 用量設定

用量設定（亜鉛として）	10～29 mg/L
-------------	------------

6
7 その結果、腫瘍の発生率は C3H で 43.4%、A/Sn マウスで 32.4%であつ
8 たとされている。

9 NITE は、本試験では、統計処理が実施されておらず、また、個々の腫
10 瘍タイプのデータがない等、信頼性に問題がある。としている。（参照 1
11 7）【6】

12
13 本専門調査会としては、本試験は結果に対する統計処理が行われておら
14 ず、詳細が不明であることから、発がん性を判断できる所見ではないと考
15 えた。

17 ③ マウス混餌及び飲水投与発がん性試験（Walters & Roe（1965））

18 Chester Beatty マウスに硫酸亜鉛七水和物、オレイン酸亜鉛等を、表
19 7 のような投与群を設定して、45～53 週間飲水投与する試験が実施されて
20 いる。

21
22 表 7 投与群設定⁶

被験物質	匹数	投与方法	用量設定
硫酸亜鉛	22	飲水	200mg/kg 体重（亜鉛として） ⁽⁷⁾
	28	飲水	1,000 mg/kg 体重（亜鉛として） ⁽⁷⁾
オレイン酸 亜鉛	11 追加 12 ⁽⁸⁾	混餌	5,000 ppm から 1,250 ppm まで漸減 ⁽⁹⁾
対照群	19 追加 5 ⁽⁸⁾		

23
24 その結果、以下の所見が認められたとされている。

- 25 ・ オレイン酸亜鉛投与群で貧血

⁶ 本試験では、硫酸亜鉛、オレイン酸亜鉛の他、クロロ錫ナトリウム、オレイン酸錫を投与する群も設定されて
いる。

⁷ NITE（2008）による換算

⁸ 投与開始 8 週間の間に、エクトロメリアウィルス感染により多数の死亡が認められたため、試験途中で追加
されたとされている。

⁹ 貧血による死亡例が認められたため、用量を漸減している。

1
2
3
4
5
6
7
8
9

NITE は、本試験において病理組織学的検査を実施した臓器が限定されていること、エクトロメリアウイルス感染により多数の死亡が認められたこと、試験開始時の匹数が不明であること等の問題を指摘している。(参照 30) 【35】

本専門調査会としては、NITE (2008) の指摘を是認し、本試験は発がん性を判断できる所見ではないと考えた。

高須専門参考人：
肝臓癌の発生率は有意な増加はしていないと思います。

エクトロメリアウイルス感染による死亡例が多発していることから、発がん性を評価する試験としての信頼性は乏しいと思いますので、本試験における発がん性の判断はできないとの考えに同意致します。

また、ウイルス感染により実験自体の信頼性が乏しく、おそらく統計学的に有意な上昇でない肝臓癌の発生率増加を所見として記載するのは適切でないと考えます。

10

高橋専門委員：
この試験では、(1)全身諸臓器の系統的な検討はされずに肉眼的に腫瘍と思われる組織のみを検索対象としていること、(2)エクトロメリアウイルス感染によって多数の死亡例が出ていることから、発がん性試験としての信憑性は乏しいものと思われます。従って、本試験における発がん性の判断はすべきではないと考えます。

また、肝細胞癌発生率が対照群 (3/24 例) に比較してオレイン酸亜鉛投与群 (7/23 例) で増加していると報告されているが、エクトロメリアウイルス感染による死亡を回避して生存した動物における発生率は対照群 1/19 例、オレイン酸亜鉛投与群 1/11 例、追加した動物においても対照群 2/5 例、オレイン酸亜鉛投与群 6/12 例と有意な増加はみられていません。従って、オレイン酸亜鉛投与群で肝臓癌の発生率増加があるとは言い難く、文中におけるこの記載は削除すべきと考えます。(念のために 3/24 vs 7/23 について検定してみましたが、有意差はありませんでした。)

11
12
13

④ 発がん性のまとめ

本専門調査会としては、亜鉛化合物の経口投与による発がん性の懸念を

1 もたらず知見は認められなかったと判断した。

2

事務局より：

事務局としては、引用した知見は、いずれも亜鉛化合物の発がん性の判断に足る知見ではないものの、亜鉛化合物が発がん性を有するという知見は現在のところ見当たらなかったと考えられることから、このようなまとめ文の案とさせていただきます。

3

4 (5) 生殖発生毒性

事務局より：

規格基準改正要請者からは、NITE（2008）の報告で引用された、亜鉛化合物の生殖発生毒性に関する試験成績が提出されています。

このうち、本評価書案では、原著論文が確認でき、適切な用量設定がされた経口投与による試験を引用しております。

5

宇佐見専門委員、北条専門委員：

①、②の文献を確認しましたが、実験で使用された匹数が少なく、繁殖性のデータ等についての詳細が不十分であり、実験の信頼性が疑わしい部分が見受けられます。また、いずれにおいてもNOAELが得られていない結果となっています。

③の文献については、ヒツジの試験は毒性試験ガイドラインに規定されておらず、実験で使用された匹数が少なく試験の詳細も不十分であることから、NOAELの判断をするのは適切でないと考えます。

これらの文献から、NOAELの判断はできないと考えます。

6

7 ① マウス生殖毒性試験（Khanら（2003）、GLP不明）

8 ICRマウス（各群雌雄各10匹）に塩化亜鉛を表8のような投与群を設定して交配前49日間強制経口投与した後、同試験群（対照群、低用量群、
9 中間用量群、または高用量群）内で雌雄を交配し、雄は交配期間（21日間）
10 終了時まで、雌は交配期間（21日間）・妊娠期間（21日間）・哺育期間（21
11 日間）を通して投与を継続する試験が実施されている。

12

13 表8 用量設定

14 用量設定（雄）（亜鉛として）	0、0.75、1.5、3.0 mg/kg 体重/日
15 用量設定（雌）（亜鉛として）	0、1.5、3.0、6.0 mg/kg 体重/日

16

その結果、以下の所見が認められたとされている。

- 1 • 高用量の雄(3.0 mg/kg 体重/日)で飼料効率の低下
- 2 • 中間用量以上の雄(1.5 mg/kg 体重/日)で体重の低下、雌(3.0 mg/kg
- 3 体重/日)で腎臓重量の低下、飼料効率の低下
- 4 • 中間用量以上で、児の生存率 (哺育 14 日) の低下
- 5 • 低用量以上の雄(0.75 mg/kg 体重/日)で死亡、雌(1.5 mg/kg 体重/日)
- 6 で死亡、体重の低下、肝臓重量・脾臓重量の低下、妊娠率・産児数・
- 7 出生率の低下 (参照 3 1) 【24】

8
9 本専門調査会としては、実験で使用された匹数が少なく、繁殖性のデー
10 タ等についての詳細が不十分であることから、NOAEL の判断はできない
11 と考えた。

12
13 ② ラット生殖毒性試験 (Khan ら (2001)、GLP 不明)

14 SD ラット (雌雄各 10 匹) に塩化亜鉛を表 9 のような投与群を設定し
15 て、交配前 77 日間強制経口投与した後、同用量群内で雌雄を交配し、雄は
16 交配期間 (21 日間) 終了時まで、雌は交配期間 (21 日間)・妊娠期間 (21
17 日間)・哺育期間 (21 日間) を通して投与を継続する試験が実施されてい
18 る。

19
20 表 9 用量設定

21 用量設定 (亜鉛として)	0、3.6、7.2、14.4 mg/kg/日
---------------------------	------------------------

22 その結果、以下の所見が認められたとされている。

- 23 • 14.4 mg/kg 体重/日の雄で臓器 (肝臓、胸腺、脾臓) への亜鉛蓄積量
- 24 の増加、雌で試験期間を通しての体重の低下、児の生存率 (哺育 0 日
- 25 と哺育 4 日) の低下、F1 哺育児で臓器 (胃) への亜鉛蓄積量の増加
- 26 • 7.2 mg/kg 体重/日以上雄で臓器 (脾臓、前立腺) の病理学的異常、
- 27 雌で分娩後の体重の低下、生存児数の減少、臓器 (脾臓、胸腺、卵巣、
- 28 子宮) への亜鉛蓄積量の増加、臓器 (脾臓) の病理学的異常、F1 哺育
- 29 児で臓器 (胸腺、卵巣) への亜鉛蓄積量の増加
- 30 • 3.6 mg/kg 体重/日以上雄で死亡、体重の低下、攻撃性/多動性、
- 31 臓器 (胸腺) の病理学的異常、雌で死亡、体重の低下、妊娠率の低
- 32 下、攻撃性/多動性、臓器 (胸腺) の病理学的異常 (参照 3 2) 【25】

33
34 本専門調査会としては、実験で使用された匹数が少なく、繁殖性のデー
35 タ等についての詳細が不十分であることから、NOAEL の判断はできない
36 と考えた。

1 ③ ヒツジ生殖発生毒性試験 (Campbell and Mills (1979)、GLP 不明)

2 妊娠 0~6 週目の Cheviot ヒツジ (各群 6 匹) に表 10 のような用量の
3 硫化亜鉛を混餌投与する試験が実施されている。

4
5 表 10 用量設定

用量設定 (亜鉛として)	0, 30, 150, 750 ppm
--------------	---------------------

6
7 その結果、以下の所見が認められたとされている。

- 8 ・ 750 ppm の母動物で摂餌量・体重増加量・飼料効率の低下、血漿中
9 亜鉛濃度の増加、血漿中の銅量の低下、流産/死産の増加、非生存児
10 の肝臓中の亜鉛濃度の増加と銅量の低下、児動物の長骨の発育不良 (参
11 照 3 3) 【29】

12
13 本専門調査会としては、ヒツジを用いる生殖発生毒性試験は毒性試験ガ
14 イドラインに規定されておらず、実験で使用された匹数が少なく、試験
15 の詳細も不十分であることから、NOAEL の判断はできないと考えた。

16
17 ④ 生殖発生毒性のまとめ

18 本専門調査会としては、亜鉛化合物の経口投与による生殖発生毒性を判
19 断できる知見は認められなかったと判断した。

20
21 (6) ヒトにおける知見

事務局より：

規格基準改正要請者からは、NITE (2008) の報告で引用された、ヒト
における知見及び「日本人の食事摂取基準 (2015年版) 策定検討会」報告
書で引用されたヒトにおける知見が提出されています。

このうち、本評価書案では、第1版で引用された知見を整理 (①~⑦及び
⑨ a) するとともに、規格基準改正要請者提出資料のうち、第1版を決定し
た2003年以降に報告された追跡コホート研究1報 (⑧) 及び耐容摂取上限
量の根拠となった文献 (⑨ b~c) を追加で引用しております。

また、第1版で検討された知見について、記載の整理のみ行いました。そ
れらについては、表題に「(第一版で審議済み)」と記載しております。
「(第一版で審議済み)」は、評価書の最終決定時に削除いたします。

22
23 ① 亜鉛過剰症について (第一版で審議済み) (和田 (1981)、和田及び
24 柳沢 (1997) 並びに Botash ら (1992) の報告)

25 亜鉛の経口摂取による過剰症の報告は少ないが、銅や鉄の吸収阻害に

1 よる銅欠乏、鉄欠乏に起因する諸症状の発現が報告されている。胃腸の
2 刺激やアミラーゼの増加は、ヒトでは亜鉛として 100 mg/日以上の経口投
3 与で認められているとされている。血清脂質に対する影響が確認されて
4 いるが、銅の吸収阻害による影響と考えられている。免疫能に関して 100
5 mg/日以上の多量の亜鉛投与で影響が認められているが、亜鉛欠乏時にも
6 免疫能は低下するとされている。亜鉛の過剰摂取における最も問題にな
7 る症状は、銅及び鉄の欠乏症とされている。(参照 34、35、36)
8 【第一版 17、18、19】

9
10 ② 介入研究 (第一版で審議済み) (Matthew ら (1998))

11 7歳の男性がグルコン酸亜鉛含有の錠剤 80~85 錠 (亜鉛として約 570
12 mg) を衝動的に経口摂取した時の症状及び経過について報告している。
13 その結果、摂取直後、激しいおう吐症状が発現したが、吐血、胸部痛、下
14 痢等の症状はなかったとされている。(参照 37) 【第一版 20】

15
16 ③ 介入研究 (第一版で審議済み) (Davis ら (2000))

17 成人女性 (25 例) に亜鉛含有食 (亜鉛 53 mg/ヒト/日を含む) を 90 日
18 間摂取させた試験を実施している。その結果、ESOD を除く細胞外スーパ
19 ーオキシイドディスムターゼ (SOD) 活性、血清亜鉛、遊離チロキシン濃
20 度等が上昇したとしている。(参照 38) 【第一版 25】

21
22 ④ 介入研究 (第一版で審議済み) (Milne ら (2001))

23 閉経後の女性 (21 例) に亜鉛含有食 (亜鉛 53 mg/ヒト/日を含む) を 90
24 日間摂取させた試験を実施している。その結果、全血グルタチオン濃度及
25 び赤血球グルタチオンパーオキシダーゼ活性が低下したとしている。(参照
26 39) 【第一版 26】

27
28 ⑤ 介入研究 (第一版で審議済み) (Bomham ら (2003a、b))

29 成人男性に亜鉛グリシンキレート (亜鉛として 30 mg/ヒト/日) を 14 週
30 間摂取させた試験を実施している。その結果、銅の指標、リポタンパク代
31 謝及び恒常性、免疫能の指標に有害影響は認められなかったとしている。
32 (参照 40、41) 【第一版 23、24】

33
34 ⑥ 介入研究 (第一版で審議済み) (Fischer ら (1984))

35 成人男性 (26 例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 50 mg/ヒト/日) を 6
36 週間摂取させた試験を実施している。その結果、4 週間後に ESOD の減少
37 傾向、6 週間後には有意な減少が認められたとしている。(参照 42) 【第
38 一版 22】

1
2 ⑦ 介入研究 (第一版で審議済み) (Botash ら (1992))

3 13歳の女性にグルコン酸亜鉛(亜鉛として120 mg/ヒト/日、6ヵ月後か
4 らは180 mg/ヒト/日)を7ヶ月間摂取させた試験を実施している。その結
5 果、骨髄検査で輪状鉄芽球がみられ、銅の欠乏が示唆されたとしている。
6 (参照36)【第一版19】
7

8 ⑧ 追跡コホート研究 (NITE (2008) で引用 (Leitzmann ら (2003)))

9 米国の男性46,974例について14年間の追跡コホート研究が実施されて
10 いる。その結果、調査対象のうち約25%が亜鉛の栄養補助食品を摂取して
11 おり、2,901例に前立腺がんの発生があり、434例が進行性であったとさ
12 れている。前立腺がんの相対危険度は、100mg超群では2.29(95%CI=1.06
13 ~4.95)、10年以上長期にわたって摂取した者では2.37(95%CI=1.42~
14 3.95)とされている。Leitzmann ら亜鉛摂取と前立腺がん発生とを関連付
15 ける特定の作用機序は不明で、亜鉛の過剰摂取と前立腺がん発生につい
16 てはさらなる調査が必要であるとしている。(参照17)【6】
17

18 本専門調査会としては、亜鉛摂取以外の要因による影響を完全には排除
19 できないこと、摂取量についての正確さが劣ることから、本試験に基づき
20 亜鉛摂取と前立腺がん発生とを関連付けることはできないと考えた。
21

祖父江専門委員：

確かに、前立腺がんが統計的有意差をもって増加していますが、こうした観察研究は、単一の研究で結論が出るわけではなく、Zn Supplement 摂取に関連する他の要因の影響を完全には排除できないため、複数の研究で確認する必要があると考えます。

また、本人への質問票による摂取量の把握の場合、摂取量についての正確さが劣るので、用量の絶対値を決めるためのデータとしては、やや弱い点があります。

森田専門委員：

サプリメント摂取と前立腺がん発生の影響と因果関係は別物であり、祖父江先生のご意見のとおり、この知見から、因果関係を結論付けることはできないと考えます。

22
23
24 ⑨ 日本における耐容上限量の根拠となる知見 (厚生労働省 (2014))

25 上述のとおり、「日本人の食事摂取基準 (2015年版) 策定検討会」報告

1 書 (2014) において、亜鉛の UL が 0.66 mg/kg 体重/日と算定されている。
2 ここでは、その根拠となった知見をまとめた。

3
4 a. 介入研究 (第一版で審議済み) (Yadrick ら (1989)、Fosmire (1990))
5 米国の 25～40 歳の成人女性 18 例にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 50
6 mg/ヒト/日) を 10 週間摂取させた試験を実施している。その結果、血
7 清鉄、ヘマトクリット及び赤血球スーパーオキシドディスムターゼ
8 (ESOD) の有意な減少が認められたとしている。(参照 4 3、4 4)
9 【第一版 21、65】

10
11 b. 介入研究 (Black ら (1988))
12 米国の 19～29 歳の成人男性 (各群 9～13 例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛
13 として 0、50、75 mg/人/日) を 12 週間摂取させる二重盲検試験が実施さ
14 れている。その結果、50 mg/人/日以上摂取群で HDL コレステロールの減
15 少が認められたとされている。(参照 4 5) 【66】

16
17 c. 症例報告 (Prasad ら (1978))
18 2 年間にわたって鎌状赤血球症治療のために亜鉛 (150 mg/人/日) を 2
19 年間摂取した 26 歳の男性症例において、低炭酸ガス血症、小赤血球症、
20 好中球減少症が認められたとされている。(参照 4 6) 【64】

21
22 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書 (2014) は、
23 a～c の報告等を基に、亜鉛のヒトにおける LOAEL を 60 mg/人/日、UL¹⁰
24 を 0.66 mg/kg 体重/日としている。小児、乳児、妊婦、授乳婦は設定を見
25 合わせている。(参照 5) 【60】

26 27 ⑩ 参考資料

28 以降の知見については、点鼻薬の投与によるものであることから、グル
29 コン酸亜鉛のヒトにおける知見を検討する資料には適当ではないが、参考
30 資料として記載する。

31
32 FDA (2009) によれば、1999 年にグルコン酸亜鉛を有効成分とする鼻
33 炎用点鼻薬に販売されて以来、130 件以上の嗅覚消失の報告が届けられた
34 とされている。FDA はそれらの報告を受け、グルコン酸亜鉛を有効成分と
35 する鼻炎用点鼻薬の投与を中止する旨の警告を行なっている。

¹⁰ 通常食由来の亜鉛摂取量の平均値を 10 mg/kg 体重/日 (19～50 歳のアメリカ人女性の平均値)、不確実性係数を 1.5、参照体重を 61 kg (アメリカ・カナダの 19～30 歳女性の体重) としている。

1 なお、FDA は、亜鉛の経口投与については、この警告には含まないとし、
2 食事からの亜鉛の摂取について有効性を強調している。

4 ⑪ ヒトにおける知見のまとめ

5 本専門調査会としては、「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討
6 会」報告書（2014）の判断を是認し、亜鉛のヒトにおける LOAEL を 60 mg/
7 人/日と判断した。

10 III. 一日摂取量の推計等

11 規格基準改正要請者によれば、添加物「グルコン酸亜鉛」は、今般の使用基準
12 改正（以下「本改正」という。）により総合栄養食品（病院食の代替）に使用され
13 ることが想定されるため、本改正は、一般のヒトにおける亜鉛の摂取量に変更を
14 及ぼすものではなく、病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒト
15 においてのみ摂取量の変更が生じうるものと考えた。

16
17 本項では、一般のヒトにおける亜鉛の一日摂取量とともに、病院食の代替とし
18 て摂取される総合栄養食品に由来する亜鉛の一日摂取量についてそれぞれまとめ
19 た⁽¹¹⁾。

21 1. 一般のヒトの亜鉛の一日摂取量

22 「平成 24 年国民健康・栄養調査の結果」によれば、食事から摂取される亜
23 鉛の一日摂取量の平均値は、8.0 mg/人/日であるとされている。（参照 4 7）【追
24 加】

25
26 「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
27 量調査の結果について」によれば、マーケットバスケット方式による摂取量調
28 査の結果、栄養強化剤としての亜鉛（添加物「グルコン酸亜鉛」及び添加物「硫
29 酸亜鉛」に由来するもの）の推定一日摂取量は、2005 年度で 2.7 mg/人/日であ
30 ったとされている。（参照 4 8）【22】

31
32 NITE（2008）は、大気からの亜鉛の摂取量について、2002 年度の大阪府の
33 調査による大気中の亜鉛濃度の 95 パーセントイル値（0.16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）及び成人
34 の空気吸入量（20 $\text{m}^3/\text{人}/\text{日}$ ）に基づき、3.2 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ としている。

¹¹ 2004 年 5 月の食品安全委員会の食品健康影響評価においては、亜鉛の一日摂取量について、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を摂取するヒトを対象に、当時の食事中の
亜鉛量（8.5 mg/人/日）、グルコン酸亜鉛の最大使用量（15 mg/人/日）を加えて 24 mg/人/日程度としている。
（参考 1 0）

1 飲料水からの亜鉛の摂取量について、2003年度の日本水道協会による浄水中
2 の調査による浄水中の濃度の95パーセンタイル値（50 µg/L）及び成人の飲料
3 水摂取量（2 L/人/日）に基づき、100 µg/人/日としている。

4 食品からの亜鉛の摂取量について、「平成14年国民健康・栄養調査の結果」
5 による18～19歳の男性の摂取量の95パーセンタイル値（16.3 mg/人/日）と
6 している。

7 以上より、NITE（2008）はヒト成人の亜鉛の一日摂取量を大気中、飲料水
8 中、食事中からの亜鉛の一日摂取量を合計し、16.4 mg/人/日、0.33 mg/kg 体
9 重/日としている。（参照17）【6】

10 11 2. 病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する亜鉛の一日摂取量

12 中村ら（2001）の報告によれば、病院食からの熱摂取量は2,000 kcal とされ
13 ており（参照49）【21】、総合栄養食品における亜鉛の使用量の標準範囲は
14 100 kcal 当たり0.35～1.5 mg とされている（参照50）【19】ことから、添
15 加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改正により、病院食の代替として総合栄養
16 食品から亜鉛を摂取するヒトにおける亜鉛の一日摂取量は、最大で2,000 (kcal/
17 人/日) ×1.5/100 (mg/kcal) = 30 mg/人/日となると考えられる。

18
19 以上より、本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改正
20 に係る亜鉛の推計一日摂取量は、病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂
21 取するヒトにおいて最大で30 mg/人/日となると判断した。

22
事務局より：

今回の評価依頼は、グルコン酸亜鉛の「病院食の代替となる総合栄養食品」への
使用拡大についてなされたものです。

申請者より、使用拡大の対象以外（一般のヒト）に対する亜鉛の摂取量推計につ
いても関連資料が提出されたため、評価書案に記載いたしました。

しかし、今回の評価依頼により摂取量が変更される集団は、一般のヒトではなく、
病院食の代替となる総合栄養食品を摂取する集団のみになりますので、摂取量につ
いては、「最大で30mg/人/日」という案とさせていただきます。

23 24 VI. 食品健康影響評価

25 本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」については、亜鉛としての
26 摂取を評価することが適当であり、亜鉛が生物学的に必須で、特定量の摂取が健
27 康によい影響を与えることが立証されている栄養成分であることに留意する必要
28 があると考えた。

1 亜鉛については、2014年に報告された「日本人の食事摂取基準（2015年）策
2 定検討会」報告書によって耐容上限量（0.66 mg/kg 体重/日（35～45 mg/人/日、
3 年齢、性別によって異なる））が設定されている。本専門調査会としては、耐容
4 上限量の根拠となったヒトにおける知見及びグルコン酸亜鉛等の遺伝毒性、急性
5 毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等の試験成績を確認し、この耐容
6 上限量を妥当と判断した。

7
8 以上を踏まえ、本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」の一日摂取
9 量は、亜鉛として、耐容上限量（0.66 mg/kg 体重/日）の範囲内とする必要があ
10 ると評価した。

11
12 なお、亜鉛の耐容上限量は成人を対象としたものである。亜鉛は生物学的に必
13 須で、特定量の摂取が健康に良い影響を与えることが立証されている栄養成分で
14 はあるが、小児、乳児、妊婦、授乳婦が過剰に亜鉛を摂取することがないよう、
15 適切な注意喚起が行なわれるべきである。

16
森田専門委員：

亜鉛の UL（0.66 mg/kg 体重/日）を是認すること、添加物「グルコン酸亜鉛」
について、亜鉛の UL の範囲内とする必要があるとの結論について、妥当と考え
ます。

ただし、UL の判断については、第一版とは異なり、ヒトにおける知見のみか
ら判断するのではなく、動物試験の結果も踏まえるべきと考えます。特に遺伝毒性、
発がん性についてはヒトにおける知見ではカバーできないため、動物試験の結果
が重要です。反復投与毒性、生殖発生毒性については、ヒトの LOAEL が低いた
め、重要度は低いと考えます。

また、「日本人の食事摂取基準」では、小児、乳児、妊婦、授乳婦は設定を見
合わせておりますので、その点に留意する必要があると考えます。

事務局より：

森田専門委員のご意見に基づき、食品健康影響評価のたたき台を作成するとと
もに、耐容上限量が成人を対象としたものであること、小児、乳児、妊婦、授乳
婦に関する注意喚起について記載いたしました。

《参考》

また、第1版での食品健康影響評価は以下のとおりです。

6 評価結果

わが国では、グルコン酸類として、グルコン酸亜鉛の他、グルコノデルタラクトン、グルコン酸、グルコン酸カリウム、グルコン酸カルシウム、グルコン酸第一鉄、グルコン酸銅及びグルコン酸ナトリウムが食品添加物として指定されており、グルコン酸類（グルコノデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸カリウム及びグルコン酸ナトリウム）については、1998年にJECFAにおいてADIを「特定せず」と評価している。

グルコン酸亜鉛については、亜鉛としての摂取を評価することが適当であり、また、亜鉛はヒトにとって必須元素であることを踏まえ、亜鉛のULについて評価を行った。

亜鉛のLOAELについて、米国環境保護庁（EPA）、米国栄養評議会（CRN）及び米国医学学会（IOM）は、60 mg/ヒト/日（1.0 mg/kg体重/日）としている。亜鉛として53 mg/ヒト/日あるいは約40 mg/ヒト/日（通常の食事からの摂取約10mg/ヒト/日/を含む）の投与では、銅の状態の指標に変化はない。EUはこれに基づき、亜鉛のNOAELを50 mg/ヒト/日/としている。

JECFAは、亜鉛についてADIを設定していないが、1982年に暫定MTDIを0.3～1.0 mg/kgと評価している。

これまでの我が国のULは30 mg/ヒト/日/と設定されているが、30 mg/ヒト/日より高い用量で安全性を示すデータがあり、今回、変更を必要とするような情報は得られていないことから、グルコン酸亜鉛のULは亜鉛として30 mg/ヒト/日と評価した。

なお、今回評価を行ったULは成人を対象としたものであり、乳幼児～小児が過剰に亜鉛を摂取することがないように、適切な注意喚起が行われるべきである。

- 1 <別紙 1 : 略称>
- 2 (略)
- 3
- 4

1 <参照>

- 1 厚生労働省, 「グルコン酸亜鉛」の規格基準の改正に関する食品健康影響評価について, 第512回食品安全委員会(平成26年4月22日)【委員会資料】
- 2 日本流動食協会, グルコン酸亜鉛の使用基準拡大に係る要請資料, 2014年4月【本体】
- 3 食品, 添加物等の規格基準(昭和34年12月28日厚生省告示第370号)【5】
- 4 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準(2010年版), 平成21年5月; 227-30, 269【18】
- 5 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; 296-9, 324-5, 336【60】
- 6 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 1983; 33: 833-51【第一版1】
- 7 Food and Drug Administration, 21CFR Ch.I (4-1-97 Edition) HHS. § 182, 1997【第一版2】
- 8 Commission of the European Economic Communities: 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. 21 Dec 1988【第一版3】
- 9 Commission of the European Economic Communities: on Infant Formulae and Follow-on Formulae, 14 May 1991.【第一版4】
- 10 食品安全委員会, 添加物 グルコン酸亜鉛の使用基準改正に係る食品健康影響評価に関する審議結果, 平成16年5月【2】
- 11 Zinc. In WHO (ed.), Technical Report Series No.683 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982; pp. 32-3, 320-39【第一版5】
- 12 World Health Organization: 51st Meeting for Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva June 1998: 9-18【第一版7】
- 13 LSRO/FASEB Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Sodium, Potassium, Magnesium and Zinc Gluconates as Food Ingredients, 1978【11】
- 14 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 【第一版 30】
- ^{1 5} CRN JAPAN (編) : ビタミンとミネラルの安全性, 健康産業新聞社, 東京(1997) 109-111 及びその原著 (John N. Hathcock (ed.), Vitamin and Mineral Safety, Council for Responsible Nutrition, Washington DC (1997) 60-61).【第一版 29】 42
- ^{1 6} 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 【第一版 31】
- ^{1 7} 独立行政法人 製品評価技術基盤機構, 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 Zinc compounds (water-soluble), 2008 年 9 月 【6】
- ^{1 8} Dreno B, Stalder JF, Pecquet C, Boiteau HL, Barri`ere H: Variations in cutaneous zinc concentrations after oral administration of zinc gluconate. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 341-4 【第一版 8】
- ^{1 9} N`eve J, Hanocq M, Peretz A, Khalil FA, Pelen F: Absorption and metabolism of oral zinc gluconate in humans in fasting state, during, after a meal. *Biol Trace Elem Res* 1992; 32: 201-12 【第一版 9】
- ^{2 0} Couzy F, Keen C, Gershwin ME, Mareschi JP: Nutritional implications of the interactions between minerals. *Progress in Food and Nutrition Science* 1993; 17:65-87 【第一版 10】
- ^{2 1} O'Dell BL: Mineral interactions relevant to nutrient requirements, upper limits of nutrients in infant formulas. *J Nutr* 1989; 119: 1832-8 (Symposium), November 7-8, 1988, Iowa, IA, USA. 【第一版 11】 35
- ^{2 2} Flodin NW: Micronutrient supplements: Toxicity and drug interactions. *Prog Food Nutr Sci* 1990; 14: 277-331 【第一版 14】
- ^{2 3} Banu BS, Devi KD, Mahboob M and Jamil K: In vivo genotoxic effect of zinc sulfate in mouse peripheral blood leukocytes using Comet assay. *Drug Chem Toxicol* 2001; 24: 63-73 【59】
- ^{2 4} Mutagenic Evaluation of Compound. FDA 75-67 Zinc Gluconate. 1977 【12】
- ^{2 5} Samanta K, and Pal B: Zinc feeding and fertility of male rats, *Int J Vitam Nutr Res* 1986; 56: 105-7 【49】

-
- ^{2 6} Thompson ED McDermott JA, Zerkle TB, Skare JA, Evans BLB, Cody DB: Genotoxicity of zinc in 4 short-term mutagenicity assays. *Mutat Res* 1989; 233: 267-72 【42】
- ^{2 7} Kumar S: Effect of zinc supplementation on rats during pregnancy. *Nutr Rep Int* 1976; 13: 33-6 【57】
- ^{2 8} Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D: Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat Res* 1981; 90: 91-109 【40】
- ^{2 9} Hagen EC, Radomski JL, Nelson AA: Blood and bone marrow effects of feeding zinc sulfate to rats and dogs. *J Am Pharm Assoc (Scient Ed)* 1953; 42: 700-2 【第一版 15】
- ^{3 0} Walters M and Roe FJC: A study of the effects of zinc and tin administered orally to mice over a prolonged period. *Food Cosmet Toxicol* 1965; 3: 271-6 【35】
- ^{3 1} Khan AT, Atkinson A, Graham TC, Thompson SJ: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of mice. *Environ Sci* 2003; 10: 279-90 【24】
- ^{3 2} Khan AT, Atkinson A, Graham TC: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats. *Environ Sci* 2001; 8: 367-81 【25】
- ^{3 3} Campbell JK, Mills CF: The toxicity of zinc to pregnant sheep. *Environ Res* 1979; 20: 1-13 【29】
- ^{3 4} 和田攻: 必須微量元素の毒性. 月間フードケミカル 1995; 11: 48-54【第一版 17】
- ^{3 5} 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 1997; 33: 3004-12 【第一版 18】
- ^{3 6} Botash AS, Nasca J, Dubowy R, Weinbeger L, Oliphant M: Zinc-induced copper deficiency in an infant. *Am J Dis Childr* 1992; 146: 709-11【第一版 19】
- ^{3 7} Matthew RL, Lada K: Zinc gluconate: Acute ingestion. *Clin Toxicol* 1998; 36: 99-101 【第一版 20】
- ^{3 8} 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: 781-8 【第一版 25】
- ^{3 9} Milne DB, Davis CD, Nielsen FH: Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women. *Nutrition* 2001; 17: 701-8【第

- 4⁰ 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* 2003; 93: 75-86 【第一版 23】
- 4¹ 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* 2003; 89: 695-703 【第一版 24】
- 4² Fischer PWF, Giroux A, L'Abbe MR: Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 743-6 【第一版 22】
- 4³ 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: 145-50 【第一版 21】
- 4⁴ Fosmire G: Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 225-7 【65】
- 4⁵ Black MR, Medeiros DM, Brunett E, Welke R: Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 970-5 【66】
- 4⁶ Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, Rabbani P: Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA* 1978; 24: 2166-8 【64】
- 4⁷ 厚生労働省, 平成 24 年国民健康・栄養調査の結果: 平成 25 年 12 月
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h24-houkoku.html>
- 4⁸ 厚生労働省, 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, 平成 17 年 【22】
- 4⁹ 中村丁次, 戸田和正, 足立香代子, 本田佳子, 宮下実, 川島由起子: 病院食における微量ミネラル含有量の検討, *栄養—評価と治療* 2001; 18(4):511-5 【21】
- 5⁰ 消費者庁食品表示課長, 特別用途食品の表示許可等について, 消食表第 277 号 14-6, 平成 23 年 6 月 23 日 【19】