



府 食 第 9 6 4 号
平成26年12月24日

食品安全委員会

委員長 熊谷 進 殿

添加物専門調査会

座長 梅村 隆志

添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成26年4月15日付け厚生労働省発食安0415第1号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたグルコン酸亜鉛に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

添加物評価書

グルコン酸亜鉛 (第2版)

2015年1月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	4
○要 約	5
I. 評価対象品目の概要	7
1. 用途	7
2. 主成分の名称	7
3. 分子式及び構造式	7
4. 分子量	7
5. 性状等	7
6. 起源又は発見の経緯等	7
7. 我が国及び諸外国における使用状況	8
(1) 我が国における使用状況	8
(2) 諸外国における使用状況	9
8. 国際機関等における評価	9
(1) 添加物としての評価	9
(2) 亜鉛の耐容上限量 (UL) 等について	10
(3) その他	11
9. 評価要請の経緯	11
II. 安全性に係る知見の概要	12
1. 体内動態	12
2. 毒性	15
(1) 遺伝毒性	15
(2) 急性毒性	19
(3) 反復投与毒性	20
(4) 発がん性	24
(5) 生殖発生毒性	27
(6) ヒトにおける知見	30
III. 一日摂取量の推計等	36
1. 一般のヒトの亜鉛の一日摂取量	36
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	37

VI. 食品健康影響評估	37
別紙 1：略称	40
別紙 2：各種毒性試驗成績	41
参照	52

＜審議の経緯＞

第1版（使用基準改正に係る食品健康影響評価）

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ついて要請（厚生労働省発食安第1202004号）、関係書類の接受
2003年12月11日	第23回食品安全委員会（要請事項説明）
2004年3月3日	第5回添加物専門調査会
2004年4月1日	第39回食品安全委員会（報告）
2004年4月1日から	2004年4月28日まで 国民からの意見・情報の募集
2004年5月20日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2004年5月27日	第46回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）
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年厚生労働省告示第449号）公布、施行

第2版（使用基準改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

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ついて要請（厚生労働省発食安0415第1号）、関係書類の接受
2014年4月22日	第512回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年5月22日	第130回添加物専門調査会
2014年6月30日	第131回添加物専門調査会
2014年7月24日	第132回添加物専門調査会
2014年8月21日	第133回添加物専門調査会
2014年11月4日	第536回食品安全委員会（報告）
2014年11月5日から	12月4日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年12月24日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜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 洌子
石井 克枝
村田 容常

＜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
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
今井田 克己
宇佐見 誠
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

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 4468-02-4 (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。

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な栄養成分であることに留意する必要があると考えた。「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、成人に対する亜鉛の推奨量は、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)とされている。

今回の添加物「グルコン酸亜鉛」に係る評価要請は、病院食の代替としての総合栄養食品への亜鉛の補給を目的とした使用基準の拡大であるが、現在、添加物「グルコン酸亜鉛」は、保健機能食品についても、一日当たりの亜鉛の摂取目安量として 15 mg までの使用が認められている。したがって、亜鉛としての評価に当たっては、病者用総合栄養食品摂取者(添加物「グルコン酸亜鉛」を添加した病者用の総合栄養食品のみから亜鉛を摂取する人)のみならず、一般摂取者(食事のみから亜鉛を摂取している一般の人又は食事及び保健機能食品から亜鉛を摂取している人)も考慮して評価することとした。

体内動態における知見を検討した結果、グルコン酸亜鉛は弱酸塩であることから、pH が低い胃液中においてはグルコン酸亜鉛として存在するが、pH の高い腸液においてはグルコン酸と亜鉛に解離し、体内に取り込まれると考えられた。

また、各亜鉛化合物の平均吸収率は 49.9%~61.3%であると報告されているが、グルコン酸塩又はクエン酸塩として摂取すると、消化管内における食物成分と亜鉛との結合が抑制される結果、これら亜鉛化合物の吸収率は 60%程度となり、49.9%の酸化亜鉛と比べて高値を示すものと考えた。

本専門調査会としては、体内動態における検討の結果を踏まえ、亜鉛としての摂取を評価するに当たっては、亜鉛化合物のうちグルコン酸亜鉛の知見を基に評価することが適当と考えた。

本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。

本専門調査会としては、グルコン酸亜鉛について急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、ヒト介入研究において亜鉛として **65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日)** で認められた赤血球 SOD 活性の低下について、直ちに臨床症状に直結するとは考えにくい、ヒトの知見に関する複数の報告において生体影響として認められたことは毒性学的に意義があると判断し、この所見を摂取に起因する変化と考え、亜鉛として **65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日)** をグルコン酸亜鉛の毒性に係る LOAEL と考えた。また、発がん性について判断できる知見は認められなかった。

本専門調査会としては、認められた毒性所見及び我が国において総合栄養食品への使用が認められた場合の添加物「グルコン酸亜鉛」の推定一日摂取量（亜鉛として **30 mg/人/日 (0.54 mg/kg 体重/日)**）を勘案すると、添加物「グルコン酸亜鉛」について、病者用総合栄養食品摂取者及び一般摂取者の両者に対する亜鉛の摂取量に関する上限値を特定することが必要と判断した。本専門調査会としては、ヒト介入研究の LOAEL **65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日)**（亜鉛として）の根拠の所見である赤血球 SOD 活性の低下は非常に軽微な所見であること、また、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、**0.94 mg/kg 体重/日** を **1.5** で除した **0.63 mg/kg 体重/日**（亜鉛として）を添加物「グルコン酸亜鉛」の病者用総合栄養食品摂取者及び一般摂取者の両者に対する亜鉛の摂取量に関する上限値とした。なお、「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書及び IOM において耐容上限量を設定する際にも、不確実性因子の **1.5** が用いられている。

また、一般摂取者に対しては、通常の食事から摂取されている亜鉛の量を考慮し、亜鉛の摂取が過剰にならないよう、適切な注意喚起が行われるべきである。

なお、病者用総合栄養食品摂取者及び一般摂取者の両者に対する亜鉛の摂取量に関する上限値は、18 歳以上の成人を対象としたものである。亜鉛は生物学的に必須な栄養成分ではあるが、小児、乳児、妊婦及び授乳婦の亜鉛の摂取が過剰にならないよう、適切な注意喚起が行われるべきである。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

栄養強化剤（亜鉛として）（参照 1、2）

2. 主成分の名称

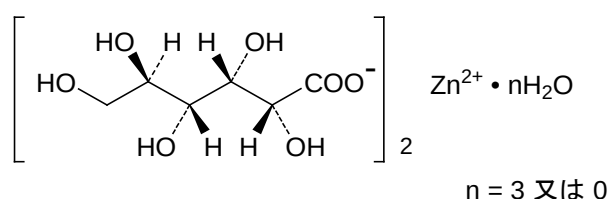
和名：グルコン酸亜鉛

英名：Zinc Gluconate

CAS 登録番号：4468-02-4（グルコン酸亜鉛無水物として）（参照 3）

3. 分子式及び構造式

$C_{12}H_{22}O_{14}Zn \cdot nH_2O$ （ $n=3$ 又は 0 ）（参照 4）



4. 分子量

（1）グルコン酸亜鉛 3 水和物

509.75（参照 4）

（2）グルコン酸亜鉛無水物

455.70（参照 4）

5. 性状等

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。（参照 4）

6. 起源又は発見の経緯等

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）等の構成成分として、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。（参照 5）

Maret（2013）の報告によれば、亜鉛は様々な酵素の補因子となり、また、

Zinc Finger たん白質の構成成分として生体内因子との相互作用に関与しているとされている。(参照 6)

Haase ら (2008) の報告によれば、亜鉛の補給によって、複数の疾患の治療に寄与するという報告が複数認められているとされている。Plum (2010) の報告によれば、亜鉛の欠乏、あるいは過剰によって複数の疾患が認められているとされている。(参照 7、8)

「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、亜鉛の推定平均必要量、推奨量及び目安量については、表 1 のとおりとされている。(参照 9)

表 1 亜鉛の推定平均必要量、推奨量、目安量 (mg/人/日)

性別	男性			女性		
年齢等	推定平均 必要量	推奨量	目安量	推定平均 必要量	推奨量	目安量
0～5 (月)	-	-	2	-	-	2
6～11 (月)	-	-	3	-	-	3
1～2 (歳)	3	3	-	3	3	-
3～5 (歳)	3	4	-	3	4	-
6～7 (歳)	4	5	-	4	5	-
8～9 (歳)	5	6	-	5	5	-
10～11 (歳)	6	7	-	6	7	-
12～14 (歳)	8	9	-	7	8	-
15～17 (歳)	9	10	-	6	8	-
18～29 (歳)	8	10	-	6	8	-
30～49 (歳)	8	10	-	6	8	-
50～69 (歳)	8	10	-	6	8	-
70 以上 (歳)	8	9	-	6	7	-
妊婦 (付加量)				+1	+2	-
授乳婦 (付加量)				+3	+3	-

7. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 我が国における使用状況

グルコン酸亜鉛は、人工栄養児の亜鉛強化の目的で、1983 年に食品添加物として指定された。(参照 10)

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別表の二 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) 乳等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格又は基準の款(5)の規定による厚生労働大臣の承認を受けて調製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乳したとき、その 1 Lにつき、亜鉛として 6.0 mg を超える量を含む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 15 mg 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)

(2) 諸外国における使用状況

① 米国における使用状況

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 (GRAS¹⁾ 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、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。(参照 1 1)

② EU における使用状況

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り、その他の食品への使用量は制限されていない。(参照 1 2、1 3)

8. 国際機関等における評価

(1) 添加物としての評価

① 我が国における評価

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。」と食品健康影響評価を取りまとめている。(参照 1 4)

② JECFA における評価

a. 亜鉛 (汚染物質を含む) の評価

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議 (JECFA) は、亜鉛の安全性について評価し、硫酸亜鉛 600 mg/日 (亜

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

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 mg/kg 体重/日としている。(参照 15、16)

b. グルコン酸塩類の評価

1998 年の第 51 回会合において、JECFA は、グルコン酸塩類 (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) について評価し、「グループ ADI を特定しない (Group ADI “not specified”)」としている。(参照 17)

③ 米国における評価

1978 年、米国実験生物学会連合 (FASEB) は、添加物「グルコン酸亜鉛」を含むグルコン酸塩類²⁾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理的な根拠はない」としている。(参照 18)

(2) 亜鉛の耐容上限量 (UL) 等について

① 厚生労働省における評価

2014 年、「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書は、亜鉛の 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 (アメリカ・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) 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。(参照 9)

② IOM/FNB における評価

2001 年、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、不確実係数を 1.5 とし 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) 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。(参照 19)

③ CRN における評価

² グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸亜鉛の評価が実施されている。

2004 年、米国 Council for Responsible Nutrition (CRN) は、臨床試験における亜鉛の NOAEL (30 mg/人/日) と、LOAEL (50 mg/人/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/人/日としている。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/人/日) を考慮すると、IOM (2001) の UL である 40 mg/人/日と同じ値になるとされている。(参照 20)

④ SCF における評価

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れなかった亜鉛の摂取量に関する複数の知見を基に、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/日としている。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/日と設定している。(参照 21)

(3) その他

2001 年、世界保健機関 (WHO) が亜鉛について毒性等の試験成績をまとめ、人体、環境への影響を評価している。(参照 22)

2008 年、独立行政法人 製品評価技術基盤機構 (NITE) が亜鉛化合物について毒性等の試験成績をまとめ、報告している。(参照 23)

2005 年、米国環境保護庁 (EPA) は、亜鉛化合物について毒性試験の成績をまとめ、経口の非発がん性については、4 報のヒトにおける知見に関する試験成績の平均を基に LOAEL を 0.91 mg/kg 体重/日、不確実係数を 3 として参照用量 (RfD) を 0.3 mg/kg 体重/日、発がん性については、評価に適切な試験成績が認められないとしている。(参照 24、25)

9. 評価要請の経緯

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。) においても亜鉛の補給が重要であるとされている。

今般、添加物「グルコン酸亜鉛」について、厚生労働省に表 2 のとおり使用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、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。(参照 1、2)

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、添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準について、表 2のとおり改正を検討するものとしている。（参照 1、2）

表 2 添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改正案

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 1 L 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、母乳代替食品、 <u>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 1 L 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。

II. 安全性に係る知見の概要

添加物「グルコン酸亜鉛」について、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意しつつ、安全性について検討を行った。

1. 体内動態

(1) グルコン酸亜鉛

- ① ヒト経口投与試験（Dreno（1984）、GCP 不明）

健康人にグルコン酸亜鉛（100 mg）を経口摂取させる試験が実施されている。

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、摂取後 72 時間で亜鉛が皮膚に到達したとされている。（参照 2 6）

② ヒト経口投与試験（Nève（1992）、GCP 不明）

ヒトにグルコン酸亜鉛を経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、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 2 7）

③ ヒト経口投与試験（Wegmüller（2014）、GCP 不明）

健康な成人（15 例）にグルコン酸亜鉛、クエン酸亜鉛又は酸化亜鉛（それぞれ亜鉛として 10 mg/人）を経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、各亜鉛化合物の平均吸収率は、クエン酸亜鉛で 61.3%、グルコン酸亜鉛で 60.9%、酸化亜鉛で 49.9%であったとされている。（参照 2 8）

（2）亜鉛

① ラット経口投与試験等（Yasuno ら（2011））

Wistar ラット（各群雄 3～4 匹）を通常飼育又は 18 時間絶食させ、 $[^{68}\text{Zn}]$ 硫酸亜鉛（1、5 mg/kg 体重）を強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、亜鉛の吸収率について、絶食群で通常飼育群より高値が認められたとされ、絶食群においては、1 mg/kg 体重投与群と比較して 5 mg/kg 体重投与群で吸収率が低下する傾向が認められたとされている。Yasuno らは、飼料中の成分が亜鉛の吸収を阻害する可能性や、亜鉛の吸収に輸送担体に関与する可能性を指摘している。（参照 2 9）

② 亜鉛トランスポーター（Jeong ら（2013）、Cousins（2010））

ヒト体内において、二種類の亜鉛トランスポーター（SLC30（ZnT）、SLC39（ZIP））が細胞内の亜鉛濃度の調節を行っているとされている。消化管には ZIP のサブタイプの一つである ZIP4 が発現しており、主として亜鉛の刷子縁膜を介した取込みに関与しているとされている。（参照 3 0、3 1）

③ 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について（Couzy ら（1993）及び O'Dell ら（1988）、GLP 不明）

亜鉛は、吸収に関して、カルシウム、銅及び鉄が拮抗するとされている。（参照 3 2、3 3）

④ 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について (Petering ら (1978) 及び Chowdhury ら (1987)、Flodin ら (1990)、GLP 不明)

亜鉛はカドミウム及び鉛の毒性を軽減するとされ (参照 34、35)、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いる。(参照 36)

⑤ 亜鉛のホメオスタシス (Lowe (2009))

ヒト体内に存在する亜鉛は 1.5~2.5 mg であり、骨格筋に 57%、骨に 29%、その他は皮膚、臓器等に分布しているとされている。これら組織内亜鉛の代謝回転は活発ではなく、食事に含まれる亜鉛の摂取による影響は少ないとされている。

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「functional pool」を形成し、亜鉛欠乏症の原因は「functional pool」の枯渇によるものとされている。(参照 37)

(3) グルコン酸塩類

① グルコン酸塩の特性について (FASEB(1978)で引用(Sawyer(1964)))

グルコン酸塩類には、種々の金属と可溶性の塩又は錯体を形成し、それら金属の経口摂取時の腸管からの吸収率を増加させる作用があるとされている。(参照 18)

② ヒト経口投与試験 (JECFA (1998)で引用 (Chenoweth ら (1941)))

ヒト (3 例) にグルコノ-δ-ラクトン (84、167、500 mg/kg 体重) を単回経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、167 mg/kg 体重摂取群で摂取 24 時間以内に摂取量の 7.7~15%が排泄されたとされている。排泄の大部分は摂取 7 時間以内で、尿中に毒性の代謝物は認められなかったとされている。また、84 mg/kg 体重投与群では被験物質の尿中排泄は認められなかったとされている³⁾。(参照 17)

③ グルコン酸の生成について (FASEB (1978))

グルコン酸は、哺乳類のグルコースの酸化によって生成される通常の代謝産物であり、その生成は脂質合成や炭水化物摂取の際に増加し、飢餓、衰弱時に減少するとされている。(参照 18)

³ 500 mg/kg 体重投与群については結果の記載は認められなかった。

(4) 体内動態のまとめ

グルコン酸亜鉛は弱酸塩であることから、pH が低い胃液中においてはグルコン酸亜鉛として存在するが、pH の高い腸液においてはグルコン酸と亜鉛に解離し、体内に取り込まれると考えられる。

各亜鉛化合物の平均吸収率は 49.9%～61.3%であると報告されているが、グルコン酸塩又はクエン酸塩として摂取すると、消化管内における食物成分と亜鉛との結合が抑制される結果、これら亜鉛化合物の吸収率は 60%程度となり、49.9%の酸化亜鉛と比べて高値を示すものと考えた。

2. 毒性

体内動態のまとめに基づき、添加物「グルコン酸亜鉛」の毒性を評価するにあたっては、グルコン酸類及び亜鉛化合物の毒性を併せて総合的に評価することが適切と考えた。

一方で、亜鉛化合物の毒性については、グルコン酸亜鉛が亜鉛化合物の中でも亜鉛の吸収率が高いものであることを踏まえ、グルコン酸亜鉛を被験物質とした毒性試験成績を中心に評価を行い、他の亜鉛化合物を被験物質とした毒性試験成績も併せて参照した。

(1) 遺伝毒性

グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩及び亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験成績は、表 3、表 4、表 5 のとおりである。

表 3 グルコン酸亜鉛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	体細胞組換え試験	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	グルコン酸亜鉛	最高用量 5.00% ⁽⁴⁾	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	Litton Bionetics (1977) (参照 38)
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)	グルコン酸亜鉛	最高用量 0.08%	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	Litton Bionetics (1977) (参照 38)

表 4 グルコン酸塩類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
----	------	------	------	-----	--------	----

⁴ 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、ラット及びサルが用いられている。

DNA 損傷	体細胞組換え試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D4)	グルコノ-δ-ラクトン	最高用量 0.5%	陰性 (代謝活性系の有無にかかわらず)	JECFA (1998) で引用 (Litton Bionetics (1974)) (参照 1 7)
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>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、)	グルコノ-δ-ラクトン	最高用量 0.5%	陰性 (代謝活性系の有無にかかわらず)	JECFA (1998) で引用 (Litton Bionetics (1974)) (参照 1 7)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>Escherichia coli</i> WP2)	グルコン酸マンガン	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性系の有無にかかわらず)	JECFA (1998) で引用 (Prival (1991)) (参照 1 7)

表 5 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 vitro</i> , GLP 不明)	ヒト口腔内角化細胞	硫酸亜鉛	0、0.4、4、16、32 μ M	0 μ M で Tail moment (TM)、Tail intensity (TI) の増加 32 μ M で TM、TI の増加傾向	Sharif ら (2014) (参照 3 9)
	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 4 0)
	UDS 試験 (<i>in vitro</i> , GLP 不明)	シリアンハムスター胎児細胞	酸化亜鉛	0.3、1、3、10、30 μ g/mL	1 μ g/mL 以上で用量依存的な陽性	鈴木 (1987) (参照 4 1)
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>S. typhimurium</i> strain 不明)	酸化亜鉛	最高用量 10,000 μ g/plate	陰性	Seifried (2006) (参照 4 2)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA102、TA1535、TA1537)	塩化亜鉛	不明	陰性 (代謝活性系の有無にかかわらず)	Wong ら (1988) (参照 4 3)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	硫酸亜鉛	3,600 μ g/plate	陰性 (代謝活性系の有無にかかわらず)	Gocke ら (1981) (参照 4 4)

		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA102)	硫酸亜鉛	3,000 nmol/plate	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Marzin & Vo (1985) (参照 4 5)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	酸化亜鉛	最高用量 1.6%	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Thompson ら (1989) (参照 4 6)
	マウスリンフォーマ TK 試験 (<i>in vitro</i> 、GLP 不明)	マウスリンパ腫細胞	塩化亜鉛	最高用量 12.13 µg/mL	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Amacher & Paillet (1980) (参照 4 7)
		マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	酸化亜鉛	1~31 µg/mL	陽性	Seifried (2006) (参照 4 2)
			酢酸亜鉛	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 ⁽⁵⁾ (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Thompson ら (1989) (参照 4 6)
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 µM	30 µM で陽性 ⁽⁶⁾ (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	Deknuddt and Deminatti (1978) (参照 4 8)
		ヒトリンパ球	塩化亜鉛	0、20、200 µg/culture	陽性	Deknuddt (1982) (参照 4 9)
		ほ乳類培養細胞 (CHO)	酢酸亜鉛	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 ⁽⁵⁾ (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Thompson ら (1989) (参照 4 6)
	SCE 試験 (<i>in vitro</i> 、GLP 不明)	シリアンハムスター胎児細胞	酸化亜鉛	0~20 µg/mL	陽性	鈴木 (1987) (参照 4 1)
	小核試験 (<i>in vitro</i> 、GLP 不明)	ヒトリンパ球	塩化亜鉛	0.15、0.30 mM	陽性 (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	Santra (2002) (参照 5 0)

⁵ 統計処理は行われていない。

⁶ ただし、被験物質添加の時期を変えた試験では陰性とされている。

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% 30 日間混餌投与 ⁽⁷⁾	陰性	Deknuddt (1982) (参照 4 9)
	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)	Gupta ら (1991) (参照 5 1)
	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 24 時間間隔で 2 回腹腔内投与	陰性	Gocke ら (1981) (参照 4 4)
	ラット (Wistar、各群 14 匹)	酢酸亜鉛	0、4.0、8.0 mg/kg 体重隔日、2 週間腹腔内投与	陽性	Piao (2003) (参照 5 2)

以上のとおり、グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物は、遺伝子突然変異を指標とした復帰突然変異試験で陰性の結果が得られている。

本専門調査会としては、グルコン酸亜鉛に直接的な DNA 損傷や遺伝子突然変異に基づく変異原性は認められないと判断した。一方、亜鉛化合物については、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された DNA 損傷を指標とした試験、遺伝子突然変異を指標としたマウスリンフォーマ TK 試験、染色体異常試験、小核試験等の一部で陽性が認められた。特に *in vivo* では、強制経口投与によるコメット試験、腹腔内投与による染色体異常試験及び小核試験で陽性が認められた。

しかし、変異原性が認められないことから、そのメカニズムは間接的な DNA 傷害に基づくものである可能性が高く、閾値が存在することが推定できる。さらに、標準飼料中の混餌投与で実施された *in vivo* 染色体異常試験の結果が陰性であったことから、添加物として亜鉛を経口摂取する場合に、特段の懸念をもたらすものではないと考えた。

以上を総合的に判断すると、本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断し

⁷ 本報告においては、低カルシウム飼料及び標準飼料による試験が実施されているが、本評価書には、標準飼料の試験結果のみを記載している。

た。

(2) 急性毒性

グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は表 6、表 7 及び表 8 のとおりである。

表 6 グルコン酸亜鉛 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス	雄 3,420 雌 2,630	10 (仲本ら (1983) で引用 (佐藤と小林 (1982)))
マウス	3,060	10 (仲本ら (1983) で引用 (科薬抗研 (1979)))

表 7 グルコン酸塩類 単回経口投与試験における LD₅₀

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
グルコン酸 ナトリウム	ラット	>2,000	17 (JECFA (1998) で引用 (Mochizuki (1995a)))
グルコノ-δ- ラクトン	ラット	5940	17 (JECFA (1998) で引用 (Food & Drug Research Laboratories (1973a)))
グルコノ-δ- ラクトン	マウス	6800	
グルコノ-δ- ラクトン	ウサギ	7850	
グルコノ-δ- ラクトン	ハムスター	5600	

表 8 亜鉛化合物 単回経口投与試験における LD₅₀

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
硫酸亜鉛	マウス	1,180	10 (仲本ら (1983) で引用 (科薬抗研 (1979))
硫酸亜鉛	マウス	611	10 (仲本ら (1983) で引用 (Caujolle ら (1964))
硫酸亜鉛	ラット	1,374	10 (仲本ら (1983) で引用 (Hahn ら (1955))
硫酸亜鉛	ラット	750	10 (仲本ら (1983) で引用 (Hahn ら (1955))
塩化亜鉛	マウス	605 (亜鉛として)	23 (NITE (2008) で引用 (Domingo ら (1988))
塩化亜鉛	ラット	528 (亜鉛として)	23 (NITE (2008) で引用 (Courtois ら (1978)、Domingo ら (1988)、Sanders (2011b))
硫酸亜鉛	マウス	307~766 (亜鉛として)	23 (NITE (2008) で引用 (Burkhanov (1978)、Klimisch ら (1982)、Loser (1972,1977)、RTECS (1991)、Shumskaya ら (1986))
硫酸亜鉛	ラット	227 ~ 1,194 (亜鉛として)	
酸化亜鉛	マウス	6,384 (亜鉛として)	
酸化亜鉛	ラット	>12,045 (亜鉛として)	

(3) 反復投与毒性

① グルコン酸亜鉛

グルコン酸亜鉛の反復投与毒性に係る試験成績は認められなかった。

② グルコン酸塩類

a. グルコン酸ナトリウムのラット 4 週間強制経口投与試験 (JECFA (1998) で引用 (Mochizuki (1995)))

SD ラット (各群雌雄各 12 匹) にグルコン酸ナトリウムを表 9 のような投与群を設定して 4 週間強制経口投与する試験が実施されている。

表 9 用量設定

用量設定	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日
------	------------------------------

その結果、2,000 mg/kg 体重/日投与群で尿中ナトリウム量の増加等の所見が認められ、Mochizuki は NOEL をグルコン酸ナトリウムとして 1,000 mg/kg 体重/日としているが、JECFA は動物数が少ないこと、手技に問題があること等の理由により NOEL を判断できないとしている。(参照 17)

b. グルコン酸ナトリウムのラット 28 日間混餌投与試験 (JECFA (1998))

で引用 (Mochizuki (1997)))

SD ラット (各群雌雄各 10 匹) にグルコン酸ナトリウムを表 10 のような投与群を設定して 28 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 10 用量設定

用量設定	0、1.25、2.5、5%
mg/kg 体重/日	0、1,000、2,000、4,100 (雄) mg/kg 体重/日
として換算	0、1,000、2,000、4,400 (雌) mg/kg 体重/日

その結果、用量依存性の認められる所見はなく、Mochizuki は NOEL をグルコン酸ナトリウムとして 4,100 mg/kg 体重/日としているが、JECFA は動物数の少ないこと、手技に問題があること等の理由により NOEL を判断できないとしている。(参照 17)

c. グルコン酸のイヌ、ネコ 14 日間強制経口投与試験 (JECFA (1998) で引用 (Chenoweth (1941)))

ネコ (5 匹) 又はイヌ (3 匹) にグルコン酸 (1 g/動物/日) を 14 日間強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、毒性所見は認められなかったとされている。(参照 17)

d. グルコノ- δ -ラク톤のラット 29 か月間混餌投与試験 (JECFA (1998) で引用 (van Logten (1972)))

ラット (雌雄各 20 匹) にグルコノ- δ -ラクトン (0.4%) を 29 か月間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、毒性所見は認められなかったとされている。(参照 17)

③ 亜鉛化合物

a. マウス及びラット 13 週間混餌投与毒性試験 (Maita ら (1981)、GLP 不明)

マウス及びラット (いずれも各群雌雄各 12 匹) に硫酸亜鉛を表 11-1 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 11-1 用量設定

用量設定	0、300、3,000、30,000 ppm
(mg/kg 体重/日	0、45、450、4,500 mg/kg 体重/日 (マウス)
として換算) ⁽⁸⁾	0、30、300、3,000 mg/kg 体重/日 (ラット)

⁸ JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC240) を用いて摂取量を推定

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 11-2 のとおりである。
(参照 5 3)

表 11-2 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壊死、腫大
3,000 (mg/kg 体重/日) (ラット)	

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

b. ラット 21 か月混餌投与毒性試験 (Hagen ら (1953)、GLP 不明)

ラット (各群雌雄各 4 匹) に硫酸亜鉛を表 12 のような投与群を設定して、21 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 12 群設定

用量設定	0、100、500、1,000 ppm
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽⁸⁾	0、10、50、100 mg/kg 体重/日

その結果、以下の所見が認められたとされている。

- 500 ppm 以上の雄で腎腫大 (参照 5 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ており、500 ppm 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いるがその詳細は不明であり、統計学的解析も実施されていない。本専門調査会としては、これらの点から、本試験による NOAEL の判断はできないと考えた。

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)	0.1	10	100

- c. ラット 3 か月間飲水投与毒性試験（Llobert ら（1988）、GLP 不明）
SD ラット（雌合計 40 匹⁹⁾）に酢酸亜鉛二水和物を表 13-1 のような投与群を設定して、3 か月間飲水投与する試験が実施されている。

表 13-1 群設定

用量設定	0、160、320、640 mg/kg 体重/日
------	--------------------------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 13-2 のとおりである。
（参照 5 5）

表 13-2 毒性所見

用量	毒性所見
640 mg/kg 体重/日	無関心 ¹⁰⁾ 、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

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を酢酸亜鉛二水和物として 160 mg/kg 体重/日と判断した。

- d. ラット 13 週間混餌投与毒性試験（NITE（2008）で引用（Edwards & Buckley（1995）（非公表））、GLP 不明）

SD ラット（各群雌雄各 20 匹）に亜鉛モノグリセロラートを表 14 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 14 用量設定

用量設定	0、0.05、0.2、1 % ¹¹⁾
（mg/kg 体重/日として換算）	0、31.52、127.52、719（雄）mg/kg 体重/日 0、35.78、145.91、805（雌）mg/kg 体重/日

その結果、以下の所見が認められた。

⁹⁾ 各群の匹数は不明

¹⁰⁾ 原著では“apathy”と記載されている。

¹¹⁾ 58 日間投与後、1%群で一般状態の悪化により用量を 0.5%（雄/雌: 632/759 mg/kg 体重/日）に変更したが、状態の回復が認められず、投与 64 日目に全例屠殺。

- ・ 1 %投与群について、小球性低色素性貧血（ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）及び平均赤血球血色素量（MCH）の減少、平均血球血色素濃度（MCHC）並びに赤血球数及び白血球数の増加）、腸間膜リンパ節の腫大、腎臓表面の小陥凹、脾臓の重度の変性、脾臓、腎臓、切歯、眼及び骨での組織学的変化
- ・ 1 %投与群の雄において、精細管、前立腺及び精のうの萎縮
- ・ 1 %投与群の雌において、子宮の萎縮
- ・ 0.2 %投与群の雌雄において、総コレステロールの減少、脾臓赤脾髄中の色素性マクロファージ数の減少、脛骨及び大腿骨の骨幹端柱数の減少並びに脾臓細胞の壊死
- ・ 0.2 %投与群の雄において、血清 ALT、ALP 活性及びクレアチンキナーゼ活性の増加
- ・ 0.2 %投与群の雌において、血清クレアチンキナーゼ活性の増加
- ・ 0.05 %以上投与群の雄において脾臓赤脾髄中の色素性マクロファージ数の減少、腹部脂肪量の減少及び腸間膜リンパ節の腫大

NITE（2008）は、本試験について、0.05%群で色素性マクロファージ数の減少はあるものの血液学的変化はみられていないことから NOAEL を 0.05%（31.52 mg/kg 体重/日）と判断している。（参照 2 3）

しかし、0.05 %以上投与群の雄において認められた色素性マクロファージ数の減少について、血液学的変化がないことのみから毒性所見でないと判断するのは困難であり、同様の群で認められた腹部脂肪量の減少及び腸間膜リンパ節の腫大に関する情報も不十分である。したがって、本専門調査会としては、NITE（2008）の記載からはこれらの詳細が不明であることから、本試験による NOAEL の判断はできないと考えた。

④ 反復投与毒性のまとめ

グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物の反復投与毒性試験成績のうち、グルコン酸亜鉛の試験成績は認められなかったが、亜鉛化合物については、硫酸亜鉛のマウス及びラット 13 週間混餌投与試験において、NOAEL をマウスで硫酸亜鉛として 450 mg/kg 体重/日、ラットで硫酸亜鉛として 300 mg/kg 体重/日と判断した。また、酢酸亜鉛二水和物のラット 3 か月間飲水投与毒性試験において、NOAEL を酢酸亜鉛二水和物として 160 mg/kg 体重/日と判断した。

（４）発がん性

① グルコン酸亜鉛

グルコン酸亜鉛の発がん性に係る試験成績は認められなかった。

② グルコン酸塩類

グルコン酸塩類の発がん性に係る試験成績は認められなかった。

③ 亜鉛化合物

上述 (p11) のとおり、亜鉛の発がん性について、EPA は評価に適切な資料が認められないとしている。(参照 24、25)

a. マウス発がん性試験 (Halme (1961)、GLP 不明)

マウス (催腫瘍抵抗性、系統不明) に塩化亜鉛を表 15 のような投与群を設定し、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ている。

表 15 用量設定

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

その結果、主に 10、20 mg/L 投与群で腫瘍の発生が認められ、発生率は、自然発生率が 0.004%であったのに対し、F₀で 0.8%、F₁で 2.5%、F₁-F₂で 7.6%、F₃-F₄で 25.7%であったとされている。

NITE は、本試験では、個別及び群ごとのデータがなく、発生頻度に対する統計学的解析が行われていないとしている。(参照 56)

本専門調査会としては、本試験は結果に対する統計学的解析が行われておらず、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えた。

b. マウス発がん性試験 (Halme (1961)、GLP 不明)

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 16 の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いる。

表 16 用量設定

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

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

ったとされている。

NITE は、本試験では、統計学的解析が実施されておらず、また、個々の腫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 5 6）

本専門調査会としては、本試験は対照群が設定されていないこと、結果に対する統計学的解析が行われていないこと及び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えた。

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

Chester Beatty マウスに硫酸亜鉛七水和物、オレイン酸亜鉛等を、表 17 のような投与群を設定して、45～53 週間飲水又は混餌投与する試験が実施されている。

表 17 投与群設定⁽¹²⁾

被験物質	匹数	投与方法	用量設定
硫酸亜鉛	22	飲水	4.4 g/L ⁽¹³⁾
	28	飲水	22 g/L ⁽¹³⁾
オレイン酸亜鉛	11 追加 12 ⁽¹⁴⁾	混餌	5,000 ppm から 1,250 ppm まで漸減 ⁽¹⁵⁾
対照群	19 追加 5 ⁽¹⁴⁾		

その結果、以下の所見が認められたとされている。なお、癌の発生率の増加は認められなかったとされている。

- ・ オレイン酸亜鉛投与群で貧血

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、エクトロメリアウィ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 2 3、5 7）

本専門調査会としては、NITE（2008）の指摘を是認し、本試験は発

¹² 本試験では、硫酸亜鉛、オレイン酸亜鉛のほか、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。

¹³ NITE（2008）による換算

¹⁴ 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、試験途中で追加したとされている。

¹⁵ 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。

がん性を判断できる所見ではないと考えた。

d. ラット二段階前立腺発がん試験 (Ko ら (2010))

SD ラット (各群 15 匹) に、cyproterone acetate、testosterone propionate、methyl nitrosourea (イニシエーション処置)、硫酸亜鉛を表 18 のような投与群を設定し、20 週間飲水投与する試験が実施されている。

表 18 投与群設定

群番号	投与方法
1	イニシエーション処置のみ
2	硫酸亜鉛 227 mg/L 飲水投与
3	イニシエーション処置+硫酸亜鉛 227 mg/L 飲水投与
4	対照群 (1.65 ppm 炭酸亜鉛含有基礎食)

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 2 群で 4 群と比べて前立腺上皮内腫瘍の発生率増加 (参照 58)

本専門調査会としては、本試験に掲載されている病変の組織写真を専門的見地からみた場合にその診断結果に問題があること、前立腺病変の評価法 (過形成、異形成、前立腺上皮内腫瘍の定義等) として引用した文献における病変の診断基準に疑問があること、当該診断基準により出された結果において亜鉛投与群ではイニシエーション処置の有無にかかわらず病変発生頻度に差がみられないこと等の理由から本試験の信頼性に疑問があると考え、本試験を評価に用いないこととした。

④ 発がん性のまとめ

グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類、亜鉛化合物の発がん性試験成績のうち、グルコン酸亜鉛及びグルコン酸塩類の試験成績は認められず、亜鉛化合物の試験成績については、発がん性を判断できるものは得られなかった。

(5) 生殖発生毒性

① グルコン酸亜鉛

グルコン酸亜鉛の生殖発生毒性に係る試験成績は認められなかった。

② グルコン酸塩類

グルコン酸塩類の生殖発生毒性に係る試験成績は認められなかった。

③ 亜鉛化合物

a. ラット二世代生殖毒性試験 (Khan ら (2007)、GLP 不明)

SD ラット (雌雄各 25 匹 : F₀ 親動物) に塩化亜鉛を表 19-1 のような投与群を設定して、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 日間) 及び哺育期間 (21 日間) を通して投与を継続し、さらに、同用量群内で F₁ 児動物の雌雄各 25 匹を無作為に選抜して F₁ 親動物とし、交配期間、妊娠期間及び哺育期間を通じて投与を行う試験が実施されている。

表 19-1 用量設定

用量設定	0、7.5、15.0、30.0 mg/kg 体重/日
------	----------------------------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 19-2 のとおりである。
(参照 59)

表 19-2 毒性所見

用量	毒性所見
30.0 mg/kg 体重/日	F ₀ 、F ₁ における妊娠率、産児数、児の生存率 (哺育 0 日) の低下 F ₀ 、F ₁ 児動物 (F ₁ 、F ₂ 動物) で体重の低下
7.5mg/kg 体重/日以上	F ₀ 、F ₁ 雌雄親動物で体重の低下

本専門調査会としては、本試験に係る親動物の体重に及ぼす影響に関する LOAEL を塩化亜鉛として 7.5 mg/kg 体重/日、生殖及び児動物に及ぼす影響に関する NOAEL を塩化亜鉛として 15.0 mg/kg 体重/日と判断した。

b. ラット一世代生殖毒性試験 (Johnson ら (2011)、GLP 不明)

SD ラット (各群雌雄 25 匹) に塩化亜鉛を表 20-1 のような投与群を設定して、交配前 84 日間強制経口投与した後、同用量群内で雌雄を交配し、雄は交配期間 (14 日間) 終了時まで、雌は交配期間 (14 日間)、妊娠期間 (21 日間) 及び哺育期間 (21 日間) を通して投与を継続する試験が実施されている。

表 20-1 用量設定

用量設定	0、7.5、15、30 mg/kg 体重/日
------	------------------------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 20-2 のとおりである。
(参照 60)

表 20-2 毒性所見

用量	毒性所見
7.5 mg/kg 体重/日以上	雄親動物で最終と殺時の体重の低下 雌親動物で哺育期間の体重の低下 雄親動物で交配前期間（投与第 8・10・11 週）の摂餌量の低下 雌親動物で妊娠期間（妊娠第 1 週）及び哺育期間（哺育第 3 週）の摂餌量の低下 産児数/生存児数の低下

本専門調査会としては、本試験に係る親動物の体重、摂餌量及び生殖に及ぼす影響に関する LOAEL を塩化亜鉛として 7.5 mg/kg 体重/日、児動物に及ぼす影響に関する NOAEL を塩化亜鉛として 30 mg/kg 体重/日と判断した。

c. 参考資料

そのほか、亜鉛化合物（塩化亜鉛、硫酸亜鉛及び酸化亜鉛）の経口投与による生殖発生毒性試験が複数件実施されており、亜鉛として 0.75～300 mg/kg 体重/日の用量を投与した結果、妊娠率の低下、胚死亡率の増加等が認められたとされているが、いずれの試験も、動物数又は用量が適切に設定されていない、実験結果が信頼性を欠いている、若しくは消化管の構造及び機能がヒトとは異なる反芻動物によるものであり、NOAEL の判断はできないことから参考資料とする。(参照 61、62、63、64、65、66、67、68)

④ 生殖発生毒性のまとめ

グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物の生殖発生毒性試験成績のうち、グルコン酸亜鉛及びグルコン酸塩類の試験成績は認められなかった。亜鉛化合物の試験成績については、塩化亜鉛のラット二世代生殖毒性試験では、塩化亜鉛として 7.5 mg/kg 体重/日以上において親動物に対する一般毒性がみられ、30 mg/kg 体重/日において生殖及び児動物に及ぼす影響が認められた。また、塩化亜鉛のラット一世代生殖毒性試験では、塩化亜鉛として 7.5 mg/kg 体重/日以上において親動物に対する一般毒性と生殖に及ぼす影響がみられたが、児動物に及ぼす影響は高用量（30

mg/kg 体重/日)においても認められなかった。本専門調査会としては、親動物の一般毒性及び生殖毒性に関する LOAEL を塩化亜鉛として 7.5 mg/kg 体重/日、児動物に及ぼす影響に関する NOAEL を塩化亜鉛として 15.0 mg/kg 体重/日と判断し、亜鉛化合物は、親動物に対する毒性影響がみられない状況においては、生殖に影響を及ぼさないと考えた。

(6) ヒトにおける知見

① 亜鉛過剰症について(和田(1995)、和田及び柳沢(1997)の報告)

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/日以上経口投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 mg/日以上多量の亜鉛投与で影響が認められているが、亜鉛欠乏時にも免疫能は低下するとされている。亜鉛の過剰摂取において最も問題になる症状は、銅及び鉄の欠乏症とされている。(参照 69、70)

② グルコン酸亜鉛

a. 成人に関する知見

(a) 介入研究(Fischer ら(1984))

成人男性(26例)にグルコン酸亜鉛(亜鉛として0(プラセボ)、50 mg/人/日)を6週間摂取させる試験が実施されている。その結果、4週間後に赤血球スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)活性の低下傾向、6週間後には有意な低下が認められたとしている。(参照 71)

前述のEPA(2005)は、本試験において、食事由来の亜鉛の摂取量を15.92mg 亜鉛/人/日、男性の体重を70kgとしてLOAELを0.94 mg/kg 体重/日(亜鉛として)とし、最終的にその他の知見も踏まえ亜鉛のRfDを評価している。(参照 24)

(b) 介入研究(Black ら(1988))

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れている。その結果、50 mg/人/日(亜鉛として)以上摂取群でHDL コレステロールの減少が認められたとされている。(参照 72)

前述の厚生労働省(2014)は、本試験の結果を踏まえ、通常食に含まれる亜鉛量(10 mg/人/日)を考慮してLOAELを60 mg/人/日(亜鉛として)とし、その他の知見も踏まえ亜鉛のULを評価している。(参照 9)

(c) 介入研究 (Samman & Roberts (1988))

成人 (女性 26 例、男性 21 例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 150 mg/人/日、女性 2.5 mg/kg 体重/日、男性 2.0 mg/kg 体重/日) を 6 週間摂取させる二重盲検試験が実施されている。

その結果、投与群の男女ともに腹痛、嘔吐及び嘔気が認められたとされている。投与群の女性で LDL コレステロールの低下、HDL₂の上昇及び HDL₃の低下、血中セルロプラスミン中のフェロキシダーゼ及び赤血球 SOD 活性の低下が認められたとされている。(参照 7 3)

本知見は、国際機関における UL 等の根拠とはされていない。

(d) 介入研究 (Yadrick ら (1989)、Fosmire (1990))

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 mg/人/日) を 10 週間摂取させる試験が実施されている。その結果、血清鉄、ヘマトクリット及び赤血球 SOD 活性の低下が認められたとしている。(参照 7 4、7 5)

前述の IOM (2001) 及び厚生労働省 (2014) は、本試験の結果を踏まえ、通常食に含まれる亜鉛量 (10 mg/人/日) を考慮して LOAEL を 60 mg/人/日 (亜鉛として) とし、その他の知見も踏まえ亜鉛の UL を評価している。(参照 1 9)

EPA (2005) は、本試験における LOAEL を 0.99 mg/kg 体重/日 (亜鉛として) とし、その他の知見も踏まえ亜鉛の RfD を評価している。(参照 2 4)

(e) 介入研究 (Davis ら (2000))

閉経後女性 (25 例)⁽¹⁶⁾ にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 3 (対照群)、53 mg/人/日)⁽¹⁷⁾ を 90 日間摂取させる試験が実施されている。その結果、赤血球 SOD 活性の低下傾向が認められ、赤血球 (SOD) を除く細胞外 SOD 活性、血清亜鉛、遊離チロキシン濃度等が上昇したとしている。(参照 7 6)

前述の SCF (2003) は、本試験を含めた複数の知見から NOAEL を 50 mg/人/日 (亜鉛として) とし、亜鉛の UL を評価している。(参照 2 1)

EPA (2005) は、本試験における LOAEL を 0.81 mg/kg 体重/日 (亜鉛として) とし、その他の知見も踏まえ亜鉛の RfD を評価している。

¹⁶ 被験者の銅の摂取量について、1mg 銅/人/日と 3 mg 銅/人/日の 2 群に分けて実施。

¹⁷ 銅の摂取量の異なる 2 群について、それぞれ、亜鉛について、食事由来の 3mg 亜鉛/人/日を 90 日間摂取させた後、10 日間の平衡期間を設け、グルコン酸亜鉛 50mg/人/日を追加した 53mg 亜鉛/人/日を 90 日間摂取。

(参照 2 4)

(f) 介入研究 (Milne ら (2001))

閉経後の女性 (21 例)⁽¹⁶⁾ にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 3 (対照群)、53 mg/人/日)⁽¹⁷⁾ を 90 日間摂取させる試験が実施されている。その結果、赤血球 SOD 活性の低下傾向が認められ、全血グルタチオン濃度及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 7 7)

前述の SCF (2003) は、本試験を含めた複数の知見から NOAEL を 50 mg/人/日 (亜鉛として) とし、亜鉛の UL を評価している。(参照 2 1)

EPA (2005) は、本試験における LOAEL を 0.81 mg/kg 体重/日 (亜鉛として) とし、その他の知見も踏まえ亜鉛の RfD を評価している。(参照 2 4)

(g) 介入研究 (Hininger-Favier ら (2006))

成人 (55~70 歳 188 例、70~85 歳 199 例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 0、15、30 mg/人/日) を 6 か月間摂取させる二重盲検試験が実施されている。(参照 7 8)

本専門調査会としては、本試験において投与群で認められる変化は血清亜鉛濃度及び尿中亜鉛濃度の増加のみで、赤血球 SOD 活性について有意な変化が認められるものの、増加か減少かの判断が出来ないと考えた。よって、本試験から NOAEL の判断を行うことは適切でないと考えた。

b. 小児、乳児への影響

(a) 症例報告 (Botash ら (1992))

13 か月の女兒にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として、120 mg/ヒト/日を 6 か月間、その後 180 mg/ヒト/日を 1 か月間) を 7 か月間摂取させる試験が実施されている。その結果、骨髓検査で環状鉄芽球がみられ、銅の欠乏が示唆されたとしている。(参照 7 9)

前述の IOM (2001) は、小児、青年期における亜鉛の有害事象の報告は本知見のみとしている。(参照 1 9)

(b) 症例報告 (Matthew ら (1998))

7 歳の男児がグルコン酸亜鉛含有の錠剤 80~85 錠 (亜鉛として約 570 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され

ている。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、下痢等の症状はなかったとされている。（参照 80）

c. 妊婦、授乳婦への影響

亜鉛の妊婦、授乳婦への影響に係る知見は認められなかった。前述の IOM（2001）は、妊婦、授乳婦については、非妊婦、非授乳婦と同じ UL を適用するとしている。（参照 19）

③ その他の亜鉛（化学形が不明なものを含む）

a. 成人に関する知見

（a）症例報告（Prasad ら（1978））

鎌状赤血球症治療のために亜鉛（150 mg/人/日）を 2 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、好中球減少症が認められたとされている。（参照 81）

（b）介入研究（Bonham ら（2003a、b））

成人男性（19 例）に亜鉛グリシンキレート（亜鉛として 30 mg/人/日）を 14 週間摂取させる試験が実施されている。その結果、銅の指標、リポタンパク代謝及び恒常性、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。（参照 82、83）

前述の CRN（2004）は、本試験における NOAEL を 30 mg/人/日（亜鉛として）として亜鉛の ULS（サプリメントとしての UL）を評価している。なお、通常食に含まれる亜鉛量（10 mg/人/日）も考慮すれば 40 mg/人/日（亜鉛として）となるとしている。（参照 20）

前述の SCF（2003）は、本試験を含めた複数の知見から NOAEL を 50 mg/人/日（亜鉛として）とし、亜鉛の UL を評価している。（参照 21）

（c）追跡コホート研究（Leitzmann ら（2003））

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いる。その結果、調査対象のうち約 25%が亜鉛のサプリメントを摂取しており、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れている。前立腺がんの相対危険度は、100 mg（亜鉛として）超群では 2.29（95%CI=1.06～4.95）、10 年以上長期にわたって摂取した者では 2.37（95%CI=1.42～3.95）とされている。Leitzmann らは、亜鉛摂取と前立腺がん発生とを関連付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との関連について

はさらなる調査が必要であるとしている。(参照 8 4)

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。

b. 乳児に関する知見

(a) 介入研究 (Walravens & Hambidge (1976))

正常な乳児 (68 例) に硫酸亜鉛 (亜鉛として 1.8、5.8 mg/L) を含有するミルクを 6 か月間摂取させる試験が実施されている。その結果、検査が実施された 42 例について、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とされている。

前述の IOM (2001) は、乳児のミルク摂取量 (0.78 L/日) を考慮し、本試験における NOAEL を 4.5 mg/人/日 (亜鉛として) とし、この値を基に、亜鉛の乳児・小児 (0 か月～18 歳) における UL を設定している。(参照 1 9、8 5)

本専門調査会としては、試験期間中の被験者の脱落が多く認められ、その理由等の詳細が明らかでないこと、ミルクの組成が不明であることから、本試験から NOAEL の判断を行うことは適切でないと考えた。

④ 参考資料

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、参考資料として記載する。

アメリカ食品医薬品局 (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炎用点鼻薬が販売されて以来、130 件以上の嗅覚消失の報告が届け出られたとされている。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。

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、食事からの亜鉛の摂取について有効性を強調している。(参照 8 6)

⑤ ヒトにおける知見のまとめ

ヒトにおける知見については、グルコン酸亜鉛以外の亜鉛化合物による報告もあるが、本専門調査会としては、体内動態において他の亜鉛化合物より吸収率が高いと判断したグルコン酸亜鉛による試験成績を用いて評価することとした。

グルコン酸亜鉛の経口摂取に関するヒトにおける知見を確認した結果、Fischer ら (1984)、Samman & Roberts (1988)、Yadrick ら (1989)、Davis ら (2000) 及び Milne ら (2001) といった複数の報告において、共通して血液学的検査値の変化(赤血球 SOD 活性の低下)が認められた。本専門調査会としては、赤血球 SOD 活性の低下は、直ちに臨床症状に直結するとは考えにくい、ヒトの知見に関する複数の報告において生体影響として認められたことは毒性学的に意義があると判断し、赤血球 SOD 活性の低下をエンドポイントとして用いることとした。なお、Black ら (1988) で認められた HDL コレステロールの減少については、複数の報告に共通する所見ではないことから、エンドポイントとして用いないこととした。

本専門調査会としては、Davis ら (2000) 及び Milne ら (2001) の報告は、食事中的銅の量をコントロールした試験方法であり 3mg 銅/日の摂取は日本人の摂取量より高いこと、対照群の亜鉛の量が 3mg 亜鉛/日と日本人の摂取量より少ない量であること及び閉経後の女性を対象とした報告であるが亜鉛の排泄経路として月経血があるため成人に外挿できないことから、これらの知見については、エンドポイントの判断に用いる知見としては重要であるものの、LOAEL の判断に用いることは適当でないと考えた。

赤血球 SOD 活性の低下をエンドポイントとする Fischer ら (1984)、Samman & Roberts (1988) 及び Yadrick ら (1989) の知見のうち、Fischer ら (1984) 及び Yadrick ら (1989) の知見において、50 mg/人/日(亜鉛として)の摂取で赤血球 SOD 活性の低下が認められたため、この2つの知見を基に LOAEL の判断を行うこととした。

Fischer ら (1984) の知見については、前述の EPA (2005) において、試験が実施された地域における食事由来の亜鉛摂取量を 15.92 mg/人/日とし、これらの値を合計した 65.92 mg/人/日(男性の体重を 70 kg として 0.94 mg/kg 体重/日)(亜鉛として)を、食事由来、添加物由来を合わせた亜鉛の LOAEL と判断されている。本専門調査会としては、EPA (2005) の判断を是認することが適当と考えた。

Yadrick ら (1989) の知見については、上述 (p10) のとおり、厚生労働省 (2014) 及び IOM/FNB (2001) における耐容上限量の評価において、試験が実施された地域における食事由来の亜鉛摂取量の平均値を 10 mg/人/日とし、これらの値を合計した 60 mg/人/日(米国・カナダ人女性の体

重を 61 kg として 0.98 mg/kg 体重/日) (亜鉛として) を、食事由来、添加物由来を合わせた亜鉛の LOAEL と判断されている。本専門調査会としては、厚生労働省 (2014) 及び IOM/FNB (2001) の判断を是認することが適当と考えた。

以上より、Fischer ら (1984) 又は Yadrick ら (1989) の知見から得られた LOAEL (kg 体重に換算した値) は、それぞれ亜鉛として 0.94 mg/kg 体重/日又は 0.98 mg/kg 体重/日であり、あまり差がなかった。本専門調査会としては、ヒトにおける知見の LOAEL を、kg 体重に換算した値が低い 65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日) (亜鉛として) と判断した。

なお、乳児に関する知見の検討も踏まえ、上述 (p10) の我が国における耐容上限量の評価と同様に、小児、乳児、妊婦及び授乳婦については、十分な情報が認められないと考えた。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

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においてのみ摂取量の変更が生じうるものと考えた。

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た⁽¹⁸⁾。

1. 一般のヒトの亜鉛の一日摂取量

「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 8 7)

「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」によれば、マーケットバスケット方式による摂取量調査の結果、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/日であったとされている。(参照 8 8)

¹⁸ 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。

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

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

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

以上より、NITE (2008) はヒト成人の亜鉛の一日摂取量を大気中、飲料水中及び食事中からの亜鉛の一日摂取量を合計し、 $16.4 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ 、 $0.33 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日としている。(参照 2 3)

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

中村ら (2001) の報告によれば、病院食からの熱摂取量は $2,000 \text{ kcal}$ とされており (参照 8 9)、総合栄養食品における亜鉛の使用量の標準範囲は 100 kcal 当たり $0.35\sim 1.5 \text{ mg}$ とされている (参照 9 0) ことから、添加物「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 $2,000(\text{kcal}/\text{人}/\text{日}) \times 1.5/100 (\text{mg}/\text{kcal}) = 30 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ となると考えられる。

以上より、本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改正に係る亜鉛の推定一日摂取量は、病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒトにおいて最大で $30 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ ($0.54 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日¹⁹⁾) となると判断した。

VI. 食品健康影響評価

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な栄養成分であることに留意する必要があると考えた。「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、成人に対する亜鉛の推奨量は、 $7\sim 10 \text{ mg}/\text{人}$ (国民の平均体重を 55.1 kg とすると $0.13\sim 0.18 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日) とされている。

今回の添加物「グルコン酸亜鉛」に係る評価要請は、病院食の代替としての総合栄養食品への亜鉛の補給を目的とした使用基準の拡大であるが、現在、添加物

¹⁹ 国民の平均体重を 55.1 kg として計算している。

「グルコン酸亜鉛」は、保健機能食品についても、一日当たりの亜鉛の摂取目安量として 15 mg までの使用が認められている。したがって、亜鉛としての評価に当たっては、病者用総合栄養食品摂取者（添加物「グルコン酸亜鉛」を添加した病者用の総合栄養食品のみから亜鉛を摂取する人）のみならず、一般摂取者（食事のみから亜鉛を摂取している一般の人又は食事及び保健機能食品から亜鉛を摂取している人）も考慮して評価することとした。

体内動態における知見を検討した結果、グルコン酸亜鉛は弱酸塩であることから、pH が低い胃液中においてはグルコン酸亜鉛として存在するが、pH の高い腸液においてはグルコン酸と亜鉛に解離し、体内に取り込まれると考えられた。

また、各亜鉛化合物の平均吸収率は 49.9%～61.3%であると報告されているが、グルコン酸塩又はクエン酸塩として摂取すると、消化管内における食物成分と亜鉛との結合が抑制される結果、これら亜鉛化合物の吸収率は 60%程度となり、49.9%の酸化亜鉛と比べて高値を示すものと考えた。

本専門調査会としては、体内動態における検討の結果を踏まえ、亜鉛としての摂取を評価するに当たっては、亜鉛化合物のうちグルコン酸亜鉛の知見を基に評価することが適当と考えた。

本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。

本専門調査会としては、グルコン酸亜鉛について急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、ヒト介入研究において亜鉛として 65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日) で認められた赤血球 SOD 活性の低下について、直ちに臨床症状に直結するとは考えにくい、ヒトの知見に関する複数の報告において生体影響として認められたことは毒性学的に意義があると判断し、この所見を摂取に起因する変化と考え、亜鉛として 65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日) をグルコン酸亜鉛の毒性に係る LOAEL と考えた。また、発がん性について判断できる知見は認められなかった。

本専門調査会としては、認められた毒性所見及び我が国において総合栄養食品への使用が認められた場合の添加物「グルコン酸亜鉛」の推定一日摂取量（亜鉛として 30 mg/人/日 (0.54 mg/kg 体重/日)）を勘案すると、添加物「グルコン酸亜鉛」について、病者用総合栄養食品摂取者及び一般摂取者の両者に対する亜鉛の摂取量に関する上限値を特定することが必要と判断した。本専門調査会としては、ヒト介入研究の LOAEL 65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日)（亜鉛として）の根拠の所見である赤血球 SOD 活性の低下は非常に軽微な所見であること、ま

た、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、0.94 mg/kg 体重/日を 1.5 で除した 0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）を添加物「グルコン酸亜鉛」の病者用総合栄養食品摂取者及び一般摂取者の両者に対する亜鉛の摂取量に関する上限値とした。なお、「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書及び IOM において耐容上限量を設定する際にも、不確実性因子の 1.5 が用いられている。

また、一般摂取者に対しては、通常の食事から摂取されている亜鉛の量を考慮し、亜鉛の摂取が過剰にならないよう、適切な注意喚起が行われるべきである。

なお、病者用総合栄養食品摂取者及び一般摂取者の両者に対する亜鉛の摂取量に関する上限値は、18 歳以上の成人を対象としたものである。亜鉛は生物学的に必須な栄養成分ではあるが、小児、乳児、妊婦及び授乳婦の亜鉛の摂取が過剰にならないよう、適切な注意喚起が行われるべきである。

<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞
CRN	米国 Council for Responsible Nutrition
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
EU	European Union : 欧州連合
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology : 米国生物実験科学連合
FDA	アメリカ食品医薬品局
FNB	Food and Nutrition Board : 食品栄養委員会
GRAS	Generally Recognized As Safe : 一般的に安全とみなされる
IOM	Institute of Medicine : 米国医学研究所
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NITE	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
RfD	参照用量
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
SOD	スーパーオキシドジスムターゼ
SLC30(ZnT) SLC39(ZIP)	亜鉛トランスポーター
UL	Tolerable Upper Intake Level : 耐容上限摂取量

<別紙 2 : 各種毒性試験成績>

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
遺伝毒性 (グルコン酸亜鉛)	体細胞組換え試験	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	-	<i>in vitro</i>	-	グルコン酸亜鉛	最高用量 5.00%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	Litton Bionetics (1977) 参照 3 8
遺伝毒性 (グルコン酸亜鉛)	復帰突然変異試験	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)	-	<i>in vitro</i>	-	グルコン酸亜鉛	最高用量 0.08%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	Litton Bionetics (1977) 参照 3 8
遺伝毒性 (グルコン酸塩類)	体細胞組換え試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D4)	-	<i>in vitro</i>	-	グルコノ-δ-ラクトン	最高用量 0.5%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	JECFA (1998) で引用 (Litton Bionetics (1974)) 参照 1 7
遺伝毒性 (グルコン酸塩類)	復帰突然変異試験	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538)	-	<i>in vitro</i>	-	グルコノ-δ-ラクトン	最高用量 0.5%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	JECFA (1998) で引用 (Litton Bionetics (1974)) 参照 1 7
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>Escherichia coli</i> WP2)	-	<i>in vitro</i>	-	グルコン酸マンガン	最高用量 10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	JECFA (1998) で引用 (Prival (1991)) 参照 1 7
遺伝毒性 (亜鉛化合物)	コメット試験	ヒト口腔内角化細胞	-	<i>in vitro</i>	-	硫酸亜鉛	0、0.4、4、16、32 μM	0 μM で Tail moment (TM)、Tail intensity (TI) の増加 32 μM で TM、TI の増加傾向	Sharif ら (2014) 参照 3 9
	コメット試験 (末梢血リンパ球)	マウス		強制経口	各群雄 6 匹	無水硫酸亜鉛	0、5.70~19.95 mg/kg 体重	用量依存的な陽性	Banu ら (2001) 参照 4 0

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	UDS 試験	シリアンハムスター胎児細胞	-	<i>in vitro</i>	-	酸化亜鉛	0.3、1、3、10、30 µg/mL	1 µg/mL 以上で用量依存的な陽性	鈴木 (1987) 参照 4 1
	復帰突然変異試験	細菌 (<i>S. typhimurium</i> strain 不明)	-	<i>in vitro</i>	-	酸化亜鉛	最高用量 10,000 µg/plate	陰性	Seifried (2006) 参照 4 2
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA102、TA1535、TA1537)	-	<i>in vitro</i>	-	塩化亜鉛	-	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	Wong ら (1988) 参照 4 3
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	-	<i>in vitro</i>	-	硫酸亜鉛	3,600 µg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	Gocke ら (1981) 参照 4 4
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA102)	-	<i>in vitro</i>	-	硫酸亜鉛	3,000 nmol/plate	代謝活性化系非存在下で陰性	Marzin & Vo (1985) 参照 4 5
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	-	<i>in vitro</i>	-	酸化亜鉛	最高用量 1.6%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	Thompson ら (1989) 参照 4 6
	マウスリンフオーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞	-	<i>in vitro</i>	-	塩化亜鉛	最高用量 12.13 µg/mL	代謝活性化系非存在下で陰性	Amacher & Paillet (1980) 参照 4 7
		マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	-	<i>in vitro</i>	-	酸化亜鉛	1~31 µg/mL	陽性	Seifried (2006) 参照 4 2

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
			-	<i>in vitro</i>	-	酢酸亜鉛	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)	代謝活性化系の有無にかかわらず用量相関的な陽性数の増加	Thompson ら (1989) 参照 4 6
遺伝毒性 (亜鉛化合物)	染色体異常試験	ヒトリンパ球	-	<i>in vitro</i>	-	塩化亜鉛	30、300 µM	代謝活性化系非存在下、30 µM で陽性用量依存性は認められていない	Deknuddt and Deminatti (1978) 参照 4 8
			-	<i>in vitro</i>	-	塩化亜鉛	0、20、200 µg/culture	陽性	Deknuddt (1982) 参照 4 9
		ほ乳類培養細胞 (CHO)	-	<i>in vitro</i>	-	酢酸亜鉛	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)	代謝活性化系の有無にかかわらず用量相関的な陽性数の増加	Thompson ら (1989) 参照 4 6
	SCE 試験	シリアンハムスター胎児細胞	-	<i>in vitro</i>	-	酸化亜鉛	0～20 µg/mL	陽性	鈴木 (1987) 参照 4 1
	小核試験	ヒトリンパ球	-	<i>in vitro</i>	-	塩化亜鉛	0.15、0.30 mM	代謝活性化系非存在下で陽性用量依存性が認められていない	Santra (2002) 参照 5 0
	染色体異常試験	マウス (骨髄)	30 日間	混餌	-	塩化亜鉛	0.5%	陰性	Deknuddt (1982) 参照 4 9
		マウス (骨髄)	単回	腹腔内	各群 5 匹	塩化亜鉛	0、7.5、10、15 mg/kg 体重	陽性 (7.5 mg/kg 体重以上)	Gupta ら (1991) 参照 5 1
		マウス (骨髄)	隔日投与、8、16、24 日間	腹腔内	各群 5 匹	塩化亜鉛	2、3 mg/kg 体重/日	陽性 (2 mg/kg 体重/日以上)	
	小核試験	マウス (骨髄)	24 時間間隔で 2 回	腹腔内	各群 4 匹	硫酸亜鉛	0、28.8、57.5、86.3 mg/kg 体重	陰性	Gocke ら (1981) 参照 4 4

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
		ラット	隔日、2週間	腹腔内	各群 14匹	酢酸亜鉛	0、4.0、8.0 mg/kg 体重	陽性	Piao (2003) 参照 5 2
急性毒性 (グルコン酸亜鉛)	急性毒性試験	マウス	単回	経口	-	グルコン酸 亜鉛	-	雄 LD ₅₀ =3,420 雌 LD ₅₀ =2,630	仲本ら (1983) で引用 (佐藤と 小林 (1982)) 参照 1 0
		マウス	単回	経口	-	グルコン酸 亜鉛	-	LD ₅₀ = 3,060	仲本ら (1983) で引用 (科薬抗 研 (1979)) 参照 1 0
急性毒性 (グルコン酸塩 類)	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	グルコン酸 ナトリウム	-	LD ₅₀ = >2,000	JECFA (1998) で引用 (Mochizuki (1995a)) 参照 1 7
		ラット	単回	経口	-	グルコノ-δ- ラクトン	-	LD ₅₀ = 5940	JECFA (1998) で引用 (Food & Drug Research Laboratories (1973a)) 参照 1 7
		マウス	単回	経口	-	グルコノ-δ- ラクトン	-	LD ₅₀ = 6800	
		ウサギ	単回	経口	-	グルコノ-δ- ラクトン	-	LD ₅₀ = 7850	
		ハムスター	単回	経口	-	グルコノ-δ- ラクトン	-	LD ₅₀ = 5600	
急性毒性 (亜鉛化合物)	急性毒性試験	マウス	単回	経口	-	硫酸亜鉛	-	LD ₅₀ = 1,180	仲本ら (1983) で引用 (科薬抗 研 (1979)) 参照 1 0
		マウス	単回	経口	-	硫酸亜鉛	-	LD ₅₀ = 611	仲本ら (1983) で引用 (Caujolle ら (1964)) 参照 1 0
		ラット	単回	経口	-	硫酸亜鉛	-	LD ₅₀ = 1,374	
		ラット	単回	経口	-	硫酸亜鉛	-	LD ₅₀ = 750	仲本ら (1983) で引用 (Hahn ら (1955)) 参照 1 0
		マウス	単回	経口	-	塩化亜鉛	-	LD ₅₀ = 605 (亜鉛として)	NITE (2008) で引用

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
		ラット	単回	経口	-	塩化亜鉛	-	LD ₅₀ = 528 (亜鉛として)	(Domingo ら (1988)) 参照 2 3
		マウス	単回	経口	-	硫酸亜鉛	-	LD ₅₀ = 307~766 (亜鉛として)	NITE (2008) で引用 (Courtois ら (1978)、
		ラット	単回	経口	-	硫酸亜鉛	-	LD ₅₀ = 227~1,194 (亜鉛として)	Domingo ら (1988)、 Sanders (2011b)) 参照 2 3
		マウス	単回	経口	-	酸化亜鉛	-	LD ₅₀ = 6,384 (亜鉛として)	NITE (2008) で引用 (Burkhanov (1978)、 Klimisch ら (1982)、
		ラット	単回	経口	-	酸化亜鉛	-	LD ₅₀ = >12,045 (亜鉛として)	Loser (1972,1977)、 RTECS (1991)、 Shumskaya ら (1986)) 参照 2 3
反復投与毒性 (グルコン酸塩類)	4 週間試験	ラット	4 週間	強制経口	各群雌雄各 12 匹	グルコン酸ナトリウム	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日	2,000 mg/kg 体重/日投与群で、尿中ナトリウム量の増加 JECFA は動物数が少ないこと、手技に問題があること等の理由により NOEL を判断できないとしている。	JECFA (1998) で引用 (Mochizuki (1995)) 参照 1 7
	28 日間試験	ラット	28 日間	混餌	各群雌雄各 10 匹	グルコン酸ナトリウム	0、1.25、2.5、5% ; (雄) 0、1,000、2,000、4,100 mg/kg 体重/日、 (雌) 0、1,000、2,000、4,400 mg/kg 体重/日	用量依存性の認められる所見なし。 JECFA は動物数が少ないこと、手技に問題があること等の理由により NOEL を判断できないとしている。	JECFA (1998) で引用 (Mochizuki (1997)) 参照 1 7

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	14 日間試験	イヌ、ネコ	14 日間	強制経口	ネコ ; 5 匹 イヌ ; 3 匹	グルコン酸	1 g/動物/日	毒性所見なし。	JECFA (1998) で引用 (Chenoweth (1941)) 参照 1 7
	29 か月試験	ラット	29 か月間	混餌	雌雄各 20 匹	グルコノ -δ-ラク トン	0.4%	毒性所見なし。	JECFA (1998) で引用 (van Logten (1972)) 参照 1 7
反復投与毒性 (亜鉛化合物)	13 週間試験	マウス、ラット	13 週間	混餌	各群雌雄各 12 匹	硫酸亜鉛	0、300、3,000、30,000 ppm ; (マウス) 0、45、450、4,500 mg/kg 体重/日 (ラット) 0、30、300、3,000 mg/kg 体重/日	マウスの 4,500 mg/kg 体重/日投与群、ラットの 3,000 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制、摂餌量の低下及び脾臓腺房細胞の壊死、腫大。 NOAEL 450 mg/kg 体重/日 マウス (硫酸亜鉛として) NOAEL 300 mg/kg 体重/日 ラット (硫酸亜鉛として)	Maita ら (1981) 参照 5 3
	21 か月試験	ラット	21 か月間	混餌	各群雌雄各 4 匹	硫酸亜鉛	0、100、500、1,000 ppm ; 0、10、50、100 mg/kg 体重/日	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。これらの点から、本試験による NOAEL の判断はできないと考えた。	Hagen ら (1953) 参照 5 4)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
	3 か月試験	ラット	3 か月間	飲水	雌合計 40 匹	酢酸亜鉛二 水和物	0、160、320、640 mg/kg 体重/日	640 mg/kg 体重/日投与群で、無関心、 飲水量減少、血液中の尿素、クレアチ ニンの増加、ボウマン囊上皮細胞の扁 平化、近位尿細管上皮細胞の剥離と核 濃縮。 320 mg/kg 体重/日以上投与群で、尿量 の減少、肝臓、腎臓、心臓、骨、血液 での亜鉛濃度の増加。 NOAEL 160 mg/kg 体重/日（酢酸亜 鉛二水和物として）	Llobert ら (1988) 参照 5 5
	13 週間試験	ラット	13 週間	混餌	各群雌 雄各 20 匹	亜鉛モノグ リセロラー ト	0、0.05、0.2、1 % ; (雄) 0、31.52、 127.52、719 mg/kg 体重/日 (雌) 0、35.78、 145.91、805 mg/kg 体重/日	0.05 %以上投与群の雄において認めら れた色素性マクロファージ数の減少に ついて、血液学的変化がないことのみ から毒性所見でないと判断するのは困 難であり、同様の群で認められた腹部 脂肪量の減少及び腸間膜リンパ節の腫 大に関する情報も不十分である。した がって、NITE (2008) の記載からは これらの詳細が不明であることから、 本試験による NOAEL の判断はできな いと考えた。	NITE (2008) で引用 (Edwards & Buckley (1995) (非公 表) 参照 2 3
発がん性 (亜鉛化合物)	発がん性試験	マウス (催腫瘍抵 抗性)	5 世代 (約 180～900 日)	飲水	-	塩化亜鉛	0、10、20、100、 200 mg/L	本試験は結果に対する統計学的解析が 行われておらず、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 はないと考えた。	Halme (1961) 参照 5 6
	発がん性試験	マウス (腫瘍高感 受性)	約 70～640 日間	飲水	-	塩化亜鉛	10～29 mg/L (亜 鉛として)	本試験は対照群が設定されていないこ と、結果に対する統計学的解析が行わ れていないこと及び詳細が不明である ことから、発がん性を判断できる所見 ではないと考えた。	Halme (1961) 参照 5 6
	発がん性試験	マウス	45～53 週 間	飲水	22 匹 28 匹	硫酸亜鉛	4.4 g/L 22 g/L	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	Walters & Roe (1965)

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
				混餌	11 匹、追加 12 匹	オレイン酸亜鉛	5,000 ppm から 1,250 ppm まで漸減	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により、本試験は発がん性を判断できる所見ではないと考えた。	参照 5 7
					19 匹、追加 5 匹	対照群			
	二段階前立腺発がん試験	ラット	20 週間		各群 15 匹	①イニシエーション処理のみ		本試験に掲載されている病変の組織写真を専門的見地からみた場合にその診断結果に問題があること、前立腺病変の評価法（過形成、異形成、前立腺上皮内腫瘍の定義等）として引用した文献における病変の診断基準に疑問があること、当該診断基準により出された結果において亜鉛投与群ではイニシエーション処置の有無にかかわらず病変発生頻度に差がみられないこと等の理由から本試験の信頼性に疑問があると考え、本試験を評価に用いないこととした。	Ko ら（2011） 参照 5 8
				飲水		②硫酸亜鉛	227 mg/L		
				飲水		③イニシエーション処置+硫酸亜鉛	227 mg/L		
						④対照群			
生殖発生毒性（亜鉛化合物）	二世代生殖毒性試験	ラット	二世代	強制経口	雌雄各 25 匹：F ₀ 親動物、F ₁ 児動物（F ₁ 親動物）	塩化亜鉛	0、7.5、15.0、30.0 mg/kg 体重/日	30.0 mg/kg 体重/日投与群で、F ₀ 、F ₁ における妊娠率、産児数、児の生存率（哺育 0 日）の低下、F ₀ 、F ₁ 児動物（F ₁ 、F ₂ 動物）で体重の低下。 7.5mg/kg 体重/日以上投与群で、F ₀ 、F ₁ 雌雄親動物で体重の低下。 親動物の体重に及ぼす影響に関する LOAEL 7.5 mg/kg 体重/日（塩化亜鉛として） 生殖及び児動物に及ぼす影響に関する NOAEL 15.0 mg/kg 体重/日（塩化亜鉛として）	Khan ら（2007） 参照 5 9

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
生殖発生毒性	一世代生殖毒性試験	ラット	一世代	強制経口	各群雌雄 25 匹	塩化亜鉛	0、7.5、15、30 mg/kg 体重/日	7.5 mg/kg 体重/日以上投与群で、雄親動物で最終と殺時の体重の低下、雌親動物で哺育期間の体重の低下、雄親動物で交配前期間（投与第 8・10・11 週）の摂餌量の低下、雌親動物で妊娠期間（妊娠第 1 週）及び哺育期間（哺育第 3 週）の摂餌量の低下、産児数/生存児数の低下。 親動物の体重、摂餌量及び生殖に及ぼす影響に関する LOAEL 7.5 mg/kg 体重/日（塩化亜鉛として） 児動物に及ぼす影響に関する NOAEL 30 mg/kg 体重/日（塩化亜鉛として）	Johnson ら（2011） 参照 6 0
ヒトにおける知見	レビュー	ヒト	-	経口	-	-	-	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。 亜鉛として 100 mg/日以上投与で胃腸の刺激やアミラーゼの増加、免疫能への影響。	和田（1981）、 和田及び柳沢（1997）、 参照 6 9、7 0
ヒトにおける知見 （グルコン酸亜鉛；成人）	介入試験	ヒト	6 週間	経口	成人男性 26 例	グルコン酸亜鉛	0（プラセボ）、50 mg/人/日（亜鉛として）	4 週間後に赤血球 SOD 活性の低下傾向、6 週間後には有意な低下。	Fischer ら（1984） 参照 7 1
ヒトにおける知見 （グルコン酸亜鉛；成人）	介入試験	ヒト	12 週間	経口	成人男性各群 9～13 例	グルコン酸亜鉛	0、50、75 mg/人/日（亜鉛として）	50 mg/人/日以上摂取群で、HDL コレステロールの減少。	Black ら（1988） 参照 7 2

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；成人)	介入試験	ヒト	6週間	経口	成人（女性26例、男性21例）	グルコン酸亜鉛	150 mg/人/日（亜鉛として）； 女性 2.5 mg/kg 体重/日、 男性 2.0 mg/kg 体重/日	投与群の男女ともに腹痛、嘔吐及び嘔気。 投与群の女性で LDL コレステロールの低下、HDL ₂ の上昇及び HDL ₃ の低下、血中セルロプラスミン中のフェロキシダーゼ及び赤血球 SOD 活性の低下。	Samman & Roberts (1988) 参照 7 3
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；成人)	介入試験	ヒト	10週間	経口	成人女性 18 例	グルコン酸亜鉛	50 mg/人/日（亜鉛として）	血清鉄、ヘマトクリット及び赤血球 SOD 活性の低下。	Yadrick ら (1989)、 Fosmire (1990) 参照 7 4、7 5
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；成人)	介入試験	ヒト	90日間	経口	閉経後の女性 25 例	グルコン酸亜鉛	3(対照群)、53 mg/人/日（亜鉛として）	赤血球 SOD 活性の低下傾向が認められ、赤血球（SOD）を除く細胞外 SOD 活性、血清亜鉛、遊離チロキシン濃度等が上昇。	Davis ら (2000) 参照 7 6
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；成人)	介入試験	ヒト	90日間	経口	閉経後の女性 21 例	グルコン酸亜鉛	3(対照群)、53 mg/人/日（亜鉛として）	赤血球 SOD 活性の低下傾向が認められ、全血グルタチオン濃度及び赤血球グルタチオンパーオキシダーゼ活性が低下。	Milne ら (2001) 参照 7 7
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；成人)	介入試験	ヒト	6か月間	経口	成人（55～70歳 188例、70～85歳 199例）	グルコン酸亜鉛	0、15、30 mg/人/日（亜鉛として）	本試験において投与群で認められる変化は血清亜鉛濃度及び尿中亜鉛濃度の増加のみで、赤血球 SOD 活性について有意な変化が認められるものの、増加か減少かの判断が出来ないと考えた。よって、本試験から NOAEL の判断を行うことは適切でないと考えた。	Hininger-Favie ら（2006） 参照 7 8
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；小児、乳児への影響)	症例報告	ヒト	7ヶ月間	経口	13 か月 女児	グルコン酸亜鉛	120 mg/ヒト/日を 6 か月間、その後、180 mg/ヒト/日を 1 か月間（亜鉛として）	骨髓検査で環状鉄芽球がみられ、銅の欠乏が示唆された。	Botash ら (1992) 参照 7 9
ヒトにおける知見（グルコン酸亜鉛；小児、乳児への影響）	症例報告	ヒト	単回	経口	7歳男児	グルコン酸亜鉛	約 570 mg（亜鉛として）	摂取直後、激しいおう吐症状が発現。	Matthew ら (1998) 参照 8 0

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要及び本専門調査会の判断	参照
ヒトにおける知見（その他の亜鉛；成人）	症例報告	ヒト（鎌状赤血球症）	2年間	経口	26歳男性	亜鉛	150 mg/人/日	低炭酸ガス血症、小赤血球症、好中球減少症。	Prasad ら (1978) 参照 8 1
ヒトにおける知見（その他の亜鉛；成人）	介入試験	ヒト	14週間	経口	成人男性 19 例	亜鉛グリシンキレート	30 mg/人/日（亜鉛として）	毒性所見なし	Bonham ら (2003a、b) 参照 8 2、8 3
ヒトにおける知見（その他の亜鉛；成人）	追跡コホート研究	ヒト	14年間	経口	男性 46,974 例	亜鉛	-	調査対象のうち約 25%が亜鉛のサプリメントを摂取しており、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れている。前立腺がんの相対危険度は、100mg（亜鉛として）超群では 2.29（95%CI=1.06～4.95）、10 年以上長期にわたって摂取した者では 2.37（95%CI=1.42～3.95）とされている。 亜鉛摂取以外の要因による影響を完全には排除できないこと、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。	Leitzmann ら (2003) 参照 8 4
ヒトにおける知見（その他の亜鉛；乳児）	介入試験	ヒト	6 か月間	経口	乳児 68 例	硫酸亜鉛	1.8、5.8 mg/L（亜鉛として）	検査が実施された 42 例について、毒性所見なし。 試験期間中の被験者の脱落が多く認められ、その理由等の詳細が明らかでないこと、ミルクの組成が不明であることから、本試験から NOAEL の判断を行うことは適切でないと考えた。	Walravens & Hambidge (1976) 参照 8 5

<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)
- 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
- ³ American Chemical Society, SciFinder 検索結果, CAS Registry Number: 4468-02-4, C₁₂ H₂₂ O₁₄ Zn, Zinc, bis(D-gluconato-kO₁,kO₂)-, (T-4)- 2014.
- ⁴ 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 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
- ⁶ Maret W: Zinc biochemistry: From a single Zinc enzyme to a key element of life. *Adv Nutr* 2013; 4:82-91
- ⁷ Haase H, Overbeck S, Rink L: Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease: Current status and future perspectives. *Exp Gerontol* 2008; 43: 394-408
- ⁸ Plum LM, Rink L, Haase H: The essential toxin: Impact on human health. *Int J. Environ Res Public Health* 2010; 7: 1342-65
- ⁹ 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
- ¹⁰ 仲本典正, 平山佳伸, 松田勉, 山本芳子: 亜鉛塩類等11品目の指定、規格基準の設定等について. *食品衛生研究* 1983; 33: 831-51
- ¹¹ Food and Drug Administration, 21CFR Ch.I (4-1-97 Edition) HHS. § 182, 1997
- ¹² 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
- ¹³ Commission of the European Economic Communities: on Infant Formulae and Follow-on Formulae, 14 May 1991.
- ¹⁴ 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
- ¹⁵ 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
- ^{1 6} Zinc. In WHO (ed.), Food Additives Series 17, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, prepared by the 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982.
- ^{1 7} In WHO (ed.), Food Additives Series 42, Safety evaluation of certain Food Additives, prepared by the 51st meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva June 1998: 9-18
- ^{1 8} LSRO/FASEB Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Sodium, Potassium, Magnesium and Zinc Gluconates as Food Ingredients, 1978
- ^{1 9} 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
- ^{2 0} Council for Responsible Nutrition(CRN): Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, 2004
- ^{2 1} 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
- ^{2 2} Zinc, In WHO(ed.), Environmental Health Criteria 221. World Health Organization Geneva, 2001
- ^{2 3} 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
- ^{2 4} US EPA(Environmental Protection Agency), Toxicological Review of Zinc and Compounds(CAS No. 7440-66-6) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information Systems(IRIS), July 2005.
- ^{2 5} US EPA(Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information Systems(IRIS). Zinc and Compounds(CASRN7440-66-6), Last updated on 2012 年 8 月 9 日
- ^{2 6} Dreno B, Stalder JF, Pecquet C, Boiteau HL, Barrière H: Variations in cutaneous zinc concentrations after oral administration of zinc gluconate. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 341-4】
- ^{2 7} Nève 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
- ^{2 8} 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
- ^{2 9} 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: 410-5
- ^{3 0} Jeong J, Eide DJ: TheSLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 612-9
- ^{3 1} Cousins RJ: Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res* 2010; 80(0): 243-8
- ^{3 2} 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
- ^{3 3} 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.
- ^{3 4} Petering HG: Some observations on the interaction of zinc, copper, and iron metabolism in lead and cadmium toxicity. *Environmental Health Perspectives* 1978; 25: 141-5
- ^{3 5} Chowdhury BA, Chandra RK: Biological and health implications of toxic heavy metal and essential trace element interactions, *Progr Food Nutr Sci* 1987; 11: 57-113
- ^{3 6} Flodin NW: Micronutrient supplements: Toxicity and drug interactions. *Prog Food Nutr Sci* 1990; 14: 277-331
- ^{3 7} Lowe NM, Fekete K, Decsi T: Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Med* 2009; 89: 2040-51
- ^{3 8} Mutagenic Evaluation of Compound. FDA 75-67 Zinc Gluconate. 1977
- ^{3 9} Sharif R, Thomas P, Zalewski P, Fenech M: Zinc deficiency or excess within the physiological range increases genome instability and cytotoxicity, respectively, in human oral keratinocyte cells. *Genes Nutr* 2012; 7: 139-54
- ^{4 0} 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

- ^{4 1} 鈴木博 : 歯科臨床で使用されている薬物の発癌性と遺伝毒性の検討. 歯学 1987; 74(6): 1385-403
- ^{4 2} Seifried HE, Sifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, San RHC: A complication of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. Chem Res Toxicol 2006; 19: 627-44
- ^{4 3} Wong PK: Mutagenicity of Heavy metals. Bull Environ Contam Toxicol 1988;40: 597-603
- ^{4 4} Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D: Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European communities. Mutat Res 1981; 90: 91-109
- ^{4 5} Marzin DR, Phi HV: Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. Mutat Res 1985; 155: 49-51
- ^{4 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; 223: 267-72
- ^{4 7} Amacher DE, Paillet SC: Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK⁺ Cells. Mutat Res 1980; 78:279-88
- ^{4 8} Deknuddt GH, Deminatti M: Chromosome studies in human lymphocytes after in vitro exposure to metal salts. Toxicology 1978; 10: 67-75
- ^{4 9} Deknuddt PG: Etude des effets clastogéniques du zinc chez les mammifères. C R Soc Biol 1982; 176: 563-7
- ^{5 0} Santra M, Das SK, Talukder G, Sharma A: Induction of micronuclei by zinc in human leukocytes. Biol Trace Elem Res 2002; 88: 139-4
- ^{5 1} Gupta T, Talukder G, Sharma A: Cytotoxicity of zinc chloride in mice in vivo. Biol Trace Elem Res 1991; 30: 95-101
- ^{5 2} Piao F, Yokoyama K, Ma N, Yamauchi T: Subacute toxic effects of zinc on various tissues and organs of rats. Toxicol Lett 2003; 145: 28-35
- ^{5 3} Maita K, Hirano M, Mitsumori K, Takahashi K, Shirasu Y: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats. J pesticide sci 1981; 6: 327-36
- ^{5 4} 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;

- ^{5 5} Llobet JM, Domingo JL, Colomina MT, Mayayo E and Corbella J: Subchronic oral toxicity of zinc in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1988; 41, 36-43
- ^{5 6} Halme VE: Uberdiecancerogene Wirkung von zinkhaltigem trinkwasser: *Vitalstoffe* 1961; 6: 59-66
- ^{5 7} 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
- ^{5 8} Ko YH, Woo YJ, Kim JW, Choi H, Kang H, Jeong et al.: *Asian J Androl* 2010;12: 164-70
- ^{5 9} Khan AT, Graham TC, Ogden L, Salwa SA, Thompson SJ, Shireen KF et al.: A two-generational reproductive toxicity study of zinc in rats. *J Environ Sci Health B* 2007; 42: 403-15
- ^{6 0} Johnson FO, Gilbreath ET, Ogden L, Graham TC, Gorham S: Reproductive and developmental toxicities of zinc supplemented rats. *Reprod Toxicol* 2011; 31: 134-43
- ^{6 1} Khan, AT, Atkinson A, Graham TC, and Thompson SJ: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of mice. *Environ Sci* 2003; 10: 279-290
- ^{6 2} Khan AT, Atkinson A, Graham TC: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats. *Environ Sci* 2001; 8: 367-81
- ^{6 3} Samanta K, Pal B: Zinc feeding and fertility of male rats. *Internat J Vit Nutr Res* 1986; 56: 105-7
- ^{6 4} Pal N, Pal B: Zinc feeding and Conception in the rats. *Internat J Vit Nutr Res* 1987; 57: 437-40
- ^{6 5} Kumar S: Effect of zinc supplementation on rats during pregnancy. *Nutr Rep Int* 1976; 13: 33-6
- ^{6 6} Campbell JK, Mills CF: The toxicity of zinc to pregnant sheep. *Environ Res* 1979; 20: 1-13
- ^{6 7} Schlicker SA, Cox DH: Maternal dietary zinc, and development and zinc, iron, and copper content of the rat fetus. *J Nutr* 1968; 95: 287-94
- ^{6 8} 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 prenatal rat. *J Nutr* 1998; 98: 303-11

-
- ^{6 9} 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
- ^{7 0} 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
- ^{7 1} 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
- ^{7 2} 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
- ^{7 3} Samman S, Roberts DCK: The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status. *Atherosclerosis* 1988; 70: 247-52
- ^{7 4} 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
- ^{7 5} Fosmire G: Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 225-7
- ^{7 6} 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
- ^{7 7} Milne DB, Davis CD, Nielsen FH: Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women. *Nutrition* 2001; 17: 701-8
- ^{7 8} Hininger-Favier I, Andriollo-Sanchez M, Arnaud J, Meunier N, Bord S, Graham C et al.: Age- and sex-dependent effects of long-term zinc supplementation on essential trace element status and lipid metabolism in European subjects: the Zenith study. *Br J Nutr* 2006; 97: 569-78
- ^{7 9} 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
- ^{8 0} Matthew RL, Lada K: Zinc gluconate: Acute ingestion. *Clin Toxicol* 1998; 36: 99-101
- ^{8 1} Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, Rabbani P: Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA* 1978; 24: 2166-8
- ^{8 2} 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

-
- ^{8 3} 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
- ^{8 4} Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA Willett WC, Giovannucci EL: Zinc supplement use and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95(13): 1004-7
- ^{8 5} Walravens PA and Hambidge KM: Growth of infants fed a zinc supplemented formula. Am J Clin Nutr 1976; 29: 1114-21
- ^{8 6} U.S. Food and Drug Administration, Public Health Advisory: Loss of Sense of Smell with Intranasal Cold Remedies Containing Zinc, 2009, June, 16
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm167282.htm>
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm166931.htm>
- ^{8 7} 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/eiyou/h24-houkoku.html>
- ^{8 8} 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
- ^{8 9} 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, 栄養一評価と治療 2001; 18(4):511-5
- ^{9 0} 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

グルコン酸亜鉛に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成26年11月5日～平成26年12月4日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 3通
4. 意見・情報の概要及び添加物専門調査会の回答

	意見・情報の概要※	専門調査会の回答
1	1. ヒトでの試験結果から得た今回の提案の意義を感じます。 2. 貴重なデータと思います。食品添加物はここまで厳重に調査・観察してほしいと思いました。	御意見ありがとうございました。
2	この度の「グルコン酸亜鉛の使用基準改定案」について次の通り要望いたします。改定案では、「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。）」とありますが、これは栄養機能食品と特別用途食品の病者用食品（低たんぱく質食品、アレルギー除去食品、無乳糖食品、総合栄養食品）並びに特定保健用食品に適用されることとなり、新たに総合栄養食品の他に、低たんぱく質食品、アレルギー除去食品、無乳糖食品においてもグルコン酸亜鉛が使用できると理解しております。一方、特別用途食品には、病者用食品の他にも食品の物性に基準を設けた「えん下困難者用食品」がありますが、この食品は病者・高齢者の嚥下障害者に適するものであり、物性だけでなく亜鉛など栄養成分的にも配慮が必要な食品です。よって、この度の改定で病者用食品全般に使用範囲が拡大されるのであれば、その範囲に「えん下困難者用食品」を加えていただきますようここに要望します。	食品安全委員会は、リスク管理機関からの評価の要請に基づき、リスク評価を行う機関です。 使用基準の改正案等のリスク管理措置に関する御意見については、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。
3	亜鉛製品の摂取について、「ラットを用いたミネラル酵母エキス亜鉛の胃粘膜に対する影響」（医学と薬学 2012年12月68（6）：987－990、2	食品安全委員会は、リスク管理機関からの評価の要請に基づき、リスク評価を行っており、添加物「グルコン酸亜鉛」については、病者用総合栄養食品摂取者

012) 論文には、グルコン酸亜鉛の過剰摂取は、媒体群と比較して胃粘膜障害の長さの総和に有意差が認められ、さらに流涎や自発運動の低下が認められるとの報告がある。一方、亜鉛含有食品であるミネラル酵母エキス亜鉛およびミネラル酵母亜鉛では媒体群との有意差は認められなかった。よって、グルコン酸亜鉛の摂取には量的な管理が重要であり、特に今回検討されている総合栄養食品はその対象が病者であることから、過剰摂取を避けるため、現行の栄養機能食品と同様に「一日摂取目安量」と「摂取上の注意喚起」の表示の徹底をするべきであるとする。	及び一般摂取者の両者に対する亜鉛の摂取量に関する上限値を 0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）と判断しました。 表示制度等に関する御意見については、制度を所管している消費者庁にお伝えいたします。 なお、御指摘の「ラットを用いたミネラル酵母エキス亜鉛の胃粘膜に対する影響」（医学と薬学 2012年12月68（6）：987－990、2012）の報告は、判断の根拠となったヒト介入研究において摂取させたグルコン酸亜鉛の量（亜鉛として 0.94 mg/kg 体重/日）に比べ非常に高用量であることと、LD₅₀が得られる試験成績ではないことから、評価に用いることは不要と判断しました。
--	---

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

「グルコン酸亜鉛」評価書の変更点

※ 修正箇所の欄は、意見・情報の募集時の公表資料におけるページ数等（下線部修正）

修正箇所	第 544 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
11 ページ表 2 タイトル	使用基準 <u>改正</u> 案	使用基準 <u>改定</u> 案
36 ページ 22 行目	<u>推定</u> 一日摂取量	<u>推計</u> 一日摂取量