

(案)

添加物評価書

硫酸亜鉛

2015年6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>	2
<食品安全委員会添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿>	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	5
4. 分子量	5
5. 性状等	5
6. 起源又は発見の経緯	5
7. 我が国及び諸外国における使用状況等	7
8. 国際機関等における評価	8
9. 評価要請の経緯、指定の概要	14
II. 安全性に係る知見の概要	15
1. 体内動態	15
2. 毒性	19
3. ヒトにおける知見	25
III. 一日摂取量の推計等	34
1. 一日摂取量の推計	34
IV. 食品健康影響評価	36
<別紙：略称>	38
<参照>	39

- 1 <審議の経緯>
- 2 2015年1月21日 厚生労働大臣から添加物の使用基準改正に係る食品健康影
- 3 響評価について要請（厚生労働省発食安0121第1号）、関
- 4 係書類の接受
- 5 2015年1月27日 第546回食品安全委員会（要請事項説明）
- 6 2015年2月27日 第2回添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググ
- 7 ループ
- 8 2015年4月27日 第3回添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググ
- 9 ループ
- 10 2015年6月12日 添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ
- 11 座長から添加物専門調査会座長へ報告
- 12 2015年6月12日 第142回添加物専門調査会

14 <食品安全委員会委員名簿>

(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)

石井 克枝

上安平 冽子

村田 容常

15

16 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(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
松井 徹
吉田 宗弘

1

2 <食品安全委員会添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委
3 員名簿>

(2015年1月19日から)

頭金 正博 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
祖父江 友孝
森田 明美

<参考人>

石見 佳子
合田 幸広
柴田 克己
瀧本 秀美
松井 徹
吉田 宗弘

4

要 約

1

2 イーストフード、栄養強化剤として使用される添加物「硫酸亜鉛」(CAS 登録番号：
3 7446-20-0 (硫酸亜鉛・7水和物として)) について、各種試験成績等を用いて食品健
4 康影響評価を実施した。

5 評価に用いた試験成績は、硫酸亜鉛並びに添加物評価書「硫酸カリウム」又は添加
6 物評価書「グルコン酸亜鉛」において引用された、硫酸化合物又は亜鉛化合物を被験
7 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
8 ける知見等に関するものである。

9

1 I. 評価対象品目の概要

久保田専門委員、穠山専門委員：
現在の記載で問題ありません。

2

3 1. 用途

4 栄養強化剤(母乳代替食品に限る。)、製造用剤(イーストフード)(参照 1、2)
5 【委員会資料、本体】

事務局より：

硫酸亜鉛は、我が国で使用可能な添加物であり、栄養強化剤(母乳代替食品に限る。)として使用可能です。

今回の諮問は、製造用剤(イーストフード)としての用途の追加です。

6

7 2. 主成分の名称

8 和名：硫酸亜鉛・7水和物

9 英名：Zinc sulfate heptahydrate

10 CAS 登録番号：7446-20-0(硫酸亜鉛・7水和物として)(参照 1、2、3)

11 【委員会資料、本体、18】

事務局より：

主成分の名称については、「硫酸亜鉛」ではなく、「硫酸亜鉛・7水和物」として
しております。

12

13 3. 分子式

14 $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ (参照 1、2、3) 【委員会資料、本体、18】

事務局より：

硫酸亜鉛は、我が国で使用可能な添加物であり、既に成分規格が設定されてお
ります。3. ~5. については、現在の規格から変更はありません。

15

16 4. 分子量

17 287.58(参照 2、3) 【本体、18】

18

19 5. 性状等

20 我が国において現在使用が認められている添加物「硫酸亜鉛」の成分規格にお
21 いて、含量として「本品を無水物換算したものは、硫酸亜鉛($ZnSO_4=161.47$)
22 98.0%以上を含む。」、性状として「本品は、無色の結晶又は白色の結晶性の粉
23 末で、においが無い。」とされている。(参照 2、3) 【本体、18】

24

25 6. 起源又は発見の経緯

26 添加物「硫酸亜鉛」は、硫酸と亜鉛の塩であり、水溶液中では硫酸イオン及び

1 亜鉛イオンに容易に解離するとされている。(参照 4、5) 【5、22】

2 我が国においては、添加物「硫酸亜鉛」は亜鉛の栄養強化の目的で、母乳代替
3 食品へ使用が認められている。(参照 1、2) 【委員会資料、本体】

5 (1) 亜鉛の栄養成分としての機能

6 添加物「硫酸亜鉛」に含まれる亜鉛の栄養成分としての機能は、添加物評価
7 書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)によれば以下のとおりである。

9 ① 亜鉛の機能(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)より引用)

10 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
11 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
12 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。

13 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、
14 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
15 いるとされている。

16 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
17 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
18 (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
19 認められているとされている。(参照 6) 【6】

21 ② 亜鉛の推定平均必要量等の設定

22 「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
23 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
24 ている。(参照 7) 【7】

26 表1 亜鉛の推定平均必要量、推奨量、目安量(mg/人/日)

性別 年齢等	男性			女性		
	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	-

1
2 **（２）亜鉛の発酵工程における酵母の栄養源（イーストフード）としての機能**

3 硫酸亜鉛は、ビール醸造における仕込み工程や発酵工程等の製造工程中の酵母
4 に亜鉛の栄養源として添加することにより、発酵工程に使用する酵母の栄養状態
5 を良好に維持し、健全な発酵（遅延のない発酵、製品ビール類の良好な香味）と
6 なる効果があるとされている。健全な発酵のためには、麦汁中の亜鉛濃度は0.10
7 ～0.15 mg/L が最低限必要であるとの報告もある。（参照 8、9）【20、11】

8
9 **7. 我が国及び諸外国における使用状況等**

10 **（１）我が国における使用状況**

11 **① 添加物「硫酸亜鉛」及び「グルコン酸亜鉛」**

12 添加物「硫酸亜鉛」は、母乳代替食品の栄養強化の目的で、昭和 58 年に
13 食品添加物として指定されている。使用基準は、「硫酸亜鉛は、母乳代替食
14 品以外の食品に使用してはならない。硫酸亜鉛は、乳及び乳製品の成分規格
15 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
16 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
17 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
18 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
19 の 1 L につき、亜鉛として 6.0 mg を超える量を含有しないように使用しな
20 ければならない。」とされている。（参照 1、2）【委員会資料、本体】

21 なお、亜鉛の化合物として、添加物「グルコン酸亜鉛」が、昭和 58 年に
22 食品添加物として指定されており、母乳代替食品及び保健機能食品の亜鉛の
23 栄養機能の強化目的での使用が認められている⁽¹⁾。（参照 6）【6】

24
25 **② 亜鉛に関する食品表示基準**

26 食品表示基準（内閣府令第十号）においては、栄養機能食品における亜鉛
27 の一日当たりの摂取目安量の上限値としては 15 mg が設定されている。ま
28 た、亜鉛の機能として「亜鉛は、味覚を正常に保つのに必要な栄養素です。
29 亜鉛は、皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素です。亜鉛は、たんぱく質・
30 核酸の代謝に関与して、健康の維持に役立つ栄養素です。」、摂取する上での

¹ 2014 年 4 月、厚生労働省から食品安全委員会に対し、病者用の総合栄養食品への使用拡大について食品健康評価の依頼がなされ、2015 年 1 月に評価結果が通知されている。

1 注意事項として「本品は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増
2 進するものではありません。亜鉛の摂り過ぎは、銅の吸収を阻害するおそれ
3 がありますので、過剰摂取にならないよう注意してください。1日の摂取目
4 安量を守ってください。乳幼児・小児は本品の摂取を避けてください。」と
5 表示することとされている。(参照 10)【追加 6 食品表示基準】

事務局より：

栄養機能食品に関する制度については、平成 27 年 4 月 1 日より「食品表示基準」
が施行されております。

6 7 ③ その他

8 硫酸亜鉛・7水和物は、医薬品における点眼薬等の用途で使用されている。
9 (参照 4) 【5】

10 11 (2) 諸外国における使用状況

12 ① 米国における使用状況

13 米国では、添加物「硫酸亜鉛」は一般に安全と認められる (GRAS⁽²⁾) 物
14 質の一つとして指定されており、適正使用規範 (GMP) の下で食品に使用す
15 ることが認められている。(参照 11) 【3】

16 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
17 う。)によれば、米国において、硫酸亜鉛は、乳児用調製粉乳、流動食、フ
18 レーバー飲料、シリアル、卵製品等に使用されている。(参照 2、12)【本
19 体、8】

20 21 ② カナダにおける使用状況

22 カナダでは、硫酸亜鉛は、イーストフードとしてビールに添加することが
23 認められている。(参照 13、14)【9、10】

24 規格基準改正要請者によれば、カナダにおいて、硫酸亜鉛は、流動食に使
25 用されている。(参照 12)【8】

26 27 ③ EU における使用状況

28 欧州連合 (EU) では、硫酸亜鉛は食品に添加することが認められている。
29 なお、使用目的、使用基準等は設定されていない。(参照 15)【4】

30 規格基準改正要請者によれば、EU において、硫酸亜鉛は、乳児用調製粉
31 乳等に使用されている。(参照 2、12)【本体、8】

32 33 8. 国際機関等における評価

34 (1) 添加物としての評価

² 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。

1 ① 我が国における評価

2 添加物「硫酸亜鉛」の評価はなされていない。添加物「硫酸亜鉛」の構
3 成成分である硫酸イオン及び亜鉛については、2013年に添加物「硫酸カ
4 リウム」及び2015年に添加物「グルコン酸亜鉛」の評価が実施されてい
5 る。

6
7 a. 添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)

8 2011年4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
9 づく食品健康影響評価の依頼がなされ、2013年1月、食品安全委員会
10 は、以下のように食品健康影響評価を取りまとめている。

11
12 「硫酸カリウムを被験物質とした十分な試験成績は確認することが
13 できなかつた。しかしながら、強酸と強塩基との塩である硫酸カリウム
14 は、添加物としての使用時においてはその他の硫酸塩類、カリウム塩類
15 と同様に胃液中で硫酸イオンとカリウムイオンに解離すると推定され
16 ることから、本委員会としては、添加物「硫酸カリウム」の評価におい
17 て、硫酸塩類及びカリウム塩類を被験物質とした試験成績全般を用いて
18 総合的に検討を行うことは可能であると判断した。

19
20 本委員会としては、硫酸塩類及びカリウム塩類で構成される物質の試
21 験成績を検討した結果、添加物「硫酸カリウム」については、遺伝毒性、
22 発がん性及び発生毒性の懸念はないと判断した。

23
24 硫酸アンモニウムを被験物質としたラットの13週間反復経口投与試
25 験の結果、雄の3.0%投与群で見られた下痢を投与に起因する毒性と考
26 え、硫酸アンモニウムの反復投与毒性に係るNOAELを1.5%（硫酸イ
27 オンとして650 mg/kg 体重/日）と考えたが、添加物「硫酸カリウム」
28 からの硫酸イオンの推定一日摂取量が41.0 mgと少ないことを考慮し、
29 添加物として適切に使用される場合、添加物「硫酸カリウム」に由来す
30 る硫酸イオンは安全性に懸念がないと判断した。

31
32 入手したカリウム塩を被験物質とした毒性試験成績からは、NOAEL
33 を得られる知見はないと判断したが、カリウムがヒトの血中、尿中及び
34 各器官中において広く分布する物質であること、多くのカリウム塩が既
35 に添加物として指定され、長い食経験があること、ヒトに塩化カリウム
36 を投与した試験において特段の有害影響が認められなかったこと、栄養
37 素として摂取すべき目標量(18歳以上の男女で2,700~3,000 mg/人/日)
38 が定められていること及び添加物「硫酸カリウム」からのカリウムの推

1 定一日摂取量（カリウムとして 33.4 mg）が、現在のカリウムの一日摂
2 取量（2,200 mg）の約 1.5%と非常に少ないことを総合的に評価し、添
3 加物として適切に使用される場合、添加物「硫酸カリウム」に由来する
4 カリウムは安全性に懸念がないと判断した。

5
6 以上から、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、
7 安全性に懸念がないと考えられ、添加物「硫酸カリウム」の ADI を特定
8 する必要はないと評価した。（引用終わり）」（参照 16）【12】

9
10 **b. 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）**

11 2014 年 4 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
12 づく食品健康影響評価の依頼がなされ、2015 年 1 月、食品安全委員会
13 は、以下のように食品健康影響評価を取りまとめている。

14
15 「本委員会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」については、亜鉛と
16 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
17 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
18 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
19 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
20 mg/kg 体重/日）とされている。

21
22 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
23 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
24 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、
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 している人）も考慮して評価することとした。

31
32 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
33 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
34 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
35 込まれると考えられた。

36 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
37 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
38 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

1 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
2 考えた。

3
4 本委員会としては、体内動態における検討の結果を踏まえ、亜鉛とし
5 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
6 知見を基に評価することが適切と考えた。

7
8 本委員会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」には生体にとって特段
9 問題となるような遺伝毒性はないと判断した。

10
11 本委員会としては、グルコン酸亜鉛について急性毒性、反復投与毒性、
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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/
18 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
19 について判断できる知見は認められなかった。

20
21 本委員会としては、認められた毒性所見及び我が国において総合栄養
22 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
23 摂取量(亜鉛として30 mg/人/日(0.54 mg/kg 体重/日))を勘案する
24 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
25 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
26 ことが必要と判断した。本委員会としては、ヒト介入研究のLOAEL
27 65.92 mg/人/日(0.94 mg/kg 体重/日)(亜鉛として)の根拠の所見で
28 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
29 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/
30 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
31 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
32 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
33 (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
34 する際にも、不確実性因子の1.5が用いられている。

35
36 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
37 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
38 れるべきである。

1
2 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
3 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。
4 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
5 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
6 きである。（引用終わり）」（参照6）【6】
7

8 ② JECFA における評価

9 規格基準改正要請者によれば、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
10 (JECFA) における添加物「硫酸亜鉛」の評価実績はないとされている。
11 (参照2)【本体】

12 なお、硫酸塩及び亜鉛については以下のように評価されている。

13 a. 硫酸イオンの評価

14 1985年の第25回会合において、JECFAは、硫酸イオンを含む24種
15 類の陰イオンの塩類について評価を行っている。硫酸イオンについて
16 は、硫酸塩が動物における含硫物質代謝の最終産物であること及び硫酸
17 塩を食品添加物として使用したとき、通常の食事における暴露において
18 はいかなる毒性を示唆する情報もないことから、ADIを特定しないと評
19 価している。（参照16、17）【12、追加1(TRS 733)】
20

事務局より：

申請者から提出された JECFA の評価結果は、「硫酸 (sulfuric acid) 」
に関するものですが、添加物「硫酸カリウム」評価書と同様、硫酸塩
(sulfate) に関する JECFA の評価について記載いたしました。

21 b. 亜鉛（汚染物質を含む）の評価

22 1982年の第26回会合において、JECFAは、亜鉛の安全性について
23 評価し、硫酸亜鉛 600 mg/日（亜鉛として 200 mg/日）を数か月間摂取
24 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
25 摂取量 (MTDI) を暫定的に 0.3~1.0 mg/kg 体重/日としている。（参
26 照 18）【14】
27

28 ③ 米国における評価

29 1973年、米国生物実験科学連合 (FASEB) は、添加物「硫酸亜鉛」及び
30 その他の亜鉛の塩類について、「現在又は今後想定される摂取量で公衆への
31 危害の疑いのある合理的な理由を示す根拠はない」としている。（参
32 照 19）【15】
33
34

1 (2) 亜鉛の UL 等について

2 亜鉛の耐容上限量 (UL) 等について以下のように評価されている。

3 4 ① 厚生労働省における評価

5 2014 年、「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書は、
6 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
7 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/
8 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
9 の LOAEL を不確実係数 1.5 と被験者の参照体重 61 kg (アメリカ・カナ
10 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
11 /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
12 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 7) 【7】

13 14 ② IOM/FNB における評価 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) 15 (2015) より引用)

16 2001 年、米国医学研究所/食品栄養委員会 (IOM/FNB) は、臨床試験で
17 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
18 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
19 て 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
20 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
21 ~34 mg/人/日と設定している。(参照 6) 【6】

22 23 ③ CRN における評価 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) 24 より引用)

25 2004 年、米国 Council for Responsible Nutrition (CRN) は、臨床試験
26 における亜鉛の NOAEL (30 mg/人/日) と、LOAEL (50 mg/人/日) に十
27 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)
28 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
29 であり、食事由来の亜鉛 (10 mg/人/日) を考慮すると、IOM (2001) の UL
30 である 40 mg/人/日と同じ値になるとされている。(参照 6) 【6】

31 32 ④ SCF における評価 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) 33 より引用)

34 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
35 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/
36 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。
37 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
38 により、7~22 mg/人/日と設定している。(参照 6) 【6】

1
2 (3) その他（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）より引用）

3 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、
4 人体、環境への影響を評価している。

5
6 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
7 いて毒性等の試験成績をまとめ、報告している。

8
9 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
10 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
11 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
12 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
13 成績が認められないとしている。（参照6）【6】

14
15 9. 評価要請の経緯、指定の概要

16 今般、添加物「硫酸亜鉛」について、厚生労働省に表2のとおり使用基準の改
17 正について要請がなされ、関係資料が取りまとめられたことから、食品安全基本
18 法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委
19 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）【委
20 員会資料、本体】

21
22 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、
23 添加物「硫酸亜鉛」について、表2のとおり使用基準の改正を検討するものであ
24 るとしている。（参照1、2）【委員会資料、本体】

25
26 表2 添加物「硫酸亜鉛」の使用基準改正案

現行基準	硫酸亜鉛は、母乳代替食品以外の食品に使用してはならない。 硫酸亜鉛は、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を超える量を含むないように使用しなければならない。
改正案	硫酸亜鉛は、母乳代替食品及び発泡性酒類以外の食品に使用してはならない。 硫酸亜鉛は、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

	<p>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(6)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1Lにつき、亜鉛として6.0 mgを超える量を含むないように使用しなければならない。</p> <p><u>硫酸亜鉛は、発泡性酒類に使用するとき、亜鉛として、その1 kgにつき0.0010 gを超えないようにしなければならない。</u></p>
--	---

1
2

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

硫酸亜鉛を被験物質とした体内動態に関する試験成績は限られたものである。

硫酸亜鉛は水に易溶性とされていることから（参照4、5）【5、22】、胃内において硫酸イオンと亜鉛イオンに解離すると考えられる。このことから、亜鉛化合物及び硫酸化合物に関する知見も併せ、総合的に添加物「硫酸亜鉛」の体内動態に関する評価を行うこととした。

なお、硫酸化合物の評価にあたっては、添加物評価書「硫酸カリウム」（2013）、亜鉛化合物の評価にあたっては、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）も参照した。

石井専門委員：

体内動態の各知見、まとめについて、WG評価書から本文を修正いたしました。

事務局より：

体内動態のまとめの記載内容については、ヒト知見まとめ、食品健康影響評価においても同様の記載がありますので、石井専門委員からのご指摘の修正について同様に修正いたしました。

15

(1) 硫酸亜鉛に関する知見

① ヒト経口投与試験（Nèveら（1991））

21～25歳の成人男性（10例）に10時間の絶食後、硫酸亜鉛・7水和物（亜鉛として45 mg/人/日）を摂取させる試験が実施されている。その結果、排泄の半減期は1.3時間であった。血清中の亜鉛濃度を投与後8時間にわたり測定したところ、最高血中濃度（Cmax）には投与後2.3時間で達し、その値は8.2 μmol/L（53.6 μg/dL³）であったとされている。（参

³ 亜鉛の分子量（65.39）を用いて換算

1 照 2 0) 【25】

2
3 ② ヒト経口投与試験 (Prasadら (1993))

4 51~66歳の成人10例 (女性6例、男性4例) に水溶性の硫酸亜鉛又は酢酸
5 亜鉛、或いは非水溶性の酸化亜鉛を (亜鉛として50 mg/日相当) カプセル
6 で経口摂取する第一試験と、2週間後に1回目とは異なる化合物を摂取する
7 第二試験が実施されている。血漿中の亜鉛濃度を測定したところ、Cmax
8 は投与後約2.5時間で観察され、その値は硫酸亜鉛、酢酸亜鉛及び酸化亜鉛
9 で、それぞれ221、225及び159 µg/dLであったとされている。(参照 2 1)

10 【23】

11
12 (2) 亜鉛化合物に関する知見

13 ① グルコン酸亜鉛 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)より
14 引用)

15 a. ヒト経口投与試験 (Dreno (1984))

16 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
17 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、
18 摂取後 72 時間には亜鉛が皮膚に到達したとされている。(参照 6) 【6】

19
20 b. ヒト経口投与試験 (Nève (1992))

21 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。

22 その結果、絶食状態では亜鉛の吸収が速くなり、Cmax も高くなる等、
23 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 6)

24 【6】

25
26 c. ヒト経口投与試験 (Wegmüller (2014))

27 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
28 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。

29 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
30 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 6)

31 【6】

32
33 ② 亜鉛

34 a. 亜鉛トランスポーター (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)
35 (2015)より引用 (Jeongら (2013)、Cousins (2010)))

36 ヒト体内には二種類の亜鉛トランスポーター (SLC30 (ZnT)、
37 SLC39 (ZIP)) が存在し、細胞内の亜鉛濃度の調節を行っているとき
38 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

1 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
2 る。(参照6)【6】

3
4 b. 亜鉛トランスポーター (Fujimuraら (2011))

5 ラットに酸化亜鉛 (亜鉛として24 (対照群)、1016、2008又は3000
6 mg/kg食餌) を10日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、
7 いずれの投与群においても、小腸上皮における*Zip4*遺伝子及び*ZnT1*遺
8 伝子の発現が低下したとされている。(参照22)【追加3】

事務局より：

Fujimuraら (2011) は、添加物「グルコン酸亜鉛」評価書 (第2版) では引用
されていない知見ですが、WGでの添加物「硫酸亜鉛」の審議において追加され
たものです。

石井専門委員：

私は亜鉛処置群では*Zip4*遺伝子及び*ZnT1*遺伝子のみならず、*Zip5*遺伝子の発現
も低下していると思うのですが、いかがでしょうか。

伊藤専門委員：

亜鉛トランスポーターに関する記述につきまして、ご指摘の通り*Zip5*遺伝子の
発現も低下しているようですが、*Zip4*及び*ZnT1*が吸収方向のトランスポーターで
あるのに対し、*Zip5*は分泌方向であるため、フィードバック的な意味合いが異な
るかと思います。

論文の要旨にも*Zip5*は記載されていませんので、必ずしも記載しなくてもよい
かと思います。

9
10 c. 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について (Couzyら (1993)、O'
11 Dellら (1988))

12 亜鉛の吸収に対して、カルシウム、銅及び鉄が拮抗するとされてい
13 る。(参照23、24)【90、91】

14
15 d. 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について (添加物評価書「グルコン
16 酸亜鉛」(第2版) (2015) より引用 (Peteringら (1978)、Chowdhuryら
17 (1987)、Flodinら (1990)))

18 亜鉛はカドミウム及び鉛の毒性を軽減するとされ、その他、セレンと
19 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6)【6】

20
21 e. 亜鉛のホメオスタシス (Jackson (1989)、Lowe (2009))

1 ヒト体内に存在する亜鉛は2.6 g⁴⁾であり、骨格筋に57%、骨に29%、
2 それ以外は皮膚やその他の臓器等に分布しているとされている。(参
3 照 2 5) 【追加4】

4 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
5 摂取による影響は少ないとされている。

6 肝臓その他の臓器に含まれる10%以下の亜鉛が血漿中の亜鉛と交換さ
7 れる機能的貯倉を形成し、亜鉛欠乏症の原因は、この機能的貯倉の枯渇
8 によるものとされている。(参照 2 6) 【追加2】

事務局より：

Jackson (1989) は、添加物「グルコン酸亜鉛」評価書 (第2版) では引用され
ていない知見ですが、WGでの添加物「硫酸亜鉛」の審議において追加されたも
のです。併せて脚注の修正もなされました。

9 f. 亜鉛のホメオスタシス (レビュー) (Hambidgeら (2010))

10 ヒトにおいて、亜鉛の摂取量が推定平均必要量を超過して増加する
11 と、亜鉛の吸収率は急速に低下し、ホメオスタシスの維持に寄与している
12 とされている。(参照 2 7) 【追加5】
13

事務局より：

添加物「グルコン酸亜鉛」評価書 (第2版) では引用されていない知見ですが、
WGでの添加物「硫酸亜鉛」の審議において追加されたものです。

14 (3) 硫酸化合物に関する知見

15 添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)において、硫酸イオンの体内動態に
16 ついて以下のとおりまとめられている。
17

18 硫酸イオンはヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質の一
19 つである。経口投与された硫酸イオンは、消化管からその一部が吸収される。
20 吸収された場合においても、腎臓からの排泄機構により、血漿中の硫酸イオン
21 濃度の恒常性が維持されている。体内では、軟骨ムコ多糖類の硫酸化、外来異
22 物の硫酸抱合化等に利用されている。(参照 1 6) 【12】
23

24 (4) 体内動態のまとめ

25 硫酸亜鉛は水に易溶性とされていることから、胃内において硫酸イオンと亜
26 鉛イオンに解離すると考えられる。また、胃においては、pH が十分に低下し
27 ていれば、多くの亜鉛化合物は解離し、亜鉛イオンとして存在すると考えられ
28 る。また、亜鉛イオンは大部分が小腸で吸収されると考えた。したがって、硫
29

⁴ Jackson(1989)では、70 kgの体重のヒトにおける亜鉛の量について組織別に記載されており、それらの数値を合計すると約2.6 gとなる。なお、Lowe(2009)では1.5~2.5 mgとされている。

1 酸亜鉛の硫酸イオンとしての体内動態については添加物評価書「硫酸カリウ
 2 ム」(2013)を参照し、亜鉛としての体内動態を検討するにあたっては、添加
 3 物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において参照された亜鉛化合
 4 物に関する知見も参照することが可能であると考えた。

事務局より：

添加物「グルコン酸亜鉛」評価書(第2版)では「全ての亜鉛化合物は解離し」とされておりましたが、WGでの添加物「硫酸亜鉛」の審議において「多くの亜鉛化合物は解離し」と修正されました。

5

6

7

2. 毒性

8 硫酸亜鉛を被験物質とした毒性に関する試験成績は限られたものである。体
 9 内動態のまとめに基づき、添加物「硫酸亜鉛」の毒性を評価するにあたっては、
 10 硫酸イオンについては添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)を参照し、亜鉛
 11 イオンについては、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)を参照
 12 して評価することが適切と考えた。

13

14

(1) 遺伝毒性

15 硫酸亜鉛を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績については、表3の
 16 とおりである。

17

18

表3 硫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	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538)	3,600 µg/plate	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)で引用(Gockeら(1981))(参照6)【6】
		細菌(<i>S. typhimurium</i> TA102)	3,000 nmol/plate	陰性(代謝活性化系非存在下)	添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)で引用(Marzin & Vo(1985))(参照6)【6】
染色体異常	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (NMRI、各群4匹、骨髄)	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	添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)で引用(Gockeら(1981))(参照6)【6】

19

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

3 山田専門委員、戸塚専門委員：

グルコン酸亜鉛の評価書には、亜鉛化合物として硫酸亜鉛のデータがあ
ります。しかも Ames 試験と vivo の小核試験です。この二つの結果（陰
性）を示すことですっきりすると思います。

4
5 (2) 急性毒性

6 硫酸亜鉛を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 4 のとおり
7 である。

9 表 4 硫酸亜鉛 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	6 (添加物評価書「グル コン酸亜鉛」(第2版) (2015)で引用(科薬抗 研(1979)) 【6】
硫酸亜鉛	マウス	611	6 (添加物評価書「グル コン酸亜鉛」(第2版) (2015)で引用 (Caujolleら(1964)) 【6】
硫酸亜鉛	ラット	1,374	
硫酸亜鉛	ラット	750	6 (添加物評価書「グル コン酸亜鉛」(第2版) (2015)で引用(Hahn ら(1955)) 【6】
硫酸亜鉛	マウス	307~766 (亜 鉛として)	5 (NITE(2008)で引 用(Courtoisら (1978)、Domingoら (1988)、Sanders (2011b)) 【22】
硫酸亜鉛	ラット	227 ~ 1,194 (亜鉛として)	

10 高橋専門委員：

もともと硫酸カリウム、グルコン酸亜鉛評価書では、それぞれ評価対照の化合物
そのものの毒性データがないために、硫酸イオン、亜鉛化合物のデータを呈示する
ことで評価していたものと理解しています。

今回の評価書では硫酸亜鉛のデータがあるわけですから、急性毒性、反復投与毒
性の項では、硫酸亜鉛の記載のみでよろしいのではないのでしょうか。

硫酸イオン、亜鉛化合物のデータは、必要ならば記載すれば良いと思いますが、
硫酸亜鉛のデータがあるのであれば参考資料としての扱いではないかと思いき
ますが、いかがでしょうか。

高須専門参考人：

高橋先生のご意見に同意致します。

硫酸亜鉛の記載に関して、グルコン酸亜鉛評価書にて硫酸亜鉛そのものの毒性試験の記載があることから、少なくとも硫酸亜鉛に関するデータに関しては別立てて記載したほうがよろしいかと存じます。

事務局より：

高橋専門委員、高須専門参考人のご意見を踏まえ、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）を引用し、硫酸亜鉛の急性毒性及び反復投与毒性試験の記載を転記いたしました。

(3) 反復投与毒性

① 硫酸亜鉛

添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）において、硫酸亜鉛を被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績について、以下のとおり評価されている。（参照6）【6】

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

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 5-1 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 5-1 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）

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 5-2 のとおりである。

表 5-2 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、摂餌量の低下及び膵臓腺房細胞の壊死、腫大

⁵ JECFA で用いられている換算値（IPCS: EHC240）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)	0.1	10	100

3,000 (mg/kg 体重/日) (ラット)	
-----------------------------	--

1
2 本委員会としては、本試験における NOAEL をマウスで硫酸亜鉛として
3 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
4 断した。

5
6 **b. ラット 21 か月混餌投与毒性試験 (Hagen ら (1953))**

7 ラット (各群雌雄各 4 匹) に硫酸亜鉛を表 6 のような投与群を設定し
8 て、21 か月間混餌投与する試験が実施されている。

9
10 **表 6 群設定**

用量設定	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

11
12 その結果、以下の所見が認められたとされている。

- 13 ・ 500 ppm 以上の雄で腎腫大

14
15 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
16 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
17 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
18 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。本委員
19 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
20 考えた。

21
22 **② 参考資料**

23 以下の知見については、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013) 又は添加
24 物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) において評価された硫酸イ
25 オン又は亜鉛化合物の反復投与毒性の試験成績に関するものであるが、硫酸
26 亜鉛を被験物質としたものではないことから、参考資料として記載する。

27
28 **a. 硫酸イオン**

29 硫酸イオンについては、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013) にお
30 いて、硫酸アンモニウムのラット 13 週間反復経口投与試験の結果、雄の
31 3.0%投与群で見られた下痢を投与に起因する毒性と考え、硫酸アンモニ
32 ウムの反復投与毒性に係る NOAEL を 1.5% (硫酸イオンとして 650
33 mg/kg 体重/日) と考えたとされている。(参照 1 6) 【12】

34 なお、規格基準改正者によれば、反復投与毒性について、添加物評価書

1 「硫酸カリウム」(2013)以降の新しい知見はないとされている。(参照
2 2)【本体】

3 4 b. 亜鉛化合物

5 亜鉛イオンについては、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)
6 (2015)において、酢酸亜鉛二水和物のラット3か月間飲水投与毒性試
7 験のNOAELを酢酸亜鉛二水和物として160 mg/kg体重/日と判断したと
8 されている。(参照6)【6】

9 10 (4) 発がん性

高橋専門委員：

「発がん性」の項について、①硫酸亜鉛、②硫酸イオン、③亜鉛化合物とすべきと考えます。硫酸亜鉛そのものの発がん性試験のデータがないために、硫酸イオン、亜鉛化合物のデータを記載するといった形であるべきだと思います。

高須専門参考人：

発がん性に関しても同様に、硫酸亜鉛そのものの発がん性試験のデータは見られないとして、別に項目を立てて記載したほうがよろしいかと存じます。

11 12 ① 硫酸亜鉛

13 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において、硫酸亜
14 鉛を被験物質とした発がん性に関する試験成績を参照し、発がん性を判断
15 できるものは得られなかったと評価されている。(参照6)【6】

16 17 ② 参考資料

18 以下の知見については、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)又は添加
19 物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において評価された硫酸イ
20 オン又は亜鉛化合物の発がん性の試験成績に関するものであるが、硫酸亜鉛
21 を被験物質としたものではないことから、参考資料として記載する。

22 23 a. 硫酸イオン

24 硫酸イオンについては、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)におい
25 て、硫酸塩類及びカリウム塩類で構成される物質の試験成績を検討した
26 結果、添加物「硫酸カリウム」については、発がん性の懸念はないとさ
27 れている。

28 規格基準改正者によれば、発がん性について、添加物評価書「硫酸カリ

1 ウム」(2013)以降の新しい知見はないとされている。(参照2)【本体】

2
3 **b. 亜鉛化合物**

4 亜鉛イオンについては、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)
5 (2015)において、亜鉛化合物を被験物質とした発がん性に関する試験
6 成績を参照し、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
7 ものは得られなかったと評価されている。(参照6)【6】

8
9 **(5) 生殖発生毒性**

北條専門委員、宇佐見専門委員： この記載で問題ありません

10
11 **① 硫酸亜鉛**

12 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において、硫酸亜
13 鉛を被験物質とした生殖発生毒性に関する試験成績を参照し、生殖発生毒
14 性を判断できるものは得られなかったと評価されている。(参照6)【6】

15
16 **② 参考資料**

17 以下の知見については、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)又は添加
18 物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において評価された硫酸イ
19 オン又は亜鉛化合物の生殖発生毒性の試験成績に関するものであるが、硫酸
20 亜鉛を被験物質としたものではないことから、参考資料として記載する。

21
22 **a. 硫酸イオン**

23 硫酸イオンについては、上述(p9)のとおり、添加物評価書「硫酸カリ
24 ウム」(2013)において、硫酸カリウム又は硫酸塩類で構成される物質
25 の試験成績を検討した結果、添加物「硫酸カリウム」については、発生
26 毒性の懸念はないとされている。

27 規格基準改正者によれば、生殖発生毒性について、添加物評価書「硫酸
28 カリウム」(2013)以降の新しい知見はないとされている。(参照2)【本
29 体】

30
31 **b. 亜鉛化合物**

32 亜鉛イオンについては、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)
33 (2015)において、硫酸亜鉛を含めた亜鉛化合物を被験物質とした生殖
34 発生毒性に関する試験成績を参照し、以下のとおり評価されている。

35
36 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

1 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
2 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
3 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、
4 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
5 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
6 mg/kg 体重/日）においても認められなかった。本委員会としては、親動
7 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
8 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
9 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
10 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。（参照 6）【6】

11 12 13 3. ヒトにおける知見

14 硫酸亜鉛を被験物質としたヒトにおける知見に関する試験成績は限られたも
15 のである。ここでは、体内動態の項と同様、亜鉛化合物及び硫酸化合物に関する
16 知見も併せ、総合的に添加物「硫酸亜鉛」の体内動態に関する評価を行うことと
17 した。

18 なお、亜鉛化合物の評価にあたっては、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第
19 2 版）（2015）も参照した。

20 21 (1) 硫酸亜鉛に関する知見

22 ① 症例報告

23 a. 症例報告（Porter（1977）（NITE（2008）で引用））

24 59歳のセリアック病⁶患者（女性）が硫酸亜鉛660 mg/日を1年以上
25 服用した結果、ヘモグロビン濃度低下、好中球減少を伴う白血球数減
26 少、血清中铁濃度及び銅濃度の低下が認められたが、硫酸銅4 mg/日の
27 服用により、4週間で回復したとされている。（参照 2 8）【75】

28 29 b. 症例報告（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）、NITE 30 （2008）で引用（Prasad（1978）））

31 26歳の鎌状赤血球貧血患者（男性）が治療目的で硫酸亜鉛または酢酸
32 亜鉛200-660 mg/日（亜鉛として150～200 mg/日）を2年以上服用した
33 ところ、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、好中球減少
34 を伴う白血球数減少、MCV低値、MCHC低値、血清中銅濃度の低下が
35 認められたが、硫酸銅1 mg/日の服用により1か月程度で回復した。（参
36 照 6）【6】

⁶ グルテン過敏症と上部小腸粘膜萎縮を特徴とする小児及び成人におこる病気。（参照「ステッドマン医学大辞典」（メジカルビュー社））

1
2 c. 症例報告 (Hoffman ら (1988) (NITE (2008) で引用))

3 35歳の白人女性が口腔内及び舌のアフタ性潰瘍を治す目的で硫酸亜鉛
4 鉛 (80 mg) を含むビタミン剤と硫酸亜鉛440~660 mg/日 (亜鉛として
5 て110~165 mg/日) を10か月間服用したところ、服用中の数か月間、
6 胃腸管からの出血はないにもかかわらずヘモグロビン濃度の低下、
7 MCV低値がみられ、小球性低色素性貧血が悪化したとされている。そ
8 の他、白血球数が減少、血清中フェリチン濃度及び銅濃度が低下して
9 おり、血清中セルロプラスミン濃度は0 mg/dLであったとされている。
10 その後、塩化銅溶液を静脈内注射し、酢酸銅2 mg/日を服用し続けたこ
11 とにより、半年程で回復したとしている。(参照 2 9) 【73】

12
13 d. 症例報告 (NITE (2008) で引用 (Ramadurai ら (1993)))

14 36歳の女性が硫酸亜鉛600 mg/日を健康食品として3年間服用した結
15 果、ヘモグロビン濃度の低下、重度の好中球減少を伴う白血球数減
16 少、血清中銅濃度の低下が認められたが、いずれも服用中止4か月以
17 内に回復したとされている。(参照 5) 【22】

18
19 e. 症例報告 (小児) (Moore (1978) (NITE (2008) で引用))

20 15歳の女児がざ瘡の治療のために、硫酸亜鉛440 mg (亜鉛として2.6
21 mg/kg 体重/日相当⁽⁷⁾) を含む錠剤を摂取した時の症状及び経過につ
22 て報告されている。その結果、胃上部に不快感があり、下血がみら
23 れ、ヘモグロビン濃度は5.4 g/dLであったとされている。(参照 3 0)
24 【71】

25
26 ② 介入研究

27 a. 介入研究 (Greaves and Skillen (1970) (NITE (2008) で引用))

28 静脈性下腿潰瘍患者18例に硫酸亜鉛660 mg (亜鉛として約150 mg/
29 日⁽⁸⁾) を16~26週間摂取させ、血液学的検査及び血液生化学的検査を
30 行ったところ、血液毒性、肝毒性、腎毒性を示す徴候はみられなかつ
31 たとされている。(参照 3 1) 【80】

32
33 b. 介入研究 (Hooper ら (1980) (NITE (2008) で引用))

34 23~35歳の男性 (12例) に硫酸亜鉛440 mg/日 (亜鉛として0 (プラ
35 セボ)、2.3 mg/kg 体重/日相当⁽⁹⁾) を含むカプセルを5週間摂取させる
36 試験が実施されている。その結果、投与群で、HDLコレステロールが7

⁷ NITE によれば、EU による換算とされている。

⁸ NITE による換算

⁹ NITE によれば、EU 及び ATSDR による換算とされている。

1 週目に減少したが、16週目には回復したとされている。総コレステロ
2 ール、トリグリセリド、LDLコレステロールについては変化がみられ
3 なかったとされている。(参照 3 2) 【78】

4
5 **c. 介入研究 (Chandra ら (1984) (NITE (2008) で引用))**

6 成人男性 (11例) に硫酸亜鉛 (亜鉛として300 mg/日 (4.3 mg/kg 体
7 重/日相当⁹⁾) を6週間摂取させる試験が実施されている。その結果、
8 摂取4、6週目に血清中の亜鉛濃度が増加し、フィトヘマグルチニン
9 (PHA) へのリンパ球の刺激反応が低下したとされている。また、
10 HDLコレステロールが減少し、LDLコレステロールはわずかに増加し
11 たとしている。(参照 3 3) 【79】

12
13 **d. 介入研究 (Samman and Roberts ら (1987、1988) (NITE (2008)
14 で引用))**

15 成人 (女性26例、男性21例) に、硫酸亜鉛660 mg (亜鉛として0
16 (プラセボ¹⁰⁾)、男性2.0 mg /kg 体重/日、女性2.4 mg/kg 体重/日相当
17 ⁸⁾ をカプセルで6週間摂取させる二重盲検試験が実施されている。そ
18 の結果、投与群の男女ともに頭痛、吐き気、嘔吐、食欲不振、腹部け
19 いれんがみられたとされている。投与群の男女ともに亜鉛濃度が増加
20 し、投与群の女性でLDLコレステロールの低下、セルロプラスミンが
21 減少し、赤血球スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性の低下が
22 認められたとされている。(参照 3 4、3 5) 【76、77】

23
24 **e. 介入研究 (NITE (2008) で引用 (Mahomed ら (1988)))**

25 妊娠女性 (494例) のうち、246例に硫酸亜鉛 (亜鉛として20 mg、
26 0.3 mg/kg 体重/日⁹⁾) を、248例に对照群として偽薬を6か月間摂取さ
27 せる二重盲検試験が実施されている。その結果、母体及び出生児に異
28 常は見られなかったとされている。(参照 5) 【22】

29
30 **f. 介入研究 (Brandao - Neto ら (1990) (NITE (2008) で引用))**

31 22~26歳の成人 (女性9例、男性9例) に12時間絶食後に硫酸亜鉛・
32 7水和物 (亜鉛として0 (对照として8例に生理食塩水)、25、女性37.5
33 及び男性50 mg) を含む水溶液20 mLを経口投与し、投与30分前、投与
34 直前及び30分おきに投与4時間後まで血液を採取する第一試験と、成人
35 (女性6例、男性6例) に12時間絶食後に硫酸亜鉛 (亜鉛として0 (对照
36 として6例に生理食塩水)、50 mg) を含む水溶液20 mLを経口投与し、
37 第一試験と同様に血液を採取する第二試験が実施されている。その結

¹⁰ 对照として同一被験者に6週間プラセボを摂取させる交差試験

1 果、第一試験において、全ての群で血漿中コルチゾール濃度の低下が
2 認められ、特に投与群で血漿中コルチゾール濃度の低下は顕著であっ
3 たことから、投与群の血漿中コルチゾール濃度低下には日内変動以外
4 の影響もあったとされている。(参照 3 6) 【72】

5 本ワーキンググループとしては、投与群における血漿中コルチゾール
6 濃度の低下の程度について、試験期間を通して対照群との間に差は
7 認められていないと判断した。

8
9 **g. 介入研究（乳児）（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）**
10 **（2015）で引用（Walravens & Hambidge（1976））**

11 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
12 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
13 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
14 の他の悪影響は認められなかったとされている。

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

18 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）は、試験期間中の
19 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、
20 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
21 うことは適切でないと考えたとしている。（参照 6）【6】

22
23 **（2）亜鉛化合物に関する知見**

24 **① 亜鉛過剰症について**

25 **a.（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）より引用（和**
26 **田（1995）、和田及び柳沢（1997））**

27 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
28 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
29 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
30 の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
31 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
32 能に関して 100 mg/日以上の多量の亜鉛投与で影響が認められてい
33 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
34 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
35 照 6）【6】

36
37 **b. 日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書（2014）よ**
38 **り引用**

1 亜鉛自体の毒性は極めて低いと考えられるが、多量の亜鉛の継続的
2 摂取は、銅の吸収阻害による銅欠乏、スーパーオキシドジスムターゼ
3 (SOD) 活性の低下、貧血、汎血球減少、胃の不快感などを起こすと
4 されている。(参照 7) 【7】
5

6 ② グルコン酸亜鉛 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) よ
7 り引用)

8 a. 成人に関する知見

9 (a) 介入研究 (Fischer ら (1984))

10 成人男性 (26 例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 0 (プラセ
11 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
12 の結果、4 週間後に赤血球 SOD 活性の低下傾向、6 週間後には有意
13 な低下が認められたとしている。(参照 3 7) 【92】

14 EPA (2005) は、本試験において、食事由来の亜鉛の摂取量を
15 15.92mg 亜鉛/人/日、男性の体重を 70kg として LOAEL を 0.94
16 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
17 亜鉛の RfD を評価している。(参照 6) 【6】
18

19 (b) 介入研究 (Black ら (1988))

20 米国の 19~29 歳の成人男性 (各群 9~13 例) にグルコン酸亜鉛
21 (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
22 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
23 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
24 照 3 8) 【93】

25 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
26 亜鉛量 (10 mg/人/日) を考慮して LOAEL を 60 mg/人/日 (亜鉛とし
27 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
28 6) 【6】
29

30 (c) 介入研究 (Samman & Roberts (1988))

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

34 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
35 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
36 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
37 及び赤血球 SOD 活性の低下が認められたとされている。

38 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。(参

1 照 6) 【6】

2
3 (d) 介入研究 (Yadrick ら (1989)、Fosmire (1990))

4 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
5 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、
6 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
7 している。(参照 3 9) 【94】

8 IOM (2001) 及び厚生労働省 (2014) は、本試験の結果を踏まえ、
9 通常食に含まれる亜鉛量 (10 mg/人/日) を考慮して LOAEL を 60 mg/
10 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
11 ている。

12 EPA (2005) は、本試験における LOAEL を 0.99 mg/kg 体重/日
13 (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
14 いる。(参照 6) 【6】

15
16 (e) 介入研究 (Davis ら (2000))

17 閉経後女性 (25 例) ⁽¹¹⁾ にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 3 (対照群)、
18 53 mg/人/日) ⁽¹²⁾ を 90 日間摂取させる試験が実施されている。その結
19 果、赤血球 SOD 活性の低下傾向が認められ、赤血球 (SOD) を除く
20 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
21 ている。

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

24 EPA (2005) は、本試験における LOAEL を 0.81 mg/kg 体重/日
25 (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
26 いる。(参照 6) 【6】

27
28 (f) 介入研究 (Milne ら (2001))

29 閉経後の女性 (21 例) ⁽¹¹⁾ にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 3 (対照
30 群)、53 mg/人/日) ⁽¹²⁾ を 90 日間摂取させる試験が実施されている。
31 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
32 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
33 している。

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

36 EPA (2005) は、本試験における LOAEL を 0.81 mg/kg 体重/日

¹¹ 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。

¹² 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。

1 (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
2 いる。(参照 6) 【6】

3
4 (g) 介入研究 (Hininger-Favier ら (2006))

5 成人 (55~70 歳 188 例、70~85 歳 199 例) にグルコン酸亜鉛 (亜
6 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
7 が実施されている。

8 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) は、本試験にお
9 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
10 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
11 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
12 NOAEL の判断を行うことは適切でないと考えた。としている。(参
13 照 6) 【6】

14
15 b. 小児、乳児への影響

16 (a) 症例報告 (Botash ら (1992))

17 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
18 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
19 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、
20 銅の欠乏が示唆されたとしている。

21 IOM (2001) は、小児、青年期における亜鉛の有害事象の報告は本
22 知見のみとしている。(参照 6) 【6】

23
24 (b) 症例報告 (Matthew ら (1998))

25 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
26 570 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
27 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
28 血、胸部痛、下痢等の症状はなかったとされている。(参照 6) 【6】

29
30 c. 妊婦、授乳婦への影響

31 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。IOM
32 (2001) は、妊婦、授乳婦については、非妊婦、非授乳婦と同じ UL
33 を適用するとしている。(参照 6) 【6】

34
35 ③ その他の亜鉛 (化学形が不明なものを含む)

36 (a) 介入研究 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) で引
37 用 (Bonham ら (2003a、b)))

38 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

1 /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
2 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
3 れなかったとしている。

4 CRN (2004) は、本試験における NOAEL を 30 mg/人/日 (亜鉛
5 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
6 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
7 mg/人/日 (亜鉛として) となるとしている。

8 SCF (2003) は、本試験を含めた複数の知見から NOAEL を 50 mg/
9 人/日 (亜鉛として) とし、亜鉛の UL を評価している。(参照 6) 【6】

10 11 (b) 介入研究 (NITE (2008) で引用 (Freeland-Graves ら (1982)))

12 女性 (32例) に酢酸亜鉛 (0 (対照群)、15、50、100 mg/日 (亜
13 鉛として0、0.25、0.83、1.7 mg/kg体重/日)) を60日間摂取させた
14 試験が実施されている。その結果、血清中の亜鉛濃度は用量依存的
15 に増加し、100 mg投与群で血漿HDLコレステロールが一過性である
16 が有意に減少したとしている。(参照 5) 【22】

17 18 (c) 追跡コホート研究 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)

19 (2015) で引用 (Leitzmann ら (2003)))

20 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
21 されている。その結果、調査対象のうち約 25%が亜鉛のサプ
22 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
23 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
24 鉛として) 超群では 2.29 (95%CI=1.06~4.95)、10 年以上長期にわ
25 たって摂取した者では 2.37 (95%CI=1.42~3.95) とされている。
26 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
27 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
28 てはさらなる調査が必要であるとしている。

29 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版) (2015) は、亜鉛摂取以
30 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
31 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
32 を関連付けることはできないと考えたとしている。(参照 6) 【6】

33 34 (3) 硫酸化合物に関する知見

35 硫酸化合物について、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013) において
36 は、硫酸イオンに関するヒトにおける知見は参照されていない。

37 38 (4) ヒトにおける知見のまとめ

1 ① グルコン酸亜鉛（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）に
2 おけるまとめ）

3 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）は、ヒトにおける知見
4 について、以下のとおり評価している。

5 「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
6 報告もあるが、本委員会としては、体内動態において他の亜鉛化合物より吸
7 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
8 ととした。

9 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、
10 Fischer ら（1984）、Samman & Roberts（1988）、Yadrick ら（1989）、Davis
11 ら（2000）及び Milne ら（2001）といった複数の報告において、共通して
12 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。本委員会
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 から、エンドポイントとして用いないこととした。

19 本委員会としては、Davis ら（2000）及び Milne ら（2001）の報告は、
20 食事の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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 もの、LOAEL の判断に用いることは適当でないと考えた。

26 赤血球 SOD 活性の低下をエンドポイントとする Fischer ら（1984）、
27 Samman & Roberts（1988）及び Yadrick ら（1989）の知見のうち、Fischer
28 ら（1984）及び Yadrick ら（1989）の知見において、50 mg/人/日（亜鉛と
29 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
30 を基に LOAEL の判断を行うこととした。

31 Fischer ら（1984）の知見については、前述の EPA（2005）において、試
32 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、
33 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
34 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
35 LOAEL と判断されている。本委員会としては、EPA（2005）の判断を是認
36 することが適当と考えた。

37 Yadrick ら（1989）の知見については、上述のとおり、厚生労働省（2014）
38 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

1 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
2 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
3 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
4 鉛の LOAEL と判断されている。本委員会としては、厚生労働省（2014）及
5 び IOM/FNB（2001）の判断を是認することが適当と考えた。

6 以上より、Fischer ら（1984）又は Yadrick ら（1989）の知見から得られ
7 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
8 重/日又は 0.98 mg/kg 体重/日であり、あまり差がなかった。本委員会とし
9 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
10 mg/人/日（0.94 mg/kg 体重/日）（亜鉛として）と判断した。

11 なお、乳児に関する知見の検討も踏まえ、上述の我が国における耐容上限
12 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
13 認められないと考えた。（引用終わり）」（参照 6）【6】

14

15 ② 添加物「硫酸亜鉛」のうち、亜鉛についてのまとめ

16 本ワーキンググループとしては、亜鉛については、体内動態の知見から、
17 硫酸亜鉛は水に易溶性とされていることから、胃内において硫酸イオンと亜
18 鉛イオンに解離すると考えた。また、胃においては、pH が十分に低下して
19 いれば、多くの亜鉛化合物は解離し、亜鉛イオンとして存在すると考えられ
20 る。また、添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛の吸収性は添加物「グルコン酸亜鉛」
21 の亜鉛の吸収性を上回ることはないと考えられた。

22 さらに、上述（p27）の Samman and Roberts ら（1987、1988）の報告
23 によれば、硫酸亜鉛 660 mg（亜鉛として、男性 2.0 mg /kg 体重/日、女性
24 2.4 mg/kg 体重/日相当）を 6 週間摂取させる二重盲検試験において、赤血
25 球 SOD 活性の低下が認められたとされており、この所見は添加物「グルコ
26 ン酸亜鉛」において認められたエンドポイントである。

27 以上より、添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛としての NOAEL/LOAEL の評価に
28 あたっては、グルコン酸亜鉛と同様に、LOAEL を 65.92 mg/人/日（0.94
29 mg/kg 体重/日）（亜鉛として）と判断した。

30

31

32 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

33 1. 一日摂取量の推計

34 現在、添加物「硫酸亜鉛」は、母乳代替食品に対してのみ使用が認められてい
35 る。

36 規格基準改正要請者によれば、添加物「硫酸亜鉛」は、今般の使用基準改正（以
37 下「本改正」という。）により発泡性酒類に使用されることが想定されることか
38 ら、本改正により、全て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、発泡性酒類から亜鉛を摂取する成人においてのみ摂取量の変更が生じうるものと考えたとされている。また、病院食の代替として総合栄養食品を使用する者は一般に発泡性酒類を摂取しないと考え、成人の1日当たりの摂取量の推計にあたっては考慮しないこととしたとしている。

(1) 添加物「硫酸亜鉛」由来の亜鉛の摂取量

規格基準改正要請者は、添加物「硫酸亜鉛」の過剰摂取リスクの高い多量飲酒者¹³⁾を基準として、以下のとおり摂取量を推計している。

規格基準改正要請者は、添加物「硫酸亜鉛」の使用基準(案)「硫酸亜鉛は、発泡性酒類に使用するとき、亜鉛として、その1kgにつき0.0010gを超えないようにしなければならない。」に基づき、全ての発泡性酒類に硫酸亜鉛が亜鉛として1.0 mg/kg使用され、多量飲酒者が一日あたり1.5L相当の発泡性酒類を摂取すると仮定し、発泡性酒類に係る硫酸亜鉛の摂取量について亜鉛として1.5 mg/人/日¹⁴⁾と推定している。(参照 4 0) 【88】

(2) 栄養機能食品由来の亜鉛の摂取量

現在、亜鉛を含有する食品添加物として添加物「グルコン酸亜鉛」の使用が認められており、サプリメントなどの栄養機能食品に対して亜鉛として15 mgの一日摂取目安量が示されている。(参照 1 0) 【86】

(3) 食事由来の亜鉛の摂取量

平成25年国民健康・栄養調査の結果によれば、成人男女平均で8.0 mg/人/日¹⁵⁾の亜鉛を摂取しているとされている。(参照 4 1、4 2) 【85、追加 7】

(4) その他の亜鉛の摂取量

亜鉛の摂取は食事由来のほか、飲料水からの摂取も考えられるが、平成12年の水道統計調査によると、水道水の亜鉛濃度は調査地点の約99.2%で0.1 mg/L以下であることが報告されている。(参照 4 3) 【87】規格基準改正要請者は、一日3Lの水道水を飲むと仮定しても、水道水からの亜鉛の摂取量は0.3 mg/人/日以下であり、亜鉛の一日摂取量に対して影響しないとしている。(参照 2) 【本体】

¹³⁾ 厚生労働省の健康日本21によれば、1日あたり純アルコール換算で60g(発泡性酒類(平均アルコール濃度:5V/V%)、1.5L相当)を超えて摂取する人を多量飲酒者としている。なお、1.5Lの算出は以下のとおり。

多飲者のビール摂取量/日

=多飲者のアルコール摂取量 g/日 ÷ (ビール中のアルコール濃度 V/V% × アルコール比重) × 100

=60 g/日 ÷ (5V/V% × 0.7947) × 100

≒1.5L

¹⁴⁾ 発泡性酒類の比重を1として算出している。

¹⁵⁾ 中央値は7.6 mg/人/日

1
2 以上から、規格基準改正要請者は、食品添加物としての使用を含む亜鉛の摂取
3 量について、(1)～(3)を合計し、24.5 mg/人/日としている。

4
5 本ワーキンググループとしては、飲料水からの亜鉛の摂取については、NITE
6 (2008)を参照し、0.1 mg/人/日⁽¹⁶⁾と判断した。添加物「硫酸亜鉛」の使用基準
7 改正に係る亜鉛の推定一日摂取量については、(1)～(3)の合計に飲料水から
8 の摂取量を加算し、成人において24.6 mg/人/日(0.45 mg/kg 体重/日⁽¹⁷⁾) (亜鉛
9 として)と判断した。

10 11 12 IV. 食品健康影響評価

13 本専門調査会では、硫酸亜鉛、硫酸化合物及び亜鉛化合物に関する体内動態、遺
14 伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見及
15 び一日摂取量の推計等を検討の対象とした。

事務局より：

WG評価書には記載のない、毒性の項目について追記いたしました。

16
17 本専門調査会としては、添加物「硫酸亜鉛」については、亜鉛としての摂取を評
18 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
19 必要があると考えた。

事務局より：

WG評価書より、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)と同様に、亜鉛
としての摂取を評価する等について追記いたしました。

20
21 本専門調査会としては、添加物「硫酸亜鉛」は、体内動態の知見から、硫酸亜鉛
22 は水に易溶性とされていることから、胃内において硫酸イオンと亜鉛イオンに解離
23 すると考えた。また、胃においては、pHが十分に低下していれば、多くの亜鉛化
24 合物は解離し、亜鉛イオンとして存在すると考えた。また、亜鉛イオンは大部分が
25 小腸で吸収されると考えた。

26
27 本専門調査会としては、添加物「硫酸亜鉛」には生体にとって特段問題となるよ
28 うな遺伝毒性はないと判断した。

事務局より：

¹⁶ NITE(2008)は、亜鉛の飲料水中濃度を浄水測定結果から求めた95%タイル値の50µg/Lとし、飲料水から
の亜鉛の摂取量について、50µg/L×2L/人/日=100µg/人/日としている。

¹⁷ 国民の平均体重を55.1kgとして算出した。

遺伝毒性について追記いたしました。

1
2 本専門調査会としては、添加物「硫酸亜鉛」についての亜鉛としての評価につい
3 ては、体内動態における検討の結果を踏まえ、添加物「グルコン酸亜鉛」における
4 評価と同様に、ヒト介入研究において **65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日)** (亜
5 鉛として) の摂取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
6 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
7 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
8 変化と考え、**65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日)** (亜鉛として) を硫酸亜鉛の毒
9 性に係る LOAEL と考えた。

10
11 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添加物「硫酸亜
12 鉛」の使用基準改正が認められた場合の亜鉛の推定一日摂取量 **24.6 mg/人/日 (0.45**
13 **mg/kg 体重/日)** (亜鉛として) を勘案すると、添加物「硫酸亜鉛」について、亜鉛
14 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。

15
16 本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」における評価と同様に、ヒト
17 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
18 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
19 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
20 た **0.63 mg/kg 体重/日** (亜鉛として) を添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛の摂取量に関す
21 る上限値とした。

22
23 また、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
24 らないように、適切な注意喚起が行われるべきである。

25
26 なお、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
27 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
28 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。

1 <別紙：略称>

略称	名称等
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
FNB	Food and Nutrition Board：食品栄養委員会
GMP	Good Manufacturing Practice：適正使用規範
GRAS	Generally Recognized As Safe：一般的に安全とみなされる
HDL	High Density Lipoprotein
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
LDL	Low Density Lipoprotein
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration：平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean Corpuscular Volume：平均赤血球容積
NITE	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
PHA	フィトヘマグルチニン
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
UL	Tolerable Upper Intake Level：耐容上限量
WHO	World Health Organization：世界保健機関

2

1 <参照>

- 1 厚生労働省, 「硫酸亜鉛」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 546 回食品安全委員会 (平成 27 年 1 月 21 日) 【委員会資料】
- 2 ビール酒造組合「硫酸亜鉛」の使用基準改正に関する概要書, 2015 年 1 月【本体】
- 3 厚生労働省, 食品添加物公定書 (第 8 版) 2007 年【18】
- 4 参天製薬株式会社, サンチンク点眼液 0.2%, 医療用医薬品の添付文書情報【5】
- 5 独立行政法人 製品評価技術基盤機構, 財団法人 化学物質評価研究機構, 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【22】
- 6 食品安全委員会, 添加物評価書 グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 2015 年 1 月【6】
- 7 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【7】
- 8 Kreder GC. Yeast Assimilation of Trub-Bound Zinc J Am Soc Brew Chem.1999; 57(4): 129-32【20】
- 9 Bromberg SK, Bower PA, Duncombe GR, Fehring J, Gerber L, Lau VK and Tata M. Requirement for Zinc, Manganese, Calcium and Magnesium in Wort. J Am Soc Brew Chem. 1997; 55(3): 123-8【11】
- 10 消費者庁, 内閣府令第十号, 食品表示基準【追加 5】
- 11 Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations Title21【3】
- 12 Mintel, Global New Product Database 世界 49 ヶ国の消費者用包装商品の新製品とその動向をモニタリングする会員専用データベース, 表示成分に硫酸亜鉛の記載がある食品および飲料の商品数と過去 1 年間の商品一覧 (1996 年 6 月以降を収録)【8】
- 13 Health Canada, Food and Drug Regulations C.R.C., c. 870, 2014-05-16【9】
- 14 Health Canada, Food Additive Dictionary, 2006-04-21【10】
- 15 Food Standards Agency, REGULATION (EC) No 1925/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 20 December 2006 on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods. Official Journal of the European Union, 2006-12-30【4】

-
- ¹⁶ 食品安全委員会, 添加物評価書 硫酸カリウム 2013年1月【12】
- ¹⁷ Inorganic acid and organic acids and their salts. In WHO (ed.), Technical Report Series 733, Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 3-12 June 1985, WHO, Geneva, 1986; pp.11-5, 26, and 47-55. 【追加 1】
- ¹⁸ Zinc. In WHO (ed.), Technical Report Series 683, Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982; pp.32-3 and 43. 【14】
- ¹⁹ Evaluation of the Health Aspects of Certain Zinc Salts as Food Ingredients, Technical Report Series PB266879, FDA, Bethesda, MD, Fed of American Societies for Experimental Biology, November 1973 【15】
- ²⁰ Nève J, Hanocq M, Peretz A, Khall FA, Pelen F, Famaey JP and Fontaine J. Pharmacokinetic study of orally administered zinc in humans: Evidence for an enteral recirculation. *Eur J Drug Metabolism and pharmacokinetics* 1991; 16(4): 315-23 【25】
- ²¹ Prasad AS, Beck FWJ and Nowak J. Comparison of absorption of five zinc preparations in humans using oral zinc tolerance test. *J Trace Elem Exp Med* 1993; 6: 109-15 【23】
- ²² Fujimura T, Matui T and Funaba M. Regulatory responses to excess zinc ingestion in growing rats. *British J of Nutrition* 2011; 107: 1655-63 【追加 3】
- ²³ 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 【90】
- ²⁴ 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. 【91】
- ²⁵ Jackson MJ: Physiology of zinc: general aspects. In Mills CF (ed.), *Zinc in human biology*. London, UK, Springer-Verlag 1989; p. 1-14. 【追加 4】
- ²⁶ Lowe NM, Fekete Kand Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Med* 2009; 89: 2040-51
- ²⁷ Hambidge KM, Miller LV, Westcott JE, Sheng X and Krebs NF. Zinc bioavailability and homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1478-83 【追加 5】

-
- ²⁸ Porter KG, McMaster D, Elmes ME and Love AHG. Anamia and low serum-copper during zinc therapy. *Lancet* 1977; 774 【75】
- ²⁹ Hoffmann HN II, Phyliky RL and Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology* 1988; 94: 508-12 【73】
- ³⁰ Moore R. Bleeding gastric erosion after oral zinc sulfate. *British Medical J.* 1978; 1: 754 【71】
- ³¹ Greaves MW and Skillen AW. Effects of Long-Continued Ingestion of Zinc Sulphate in Patients with Venous Leg Ulceration, *Lancet* 1970; 2(7679): 889-91 【80】
- ³² Hooper PL, Visconti L, Garry PJ and Johnson GE. Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. *The J. of the American medical Association* 1980; 244: 1960-1 【78】
- ³³ Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *The J. of the American medical Association* 1984; 252: 1443-6 【79】
- ³⁴ Samman S and Roberts DCK The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers. *Medical J. of Australia* 1987; 146: 246-9 【76】
- ³⁵ Samman S and Roberts DCK. The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status. *Atherosclerosis* 1988; 70: 247-52 【77】
- ³⁶ Brandao-Neto J, Vieira JGH, Shuhama T, Russo EMK, Piesco RV and Curi PR. Interrelationships of zinc with glucose and insulin metabolism in humans. *Biological Trace Element Reserch* 1990; 24: 73-82 【72】
- ³⁷ 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 【92】
- ³⁸ 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 【93】
- ³⁹ 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 【94】
- ⁴⁰ 厚生労働省, 健康日本21 アルコールの項,
http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21_11/b5.html (accessed 2015-01-13)
【88】

-
- 4¹ 厚生労働省，平成 25 年国民健康・栄養調査結果の概要【85】
- 4² 厚生労働省，平成 25 年国民健康・栄養調査報告 2015 年 3 月【追加 7】
- 4³ 厚生労働省，水質基準の見直しにおける検討概要，亜鉛，
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k31.pdf>【87】