

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ついて

1 はじめに

グルコン酸亜鉛は、人工栄養児の亜鉛強化の目的で、昭和 58 年（1983 年）に食品添加物として指定され、現在、母乳代替食品への使用のみが認められている。

米国では、グルコン酸亜鉛は一般に安全と認められる物質（GRAS 物質）として取り扱われ、栄養強化剤として、サプリメント類、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。

EU では、グルコン酸亜鉛等の栄養強化剤は、食品添加物ではなく、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。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は、亜鉛に関して、一日摂取許容量（ADI）を設定していないが、1982 年に亜鉛の最大耐容一日摂取量（MTDI）を、暫定値として 0.3 ～ 1.0mg/kg と評価している。一方、グルコン酸に関しては、1998 年にグルコン酸塩類（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）のグループ ADI について「特定せず（not specified）」と評価している。

2 背景等

要請者は、平成 13 年国民栄養調査及びマーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量調査等によると、小児を除く幅広い年齢層において亜鉛が不足しており、また、亜鉛は肉類、乳製品等、主に動物性の食品に多く含有され、動物性食品を多く摂取する欧米人に比べ、日本人は亜鉛が摂取し難いと推察し、一部の食品に食品添加物として亜鉛を強化する必要があるとして、厚生労働大臣に対し、グルコン酸亜鉛の使用基準の改正を要請した。このため、厚生労働大臣から食品健康影響評価が食品安全委員会に対し依頼されたものである。

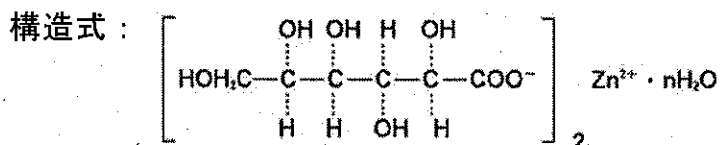
3 使用基準改正の概要

グルコン酸亜鉛を、栄養機能食品であって、通常の食品の形態をしていない液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末に使用できるよう使用基準を改正しようとするもの。

4 名称等

名称：グルコン酸亜鉛

英名：Zinc Guluconate



化学式： $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{14}\text{Zn} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n=3$ 又は 0)

分子量：3 水塩 509.73、無水物 455.69

性状：白色の結晶性の粉末又は粒

5 安全性に関する検討

1) 体内動態

グルコン酸亜鉛をヒトに経口投与した後の皮膚における亜鉛濃度の変化を検討した結果、投与後 72 時間で亜鉛が皮膚に到達したとの報告がある。

一晩断食後と通常的に食事を摂取後にグルコン酸亜鉛を経口投与した場合等における亜鉛の生物学的利用率への影響等の比較検討から、食事状態の違いが亜鉛の吸収に影響を与える旨報告されている。

2) 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について

亜鉛の吸収に関して、カルシウムと拮抗関係があること、及び亜鉛は銅及び鉄と吸収が拮抗することが報告されている。

また、動物実験等において、亜鉛はカドミウム及び鉛の毒性を軽減すること、その他、セレンと拮抗し、セレンの抗ガン作用を低減させるとの報告もある。

3) 毒性

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。胃腸の刺激は、亜鉛として 100mg/日以上経口投与でみられ、また、病理的な膵臓の異常は通常摂取量の 100 倍以上でのみみられている。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 100mg/日以上の多量の亜鉛投与で影響がみられているが、亜鉛欠乏時にも免疫能は低下することから、亜鉛の過剰摂取における最も問題になる症状は、銅及び鉄の欠乏症とされている。

グルコン酸亜鉛含有の錠剤 80 ～ 85 錠（亜鉛として約 570mg）を衝動的に経口摂取した 17 歳の男性患者の症状及び経過について、摂取直後、激しいおう吐症状が発現したが、下痢、消化管の損傷等の症状はなかったと報告されている。

25 ～ 40 歳の成人女性 18 名へのグルコン酸亜鉛（亜鉛として 50mg/人/日）の 10 週間投与において、血清鉄、ヘマトクリット及びエリスロサイトスーパーオキシドディスムターゼ（ESOD）の有意な減少がみられた。また、成人男性 26

名へのグルコン酸亜鉛（亜鉛として 50mg/人/日）の 6 週間投与では、4 週間後に ESOD の減少傾向がみとめられ、6 週間後には有意な減少がみられた。

成人男性に亜鉛グリシンキレート（亜鉛として 30mg/人/日）14 週間投与したところ、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みられなかった。

成人女性 25 名に 3、53mg/人/日の亜鉛を含む食事を 90 日間摂取させたところ、ESOD を除く細胞外スーパーオキシドディスムターゼ活性、血清亜鉛、遊離チロキシン濃度等が上昇した。

閉経後の女性 21 名に 3、53mg/人/日の亜鉛を含む食事を 90 日間摂取させたところ、高用量群では、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かった。

13 歳の女性に 7 ヶ月間グルコン酸亜鉛（120mg/人/日、6 カ月後からは 180mg/人/日）を投与したところ、骨髓検査で輪状鉄芽球がみられ、銅の欠乏が示唆された。

4) 亜鉛の許容上限摂取量等について

我が国では、「第 6 次改訂日本人の栄養所要量」において、18 ～ 69 歳の人の許容上限摂取量（UL）を 30mg/人/日と設定している。成人以外については、データが見当たらないため、UL を設定できないとしている。

JECFA では、ADI は設定していないが、1982 年にヒトにおける試験において、600mg（亜鉛 200mg に相当）の硫酸亜鉛投与で毒性がなかったことより、亜鉛の暫定的 MTDI を 0.3 ～ 1.0 mg/kg と設定している。

米国環境保護庁（EPA）は、健康な女性への亜鉛 50mg/人/日の 10 週間投与で ESOD 活性低下がみられたことをもとに、通常食事から摂取する亜鉛量を約 10mg/人/日と想定し、60mg/人/日（1.0mg/kg/日）を亜鉛の最低副作用発現量（LOAEL）とし、安全係数を 3（LOAEL の設定根拠がヒトにおける試験であること及び亜鉛が必須栄養素であることを考慮）として 1 日許容曝露量（RfD）を 20mg/人/日としている。

また、米国医学学会（IOM）では、亜鉛の LOAEL を 60mg/人/日、安全係数を 1.5（個体差や用いた値が LOAEL であることを考慮）として、UL を 40mg/人/日としている。なお、18 歳以下の小児等については、別途 UL が設定されている。

米国栄養評議会（CRN）は、30mg/人/日の亜鉛の摂取では、副作用を認めていないことから、この量を NOAEL とし、また、害になる明らかな証拠はないが、60mg/人/日の亜鉛摂取で銅依存性のスーパーオキシドディスムターゼが明らかに減少するので、この値を LOAEL としている。

EU では、銅の状態の指標に変化がないことから、NOAEL を 50mg/人/日、安全係数を 2（短期のデータであること等を考慮）として、亜鉛の UL は 25mg/人/

日が推奨されている。なお、17 歳以下の小児等については、別途 UL が設定されている。

表 UL 等設定状況

	JECFA ³⁾ (1982)	米 国			EU ⁴⁾ (2003)	日本 ²⁴⁾ (1999)
		EPA ⁴²⁾ (1992)	IOM ⁴³⁾ (2001)	CRN ⁴¹⁾ (1997)		
LOAEL (mg/人/日)	—	60	60	60	—	—
NOAEL (mg/人/日)	—	—	—	30	50	—
暫定 MTDI (mg/kg)	0.3-1.0	—	—	—	—	—
UL (mg/人/日)	—	—	40	—	25	30
RfD (mg/日)	—	20	—	—	—	—

5) 1 日摂取量の推計等

今回要請の使用基準改正案では、栄養機能食品であって液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末の形態をした食品へ使用できるようにすると共に、「当該食品の一日当たりの摂取量を勘案し、亜鉛の当該食品を通じての一日当たりの摂取量が 15mg を超えないように」使用しなければならないこととされている。平成 13 年度国民栄養調査の結果では、1 日 1 人当たり 10mg 弱の亜鉛を摂取しており、この値に今回使用基準を拡大要請するグルコン酸亜鉛の添加最大値 15mg を加えると、1 日の亜鉛の摂取量は 25mg 程度となる。

なお、亜鉛の摂取は食事由来の他、飲料水からの摂取も考えられるが、平成 12 年度の調査によると、5525 調査地点中 5481 地点 (99.2%) で 0.1mg/L 以下であり、1 日 3L の飲用を仮定しても、水道水からの亜鉛の摂取量は 0.3mg 以下であり、亜鉛の 1 日摂取量に対して大きく影響する因子ではないと推察されている。

亜鉛の毒性に関するデータ

試験 種類	投与 期間	供試動物	投与物質	投与量 (Znとして)	結 果	文献 No.
短期 毒性	単回	ヒト (17 歳男性)	グルコン酸 亜鉛含有錠 剤	約 570mg	摂取直後、激しい嘔吐症状が発現。下 痢、消化管損傷等の症状はみられなか った。	32 Matthew et al, 1998
	10 週間	ヒト (18 名、25 ～ 40 歳成人女性)	グルコン酸 亜鉛	50mg/人/日 ※	血清鉄、ヘマトクリット及び ESOD の 有意な減少がみられた。	47 ^{*1,2} Yadrick et al, 1989
	6 週間	ヒト (26 名、成人男 性)	グルコン酸 亜鉛	0、50mg/人/日 ※	4 週間後に ESOD の減少傾向がみとめ られ、6 週間後には有意な減少がみら れた。	48 ^{*1} Fischer et al, 1984
	14 週間	ヒト (成人男性)	亜鉛グリシ ンキレート	30mg/人/日 ※	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みられ なかった。	49 Bonham, O' Connor, McAnena et al, 2003 50 ^{*3} Bonham, O' Connor, Alexander et al, 2003
	90 日間	ヒト (25 名、成人女 性)	亜鉛含有食	3、53mg/人/日	ESOD 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。	51 ^{*3} Davis et al, 2000
	90 日間	ヒト (21 名、閉経後女性)	亜鉛含有食	3、53mg/人/日	高用量群では、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 ーゼ活性が低かった。	52 ^{*3} Milne et al, 2001
	7 ヶ月間	ヒト (13 歳女性)	グルコン酸 亜鉛	120mg/人/日 (6 ヵ月間投与後、 1 ヶ月間は 180mg/人/日)	骨髓検査で輪状鉄芽球がみられた。ま た、銅の欠乏が示唆された。	40 Botash et al, 1992

ESOD: erythrocyte Cu-, Zn-superoxide dismutase

※ 食事からの摂取量を含まない(通常の食事からの
摂取量: 約 10mg/人/日)。

*1 米国医学学会 (IOM) 根拠論文[文献 47, 48]

*2 米国環境保護庁 (EPA) 根拠論文[文献 47]

*3 EU 根拠論文[文献 50, 51, 52]

参考 UL 等設定状況

	JECFA ³⁾ (1982)	米 国			EU ⁴⁾ (2003)	日本 ²⁴⁾ (1999)
		EPA ⁴²⁾ (1992)	IOM ⁴³⁾ (2001)	CRN ⁴¹⁾ (1997)		
LOAEL (mg/人/日)	—	60	60	60	—	—
NOAEL (mg/人/日)	—	—	—	30	50	—
暫定 MTDI (mg/kg)	0.3-1.0	—	—	—	—	—
UL (mg/人/日)	—	—	40	—	25	30
RfD (mg/日)	—	20	—	—	—	—