

グルコン酸亜鉛の使用基準拡大に係る要請資料

平成 26 年 4 月
日本流動食協会

目 次

1. 資料概要	1
2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料	
(1) 起源又は発見の経緯	3
(2) 外国における使用状況	3
3. 物理化学的性質及び成分規格に関する資料	
(1) 名称等	5
(2) 構造式	5
(3) 分子式及び分子量	5
(4) 性状	5
(5) 用途	5
(6) 成分規格	5
(7) 食品中の食品添加物の分析法	6
4. 有効性に関する資料	
(1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	7
(2) 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について	8
5. 安全性に関する資料	
(1) 毒性に関する資料	9
(1)－1 実験動物に対する急性毒性試験	10
(1)－2 実験動物に対する反復投与毒性試験	11
(1)－3 実験動物に対する生殖・発生毒性試験	17
(1)－4 実験動物に対する発がん性試験	22
(1)－5 実験動物に対する刺激性及び腐食性試験	24
(1)－6 実験動物に対する感作性試験	26
(1)－7 遺伝毒性試験	27
(2) 体内動態に関する資料	31
(2)－1 吸収	31
(2)－2 分布・代謝	32
(2)－3 排泄	33
(2)－4 ホメオスタシス	34
(2)－5 他の化学物質との相互作用	34
(2)－6 体内動態のまとめ	36
(2)－7 疫学調査及び事例における欠乏症と過剰症	37
(3) 食品添加物の一日摂取量に関する資料	51
(3)－1 ヒト健康に対するリスク評価	51
(3)－2 国内および国外の NOAEL および上限量等の設定状況	53
(3)－3 総合栄養食品からの亜鉛摂取量	54

6. 使用基準案に関する資料	
(1) 対象品目の範囲	55
(2) 使用量の制限	55
(3) その他	55
7. 添付資料	56

1. 資料概要

グルコン酸亜鉛は亜鉛塩類のひとつとして、昭和 58 年に母乳代替食品への使用が認められた。平成 16 年に食品健康影響評価が報告され、グルコン酸亜鉛の許容上限摂取量 (UL) は亜鉛として 30mg/ヒト/日と設定され、保健機能食品への使用も認められた。亜鉛の健康に関わる評価として、2008 年 (平成 20 年) 9 月に「化学物質の初期リスク評価 Ver. 1.0 No. 131 亜鉛の水溶性化合物」が公表され、「亜鉛は、ヒト健康 (経口経路) に対しては、現時点では悪影響を及ぼすことはない」と判断する。」と報告されている。

グルコン酸亜鉛は、米国で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、SCOGS 物質 (the Select Committee on GRAS Substances) に記載されタイプ 1 と評価された。EU では特別用途食品 (Foods for particular nutritional uses) に関しては、Dietetic foods の亜鉛補給物質として、グルコン酸亜鉛が認められている。FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会 (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。国際化学物質安全性プログラム (IPCS) では 2001 年 (平成 13 年) に、「亜鉛のヒト健康に関して、亜鉛の本質的性質にヒト毒性が相対的に低くヒト暴露源が限定的されていることを加味して、職場で亜鉛暴露にさらされていない正常な健康人では、正常な環境からの亜鉛暴露に関連する悪影響より、亜鉛不足に関連する悪影響からのリスクが高い。」と報告している。諸外国ではグルコン酸亜鉛を、総合栄養補給飲料の亜鉛の供給源として使用している製品もある。

日本人の亜鉛摂取量は、20 歳以上で平均 8.0mg/日 (男性 8.9mg, 女性 7.3mg/日) であるが、18 歳以上の推奨量 (男性 11~12mg/日, 女性 9mg/日) に比べて低値であり、成人では亜鉛摂取量が不十分と推定された。中村らは、病院食の献立表から亜鉛の含有量の解析を行ったところ、当時の亜鉛の栄養所要量 11mg (第六次改定日本人の栄養所要量, 男性 50~69 歳) を充足させることが困難と報告している。

グルコン酸亜鉛の食品健康影響評価では、毒性及び体内動態に関する資料が報告され、その後、「化学物質の初期リスク評価 Ver. 1.0 No. 131 亜鉛の水溶性化合物」において、毒性、体内動態およびヒト健康に対するリスク評価がなされ、一日摂取量に関して、亜鉛の NOAEL は 0.60mgZn/kg/日とされた。また、日本人の食事摂取基準 [2010 年度版] において耐容上限量 (男性 40~45mg/日, 女性 30~35mg/日) が新たに設定された。他諸外国では、米国環境保護庁 (EPA, 2005) は亜鉛の NOAEL および RfD をそれぞれ 0.91mgZn/kg/日, 0.3mgZn/kg/日とした。米国栄養評議会 (CRN, 2004) は亜鉛の ULS を 30mg とした。EU (2005) のリスク評価書においても亜鉛の NOAEL は経口経路で 50mg/day とした。グルコン酸亜鉛の亜鉛としての UL (30mg/ヒト/日) はこれらの範囲内である。また、平成 26 年 3 月には「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定委員会」報告書が公表されており、本報告書を基に「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」が新たに告示される予定である。

今回要請するグルコン酸亜鉛の使用基準改正案は、総合栄養食品に関するもので、これは病者の食事の代替となるものである。総合栄養食品に類似の食品として濃厚流動食品があり、使用者は 26 万人と推計されている。総合栄養食品において亜鉛の含有量は 0.35~1.5mg/100kcal となっている。仮に、総合栄養食品を活動度が著しく低下した病者に 1 日 1,000kcal 使用したとすると、亜鉛の 1 日最大摂取量は 15mg となる。また、病院食からの摂取熱量を考慮すると総合栄養食品の摂取熱量は 2,000kcal が上限と推定される。すなわち、総合栄養食品からの亜鉛の摂取上限量は 30mg/日と推定される。

一方、総合栄養食品は製品ごとの表示許可が必要であることから、グルコン酸亜鉛が亜鉛としての許容上限摂取量を超えて添加されることは考えにくい。さらに、総合栄養食品は「医師、管理栄養士等の相談、指導を得て使用することが適当である旨」の表示が義務付けられているので、病者以外の人を使用する可能性は少なく、また、医師、栄養士等の管理下に総合栄養食品は使用されるので、過剰摂取のリスクは少ないと考えられる。したがって、総合栄養食品に

グルコン酸亜鉛を使用するときの使用基準の設定は不要と考えられる。

以上、グルコン酸亜鉛の使用基準拡大に係わる要請書についてまとめた。

2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

(1) 起源又は発見の経緯

グルコン酸亜鉛は亜鉛塩類のひとつとして、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、母乳代替食品への使用が認められた¹⁾。平成 16 年（2004 年）に食品健康影響評価²⁾が報告され、グルコン酸亜鉛の許容上限摂取量（UL）を亜鉛として 30mg/ヒト/日と設定することが通知された³⁾。平成 16 年 12 月には保健機能食品（特定保健用食品および栄養機能食品）への使用が認められている⁴⁾。現在、グルコン酸亜鉛は、母乳代替食品および保健機能食品（特定保健用食品および栄養機能食品）以外の食品への使用が認められていない⁵⁾。また、その他のグルコン酸及びその塩類として、グルコノデルタラクトン、グルコン酸、グルコン酸カリウム、グルコン酸カルシウム、グルコン酸第一鉄、グルコン酸銅及びグルコン酸ナトリウムが食品添加物として指定されている。この中で、グルコン酸カルシウム、グルコン酸第一鉄及びグルコン酸銅に使用基準が設定されている。

2008 年（平成 20 年）9 月に「化学物質の初期リスク評価 Ver. 1.0 No. 131 亜鉛の水溶性化合物」（以下、「亜鉛の初期リスク評価」とする）が公表された⁶⁾。この報告書では、「亜鉛は、ヒト健康（経口経路）に対しては、現時点では悪影響を及ぼすことはない」と判断する。」と報告されている。

(2) 外国における使用状況

食品安全委員会のグルコン酸亜鉛の健康影響評価²⁾では、以下のように報告されている。

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 ~ 1.0 mg/kg と評価している⁷⁾。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。

グルコン酸亜鉛の健康影響評価の後に、外国では以下の評価が報告されている。

国際化学物質安全性プログラム（IPCS）では 2001 年（平成 13 年）に、「亜鉛のヒト健康に関して、亜鉛の本質的性質にヒト毒性が相対的に低くヒト暴露源が限定的されていることを加味して、職場で亜鉛暴露にさらされていない正常な健康人では、正常な環境からの亜鉛暴露に関連する悪影響より、亜鉛不足に関連する悪影響からのリスクが高い。」と報告している⁸⁾。（資料 8, 11.1 Human health: The essential nature of zinc, together with its relatively low toxicity in humans and the limited sources of human exposure, suggests that normal, healthy individuals not exposed to zinc in the workplace are at potentially greater risk from the adverse effects associated with zinc deficiency than from those associated with normal environmental exposure to zinc.）

米国食品医薬品局（FDA）では GRAS 収載 373 物質について専門委員会による再評価が行われた（1972-1980）。2006 年（平成 18 年）に、グルコン酸亜鉛は SCOGS（GRAS 物質に関する特別委員会）物質に収載され⁹⁾、「現在または将来予想される量で使用されるときに、公衆衛生に危険があることを立証または疑う十分な根拠を示唆するエビデンスはない」と

されるタイプ1と評価された^{10) 11)}。他の亜鉛塩類、硫酸亜鉛、酸化亜鉛および塩化亜鉛は、「現在の使用量および使用方法のときに、公衆衛生に危険があることを立証するエビデンスはないが、追加データがなければ著しい消費の増加によって食事の危険性につながるかは決定できない」とされるタイプ2と評価された⁹⁾。また、FDAではグルコン酸亜鉛の変異原性はないと報告している¹²⁾。

米国環境保護庁（EPA）では2005年（平成17年）に、NOAELを0.91 mg Zn/kg/日とし、個人差に関する不確実係数3で除して参照用量（RfD）0.3 mg Zn/kg/日を算出している¹³⁾。

（資料11, p. 55: The RfD of 0.3 mg/kg-day was derived by dividing the point of departure of 0.91 mg Zn/kg-day by a total uncertainty factor of 3 as follows: $RfD = NOAEL \div UF = 0.91 \text{ mg/kg-day} \div 3 = 0.3 \text{ mg/kg-day.}$ ）

米国栄養評議会（CRN）では、2004年（平成16年）に、亜鉛のULS（Upper Level for Supplements）を30mgと報告した¹⁴⁾。

EUでは、2005年（平成17年）に「亜鉛および亜鉛化合物に関するリスク評価」を報告し、亜鉛金属、酸化亜鉛、ステアリン酸亜鉛、塩化亜鉛、硫酸亜鉛およびリン酸亜鉛のNOAELを50mg/日と報告した¹⁵⁾。（資料15, Table 4. NOAELs and LOAELs for use in human risk characterization）

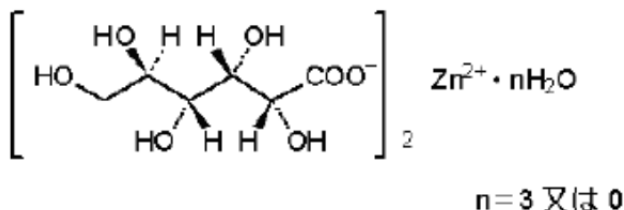
また、諸外国におけるグルコン酸亜鉛を使用した具体的な食品の一例を示す¹⁶⁾。グルコン酸亜鉛は総合栄養補給飲料の亜鉛の供給源として使用されている。

3. 物理化学的性質及び成分規格に関する資料

(1) 名称等

グルコン酸亜鉛 英名 Zinc Gluconate

(2) 構造式



(3) 分子式及び分子量

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

分子量：3 水和物 509.75, 無水物 455.70

CAS ナンバー：82139-35-3 (無水物)

(4) 性状

白色の結晶性の粉末または粒

(5) 用途

栄養強化剤

(6) 成分規格

食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)により、以下のとおり基準が定められている。

含量 本品を無水物換算したものは、グルコン酸亜鉛($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{14}\text{Zn}$)97.0~102.0%を含む。

性状 本品は、白色の結晶性の粉末又は粒である。

確認試験

- (1) 本品の水溶液(1→20)は、亜鉛塩の反応を呈する。
- (2) 本品の温水溶液(1→10)5ml をとり、以下「グルコノデルタラクトン」の確認試験(2)を準用する。

純度試験

- (1) 鉛 Pb として $10 \mu\text{g}/\text{g}$ 以下

本品 1.00g を量り、硝酸 1ml 及び水 20ml に溶かし、水を加えて正確に 100ml とし、検液とする。検液につき、鉛試験法第 2 法により試験を行う。

- (2) ヒ素 As_2O_3 として $4.0 \mu\text{g}/\text{g}$ 以下(0.50g, 第 1 法, 装置 B)

- (3) 還元糖 D—グルコースとして 1.0% 以下

本品 1.0g を量り、250ml の三角フラスコに入れ、水 10ml を加えて溶かし、アルカリ性クエン酸銅試液 25ml を加え、小型のビーカーでふたをして正確に 5 分間穏やかに煮沸した後、室温まで急冷する。この液に酢酸(1→10)25ml を加え、0.05mol/L ヨウ素溶液 10ml を正確に量って加え、更に塩酸(1→4)10ml 及びデンプン試液 3ml を加えた後、過量のヨウ素を 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液で滴定するとき、その消費量は、6.3ml 以上である。

水分 11.6% 以下(0.2g, 直接滴定)

定量法 本品約 0.7g を精密に量り、水 100ml を加え、必要があれば加温して溶かし、アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液(pH10.7) 5ml を加え、0.05mol/L EDTA 溶液で滴定する(指示薬 エリオクロムブラック T 試液 0.1ml)。終点は、液が青色を呈するときとする。更に無水物換算を行う。

0.05mol/L EDTA 溶液 1ml = 22.79mg $C_{12}H_{22}O_{14}Zn$

(7) 食品中の食品添加物の分析法

厚生労働省において、亜鉛塩類¹⁷⁾として以下のとおり分析方法が通知されている。

1. 試験の概要

食品中の亜鉛塩類は、原子吸光法により亜鉛として定量する。必要があれば、分子量比を乗じて亜鉛塩類それぞれの量として求める。食品中には、天然の亜鉛が分布している。したがって、定量値は食品由来の亜鉛と添加されたものとの合計値である。

2. 試験法(原子吸光法)

(1) 検体の採取と試料の調製

一般試料採取法を準用する。

(2) 試料液の調製

試料約 4g を精密に量り、灰化容器に入れ、赤外線ランプで加熱して炭化させた後、電気炉へ入れて 450~500°C で淡色の灰が得られるまで灰化を続ける。灰化後、これに塩酸 5ml を加え、蒸発乾固するまで赤外線ランプで加熱する。残留物に硝酸(1→5) 5ml を加えて溶かし、100ml のメスフラスコに移し、水を加えて正確に 100ml とし、試料液とする。別に、試料を用いず同様に操作し、空試料液とする。

(3) 検量線用標準液の調製

金属亜鉛 1.00g を正確に量り、1mol/l 硝酸を加えて溶かして正確に 1,000ml とし、標準原液とする。用時、標準原液 2ml を正確に量り、0.1mol/l 硝酸を加えて正確に 1,000ml とし、標準液とする(この液 1ml は、亜鉛 2 μ g を含む)。標準液 0, 1, 2, 3.5, 5ml 及び 7ml をそれぞれ正確に量り、それぞれに硝酸(1→5) 3ml を加えた後、更に水を加えて正確に 10ml とし、検量線用標準液とする(これらの液 1ml は、それぞれ亜鉛 0, 0.2, 0.4, 0.7, 1.0 μ g 及び 1.4 μ g を含む)。

(4) 測定法

① 測定条件

原子吸光光度計を用い、次の条件によって測定する。

燃料ガス：アセチレン-空気フラーム

測定波長：213.8nm

② 検量線

検量線用標準液それぞれにつき、原子吸光度を測定し、波高から検量線を作成する。

③ 定量

試料液及び空試料液につき、原子吸光度を測定する。得られた波高の差を求め、その値と検量線から試料液中の亜鉛濃度(μ g/ml)を求め、次式によって検体中の亜鉛含量(g/kg)を計算する。

$$\text{亜鉛含量 (g/kg)} = C / (10 \times W)$$

C : 試料液中の亜鉛濃度 (μ g/ml)

W : 試料の採取量 (g)

$$\text{グルコン酸亜鉛 (無水物) 含量 (g/kg)} = \text{亜鉛含量 (g/kg)} \times 6.969$$

$$\text{硫酸亜鉛 (七水塩) 含量 (g/kg)} = \text{亜鉛含量 (g/kg)} \times 4.398$$

4. 有効性に関する資料

(1) 食品添加物としての有効性および他の同種の添加物との効果の比較

亜鉛の生理的役割と欠乏症について食事摂取基準〔2010年版〕では、次のように記載されている¹⁸⁾。亜鉛は、代謝調整作用を有する亜鉛含有酵素（DNAポリメラーゼ，RNAポリメラーゼ，アルコール脱水素酵素，カルボニックアンヒドラーゼ，アルカリフォスファターゼなど）などの構造成分として、種々の生理機能に重要な役割を果たしている。

近年のわが国では、亜鉛欠乏症は、亜鉛非添加の高カロリー輸液施行時、吸収障害を伴う疾患における経腸栄養施行時、亜鉛含有量の少ないミルクや経腸栄養での栄養管理時、未熟児において報告された。欠乏症の主な症状としては、皮膚炎と味覚障害がよく知られており、その他に慢性下痢，低アルブミン血症，汎血球減少，成長障害，性腺発育障害などがある。また、亜鉛と錯体を形成する薬剤の服用によって、体内の亜鉛の利用が阻害され、結果として味覚障害を起こす事例も報告されている。

国内では栄養機能食品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。一方、食事代替としての総合栄養食品¹⁹⁾を使用する状況では、通常の食事摂取は不十分なので亜鉛補給も不十分と考えられ、総合栄養食品のみから十分な亜鉛を補給する必要があり、亜鉛強化のための食品添加剤の使用によりこの目的を達成できると想定される。

表1は平成21年国民健康・栄養調査²⁰⁾の亜鉛摂取量を性・年齢階級別に示すと共に、日本人の食事摂取基準〔2010年版〕¹⁸⁾に示された亜鉛の推定平均必要量，推奨量および耐容上限量をまとめている。日本人の亜鉛摂取量は、20歳以上で平均8.0mg/日（男性8.9mg，女性7.3mg/日）であるが、18歳以上の推奨量（男性11–12mg/日，女性9mg/日）に比べて低値であり、成人では亜鉛摂取量が不十分と推定された。また、日本人の食事摂取基準〔2010年版〕では、耐容上限量（男性40–45mg/日，女性30–35mg/日）が新たに設定され¹⁸⁾，グルコン酸亜鉛の亜鉛としてのUL（30mg/ヒト/日）はこの範囲内である。

また、中村らによる「病院食における微量ミネラル含有量の検討」では、病院食の献立表から亜鉛の含有量の解析を行ったところ、常食で 9.72 ± 1.35 mg および低蛋白食で 5.69 ± 1.37 mgであり、当時の亜鉛の栄養所要量11mg（第六次改定日本人の栄養所要量，男性50–69歳）を充足させることが困難と報告している²¹⁾。病者においては亜鉛不足のリスクが考えられる。

平成17年度に行われた「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、乳剤の摂取量調査の結果について」では、「亜鉛（グルコン酸亜鉛等）として、一日摂取量2.7mg/日」と報告されている²²⁾。

表1 亜鉛の摂取量および推奨量

平成 21 年国民健康・栄養調査 ²⁰⁾				日本人の食事摂取基準〔2010 年版〕 ¹⁸⁾						
年齢	摂取量 (mg/日)			年齢	推定平均 必要量 (mg/日)		推奨量 (mg/日)		耐受上限量 (mg/日)	
	総数	男性	女性		男性	女性	男性	女性	男性	女性
総数	8.0	8.8	7.3	1~2 (歳)	4	4	5	5	—	—
1~6 歳	5.3	5.5	5.0	3~5 (歳)	5	5	6	6	—	—
7~14 歳	8.5	8.9	8.2	6~7 (歳)	6	6	7	7	—	—
				8~9 (歳)	7	7	8	8	—	—
				10~11 (歳)	8	8	10	10	—	—
15~19 歳	9.4	10.8	8.0	12~14 (歳)	9	8	11	9	—	—
20~29 歳	7.9	8.9	7.0	15~17 (歳)	11	7	13	9	—	—
30~39 歳	8.2	9.3	7.3	18~29 (歳)	10	7	12	9	40	35
40~49 歳	8.2	9.0	7.5	30~49 (歳)	10	8	12	9	45	35
50~59 歳	8.2	9.1	7.4	50~69 (歳)	10	8	12	9	45	35
60~69 歳	8.4	9.0	7.8							
70 歳以上	7.6	8.1	6.9	70 以上 (歳)	9	7	11	9	40	30
20 歳以上	8.0	8.9	7.3							

(2) 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について

食品安全委員会のグルコン酸亜鉛の食品健康影響評価²⁾では、亜鉛と他のミネラルとの相互作用について次のように記載されている。

亜鉛の吸収に関して、カルシウム、銅及び鉄と吸収が拮抗する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、セレンの抗がん作用を低減させるとの報告もある。

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾においても、8.1 生体内運命 e. 他の化学物質との相互作用 に報告されている。本要請書の(2)－5に報告内容を記載した。

5. 安全性に関する資料

(1) 毒性に関する資料

食品安全委員会のグルコン酸亜鉛の食品健康影響評価²⁾において、亜鉛の毒性に関するデータは表2のとおりである。2008年(平成20年)9月に公表された「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾において、実験動物に対する毒性が報告された。

表2 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	投与量又は餌中濃度	結果	文献No.
短期毒性	単回	マウス	グルコン酸亜鉛		LD ₅₀ : ♂ 3,420 mg/kg 体重 LD ₅₀ : ♀ 2,630 mg/kg 体重	1 佐藤ら, 1982(未公表)
	13週間	マウス、ラット	硫酸亜鉛	0, 300, 3,000, 30,000 ppm	30,000 ppm 群のマウス及びラットで体重増加抑制、摂餌量の低下及び膵臓腺房細胞の異常が認められた。	15 Maita et al, 1981
長期毒性	21ヵ月間	ラット	硫酸亜鉛	100, 500, 1,000 ppm (Zn)	500 及び 1,000 ppm 群で腎肥大がみられた。	15 Hagen et al, 1953
ヒトにおける観察	単回	ヒト (17歳男性)	グルコン酸亜鉛含有錠剤	約 570 mg (Zn)	摂取直後、激しい嘔吐症状が発現。吐血、胸部痛、下痢等の症状はみられなかった。	20 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	50 mg/ヒト/日 (Zn)※	血清鉄、ヘマトクリット及びESODの有意な減少がみられた。	21 ^{*1,2} Yadrick et al, 1989
	6週間	ヒト (26名、成人男性)	グルコン酸亜鉛	50 mg/ヒト/日 (Zn)※	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。	22 ^{*1} Fischer et al, 1984
	14週間	ヒト (成人男性)	亜鉛グリシンキレート	30 mg/ヒト/日 (Zn)※	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。	23 ^{*3} Bonham, O'Connor, McAnena et al, 2003 24 ^{*3} Bonham, O'Connor, Alexander et al, 2003
	90日間	ヒト (25名、成人女性)	亜鉛含有食	53 mg/ヒト/日 (Zn)※※	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。	25 ^{*3} Davis et al, 2000
	90日間	ヒト (21名、閉経後女性)	亜鉛含有食	53 mg/ヒト/日 (Zn)※※	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。	26 ^{*3} Milne et al, 2001
	7ヵ月間	ヒト (13歳女性)	グルコン酸亜鉛	120 mg/ヒト/日(6ヵ月間投与後、1ヵ月間は180 mg/ヒト/日)(Zn)	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。	19 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10 mg/ヒト/日)。

※※ 食事からの摂取量約3mg/ヒト/日を含む。

*1 米国医学学会(IOM)根拠論文[文献19, 20]

*2 米国環境保護庁(EPA)根拠論文[文献21]

*3 EU根拠論文[文献23, 24, 25, 26]

(1)－1 実験動物に対する急性毒性試験

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾における、実験動物に対する急性毒性試験結果を表 3-1 に、また、急性毒性に関する記載を以下に示す。

〈塩化亜鉛〉

経口経路では、LD50 は、マウスで 605 mg Zn/kg, ラットで 528 mg Zn/kg であった。症状としては、縮腫、結膜炎、尾部における出血及び血腫がみられた (Domingo et al., 1988)。

エアロゾルの吸入暴露では、LC50 はラットで 948 mg Zn/m³ 以下 (10 分間) であった。暴露 10 分間で肺の組織所見として拡張不全、充血、出血及び水腫がみられた (Karlsson et al., 1986)。

その他の経路として、雄 Wistar ラットに塩化亜鉛 1.2 mg Zn/kg を気管内に単回投与した試験で、投与後 3 時間以内に全例で呼吸困難となった。組織所見として肺炎がみられ (Brown et al., 1990)、同じく雄 Wistar ラットに 0.12, 0.24, 0.48, 0.96, 1.9, 2.4 mg Zn/kg の塩化亜鉛を気管内に単回投与した試験の 0.48 mg Zn/kg 以上で用量依存的な肺水腫がみられた (Richards et al., 1989)。

〈硫酸亜鉛〉

経口経路では、LD50 はマウスで 307~766 mg Zn/kg, ラットで 227~1,194 mg Zn/kg であり、症状として、立毛、呼吸困難、下痢、縮腫、結膜炎、尾部の出血及び血腫などがみられ、剖検所見として、肺出血、胃粘膜の肥厚、小腸出血などがみられた (Courtois et al., 1978; Domingo et al., 1988; Sanders, 2001b)。

経皮経路では、ラットへの硫酸亜鉛七水和物の適用で LD50 は 454 mg Zn/kg 超であった (VanHuygevoort, 1999c)。

その他、5%の硫酸亜鉛 50 µL を雌の Swiss-Webster マウスの鼻孔に滴下した試験で、一過性の嗅覚の消失がみられた (McBride et al., 2003)。

〈金属亜鉛〉

SD ラットへの直径 5 µm の金属亜鉛粒子の経口投与で、雌に立毛及び下痢がみられたが、死亡はみられなかった (Prinsen, 1996)。また、Wistar ラットへの粒径 6.2 µm (中央値) の金属亜鉛粒子の鼻部暴露で、呼吸数の減少及び眼瞼まひがみられたが、死亡はみられなかった (Arts, 1996)。ラットでは経口経路で LD50 は 2,000 mg Zn/kg 超、吸入経路で LC50 は 5,410 mg Zn/m³ 超 (4 時間) であった (Arts, 1996; Prinsen, 1996)。

〈酸化亜鉛〉

経口経路では、LD50 がマウスでは 6,384 mg Zn/kg, ラットでは 4,015 超~12,045 mg Zn/kg 超であった (Burkhanov, 1978; Klimisch et al., 1982; Loser, 1972, 1977; RTECS, 1991; Shumskaya et al., 1986)。

吸入暴露では、LC50 がマウスで 2,008 mg Zn/m³ (暴露時間不明)、ラットで 4,577 mg Zn/m³ 超 (4 時間) であった (Klimisch et al., 1982; RTECS, 1991)。

その他、ラット、ウサギ及びモルモットに 2, 4 mg Zn/m³ (エアロゾル、粒径 0.06 µm) を 3 時間暴露し、暴露 24 時間後の気管支肺胞洗浄液を検査した試験で、ラット及びモルモットの 4mg Zn/m³ 暴露群で、細胞数 (ラット: 2 倍, モルモット: 2.5 倍), 乳酸脱水素酵素 (ラット: 9 倍, モルモット: 24 倍), β-グルクロニダーゼ (ラット: 27 倍, モルモット: 13 倍), タンパク質 (ラット: 5.6 倍, モルモット: 3.5 倍) の増加, 2 mg Zn/m³ 暴露群では、乳酸脱水素酵素 (ラット: 4.5 倍, モルモット: 16 倍), β-グルクロニダーゼ (ラット: 11 倍, モルモット: 5 倍), タンパク質 (ラット: 5 倍, モルモット: 1.4 倍) の増加がみられた。一方、ウサギではこれらの指標に変化はみられなかった (Gordon et al., 1992)。

表 3-1 亜鉛及びその化合物の急性毒性試験結果

	マウス	ラット
<塩化亜鉛>		
経口 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	605	528
吸入 LC ₅₀ (mg Zn/m ³)	ND	≤948 (10 分間)
経皮 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	44	28
<硫酸亜鉛>		
経口 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	307 (ZnSO ₄ · 2H ₂ O) 766 (ZnSO ₄)	227-518 (ZnSO ₄ · 7H ₂ O) 373-1,194 (ZnSO ₄) 566 (ZnSO ₄ · 2H ₂ O) >608 (ZnSO ₄ · 6H ₂ O)
吸入 LC ₅₀ (mg Zn/m ³)	ND	ND
<亜鉛化合物 (無水)>		
経皮 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	ND	>454 (ZnSO ₄ · 7H ₂ O)
腹腔内 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	105 (ZnSO ₄ · 2H ₂ O) 108 (ZnSO ₄)	66 (ZnSO ₄ · 2H ₂ O) 104 (ZnSO ₄)
<金属亜鉛>		
経口 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	ND	>2,000
吸入 LC ₅₀ (mg Zn/m ³)	ND	>5,410 (4 時間)
経皮 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	ND	ND
<酸化亜鉛>		
経口 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	6,384	>4,015 >12,045
吸入 LC ₅₀ (mg Zn/m ³)	2,008 (暴露時間不明)	>4,577 (4 時間)
経皮 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	ND	ND
腹腔内 LD ₅₀ (mg Zn/kg)	193	ND

(1) - 2 実験動物に対する反復投与毒性試験

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾における、実験動物に対する反復投与毒性試験結果を表 3-2 に、また、反復投与毒性に関する記載を以下に示す。

a. 経口投与

雌雄 ICR マウスに硫酸亜鉛七水和物の 0, 300, 3,000, 30,000 ppm 含有飼料 (雄: 0, 42.7, 458, 4,927 mg ZnSO₄ · 7H₂O/kg/日 (0, 9.7, 104, 1,118 mg Zn/kg/日) 相当, 雌: 0, 46.4, 479, 4,878 mg ZnSO₄ · 7H₂O/kg/日 (0, 10.5, 109, 1,107 mg Zn/kg/日) 相当) を 13 週間与えた試験で、30,000 ppm の雌雄に死亡ないし瀕死がみられた。これらの動物では、尿管の障害及び膵臓の外分泌腺の退行性変化がみられた。さらにこの用量の他の動物では、雌雄で体重増加抑制, 甲状腺の絶対・相対重量の増加, 腎臓皮質の退行性変化, 膵臓の変化 (腺房細胞の変性, 壊死, 核の淡明化), 胃潰瘍, 腸管粘膜カタル, 脾臓赤脾髄の幼若赤血球増加がみられ, 赤血球数, ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度が低下した。また, 雄では総タンパク質, 糖及びコレステロール値の低下, ALP 活性及び尿素窒素の増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 活性の増加, 雌では腎臓の絶対・相対重量の増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性及びカルシウム濃度の低下がみられた (Maita et al., 1981)。

雌雄 Wistar ラットに硫酸亜鉛七水和物の 0, 300, 3,000, 30,000 ppm 含有飼料 (雄: 0, 23.2, 234, 2,514 mg ZnSO₄ · 7H₂O/kg/日 (0, 5.3, 53, 571 mg Zn/kg/日) 相当, 雌: 0, 24.5, 243, 2,486 mg ZnSO₄ · 7H₂O/kg/日 (0, 5.6, 55, 564 mg Zn/kg/日) 相当) を 13 週間与えた試験で、30,000 ppm 群の雌雄で白血球数の減少, 雄で体重増加抑制, 肝臓の絶対・相対重

量の増加, 脾臓の絶対・相対重量及び腎臓の絶対重量の減少, 膵臓の変化 (腺房細胞の変性, 壊死, 中心腺房細胞の核の淡明化), ヘマトクリット値, ヘモグロビン濃度, 総タンパク質量, コレステロール値の低下がみられた (Maita et al., 1981)。

SD ラットに酢酸亜鉛二水和物 0, 160, 320, 640 mg/kg/日 (0, 48, 95, 191 mg Zn/kg/日) を 12 週間飲水投与した試験で, 320 mg/kg/日以上に尿量の減少, 肝臓, 腎臓, 心臓, 骨, 血液での亜鉛濃度の増加がみられ, 640 mg/kg/日群に無関心, 飲水量減少, 血液中の尿素, クレアチニンの増加, ポウマンのう上皮細胞の扁平化と核の濃縮化, 近位尿管上皮細胞の剥離がみられた (Llobet et al., 1988)。

雌雄 SD ラットに亜鉛モノグリセロラートの 0, 0.05, 0.2, 1% (雄: 0, 31.52, 127.52, 719 mg/kg/日 (0, 13.26, 53.63, 302.4 mg Zn/kg/日) 相当, 雌: 0, 35.78, 145.91, 805 mg/kg/日 (0, 15.05, 61.37, 338.6 mg Zn/kg/日) 相当) 含有飼料を 13 週間投与した。この試験では 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/日 (265.8/319.2 mg Zn/kg/日) 相当) に変更したが, 状態の回復が認められず, 投与 64 日目に全例屠殺した。この群では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), 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, 膵臓の重度の変性, 脾臓, 腎臓, 切歯, 眼及び骨での組織学的変化がみられた。その他, 雄では精細管の低形成, 前立腺及び精のうの萎縮, 雌では子宮の萎縮がみられた。0.05%群では, 有意ではないが, 膵臓細胞の壊死がみられ, 0.05%以上の雄で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, 腸間膜リンパ節の腫大がみられた。0.2%群では, 雌雄で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, 膵臓細胞の壊死がみられ, 雄で血清 ALT, ALP 活性及びクレアチンキナーゼ活性が増加し, 雌で血清クレアチンキナーゼ活性の増加がみられた (Edwards and Buckley, 1995)。なお, 本報告は非公開の企業データであるが, EU (EU, 2004a, b, c, d) が, 信頼性のあるデータとみなし, 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ため, 0.05% (31.52 mg/kg/日, 13.26 mg Zn/kg/日) を NOAEL としていることから, 本評価書でも評価に値するものと判断した。よって, 本評価書では, 本報告の NOAEL を 0.05% (31.52 mg/kg/日, 13.26 mg Zn/kg/日) と判断する。

その他, 限定的ないし特定の標的に注目した試験を以下に示す。

雌雄 C3H マウスに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 水溶液 0, 500 mg/L を 1 年間飲水投与し, 血漿中の亜鉛, 糖, インシュリン濃度と皮膚, 肝臓及び脾臓中の亜鉛濃度を測定し, 副腎, 膵臓, 下垂体の組織化学的及び組織学的検査を実施した試験で, 甲状腺の過形成, 膵島の空胞化, 副腎皮質の肥大と束状帯細胞の空胞化, 下垂体前葉の細胞肥大がみられた (Aughey et al., 1977)。

Wistar ラット離乳児の雄に硫酸亜鉛 (水和物か不明) 15, 30, 60, 120, 240 ppm (亜鉛濃度として) を含む飼料を 6 週間混餌投与した試験で, 60 ppm 以上で血清セルロプラスミン濃度の低値例が用量依存的に増加し, 120 ppm 以上で肝臓の銅/亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ活性と心臓のシトクロム c 酸化酵素活性が低下した (L' Abbe and Fischer, 1984)。

雌雄 ICR マウスに塩化亜鉛を, 雄には 0, 1.560, 3.125, 6.250 mg ZnCl₂/kg/日 (0, 0.75, 1.5, 3.0 mg Zn/kg/日), 雌には 0, 3.125, 6.250, 12.500 mg ZnCl₂/kg/日 (0, 1.5, 3.0, 6.0 mg Zn/kg/日), 交配前 49 日間強制経口投与し, 雄の 0 mg 群と雌の 0 mg 群, 雄の 1.560 mg 群と雌の 3.125 mg 群, 雄の 3.125 mg 群と雌の 6.250 mg 群, 雄の 6.250 mg 群と雌の 12.500 mg 群とをそれぞれ交配させ, 交配期間及び雌は妊娠期間, 哺育期間まで投与した試験で, 3.125 mg 以上の雌親で肝臓及び脾臓の絶対・相対重量の減少がみられた (Khan et al., 2003)。

雌雄 Wistar ラットに塩化亜鉛 0, 0.12 mg Zn/mL (0, 12 mg Zn/kg/日, 0, 25 mg ZnCl₂/kg/

日相当) を4週間飲水投与した試験で、投与群の雌雄で摂餌量、摂水量及び赤血球数が減少し、血中ヘモグロビン濃度の低下、網状赤血球数の増加がみられた。雄では白血球数が増加した(Zaporowska and Wasilewski, 1992)。本報告について、これ以上詳細な記載はなされていない。

Wistar ラットに酸化亜鉛0, 100 mg/匹 (0, 600 mg Zn0/kg/日, 0, 480 mg Zn/kg/日相当) を10日間経口投与した試験で、大脳皮質内のグリア及びオリゴデンドログリアの増殖を伴う神経細胞の変性、小動脈の血管内皮の浮腫がみられた。酸性ホスファターゼ、ATP分解酵素及びアセチルコリンエステラーゼの活性の低下とブチリルチオコリン濃度の減少、TTP分解酵素及び非特異的エステル分解酵素の増加がみられた(Kozik et al., 1980)。また、これらの動物について視床下部及び下垂体での神経分泌についての検討で、下垂体での神経分泌の低下及び抗利尿ホルモン分泌の増加を伴った視床下部での視索上核部及び室傍核細胞での神経分泌機能の増加がみられた(Kozik et al., 1981)。これらが、亜鉛の脳への毒性影響であるのか、体内の他の部位での変化に付随した二次的影響であるのかは不明である。

雌雄フェレットに酸化亜鉛0, 500, 1,500, 3,000 ppm (0, 81.3, 243.8, 487.5 mg Zn0/kg/日相当) を0 ppm は27, 48, 138, 194日間, 500 ppm は48, 138, 191日間, 1,500 ppm 及び3,000 ppm は33週間以内混餌投与した試験で、500 ppm で血中の亜鉛濃度の増加、銅濃度の低下、セルロプラスミン酸化酵素活性の低下がみられ、1,500, 3,000 ppm で投与3週以内に全例切迫殺ないし死亡、体重減少、摂餌量減少、貧血、尿中へのタンパク質、糖、血液及びビリルビンの排泄、セルロプラスミン酸化酵素活性の低下がみられた(Straube et al., 1980)。

去勢したヒツジに酸化亜鉛を240 mg Zn0/日, 3回/週, 4週間経口投与した試験で、臍臓障害がみられた(Smith and Embling, 1993)。

b. 吸入暴露

吸入経路では、酸化亜鉛の超微細粒子をモルモットに短期暴露して肺への影響について調べた試験が報告されている。

雄Hartleyモルモットに酸化亜鉛の超微細粒子(平均粒径0.05 μ m) 0, 6.0 mg Zn0/m³ を3時間/日, 1~5日間鼻部暴露し、肺の組織学的検査と気管支肺胞洗浄液について検査した試験で、気管支肺胞洗浄液中の総細胞数、タンパク質量、好中球数、 β -グルクロニダーゼ活性、アンギオテンシン転換酵素活性、酸性ホスファターゼ活性及びALP活性の増加と肺の炎症がみられた(Conner et al., 1986)。

雄Hartleyモルモットに酸化亜鉛の超微細粒子(平均粒径0.05 μ m) 0, 2.3, 5.9, 12.1 mg Zn0/m³ を3時間/日, 1, 2, 3日間鼻部暴露し、肺の組織学的検査と気管支肺胞洗浄液について検査した試験で、2.3 mg Zn0/m³ 群で好中球数、乳酸脱水素酵素活性及びALP活性の増加、5.9, 12.1 mg Zn0/m³ 群で気管支肺胞洗浄液中のタンパク質量、好中球数、 β -グルクロニダーゼ活性及びアンギオテンシン転換酵素活性の用量依存的な増加と肺の小葉中心性の炎症、12.1 mg Zn0/m³ 群で洗浄液中の有核細胞数の増加、肺の炎症巣の増加がみられた(Conner et al., 1988)。

雄Hartleyモルモットに酸化亜鉛の超微細粒子(平均粒径0.05 μ m) 0, 5 mg Zn0/m³ を3時間/日, 6日間鼻部暴露し、肺の機能と形態について検査した試験で、投与群に肺活量、残気量、肺容積、一酸化炭素の拡散能力が低下し、水腫の指標となる肺の湿重量が増加し、肺胞の炎症がみられた(Lam et al., 1985)。

雄Hartleyモルモットに酸化亜鉛の超微細粒子(平均粒径0.05 μ m) 0, 2.7, 7.0 mg Zn0/m³ を3時間/日, 1~5日間鼻部暴露し、肺機能について検査した試験で、暴露期間中の7.0 mg Zn0/m³ 群で総肺気量と肺活量の低下がみられ、暴露4日目には一酸化炭素の拡散能力が正常の30%に低下し、水腫の指標となる肺の湿重量が増加した(Lam et al., 1988)。

以上のように、経口投与では、血清セルロプラスミン濃度の異常、銅不足症、膵臓での変化（巣状変性と壊死など）、脾臓での変化（色素性マクロファージの減少）、貧血などがみられる。また、大脳皮質で神経細胞の変性などもみられる。亜鉛モノグリセロラートをSDラットに13週間混餌投与した試験で、0.2%群に、脛骨及び大腿骨の骨幹端柱数の減少、膵臓細胞の壊死、血液生化学的パラメータの変化等がみられたことから、NOAELは0.05% (31.52 mg/kg, 13.26 mgZn/kg) である。吸入経路では、酸化亜鉛の超微細粒子をモルモットに短期暴露し、肺の機能や形態について検査した試験が実施されているのみであり、その結果、気管支肺胞洗浄液中の好中球数、乳酸脱水素酵素活性及びALP活性に変化がみられ、さらに高濃度では、肺組織の炎症とともにタンパク質、好中球数、酵素活性が増加し、肺の機能が徐々に低下し、肺水腫及び炎症がみられているが、いずれも短期暴露の試験であり、NOAELを判断することはできない。なお、市販レベルの粒径の酸化亜鉛でこのような変化がみられるかどうかは不明である。また、化合物ごとの毒性の違いの有無を明確に評価できるようなデータは得られていない。

表3-2 亜鉛及びその化合物の反復投与毒性試験結果

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
経口経路					
マウス ICR 雌雄 12匹/群	経口投与 (混餌) ZnSO ₄ · 7H ₂ O	13週間	0、300、3,000、 30,000 ppm (雄: 0、42.7、458、 4,927 mg ZnSO ₄ · 7H ₂ O/kg/日 (0、 9.7、104、1,118 mg Zn/kg/日) 相当、 雌: 0、46.4、479、 4,878 mg ZnSO ₄ · 7H ₂ O/kg/日 (0、 10.5、109、1,107 mg Zn/kg/日) 相当 EU 換算)	30,000 ppm: 雌雄: 死亡ないし瀕死動物では尿管 の障害、膵臓の外分泌腺の退行性変 化、その他の動物でも体重増加抑制、 赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグ ロビン濃度の低下、甲状腺の絶対・相 対重量増加、腎臓皮質の退行性変化、 膵臓の変化(腺房細胞の変性、壊死、 核の淡明化)、胃潰瘍、腸管粘膜カ タル、脾臓赤脾髄の幼若赤血球増加 雄: 総タンパク質、糖及びコレステ ロール値の低下、ALP 活性、尿素窒素 の増加、AST 活性の増加 雌: 腎臓の絶対・相対重量増加、ALT 活性、カルシウム濃度の低下	Maita et al., 1981
ラット Wistar 雌雄 12匹/群	経口投与 (混餌)	13週間	0、300、3,000、 30,000 ppm (雄: 0、23.2、234、 2,514 mg ZnSO ₄ · 7H ₂ O/kg/日 (0、 5.3、53、571 mg Zn/kg/日) 相当、 雌: 0、24.5、243、 2,486 mg ZnSO ₄ · 7H ₂ O/kg/日 (0、 5.6、55、564 mg Zn/kg/日) 相当 EU 換算)	30,000 ppm: 雌雄: 白血球数の減少 雄: 体重増加抑制、肝臓の絶対・相 対重量増加、脾臓の絶対・相対重量、腎 臓の絶対重量減少、膵臓に変化(腺房 細胞の変性、壊死、中心腺房細胞の核 の淡明化)、ヘマトクリット値、ヘ モグロビン濃度、総タンパク質、コレ ステロール値の低下	Maita et al., 1981

(続き)

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット SD	経口投与 (飲水) 酢酸亜鉛 二水和物	12 週間	0、160、320、640 mg/kg/日 (0、48、 95、191 mg Zn/kg/ 日)	320 mg/kg/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 640 mg/kg/日: 無関心、飲水量減少、血液中の尿素及 びクレアチニンの増加、ボウマンのう 上皮細胞の扁平化と核の濃縮化、近位 尿細管の落屑	Llobet et al., 1988
ラット SD 雌雄 20 匹/群	経口投与 (混餌) 亜鉛モノ グリセロ ラート	13 週間	0、0.05、0.2、1% (亜鉛モノグリセ ロラートとしての 投与量; 雄: 0、31.52、 127.52、719 mg/kg/ 日 雌: 0、35.78、 145.91、805 mg/kg/ 日相当 EU 換算) ただし、1%群は 58 日間投与後、一 般状態の悪化によ り用量を 0.5% (雄 /雌: 632/759 mg/kg 相当) に変更	0.05%以上: 雄: 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、 腸間膜リンパ節の腫大 0.2%: 雌雄: 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、大腿骨の骨幹端柱数 の減少、脾臓細胞の壊死 雄: 血清ALT、ALP活性、クレアチン キナーゼ活性の増加 雌: 血清クレアチンキナーゼ活性の 増加 1%: (投与64日目に全例屠殺) 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)、平均赤血球血色素量 (MCH)の減少、平均血球血色素濃度 (MCHC)、赤血球数、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、骨での組織学的変化 雄: 精細管の低形成、前立腺及び精の うの萎縮 雌: 子宮の萎縮 NOAEL: 0.05% (31.52 mg/kg/日、 13.26 mgZn/kg/日) (EU, 2004a, b, c, d, 本評価書判断)	Edwards & Buckley, 1995
経口経路 (限定的ないし特定の標的に注目した試験)					
マウス C3H 雌雄 150 匹/ 群 (対照群 を含む)	経口投与 (飲水) ZnSO ₄ (水和物 か不明)	1 年間	0、500 mg/L (0、100 mg/kg/日、 0、70 mg Zn/kg/日 相当 ATSDR 換算、 0、22.6 mg Zn/kg/ 日相当七水和物と 仮定した EU 換算)	甲状腺の過形成、膵島空胞化、副腎皮 質の肥大及び束状帯細胞の空胞化、下 垂体前葉の細胞肥大	Aughey et al., 1977
ラット Wistar 離乳児 雄 10 匹/群	経口投与 (混餌) ZnSO ₄ (水和物 か不明)	6 週間	15、30、60、120、 240 ppm (飼料中 亜鉛濃度として)	60 ppm以上: 血清セルロプラスミン濃度の低値例 が用量依存的に増加 120 ppm以上: 肝臓の銅/亜鉛スーパーオキシドジス ムターゼ活性と心臓のシトクロムc酸 化酵素活性の低下	L'Abbe & Fischer, 1984

(続き)

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌雄 10 匹/群	強制経口 投与 ZnCl ₂	交配前 49 日間+交 配期間及 び雌は妊 娠期間、 哺育期間 まで	雄: 0、1.560、3.125、 6.250 mg ZnCl ₂ /kg/ 日 (0、0.75、1.5、 3.0 mg Zn/kg/日) 雌: 0、3.125、6.250、 12.500 mg ZnCl ₂ /kg/日 (0、 1.5、3.0、6.0 mg Zn/kg/日) 雄/雌: 0 mg 群/ 0 mg 群、1.560 mg 群/3.125 mg 群、 3.125 mg 群/6.250 mg 群、6.250 mg 群/12.500 mg 群の 組合せで交配	3.125 mg /kg/日以上: 雌親: 肝臓及び脾臓の絶対・相対重量 の減少	Khan et al., 2003
ラット Wistar 雌雄 2 か月 齢 雄 13 匹/ 群 雌 17 匹/ 群	経口投与 (飲水) ZnCl ₂	4 週間	0、0.12 mg Zn/mL (0、12 mg Zn/kg/ 日、0、25 mg ZnCl ₂ /kg/日 EU 換 算)	雌雄: 摂餌量、摂水量の減少、ヘモグ ロビン濃度の低下、赤血球数の減少、 網状赤血球数の増加 雄: 白血球数の増加	Zaporowska & Wasilewski, 1992
ラット Wistar 12 匹/群	経口投与 ZnO	10 日間	0、100 mg/匹 (0、600 mg ZnO/kg/ 日、0、480 mg Zn/kg/日 EU 換算)	大脳皮質内のグリア及びオリゴデン ドログリアの増殖を伴う神経細胞の 変性、小動脈の血管内皮の浮腫、酸性 ホスファターゼ、ATP分解酵素、アセ チルコリンエステラーゼ活性の低下、 ブチリルチオコリン濃度の減少、TTP 分解酵素、非特異的エステル分解酵素 の増加 視床下部、下垂体での神経分泌につい ての検討: 下垂体での神経分泌の低 下、抗利尿ホルモン分泌の増加を伴っ た視床下部での視索上核部及び室傍 核細胞での神経分泌機能の増加	Kozik et al., 1980, 1981
フェレ ット 雌雄 3-5 匹/ 群	経口投与 (混餌) ZnO	0 ppm: 27、48、 138、194 日 500 ppm: 48、138、 191 日 1,500、 3,000 ppm: 33 週間以 内	0、500、1,500、 3,000 ppm (0、 81.3、243.8、487.5 mg ZnO/kg/日相当 EU 換算)	500 ppm: 血中亜鉛濃度の増加、銅濃 度の低下、セルロプラスミン酸化酵素 活性の低下 1,500、3,000 ppm: 投与3週以内に全例切迫殺ないし死 亡、体重減少、摂餌量減少、貧血、尿 中へのタンパク質、糖、血液、ビリル ビン排泄、セルロプラスミン酸化酵素 活性の低下	Straube et al., 1980
去勢ヒ ツジ 42 匹	経口投与 ZnO	4 週間 3 回/週	240 mg ZnO/日	脾臓障害	Smith & Embling, 1993
吸入経路 (限定的ないし特定の標的に注目した試験)					
モルモ	吸入暴露	1-5 日間	0、6.0 mg ZnO/m ³	気管支肺胞洗浄液中の総細胞数、タン	Conner et al.,

(続き)

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文献
ット Hartley 雄 6匹/群	(鼻部) ZnO	3時間/日	超微細粒子 (平均 粒径 0.05 μm)	パク質量、好中球数、β-グルクロニ ダーゼ活性、アンギオテンシン転換酵 素活性、酸性ホスファターゼ活性、 ALP活性の増加、肺での中心腺房細胞 の炎症	1986
モルモ ット Hartley 雄 3匹/群 (対照群 6匹)	吸入暴露 (鼻部) ZnO	1、2、3 日 3時間/日	0、2.3、5.9、12.1 mg ZnO/m ³ 超微細粒子 (平均 粒径 0.05 μm)	2.3 mg/m ³ : 好中球数、乳酸脱水素酵素 活性、ALP活性の増加 5.9 mg/m ³ 以上: 気管支肺胞洗浄液中 のタンパク質量、好中球数、β-グル クロニダーゼ活性、アンギオテンシン 転換酵素活性の用量依存的な増加、肺 の中心腺房細胞の炎症 12.1 mg/m ³ : 気管支肺胞洗浄液中の有 核細胞数の増加、肺の炎症巣	Conner et al., 1988
モルモ ット Hartley 雄 肺機能: 38匹 (対照群 18匹) 肺形態: 35匹 (対照群 35匹)	吸入暴露 (鼻部) ZnO	6日間 3時間/日	0、5 mg ZnO/m ³ 超微細粒子 (平均 粒径 0.05 μm)	肺活量、残気量、肺胞容積、一酸化炭 素の拡散能力が低下、水腫の指標とな る肺の湿重量が増加、肺胞の炎症	Lam et al., 1985
モルモ ット Hartley 雄 6-8匹/ 群	吸入暴露 (鼻部) ZnO	1-5日間 3時間/日	0、2.7、7.0 mg ZnO/m ³ 超微細粒子 (平均 粒径 0.05 μm)	7.0 mg/m ³ : 総肺気量と肺活量の低 下、暴露4日目に一酸化炭素の拡散能 力が正常の30%に低下、水腫の指標と なる肺の湿重量が増加	Lam et al., 1988

(1) -3 実験動物に対する生殖・発生毒性試験

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾における、実験動物に対する生殖・発生毒性試験結果を表3-3に、また、生殖・発生毒性に関する記載を以下に示す。グルコン酸亜鉛の食品健康影響評価²⁾に記載されていない文献は資料23)~32)である。

亜鉛は次世代の正常な発生や発達にとって必須であり、亜鉛の不足が胎児に悪影響を及ぼす(ATSDR, 1994; Walsh et al., 1994²³⁾)。また、亜鉛の不足はヒト及び動物にとって性成熟の遅延や生殖能に悪影響を及ぼす(WHO, 1996)。

a. 生殖毒性

雌雄 ICR マウスに、塩化亜鉛を雄には0, 1.560, 3.125, 6.250 mg ZnCl₂/kg/日 (0, 0.75, 1.5, 3.0 mg Zn/kg/日), 雌には0, 3.125, 6.250, 12.500 mg ZnCl₂/kg/日 (0, 1.5, 3.0, 6.0 mg Zn/kg/日) を交配前49日間強制経口投与し、雄の0 mg 群と雌の0 mg 群, 雄の1.560 mg 群と雌の3.125 mg 群, 雄の3.125 mg 群と雌の6.250 mg 群, 雄の6.250 mg 群と雌の12.500 mg 群とをそれぞれ交配させ、交配期間及び雌は妊娠期間、哺育期間まで投与した試験で、すべての雌雄投与群の組み合わせで、妊娠率、産児数、出生率の低下がみられた。また雌親は、3.125 mg 以上で肝臓及び脾臓の絶対・相対重量の減少がみられた(Khan et al.,

2003²⁴⁾。本報告では低用量の投与で繁殖能に影響がみられているが、各投与群の親動物に死亡例が発生する等、データの信頼性に疑問があり、NOAELを設定することはできない。

雌雄 SD ラットに、塩化亜鉛 0, 7.5, 15, 30 mg ZnCl₂/kg/日を交配前 77 日間、交配期間の 21 日間、さらに雌では妊娠期間と哺育期間の 21 日間強制経口投与した試験で、雄のすべての投与群で体重増加抑制がみられ、母動物では 15, 30 mg/kg で分娩後の体重が低値を示した。また、すべての投与群で妊娠率が低下し、15, 30 mg/kg 群で生存児数が減少した (Khan et al., 2001²⁵⁾)。

雄 Charles-Foster ラットに硫酸亜鉛一水和物の 0, 4,000 ppm (0, 200 mg Zn/kg/日相当) 含有飼料を交配前 30~32 日間投与し無処置の雌と交配した試験で、妊娠率が低下し、生存出生児数が減少した。雄では精子の運動性が低下し、精子及び精巣での亜鉛濃度が増加していた。ただし、精嚢腺、前立腺、精巣上体では亜鉛濃度の増加はみられなかった (Samanta and Pal, 1986²⁶⁾)。

雌 Charles-Foster ラットに硫酸亜鉛一水和物の 0, 4,000 ppm (0, 200 mg Zn/kg/日相当) 含有飼料を交尾後 1~18 日まで投与した試験で、着床痕数が減少した。しかし、同じ用量を交配前 21~26 日から交尾後 18 日まで投与した試験では、このような影響はみられなかった。このことから、著者は、前者の試験では着床過程に影響を与えたが、後者では交尾前の高濃度の投与が亜鉛への適応反応となり、そのために影響があらわれなかったのではないかと考察している (Pal and Pal, 1987²⁷⁾)。

b. 発生毒性

雌 ICR マウスに硫酸亜鉛 (水和物が不明) 0, 0.3, 1.4, 6.5, 30 mg/kg/日を妊娠 6~15 日に経口投与し、妊娠 17 日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響はみられなかった (Food and Drug Research Labs, 1973)。

雌 Wistar ラットに硫酸亜鉛 (水和物が不明) 0, 0.4, 2.0, 9.1, 42.5 mg/kg/日を妊娠 6~15 日に経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響はみられなかった (Food and Drug Research Labs, 1973)。

低タンパク質 (10%) で 30 ppm の Zn 含有飼料で飼育した雌ラットに硫酸亜鉛 (水和物が不明) 濃度が 0, 150 ppm になるように調製した飼料 (0, 7.5 mg Zn/kg 相当) を妊娠 1~18 日まで与え、妊娠 18 日目に帝王切開した試験 (対照群として、同一飼料で飼育した妊娠雌を使用) で、着床数の減少がみられた (Kumar, 1976²⁸⁾)。

雌 Dutch ウサギに硫酸亜鉛 (水和物が不明) 0, 0.6, 2.8, 13, 60 mg/kg/日を妊娠 6~18 日に経口投与し、妊娠 29 日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響はみられなかった (Food and Drug Research Labs, 1974)。

雌シリアンハムスターに硫酸亜鉛 (水和物が不明) 0, 0.9, 4.1, 19, 88 mg/kg/日を妊娠 6~10 日に経口投与し、妊娠 14 日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響はみられなかった (Food and Drug Research Labs, 1973)。

雌 Cheviot ヒツジに硫酸亜鉛 (水和物が不明) 0, 30, 150, 750 ppm (亜鉛濃度として) を含む飼料を妊娠から分娩まで与えた試験で、750 ppm 群で母動物の体重増加抑制、摂餌量減少、血漿中亜鉛濃度の増加がみられ、吸収胚及び死産児が増加した。死産児では肝臓の亜鉛濃度が高く、また、長骨の発育不良もみられた。この用量群への銅の補充 (2.5, 10 ppm) は、銅不足を解消したが、摂餌量の減少や児の死亡の改善にはならなかった (Campbell and Mills, 1979²⁹⁾)。

雌 SD ラットに酸化亜鉛 0, 0.4% (0, 200 mg Zn/kg/日相当) を交配 21 日前から妊娠 15 あるいは 16 日まで混餌投与し、投与最終日に帝王切開した試験の酸化亜鉛投与群ですべての胚が吸収された。同様に、雌 SD ラットに酸化亜鉛 0, 0.4% (0, 200 mg Zn/kg/日相当) を妊娠 0 日から妊娠 15, 16, 18 あるいは 20 日まで混餌投与し、投与最終日に帝王切開した

試験では、酸化亜鉛投与群で胚吸収の増加と胎児体重の減少がみられたが、奇形はなかった。これらの試験では、投与群の母動物及び胎児において肝臓での亜鉛濃度の増加と銅濃度の低下がみられた (Schlicker and Cox, 1968³⁰⁾)。

雌 SD ラットに酸化亜鉛 0, 2,000, 5,000 ppm (0, 150, 375 mg ZnO/kg/日, 0, 120, 300 mg Zn/kg/日に相当) を含む飼料を妊娠 0 日目から分娩後 14 日に与えた試験 (対照群は、基礎飼料に含まれる亜鉛濃度 9 ppm を摂取) で、母動物に影響はみられなかったが、2,000 ppm 以上の群で死産児がみられ、5,000 ppm 群の児で体重増加抑制、肝臓重量の減少がみられた。また、児で用量依存的な亜鉛濃度の増加、鉄、銅濃度の減少もみられた (Ketcheson et al., 1998³¹⁾)。

雌雄ミンクに基礎飼料 (亜鉛濃度が雌: 20.2 ppm, 雄: 3.1 ppm) ないし酸化亜鉛 1,000 ppm を含む飼料を与えた試験 (投与期間不明) で、母動物に影響はみられなかったが、亜鉛添加群で死亡児がみられた。亜鉛添加飼料で飼育された児では体重増加抑制及びヘマトクリット値の低下がみられ、雌児では慢性的銅不足によると思われる皮膚病、粗毛及び毛色の灰色化がみられた (Bleavins et al., 1983³²⁾)。

以上のように、生殖毒性については、塩化亜鉛及び硫酸亜鉛の経口投与において妊娠率の低下、着床数や産児数減少などがみられる。これらの影響は、雄単独や雌単独投与でもみられており、亜鉛投与による両性の生殖能への影響が認められる。これらの影響が亜鉛の精子、胎児または子宮機能への直接的影響によるものなのかあるいは他の生理的機能阻害による間接的なものなのかは不明である。生殖・発生毒性では、塩化亜鉛をマウスに経口投与した試験において低用量の投与で生殖能に影響がみられているが、各投与群の親動物に死亡例が発生する等、データの信頼性に疑問があり、NOAEL を設定することはできない。発生毒性については、硫酸亜鉛の経口投与では、催奇形性試験において母動物や胎児に影響はみられず、酸化亜鉛の経口投与では、胚吸収や胎児の発育遅延などが報告されているが、奇形はみられていない。また、これらの試験では、母動物及び次世代の銅ホメオスタシスが乱されることが示唆されている。なお、調査した範囲内では、亜鉛化合物の吸入暴露での生殖・発生毒性に関する試験報告は得られていない。また、化合物ごとの毒性の違いの有無を明確に評価できるようなデータは得られていない。

表 3-3 亜鉛及びその化合物の生殖・発生毒性試験結果

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
生殖毒性					
マウス ICR 雌雄 10 匹/群	強制経口投与 ZnCl ₂	交配前 49 日間 + 交配期間及び雌 は妊娠期間、哺育 期間まで	雄: 0、1.560、3.125、 6.250 mg ZnCl ₂ /kg/ 日 (0、0.75、1.5、 3.0 mg Zn/kg/日) 雌: 0、3.125、6.250、 12.500 mg ZnCl ₂ /kg/日 (0、 1.5、3.0、6.0 mg Zn/kg/日) 雄/雌: 0 mg 群/ 0 mg 群、1.560 mg 群/3.125 mg 群、 3.125 mg 群/6.250 mg 群、6.250 mg 群/12.500 mg 群の 組合せで交配	すべての雌雄投与群の組み合わせで、妊娠率、産児数、出生率の低下、雌親の 3.125 mg 以上で肝臓及び脾臓の絶対・相対重量の減少 親動物死亡例数 雄 0 mg/kg/日: 0/10 1.560 mg/kg/日: 1/10 3.125 mg/kg/日: 4/10 6.250 mg/kg/日: 1/10 雌 0 mg/kg/日: 0/10 3.125 mg/kg/日: 3/10 6.250 mg/kg/日: 5/10 12.500 mg/kg/日: 2/10	Khan et al., 2003 資料 24)
ラット SD 雌雄 10 匹/群	強制経口投与 ZnCl ₂	交配前 77 日間、 交配期間の 21 日 間、さらに雌では 妊娠期間と哺育 期間の 21 日間強 制経口投与	0、7.5、15、30 mg ZnCl ₂ /kg/日 (0、3.6、7.2、14.4 mg Zn/kg/日)	7.5 mg/kg/日以上: 妊娠率低下 雄: 体重増加抑制 15 mg/kg/日以上: 生存児数減少 母動物: 分娩後の体重低値	Khan et al., 2001 資料 25)
ラット Charles-Foster 雄 投与群 18 匹 対照群 15 匹	経口投与 (混餌) ZnSO ₄ ・H ₂ O	交配前 30-32 日 間	雄: 0、4,000 ppm (0、200 mg Zn/kg/ 日相当 EU 換算) 無処置の雌と交配	妊娠率の低下、生存出生児数の減少 雄: 精子の運動性の低下、精子、 精巣での亜鉛濃度の増加	Samanta & Pal, 1986 資料 26)
ラット Charles-Foster 雌 ① 交尾後 1-18 日投与: 12 匹/群 ② 交配前 21-26 日か ら交尾後 18 日投与: 15 匹 対照群: 11 匹	経口投与 (混餌) ZnSO ₄ ・H ₂ O	①交尾後 1-18 日 ② 交配前 21-26 日から交尾後 18 日	雌: 0、4,000 ppm (0、200 mg Zn/kg/ 日相当 EU 換算) 無処置の雄と交配	①交尾後 1-18 日投与: 着床痕数の減少 ②交配前 21-26 日から交尾後 18 日まで投与: 影響なし	Pal & Pal, 1987 資料 27)
発生毒性					

(続き)

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌 25-30 匹/群	経口投与 ZnSO ₄ (水和物か不明)	妊娠 6-15 日 妊娠 17 日目に帝王切開	0、0.3、1.4、6.5、 30 mg/kg/日	母動物、胎児に影響なし	Food and Drug Research Labs, 1973
ラット Wistar 雌 25-28 匹/群	経口投与 ZnSO ₄ (水和物か不明)	妊娠 6-15 日 妊娠 20 日目に帝王切開	0、0.4、2.0、9.1、 42.5 mg/kg/日	母動物、胎児に影響なし	Food and Drug Research Labs, 1973
ラット 雌 投与群: 13 匹/群、対 照群: 12 匹/群	経口投与 低タンパク 質 (10%) かつ 30ppm の Zn 含有飼 料で飼育 ZnSO ₄ (水和物か不明)	妊娠 1-18 日 妊娠 18 日目に帝王切開	0、150 ppm (飼料中 濃度) (0、7.5 mg Zn/kg 相 当 EU 換算)	着床数の減少	Kumar, 1976 資料 28)
ウサギ Dutch 雌 14-19 匹/群	経口投与 ZnSO ₄ (水和物か不明)	妊娠 6-18 日 妊娠 29 日目に帝王切開	0、0.6、2.8、13、 60 mg/kg/日	母動物及び胎児に影響なし	Food and Drug Research Labs, 1974
シリアンハムスター 雌 23-25 匹/群	経口投与 ZnSO ₄ (水和物か不明)	妊娠 6-10 日 妊娠 14 日目に帝王切開	0、0.9、4.1、19、 88 mg/kg/日	母動物及び胎児に影響なし	Food and Drug Research Labs, 1973
ヒツジ Cheviot 雌 6 匹/群	経口投与 (混餌) ZnSO ₄ (水和物か不明)	妊娠-分娩	0、30、150、750 ppm (亜鉛濃度と して)	750 ppm: 母動物の体重増加抑制、摂餌量減少、血漿中亜鉛濃度の増加、死産児では肝臓の亜鉛濃度が高く、長骨の発育不良あり	Campbell & Mills, 1979 資料 29)
ラット SD 雌 10-12 匹/群	経口投与 (混餌) ZnO	交配 21 日前-妊娠 15 あるいは 16 日 妊娠 0-15、16、 18 あるいは 20 日 いずれも投与最終日に帝王切開	0、0.4% (0、200 mg Zn/kg/ 日相当)	交配 21 日前-妊娠 15、16 日投与 0.4%: すべての胚が吸収 妊娠 0-妊娠 15、16、18 あるいは 20 日までの投与 0.4%: 胚吸収増加及び胎児体重の減少、奇形なし いずれの試験でも、投与群の母動物、胎児において肝臓での亜鉛濃度の増加、銅濃度の低下	Schlicker & Cox, 1968 資料 30)
ラット SD 雌 10 匹/群	経口投与 (混餌) ZnO	妊娠 0 日目-分娩 後 14 日	0、2,000、5,000 ppm (0、150、375 mg ZnO/kg/日、 0、120、300 mg Zn/kg/日相当) (対照群は、基礎飼	母動物に影響なし 2,000 mg/kg 以上: 死産児あり、 児で用量依存的な亜鉛濃度の増加、鉄、銅濃度の低下 5,000 mg/kg: 児で体重増加抑制、肝臓重量の減少	Ketcheson et al., 1998 資料 31)

(続き)

動物種等	投与方法/ 化合物	投与期間	投与量	結 果	文 献
			料に含まれる亜鉛濃度として 9 ppm 相当を摂取)		
ミンク 雌雄 雌 11 匹/群、 雄 3 匹/群	経口投与 (混餌) ZnO	ND	1,000 ppm 対照群は基礎飼料 に含まれる 雌: 20.2 ppm 雄: 3.1 ppm を摂取	母動物に影響なし 亜鉛添加群: 死亡児あり、亜鉛添加飼料で飼育された児で体重増加抑制、ヘマトクリット値の低下、雌児では慢性的銅不足によると思われる皮膚病、粗毛、毛色の灰色化	Bleavins et al., 1983 資料 32)

ND: データなし

(1) - 4 実験動物に対する発がん性試験

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾における、実験動物に対する発がん性試験結果を表 3-4 に示す。本評価書では、「マウスにおいて、塩化亜鉛の飲水投与や酸化亜鉛の吸入暴露でがんの出現率が増加するとの報告はあるが、これらは信頼できるデータではない。また、亜鉛やその化合物に発がん性を明確に示す疫学的報告も得られておらず、現時点では亜鉛及びその化合物の発がん性の有無について結論づけることはできない。」と報告され、また、「国際機関等では、亜鉛及びその化合物の発がん性を評価していない (ACGIH, 2005; IARC, 2005; U. S. EPA, 2005; U. S. NTP, 2005; 日本産業衛生学会, 2005^{3 3)}。）」と報告している。発がん性試験に関する記載を以下に示す。グルコン酸亜鉛の食品健康影響評価²⁾に記載されていない文献は資料 33) ~ 36) である。

亜鉛及びその化合物の実験動物に対する発がん性試験結果を表に示す。ただし、これらの試験は、いずれもデータの信頼性に問題があるため亜鉛及び亜鉛化合物の発がん性評価には用いることはできないが、参考としてそれぞれの試験の概要を以下に記載する。

催腫瘍抵抗性マウス (系統不明) に 0, 10, 20, 100, 200 mg Zn/L として塩化亜鉛を 5 世代にわたって飲水投与した結果、腫瘍の発生率が F0 は 0.8%, F1 は 3.5%, F2 は 7.6%, F3 及び F4 は 25.7% に増加 (この系統の腫瘍の自然発生率 0.0004%) した。腫瘍の発生は、主に 10 mg Zn/L 及び 20 mg Zn/L 群であった (Halme, 1961^{3 4)})。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処理が実施されていない。

腫瘍高感受性系統である C3H マウスと A マウスに塩化亜鉛 10~29 mg Zn/L を 2 年間飲水投与した結果、C3H マウスで 43.4%, A マウスで 32.4% (両系統の腫瘍自然発生率 15%) と腫瘍の発生は増加した (Halme, 1961^{3 4)})。本試験でも統計処理は実施しておらず、個々の腫瘍のタイプのデータがない等、信頼性に問題がある。

Chester Beatty マウスに硫酸亜鉛七水和物の 0, 1,000, 5,000 ppm (0, 4.4, 22 g ZnSO₄·7H₂O/L, 0, 200, 1,000 mg Zn/kg 相当) を 45~53 週間飲水投与した試験で、腫瘍の増加はみられなかった。しかし、この試験では、組織学的検査が腫瘍の可能性のある変化のみられたものに限定されており、またエクトロメリアウィルス感染により多数の死亡がみられた (Walters and Roe, 1965^{3 5)})。本試験では試験開始時の匹数が不明である等の問題がある。

雌 Porton マウスに酸化亜鉛 0, 1.3, 12.8, 121.7 mg ZnO/m³ 及びヘキサクロロエタンの混合蒸気を 1 時間/日, 5 日間/週の頻度で、20 週間吸入暴露した試験で、肺での肺胞上皮由来のがんの出現頻度が増加した (0 mg/m³: 8%, 121.7 mg/m³ 群: 30%)。モルモット及びラ

ットについても同様に試験を実施したが、がんの増加はみられなかった (Marrs et al., 1988³⁶⁾)。しかし、この蒸気には発がん性を有すると考えられる他の物質が含まれており、雌のみを使用していること、暴露時間が短いなどの問題がある。

以上、マウスにおいて、塩化亜鉛の飲水投与や酸化亜鉛の吸入暴露でがんの出現率が増加するとの報告はあるが、これらは信頼できるデータではない。また、亜鉛やその化合物に発がん性を明確に示す疫学的報告も得られておらず、現時点では亜鉛及びその化合物の発がん性の有無について結論づけることはできない。

国際機関等では、亜鉛及びその化合物の発がん性を評価していない (ACGIH, 2005; IARC, 2005; U. S. EPA, 2005; U. S. NTP, 2005; 日本産業衛生学会, 2005³³⁾)。

表 3-4 亜鉛及びその化合物の発がん性試験結果

動物種等	投与方法/ 化合物名	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ①催腫瘍抵抗性: 系統不明 ②催腫瘍高感受性 系統: C3H、A	飲水投与 ZnCl ₂	①: 5 世代 ②: 2 年間	①: 0、10、20、100、 200 mgZn/L ②: 10-29 mgZn/L	①: 腫瘍の発生率増加 F ₀ : 0.8%、F ₁ : 3.5%、F ₂ : 7.6%、F ₃ 及び F ₄ : 25.7% (この系統の腫瘍の自然発生率 0.0004%) ②: C3H で 43.4%、A で 32.4% (両 系統の腫瘍自然発生率 15%) と腫 瘍の発生増加	Halme, 1961 資料 34)
マウス Chester Beatty	飲水投与 ZnSO ₄ · 7H ₂ O	45-53 週間	0、1,000、5,000 ppm (0、4.4、22 g ZnSO ₄ ·7H ₂ O/L、 0、200、1,000 mgZn/kg 相当 EU 換算)	腫瘍の増加なし ただし、エクトロメリアウィルス 感染により多数死亡	Walters & Roe, 1965 資料 35)
マウス Porton 雌 98-100/群	吸入暴露 ZnO	20 週間 1 時間/日 5 日間/週	0、1.3、12.8、121.7 mg ZnO/m ³ 及びヘキサクロ ロエタンの混合 蒸気	肺での肺胞上皮由来のがんの増加 (127.1 mg/m ³ 群: 30%、0 mg/m ³ 群: 8%) モルモット及びラットでの同様の 試験で、がんの増加なし	Marrs et al., 1988 資料 36)

(1)－5 実験動物に対する刺激性及び腐食性試験

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾における、実験動物に対する刺激性及び腐食性試験結果を表3-5に、また、刺激性及び腐食性に関する記載を以下に示す。グルコン酸亜鉛の食品健康影響評価²⁾に記載されていない文献は資料37)である。

a. 皮膚刺激性

マウス、ウサギ及びモルモットの背部皮膚に0.5 mLの塩化亜鉛(1%水溶液)を5日間適用した試験(マウス、モルモットは開放適用、ウサギは開放及び閉塞適用)で、マウス、ウサギ(両適用法とも)で重度(表皮の角化症、炎症性変化など)、モルモットで中等度の刺激性がみられた(Lansdown, 1991³⁷⁾)。

雄NZWウサギの除毛した皮膚に硫酸亜鉛七水和物500 mg(114 mg Zn)を4時間半閉塞適用した試験で、刺激性はみられなかった(Van Huygevoort, 1999d)。

ウサギ、モルモット及びマウスの背部皮膚に硫酸亜鉛0.5 mL(1%水溶液)を5日間開放適用した試験で、すべての動物種に軽度の刺激性がみられた(Lansdown, 1991³⁷⁾)。

NZWウサギの耳介に酸化亜鉛500 mg(402 mg Zn)を24時間閉塞適用した試験で、刺激性はみられなかった(Loser, 1977)。

ウサギ、モルモット及びマウスに0.5 mLの酸化亜鉛溶液(0.1%Tween 80での20%懸濁液、pH7.4)を5日間背部皮膚に開放適用した試験(ウサギでは閉塞適用も実施)で、刺激性はみられなかった(Lansdown, 1991³⁷⁾)。

b. 眼刺激性

雄NZWウサギの片方の眼の結膜に硫酸亜鉛七水和物98.1 mg(22.3 mg Zn)を適用した試験で、結膜の浮腫、下部眼瞼や強膜の壊死など重度の刺激性がみられた(Van Huygevoort, 1999e)。

雄NZWウサギの片方の眼の結膜に約100 mgの金属亜鉛(粒径の中央値4ないし150 µm)を適用した試験で、両粒径で結膜の発赤、浮腫など軽度の刺激性がみられた(Van Huygevoort, 1999g, h)。

NZWウサギの眼に酸化亜鉛50 mg(40 mg Zn)のを適用した試験で、紅斑及び浮腫(部位記載なし)がみられた(Loser, 1977; Thijssen, 1978)。

雄NZWウサギに酸化亜鉛溶液約0.1 mL(64 mg ZnO, 51 mg Zn)を片方の眼の結膜に滴下した試験で、軽度の虹彩及び結膜の刺激と浮腫がみられた(Van Huygevoort, 1999a)。

以上、皮膚に対する影響として、塩化亜鉛では中等度ないし重度、硫酸亜鉛では軽度の刺激性がみられているが、酸化亜鉛では刺激性はみられていない。眼に対する影響として、硫酸亜鉛では重度、金属亜鉛では軽度の刺激性、酸化亜鉛では軽度の紅斑及び浮腫がみられている。

なお、調査した範囲内では、塩化亜鉛の実験動物に対する眼刺激性、金属亜鉛の皮膚刺激性に関する試験報告は得られていない。

表 3-5 亜鉛及びその化合物の刺激性及び腐食性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	化合物/ 投与量	結果	文献
皮膚					
ウサギ モルモット マウス	皮膚一次刺激性 マウス、モルモットは開放適用 ウサギは開放適用と閉塞適用	5日間	ZnCl ₂ 0.5 mL (1%水溶液)	マウス、ウサギ: 重度の刺激性 (表皮の角化症、炎症性変化など) モルモット: 中等度の刺激性	Lansdown, 1991 資料 37)
ウサギ NZW 雄	皮膚一次刺激性 半閉塞適用 OECD404 準拠	4時間	ZnSO ₄ ·7H ₂ O 500 mg (114 mgZn)	刺激性なし	Van Huygevoort, 1999d
ウサギ モルモット マウス	皮膚一次刺激性 開放適用	5日間	ZnSO ₄ (水和物か不明) 0.5 mL (1%水溶液)	軽度の刺激性	Lansdown, 1991 資料 37)
ウサギ NZW 2匹	皮膚一次刺激性 閉塞適用	24時間	ZnO 500 mg (402 mgZn)	刺激性なし	Loser, 1977
ウサギ(4+4匹)、 モルモット(8匹)、 マウス(6匹)	皮膚一次刺激性 開放適用(ウサギ、モルモット、マウス) 閉塞適用(ウサギ)	5日間	ZnO 0.5 mL (0.1%Tween 80 での 20%懸濁液、pH7.4)	刺激性なし	Lansdown, 1991 資料 37)
眼					
ウサギ NZW 雄	眼一次刺激性 OECD405 準拠	ND	ZnSO ₄ ·7H ₂ O 98.1 mg (22.3 mgZn)	重度の刺激性 (結膜の浮腫、下部眼瞼や強膜の壊死など)	Van Huygevoort, 1999e
ウサギ NZW 雄 3匹	眼一次刺激性 OECD405 準拠	ND	金属 Zn 約 100 mg (粒子径の中央値が4ないし 150 μm)	軽度の刺激性 (結膜の発赤、浮腫など)	Van Huygevoort, 1999g,h
ウサギ NZW 2匹	眼一次刺激性	ND	ZnO 50 mg (40 mgZn)	紅斑及び浮腫 (部位記載なし)	Loser, 1977
ウサギ	眼一次刺激性	ND	ZnO	紅斑及び浮腫 (部位	Thijssen, 1978

(続き)

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	化合物/ 投与量	結果	文献
NZW 2匹			50 mg (40 mgZn)	記載なし)	
ウサギ NZW 雄 3匹	眼一次刺激性 OECD405 準拠	ND	ZnO 約 0.1 mL (64 mgZnO、51 mgZn)	軽度の虹彩及び結膜の刺激と浮腫	Van Huygevoort, 1999a

ND: データなし

(1)－6 実験動物に対する感作性試験

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾における、実験動物に対する感作性試験結果を表3-6に、また、感作性に関する記載を以下に示す。グルコン酸亜鉛の食品健康影響評価²⁾に記載されていない文献は資料38)である。

BALB/c マウスの剥離した背部皮膚に 5%硫酸亜鉛七水和物エタノール溶液 25 μL を 3 日間連続適用し、4 日目に屠殺した局所リンパ節アッセイにおいて、リンパ節の細胞増殖を誘発しなかった (Ikarashi et al., 1992^{3,8)})。

雌 Dunkin-Hartley モルモットに硫酸亜鉛七水和物 0.1%水溶液を皮内投与後、50%水溶液で経皮適用して感作、50%水溶液で経皮適用して惹起したマキシマイゼーション法試験で、陰性であった (Van Huygevoort, 1999f)。

雌 Dunkin Hartley モルモットに酸化亜鉛 (純度 99.69%) の 20%溶液を皮内投与後、50%溶液感作し、50%溶液で経皮適用して惹起したマキシマイゼーション法試験で、感作性はみられなかった (Van Huygevoort, 1999b1, b2)。

以上、得られたデータでは実験動物に対して硫酸亜鉛及び酸化亜鉛に感作性はみられていない。なお、調査した範囲内では、塩化亜鉛及び金属亜鉛の実験動物に対する感作性に関する試験報告は得られていない。

表 3-6 亜鉛及びその化合物の感作性試験結果

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	化合物/ 投与量	結果	文献
マウス BALB/c 3 匹/群	経皮適用	3 日間	ZnSO ₄ ·7H ₂ O 5% エタノール溶液 25 μL	リンパ節の細胞増殖を誘発せず	Ikarashi et al., 1992 資料 38)
モルモット Dunkin Hartley 雌 10 匹/群 対照群 5 匹/群	マキシマイゼーション法 OECD406 準拠	ND	ZnSO ₄ ·7H ₂ O 水溶液 皮内: 0.1% 経皮: 50% 50%で経皮適用し惹起	陰性	Van Huygevoort, 1999f

(続き)

動物種等	試験法 投与方法	投与期間	化合物/ 投与量	結果	文献
モルモット Dunkin Hartley 雌 10 匹/群	マキシマイゼーション法 OECD406 準拠	ND	ZnO 溶液 皮内: 20% 経皮: 50% 50%で経皮適用し惹起	陰性	Van Huygevoort, 1999b1, b2

ND: データなし

(1)－7 遺伝毒性試験

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾における、遺伝毒性試験結果を表 3-8 に、また、遺伝毒性に関する記載を以下に示す。本評価書では、「亜鉛及びその化合物における遺伝毒性の有無については明確に判断できない。なお、化合物ごとの毒性の違いの有無を明確に評価できるようなデータは得られていない。」と報告している。グルコン酸亜鉛の食品健康影響評価²⁾に記載されていない文献は 39)～59)である。

in vitro

a. 突然変異

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験は、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、酸化亜鉛、酢酸亜鉛のいずれの化合物においても陰性であった (Grebelli et al., 1985^{3 9)}; Gocke et al., 1981^{4 0)}; Litton Bionetics, 1976; Marzin and Vo Phi, 1985^{4 1)}; Thompson et al., 1989^{4 2)}; Wong et al., 1988^{4 3)})。大腸菌や酵母を用いた遺伝子突然変異試験では陰性もしくは弱い陽性であった (Rossman et al., 1984^{4 4)}; Siebert et al., 1970^{4 5)}; Singh, 1983^{4 6)})。マウスリンフォーマ試験では、塩化亜鉛で陰性 (Amacher and Paillet, 1980^{4 7)})、酸化亜鉛及び酢酸亜鉛では陽性 (Cameron, 1991; Thompson et al., 1989^{4 2)}) の結果が得られている。

b. 染色体異常

ヒトリンパ球細胞、ヒト胎児肺細胞株を用いた染色体異常試験は陰性もしくは疑陽性であった (Deknudt, 1982^{4 8)}; Deknudt and Deminatti, 1978^{4 9)}; Litton Bionetics, 1974)。チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO 細胞) を用いた染色体異常試験では酢酸亜鉛で陽性であった (Thompson et al., 1989^{4 2)})。ヒトリンパ球細胞を用いた小核試験では塩化亜鉛で陽性であった (Santra et al., 2002^{5 0)})。

c. DNA 損傷

酵母を用いた Rec-assay は、塩化亜鉛で陰性であった (Nishioka, 1975^{5 1)})。シリアンハムスター胚細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験は酸化亜鉛で疑陽性、不定期 DNA 合成 (UDS) 試験は酸化亜鉛で陽性であった (Suzuki, 1987^{5 2)})。ラット肝細胞を用いた UDS 試験は酢酸亜鉛で陰性であった (Thompson et al., 1989^{4 2)})。

d. その他

シリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験で、多くで陽性もしくは疑陽性であった (Alexandre et al., 2003^{5 3)}; Casto et al., 1979^{5 4)}; Di Paolo and Casto, 1979^{5 5)}; Suzuki, 1987^{5 2)})。

in vivo

a. 突然変異

ショウジョウバエに対する伴性劣性致死試験では塩化亜鉛で高用量のみ陽性、硫酸亜鉛で陰性であった (Carpenter and Ray, 1969^{5 6)}; Gocke et al., 1981^{4 0)})。

b. 染色体異常

飼料中のカルシウム濃度を調整して投与している C57BL マウスに塩化亜鉛を 30 日間混餌投与した実験で、カルシウム濃度が低い群に骨髓細胞に弱い染色体異常がみられたが、当該群では 50%に死亡例が発生した (Deknudt, 1982^{4 8)})。Swiss マウスに塩化亜鉛 0, 7.5, 10, 15 mg/kg を腹腔内単回投与した実験、2, 3 mg/kg/日を 8, 16, 24 日間腹腔内投与した実験では、いずれにも骨髓細胞に染色体異常がみられた (Gupta et al., 1991^{5 7)})。ラットに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0, 2.75, 27.5, 275 mg/kg/日を 5 日間経口投与した試験で、染色体異常は認められず、同じ試験で優勢致死もみられなかった (Litton Bionetics Inc, 1974)。雌ラットに酸化亜鉛 0.1～0.5 mg/m³ を 5 か月間吸入暴露した試験で骨髓細胞に弱い染色体

異常ならびに倍数体異常がみられた (Voroshilin et al., 1978⁵⁸⁾)。マウスに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0, 28.8, 57.5, 86.3 mg/kg/日を 0, 24 時間の 2 回腹腔内投与した試験で小核は認められなかった (Gocke et al., 1981⁴⁰⁾)。

c. DNA 損傷

雄マウスに硫酸亜鉛無水物 5.70, 8.55, 11.40, 14.25, 17.10, 19.95 mg/kg/日を強制経口投与し, 投与 24, 48, 72, 96 時間後及び 1 週間後に全血を採集してコメットアッセイ法を行ったところ, 用量依存性のある陽性であった (Banu et al., 2001⁵⁹⁾)。

以上, 亜鉛及びその化合物は, *in vitro* 系の復帰突然変異試験で主に陰性の結果が得られているが, 染色体異常試験及び DNA 損傷試験では陰性と陽性の両方の結果が得られている。*in vivo* 系では小核試験及び優性致死試験では陰性であるが, 染色体異常試験及び DNA 損傷試験で陽性もしくは弱い陽性と陰性の両方の結果が得られている。よって, 亜鉛及びその化合物における遺伝毒性の有無については明確に判断できない。なお, 化合物ごとの毒性の違いの有無を明確に評価できるようなデータは得られていない。

表 3-8 亜鉛及びその化合物の遺伝毒性試験結果

	試験系	化合物 (ZnSO ₄ は 水和物か 不明)	試験材料/処理条件等		用量	結果 ¹⁾		文献	
						-S9	+S9		
<i>in vitro</i>	復帰突 然変異	ZnCl ₂	ネズミチ フス菌	TA98, TA102, TA1535, TA1537	ND	—	—	Wong et al., 1988	資料 43)
		ZnSO ₄	ネズミチ フス菌	TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	3,600 μg/plate	—	—	Gocke et al., 1981	資料 40)
		ZnSO ₄	ネズミチ フス菌	TA102	3,000 nmol/plate	—	ND	Marzin & Vo Phi, 1985	資料 41)

(続き)

試験系	化合物 (ZnSO ₄ は 水和物か 不明)	試験材料/処理条件等		用量	結果 ¹⁾		文献
					-S9	+S9	
	ZnO	ネズミチ フス菌	TA1535、TA1537、 TA1538	0.4-1.6%	—	—	Litton Bionetics, 1976
	ZnO	ネズミチ フス菌	TA98、TA100、 TA1535、TA1537	1,000-5,000 μg/plate	ND	—	Crebelli et al., 1985
	Zn(CH ₃ C OO) ₂	ネズミチ フス菌	TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	50-7,200 μg/plate	—	—	Thompson et al., 1989
遺伝子 突然変異	ZnCl ₂	大腸菌	WP2s	436 mg/L	±	ND	Rossmann et al., 1984
	ZnSO ₄	酵母	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.1 mol/L	(+)	ND	Singh, 1983
	ZnSO ₄	酵母	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1,000、5,000 ppm	—	ND	Siebert et al., 1970
	ZnCl ₂	マウスリ ンパ腫細 胞	ND	0.12-12.13 μg/mL	—	ND	Amacher & Paillet, 1980
	ZnO	マウスリ ンパ腫細 胞	L5178Y (TK+/TK-)	-S9: 1.0-4.9 μg/plate +S9: 5.0-24 μg/plate	+	+	Cameron, 1991
	Zn(CH ₃ C OO) ₂	マウスリ ンパ腫細 胞	L5178Y (TK+/TK-)	-S9: 1.3-13 μg/mL +S9: 4.2-42 μg/mL	+	+	Thompson et al., 1989
染色体 異常	ZnCl ₂	ヒトリン パ球	48、72時間処理	0、4.1、41 mg/L	±	ND	Deknuddt & Deminatti, 1978
	ZnCl ₂	ヒトリン パ球	ND	0、20、200 μg/plate	—	ND	Deknuddt, 1982
	ZnSO ₄	ヒト胎児 肺細胞株	WI-38	0.1、1.0、10.0 μg/plate	—	ND	Litton Bionetics, 1974
	Zn(CH ₃ C OO) ₂	CHO細胞 ²⁾	ND	-S9: 25-45 μg/mL +S9: 45-80 μg/mL	+	+	Thompson et al., 1989
小核	ZnCl ₂	ヒトリン パ球	72時間暴露	0、20、40 mg/L	+	ND	Santra et al., 2002
DNA損 傷	ZnCl ₂	<i>Bacillus subtilis</i>	Rec-assay	ND	—	ND	Nishioka, 1975
	ZnO	シリアン ハムスタ ー胚細胞	SCE	0、0.3、1、3、 10、20 μg/mL	±	ND	Suzuki, 1987
	ZnO	シリアン ハムスタ ー胚細胞	UDS	0.3、1、3、 10、30 μg/mL	+	ND	Suzuki, 1987
	Zn(CH ₃ C OO) ₂	ラット肝 細胞	UDS	10-1,000 μg/mL	—	ND	Thompson et al., 1989

資料 42)

資料 44)

資料 46)

資料 45)

資料 47)

資料 42)

資料 49)

資料 48)

資料 42)

資料 50)

資料 51)

資料 52)

資料 52)

資料 42)

(続き)

	試験系	化合物 (ZnSO ₄ は 水和物か 不明)	試験材料/処理条件等		用量	結果 ¹⁾		文献	
						-S9	+S9		
	形質転換	ZnCl ₂	シリアン ハムスタ ー胚細胞	24 時間+7 日間 処理	20µg/mL	—	ND	Di Paolo & Casto, 1979	資料 55)
		ZnCl ₂	シリアン ハムスタ ー胚細胞	7 日間処理	0、100 µ mol/L	+	ND	Alexandre et al., 2003	資料 53)
		ZnCl ₂	シリアン ハムスタ ー胚細胞	ND	0.05-0.6 Mmol/L	±	ND	Casto et al., 1979	資料 54)
		ZnSO ₄	シリアン ハムスタ ー胚細胞	ND	0.05-0.6 Mmol/L	±	ND	Casto et al., 1979	資料 54)
		ZnO	シリアン ハムスタ ー胚細胞	48 時間処理	0、1、3 µ g/mL	+	ND	Suzuki, 1987	資料 52)
<i>in vivo</i>	伴性劣 性致死	ZnCl ₂	ショウジ ョウバエ	ND	96.88、312.4 µ Ci/mL 0.247 mg/mL	+	(高用量のみ)	Carpenter & Ray, 1969	資料 56)
		ZnSO ₄	ショウジ ョウバエ	ND	5 mmol/L (5% ショ糖 中)	—		Gocke et al., 1981	資料 40)
	染色体 異常	ZnCl ₂	マウス C57BL 骨髓細胞	30 日間	0.5 % 低カ ルシウム飼 料 (0.03%)	(+)	(死亡例 50%発生)	Deknudt, 1982	資料 48)
					標準飼料 (1.1%) 中	—			
		ZnCl ₂	マウス Swiss 骨髓細胞	腹腔内単回投与	0、7.5、10、 15 mg/kg	+	Gupta et al., 1991	資料 57)	
				腹腔内反復投与 (8、16、24 日間)	2、3 mg/kg/ 日	+			
		ZnSO ₄	ラット	経口投与 5 日間	0、2.75、 27.5、275 mg/kg/日	—	Litton Bionetics, 1974	資料 58)	
		ZnO	ラット 雌 骨髓細胞	吸入暴露 5 か月間	0.1-0.5 mg/m ³	(+)	Voroshilin et al., 1978		
小核	ZnSO ₄	マウス	腹腔内投与 2 回 (0、24 時間)	0、28.8、 57.5、86.3 mg/kg/日	—	Gocke et al., 1981	資料 40)		
優勢致 死	ZnSO ₄	ラット	経口投与 5 日間	0、2.75、 27.5、275 mg/kg/日	—	Litton Bionetics, 1974			
コメッ トアッ セイ	ZnSO ₄ 無水	マウス Albino 雄	強制経口投与 投与 24、48、72、 96 時間後及び 1 週間後にアッセ イ	5.70、8.55、 11.40、 14.25、 17.10、19.95 mg/kg/日	+	Banu et al., 2001	資料 59)		

ND: データなし

1): +: 陽性、—: 陰性、±: 疑陽性、(+): 弱い陽性

2): チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO 細胞)

(2) 体内動態に関する資料

食品安全委員会のグルコン酸亜鉛の食品健康影響評価²⁾では、体内動態に関しては次のように報告されている。

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 24 時間で血漿中亜鉛濃度の上昇がみられ、投与後 72 時間で亜鉛が皮膚に到達したとの報告がある。グルコン酸亜鉛をヒトが経口摂取した場合等における亜鉛の生物学的利用性への影響等の比較検討から、絶食状態では亜鉛の吸収が早くなり、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る旨報告されている。

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾で、8.1 生体内運命で吸収、分布・代謝、排泄が、さらに 8.2 疫学調査及び事例の中で欠乏症、過剰症が報告された。

(2) -1 吸収

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾では、ヒトの吸収について次のように報告している。

a-1. 経口経路

ヒト

ヒトでの亜鉛の吸収率については、かなりの範囲のバラツキ (8~80%) が報告されている。これは、摂取した食物の量や種類に依存していると考えられている (Hunt et al., 1991; Reinhold et al., 1991; Sandstrom and Sandberg, 1992)。十分な栄養下では亜鉛摂取量の約 20~30% を吸収するが、亜鉛欠乏下では亜鉛の吸収率は上がり、過剰な亜鉛を摂取した場合、胃腸管での吸収は低下する (Babcock et al., 1982; Johnson et al., 1988; Spencer et al., 1985)。

亜鉛の吸収は小腸全体で行われるが、特に空腸での吸収が多く、濃度依存的である (Lee et al., 1989)。胃内 pH が増加すると、亜鉛の吸収が減少する (Sturniolo et al., 1991)。

腸での亜鉛の吸収は、能動的拡散と担体を介する 2 つの経路がある (Tacnet et al., 1990)。低濃度の場合、吸収にシステインリッチ小腸タンパク質 (CRIP) が関与する。このタンパク質は小腸全域で亜鉛と結合するが、これは飽和的な反応である。濃度が高い場合、メタロチオネインもこの過程に関与する (Gunshin et al., 1991; Hempe and Cousins, 1992; Sturniolo et al., 1991)。亜鉛は、小腸粘膜細胞でのメタロチオネインの産生を誘導する (Richards and Cousins, 1975)。

投与前日に絶食した 6 グループ (5 人/グループ) のボランティアに [⁶⁵Zn] 塩化亜鉛 18, 45, 90 $\mu\text{mol/L}$ を単回経口投与した結果、投与量の約 55% が吸収された。しかし、投与量が増加すると吸収率が低下し、180, 450, 900 $\mu\text{mol/L}$ では、吸収率はそれぞれ 51, 40, 25% であった (Payton et al., 1982)。

水溶性の硫酸亜鉛、酢酸亜鉛と非水溶性の酸化亜鉛の吸収について調べるために、10 人のボランティアにそれぞれの化合物 50 mg Zn/日相当のカプセルを 2 週間間隔で 2 回経口摂取させ、血漿中の亜鉛濃度を測定したところ、ピークは投与約 2.5 時間後にみられ、最大濃度は硫酸亜鉛、酢酸亜鉛、酸化亜鉛がそれぞれ 221, 225, 159 $\mu\text{g/dL}$ であった (Prasad et al., 1993)。

10 人の健常者にゼラチンカプセルで硫酸亜鉛として 45 mg Zn を摂取させた時の吸収半減期は 0.4 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、平均最大濃度は投与 2.3 時間後で、8.2 $\mu\text{mol Zn/L}$ であった (Neve et al., 1991)。

Zn²⁺の胃腸管からの吸収はリガンドにより影響される。植物タンパクである大豆やフィチン酸塩 (Sandstrom and Sandberg, 1992) ないしアルコール (Antonson and Vanderhoff, 1983) 摂取、EDTA の使用 (Solomons et al., 1979; Spencer et al., 1966) や他の微量

元素 (Solomons, 1988) により亜鉛の吸収は低下する。体内での亜鉛の状態, 小腸管腔への亜鉛の排泄, 胆汁や唾液への分泌, 細胞内移送もまた胃腸管からの亜鉛吸収に影響する (Cunnane, 1988; Flanagan et al., 1983)。亜鉛の小腸粘膜微絨毛表面への移行についての機序は不明である (Cousins, 1989)。

a-2. 吸入経路

ヒト

酸化亜鉛のフュームの職業暴露により血中及び尿中亜鉛の濃度が増加するという報告 (Hamdi, 1969; Trevisan et al., 1982) から, 肺での吸収があると推察されるが, 詳細なデータはない。

a-3. 経皮経路

ヒト

調査した範囲内では, 無処置の皮膚からの亜鉛の吸収を量的に示した試験報告は得られていない。しかし, 火傷を含む傷害のある皮膚からの吸収について以下の報告がある。

Ⅱ度あるいはⅢ度の火傷を負った 8 人の皮膚に約 7.5 g ZnO/100g の粘着亜鉛テープを閉塞適用すると, 血清中の亜鉛濃度が増加し, 最大値 (28.3 $\mu\text{mol/L}$) は処置 3~18 日の間にみられた (Hallmans, 1977)。

亜鉛欠乏となる高カロリー輸液 (TPN) を事前に最低 3 日間投与した者 6 人と投与しなかった 6 人に, 40%の酸化亜鉛のワセリンを基材とした軟膏を適用した。輸液を投与した 6 人は 15g の軟膏を脚上部に 8 日間適用し, 血液を適用 4, 6, 8 日目に採取, 投与しなかった 6 人は, 100 g を胸部, 脚上下部に 3 時間適用して血液を適用開始 1, 2, 3 時間目に採取したところ, 血清中の亜鉛濃度の増加はみられなかった。亜鉛が毛胞に入り込み, 蓄積されていても, 血中には吸収されなかったためと考えられた (Derry et al., 1983)。

酸化亜鉛を含む包帯 (25%w/w) を 15 人の健常なボランティアの腕下部に 48 時間適用し, 10 人は使用前後の包帯中の亜鉛量から放出量を測定し, 残りの 5 人については, 表皮中の亜鉛濃度を測定した実験で, 正常皮膚への酸化亜鉛の放出率は 5 $\mu\text{g ZnO/cm}^2$ であった。表皮中の亜鉛濃度の測定実験では, 水疱形成がみられ, 表皮及び水疱中の亜鉛濃度が増加した (Agren, 1990)。

(2) - 2 分布・代謝

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾ では, ヒトの分布・代謝について次のように報告している。

ヒトでの血漿中の正常亜鉛濃度は, 約 1 mg/L で, 体内 (70 kg) には約 1,500~2,000 mg の亜鉛が存在する (ATSDR, 1994)。体内に吸収された亜鉛は全身に広く分布する (ATSDR, 2005)。

亜鉛は, 血漿を介して能動輸送される (Cousins, 1985)。亜鉛は, 陽イオンとして遊離しているのではなく, 大部分が生体内の有機リガンドと結合して種々な形態をとっている (Gordon et al., 1981)。亜鉛は, 血中では拡散性の形態及び非拡散性の形態をとっている (NAS/NRC, 1979)。拡散性の形態では, 約 2/3 の血漿中亜鉛は自由に変化することができ, アルブミンと緩やかに結合している (Cousins, 1985)。拡散性の形態の亜鉛は, アミノ酸 (主にヒスチジンとシステイン) とも結合する。亜鉛-アルブミン複合体は, 亜鉛-アミノ酸複合体と平衡化している (Henkin, 1974)。亜鉛-アミノ酸複合体は, 能動的に器官の細胞膜を通過し, 細胞内の種々のタンパク質と結合することができる。肝臓や腎臓での重要な亜

鉛結合タンパク質はメタロチオネインである。メタロチオネインに対する亜鉛の結合性は比較的低く、このタンパク質が体内で過剰な亜鉛の吸収を阻害していると考えられる (Foulkes and McMullen, 1987)。一方、非拡散性の形態の亜鉛は、少量が血漿中で α_2 マクログロブリンと強固に結合しており、肝臓内でのみ α_2 マクログロブリンから分離することができる (Henkin, 1974)。

ラットでは、亜鉛がグルタチオンに依存した経路により胆汁に排泄されることが示唆されている。おそらくグルタチオンは亜鉛の輸送担体として作用していると考えられている (Alexander et al., 1981)。

b-1. ヒト

亜鉛の主な貯蔵器官は筋肉及び骨で、それぞれ約 60, 30%であり、他に皮膚、毛、肝臓、胃腸管、膵臓等に存在する (Aggett, 1994; Wastney et al., 1986)。正常状態では器官重量あたり最も亜鉛濃度の高い器官は、骨、毛髪、前立腺である (Cleven et al., 1993)。

ヒトでは年齢が亜鉛の体内分布に影響を及ぼす。すなわち、年齢の増加とともに肝臓、膵臓、前立腺で増加し、子宮、大動脈で減少する。腎臓、心臓の亜鉛濃度のピークは 40～50 歳代で、その後減少する。大動脈では 30 歳代以降減少する (Schroeder et al., 1967)。

(2) - 3 排泄

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾ では、ヒトの排泄について次のように報告している。

c-1. 経口経路

ヒト

ヒト大便中にみられる亜鉛は、食物中の未吸収分、胆汁や膵液からの成分、及び他の分泌物に由来する。摂取した全亜鉛の約 70～80%は大便中、約 10%が尿中に排泄される (Reinhold et al., 1991; Spencer et al., 1976; Venugopal and Lucky, 1978; Wastney et al., 1986)。尿からの排泄速度は、亜鉛の状態によって変化するようである (Aamodt et al., 1982; Babcock et al., 1982)。

他の排泄経路としては、唾液、毛髪、母乳、汗がある。熱帯気候では、約 2～3 mg Zn/日 が汗から排泄される (Henkin et al., 1975; Prasad et al., 1963; Rivlin, 1983; Rossowka and Nakamoto, 1992; Venugopal and Luckey, 1978)。

過剰な亜鉛摂取がない場合、吸収された $^{65}\text{Zn}^{2+}$ の半減期は 162～500 日であった (Elinder, 1986)。16 人の健常なボランティアに $92 \mu\text{mol/L}$ の ^{65}Zn 塩化亜鉛を経口投与した後、7～10 日間の体内での放射能について検討した結果、吸収量の約 10%は投与後 10 日以内に排泄された。また、他の 30 人のボランティアに $18\sim 900 \mu\text{mol/L}$ を経口投与した結果では、投与後 10～60 日間に排泄された。 $18\sim 450 \mu\text{mol/L}$ まで排泄率に差異はみられなかったが、 $900 \mu\text{mol/L}$ では排泄率が増加した (Payton et al., 1982)。

味覚と嗅覚に障害のある 50 人の患者について ^{65}Zn の排泄を検討するため、最初 24 時間絶食後 $3\sim 18 \mu\text{Ci}$ の ^{65}Zn 塩化亜鉛 ($0.4\sim 1.2 \text{ ng Zn}$) を単回投与した後 20 日間観察し、その後 21 日後から 50 人の患者全員に 290～440 日間 (平均 336 日間) 偽薬を投与した。その結果、吸収された約 1/3 放射能の半減期は約 19 日であり、残りの半減期は 380 日であった (Aamodt et al., 1982)。

小腸管腔に分泌された亜鉛は小腸で再吸収される。ヒトでは硫酸亜鉛として投与された亜鉛の 70%が再吸収された (Neve et al., 1991)。

c-2. 吸入経路

酸化亜鉛のフュームを暴露された作業員で、尿中での亜鉛レベルの増加がみられた (Hamdi, 1969)。

c-3. 経皮経路

調査した範囲内では、経皮経路で吸収された後の亜鉛排泄に関する試験報告は得られていない。

(2) -4 ホメオスタシス

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾ では、ホメオスタシスについて次のように報告している。

ほ乳類は、限度はあるが、低あるいは高濃度の亜鉛を含む食物の摂取に拘わらず、体内の亜鉛濃度を生理的に必要な濃度に維持することができる。亜鉛のホメオスタシスは、胃腸管からの亜鉛の吸収、尿への排泄、器官からの亜鉛の放出、亜鉛の胃腸管への分泌などで制御されている (Lee et al., 1993; Taylor et al., 1991)。

亜鉛のホメオスタシスにとって胃腸管からの吸収と胃腸管への分泌が重要である。体全体での亜鉛のホメオスタシスにも拘わらず、器官間の亜鉛の交換に限度があることから、定期的な外的供給が生理的・必要レベルの維持には必要である (Cleven et al., 1993)。

亜鉛の胃腸管腔細胞への吸収には拡散的な細胞内の亜鉛の担体であるシステインリッチ小腸タンパク (GRIP) との結合が関与しており、少量はメタロチオネインと結合している。しかし、胃腸管腔内の亜鉛濃度が上昇すると、GRIP と結合した亜鉛濃度は減少し、メタロチオネインと結合した亜鉛濃度は上昇する。亜鉛濃度が低いとき、ラットでは放射能標識した亜鉛の40%が腸内に吸収されたが、濃度が高いときは14%しか吸収されなかった (Hempe and Cousins, 1992)。

亜鉛は吸収された後、まず肝臓に蓄積し、その後全身に分布する。血漿中の亜鉛濃度が高いとき、肝臓でのメタロチオネイン合成が促進される。これにより肝臓細胞での亜鉛の保持が容易となる (Richards and Cousins, 1975)。

(2) -5 他の化学物質との相互作用

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾ では、他種の化学物質との相互作用について次のように報告している。

亜鉛は必須元素であり、多くの金属や栄養素が亜鉛の吸収、分布及び排泄に影響する。しかし、亜鉛存在下で亜鉛や他の物質の毒性が強まるような相互作用があるという報告はない。亜鉛暴露は鉛の毒性を強めるとのデータがあるが、相反するデータもある (Cerklewski and Forbes, 1976; Hsu et al., 1975)。

亜鉛の毒性は、以下のように銅との相互作用によると考えられている。メタロチオネインは、亜鉛と銅や他の金属との相互作用に関与している (Wapnir and Balkman, 1991)。亜鉛による腸管からの銅吸収の抑制は、内腔の刷子縁においてこれらの金属が競合していることによると考えられる (Wapnir and Balkman, 1991)。食物からの銅摂取 (1, 6, 35 mg/kg) や亜鉛摂取 (5, 30, 180 mg/kg) は互いの吸収に影響しない (Oestreicher and Cousins, 1985) が、亜鉛レベルが銅より非常に高い場合、銅の吸収は抑制される (Fisher et al.,

1981)。食物からの亜鉛の多量摂取は、小腸粘膜細胞でのメタロチオネイン合成を誘導することが知られており、亜鉛と銅は同じメタロチオネインタンパクと結合すると考えられている。しかし、銅は亜鉛よりメタロチオネインとの結合性が高く、メタロチオネインと結合している亜鉛を置換してしまう (Ogiso et al., 1979)。銅とメタロチオネインとの複合体は、粘膜細胞内に保持され、比較的血漿には移行しにくく、粘膜細部が剥げ落ちる際に糞中に排泄される (Fischer et al., 1981; L' Abbe and Fischer, 1984)。食物中の亜鉛と銅の量、亜鉛と銅の比率、年齢、高レベルの亜鉛に暴露される期間を含め、種々の要素が銅代謝に対する亜鉛の作用に影響を及ぼす (Johnson and Flagg, 1986)。実験動物において、過剰な亜鉛摂取は回復性の銅欠乏及び貧血を誘発する (Magee and Matrone, 1960; Murthy and Petering, 1976; O' Dell, 1969; Underwood, 1977; Wapnir and Balkman, 1991)。同様のことがヒトでの亜鉛の長期摂取によって報告されている (Porter et al., 1977; Prasad et al., 1978)。しかし、ヒトでの硫酸亜鉛の6週間または6か月暴露 (Henkin et al., 1976; Samman and Roberts, 1987) やマウスでの酢酸亜鉛の1~12週間暴露 (Sutomo et al., 1992) では、血漿中の銅濃度の有意な低下はみられなかったが、高濃度の亜鉛暴露により、血漿中の銅濃度の低下を伴わないESOD活性の低下がみられた (Fischer et al., 1984)。

亜鉛とカドミウムとの相互作用には種々の報告がある (NAS, 1980; Underwood, 1977; U. S. EPA, 1980)。カドミウムの暴露は、亜鉛の体内分布を変化させ、肝臓及び腎臓に蓄積させる。特に食物からの亜鉛の摂取が必要摂取量の下限に近い場合、この肝臓や腎臓への蓄積は他の器官での亜鉛の欠乏となる。カドミウムは *in vitro* 条件下において亜鉛の10倍強いメタロチオネイン誘導作用がある。亜鉛やカドミウム単独でのメタロチオネインの誘導は飽和的であるが、両者を同時に処理した場合は付加的に作用する。この付加作用では、これらの金属と2つ以上のメタロチオネインプロモーター結合タンパクとの結合や同じプロモーター結合タンパクでの別の部位との結合によると考えられている (Harford and Sarkar, 1991)。マウス TRL-1215 株細胞での酢酸亜鉛の前処置は、カドミウム暴露による1本鎖DNAの傷害を軽減する (Coogan et al., 1992)。これは、亜鉛の前処理によるメタロチオネインの誘導が原因と考えられた。また、亜鉛とカドミウムとの同時暴露では、細胞へのカドミウムの蓄積量が減少したが、両者の細胞への移行の競合作用によると考えられる (Coogan et al., 1992)。酢酸亜鉛は、前立腺、精巣または適用部位におけるカドミウムによる発がんを軽減あるいは抑制する (Gunn et al., 1963, 1964; Waalkes et al., 1989) が、この亜鉛の作用は用量、適用経路、標的器官によって異なる。

コバルトについて、マウスでの13週間飲水投与で精細管に傷害を及ぼすが、亜鉛との同時飲水投与では90%の動物で完全または部分的な抑制がみられた。これは、亜鉛によるカドミウムの毒性の抑制と同様のメカニズムによると著者らは考えている (Anderson et al., 1993)。

ヘム合成への錫の影響は、亜鉛濃度に依存している (Chmielnicka et al., 1992)。ウサギでの経口経路での錫投与は、血中での δ -アミノレブリン酸脱水素酵素活性を抑制することによってヘム合成を増加させた。亜鉛は、 δ -アミノレブリン酸脱水素酵素の作用に必要であり、 δ -アミノレブリン酸脱水素酵素の作用を増加させることによりヘム合成を抑制する。錫と亜鉛が同時に存在すると、両物質は δ -アミノレブリン酸脱水素酵素の結合部位に同様に結合すると推定されている (Chmielnicka et al., 1992)。

亜鉛はカルシウムのバイオアベイラビリティを減少させると言われているが、その逆に増加させるとの報告もある (Heth and Hoekstra 1965; Spencer et al., 1992)。ラットでの亜鉛の経口投与は、血清及び骨中のカルシウム濃度を低下させる (Yamaguchi et al., 1983)。亜鉛は、直接的にカルシウムの結合部位と競合することにより腸管からのカルシウム吸収を抑制する (Roth-Bassell and Clydesdale, 1991)。低濃度カルシウム摂取 (230 mg

Ca/日)での腸管からのカルシウム吸収は140 mg Zn/日の亜鉛摂取では抑制されるが、100 mg Zn/日の亜鉛摂取では抑制されないことから、亜鉛とカルシウムの相互作用は用量依存的なのではないかと考えられている (Spencer et al., 1992)。

亜鉛の前処置は、アセトアミノフェン、ブロモベンゼン、四塩化炭素、D-ガラクトサミン、ゲンタマイシン及びサリチル酸による肝毒性や腎毒性を軽減させる (Cagen and Klaassen 1979; Gunther et al., 1991; Hu et al., 1992; Szymanska et al., 1991; Yang et al., 1991)。四塩化炭素による肝毒性に対する亜鉛の防御作用は用量依存的であり、メタロチオネインの誘導が関与していると考えられている (Cagen and Klaassen 1979)。同様のことが、亜鉛によるアセトアミノフェン、ブロモベンゼン及びサリチル酸による肝毒性の防御作用でも考えられている (Gunther et al., 1991; Szymanska et al., 1991; Yang et al., 1991)。D-ガラクトサミンによるラットでの肝毒性に対しては脂質過酸化の抑制が亜鉛の防御作用の原因と考えられており、亜鉛は、細胞での NADPH 濃度を増大させてグルタチオンを再生し、肝細胞の抗過酸化能力を増加させる (Hu et al., 1992)。

動物実験で、亜鉛投与が腫瘍の成長を抑制することが報告されている。F344 ラットにおいて、40 週間の硫酸ニッケル単独投与での投与部位の肉腫発生率が100%に対し、40 週間の酸化亜鉛や酢酸亜鉛の同時投与では肉腫の発生率は40~60%であった (Kasprzak et al., 1988)。マウスでの硫酸亜鉛含有の栄養補助飲料摂取は、9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセンによる頬での腫瘍の発生を低下させた (Poswillo and Cohen, 1971)。亜鉛は、3'-メチル-4-ジメチルアミノアゾベンゼンによる肝がんでの DNA 合成を減少させることが知られており、これは、DNA 複製段階での細胞分裂周期を障害することによると考えられている (Duncan and Dreosti, 1975)。

その他、酸化亜鉛 9%を含む日焼け止めを 30 分間前処理したヘアレスマウスの摘出皮膚に農薬の 2,4-D, パラコート, パラチオン, マラチオンを塗布した試験で、農薬の皮膚からの吸収が亢進したとの報告もある (Brand et al., 2003)。

(2) -6 体内動態のまとめ

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾では、体内動態について次のようにまとめている。

亜鉛及びその化合物は、摂取後亜鉛イオンとなり、この陽イオンが亜鉛化合物の生物活性を決定すると考えられる。ほ乳類は、限度はあるが、低あるいは高濃度の亜鉛を含む食物の摂取に拘わらず、体内の亜鉛含量を生理的に必要なレベルに維持できる。しかし、体全体での亜鉛のホメオスタシスにも拘わらず、器官間の亜鉛の交換に限度があることから、生理的に必要なレベルの維持には定期的な外的供給が必要である。経口経路で摂取による亜鉛の吸収は、食物中のリガンドや亜鉛の状態などの要素により影響される。十分な栄養条件下では、ヒトは20~30%、動物は40~50%の亜鉛を吸収する。しかし、亜鉛欠乏下での吸収はこれより多く、過剰亜鉛下ではこれより少ない。吸入経路では、定量的なデータは得られていないが、ヒト及び実験動物の報告で肺において酸化亜鉛が保持され、一部は体内への吸収される可能性を示している。経皮経路では、ヒトへの適用により水疱の発生がみられ、体内への吸収については不明である。動物試験によると、無傷の皮膚において皮膚組織への移行はみられるものの、体内への吸収率はあまり高くないと考えられる。亜鉛は、胃腸管から吸収された後血漿中のアルブミンと結合し、肝臓に移送され、全身に分布する。亜鉛の主な貯蔵器官は筋肉及び骨である。亜鉛は、血中では拡散性の形態及び非拡散性の形態をとっている。拡散性の形態では、約 2/3 の血漿中亜鉛は自由に変化することができ、アルブミンやアミノ酸と緩やかに結合している。非拡散性の形態では、少量の亜

鉛が血漿中で α_2 マクログロブリンと強固に結合している。ラットでは、亜鉛の胆汁への排泄はグルタチオンに依存していることが示唆されている。ヒトでは、摂取した全亜鉛の約70~80%は大便中、約10%が尿中に排泄される。その他、唾液、毛髪、母乳、汗等に排泄されることがある。

(2) - 7 疫学調査及び事例における欠乏症と過剰症

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾では、欠乏症と過剰症について次のように報告している。

亜鉛のホメオスタシスが崩れると、生理機能変化が生ずる。これには、摂取量不足による亜鉛欠乏症と過剰摂取による亜鉛過剰症とがある。

a. 亜鉛欠乏症

日常生活では欠乏症は起こりにくい。入院加療中における亜鉛非添加の栄養剤輸液時や経腸補給時、未熟児への亜鉛含量の少ないミルクなどの授乳時に欠乏症が生じている。また、亜鉛と錯体を形成する薬剤の服用によって体内の亜鉛の利用が阻害されて、結果として欠乏症を起こすことがある（厚生労働省，2004）。

欠乏症の主な症状として、皮膚炎と味覚障害があり、その他に慢性下痢、低アルブミン血症、汎血球減少、成長障害、性腺発育障害などがある（IPCS, 2001; 厚生労働省, 2004）。

その他、低亜鉛レベルと生殖・発生毒性との関連性について報告されている（ATSDR, 1994; Walsh et al., 1994^{2,3)}; WHO, 1996）。

妊娠女性 450 人について妊娠中から分娩後にわたっての血液中の亜鉛濃度測定結果から妊娠後期の血漿中亜鉛濃度の低値が、胎児の障害や母体の感染などの妊娠合併症を顕著に増加させるという報告（Mukherjee et al., 1984）や同じく妊娠女性 476 人の血液中の亜鉛濃度測定結果から妊娠初期の血漿中の亜鉛濃度の低値が出生児の低体重と関連するとの報告がある（Neggers et al., 1990）。また、妊娠女性の血液や腹直筋中の亜鉛濃度測定結果から母体の赤血球や筋肉中の亜鉛濃度の低値と出生児の低体重とが関連するとの報告（Meadows et al., 1981）や、同じく妊娠女性 144 人の血液中の亜鉛濃度測定結果から亜鉛摂取量の低値と出生児の低体重とが関連するとの報告がある（Cambell-Brown et al., 1985）。

b. 亜鉛過剰症

亜鉛及びその化合物の疫学調査及び事例を表 4 に示す。

b-1. 急性影響

経口経路

<塩化亜鉛>

16 か月の男児がスプーン 1 杯の塩化亜鉛を摂取した事例（McKinney et al., 1995）や、24 歳の男性が約 3 オンスの塩化亜鉛液（はんだ融剤）を誤飲した事例（Chobanian, 1981）で、吐き気、嘔吐、腹痛、高アミラーゼ血症、無気力がみられた。

<硫酸亜鉛>

15 歳の女子がざ瘡の治療のために、220 mg の硫酸亜鉛の錠剤を 2 回/日（440 mg ZnSO₄, 2.6mg Zn/kg/日相当）摂取した結果、胃上部に不快感があり、下血がみられ、ヘモグロビン濃度は 5.4 g/dL であった（Moore, 1978）。

20～27 歳の健常な男女 12 人に 12 時間絶食後に硫酸亜鉛 25, 37.5, 50 mg を脱イオン水に溶解した水溶液 20 mL を経口投与し（対照として 14 人に生理食塩水 20 mL），投与 30 分前，投与直前及び投与 4 時間後まで血液を採取して調べたところ，投与群で血漿中コルチゾール濃度が低下した（Brandao-Neto et al., 1990）。

<金属亜鉛>

16 歳の男子が裂傷の早期治癒を目的として総量 12 g の金属亜鉛を 2 日に分けて摂取（1 日目：114 mg/kg, 2 日目：57 mg/kg）したところ，よろめき歩行や無気力がみられ，摂取 8 日後に血清リパーゼとアミラーゼの増加もみられた（Murphy, 1970）。

吸入経路

<塩化亜鉛>

工場作業者が 0.07～0.4 mg ZnCl₂/m³ の塩化亜鉛のフュームを 30 分間吸入すると，感覚が鈍くなり，平均 4.8 mg ZnCl₂/m³ の 30 分間以上の吸入で一過性の気道刺激性がみられた（Ferry, 1966, 1974）。

塩化亜鉛の 80 mg ZnCl₂/m³, 2 分間の吸入暴露で吐き気と咳がみられ，120 mg ZnCl₂/m³ では鼻，喉，胸部で刺激性（Cullumbine, 1957），4,800 mg ZnCl₂/m³, 30 分間の吸入で肺への影響（詳細不明）がみられた（Lewis, 1992）。

塩化亜鉛のフュームの事故暴露による中毒の発生が数多く報告されており，浅呼吸，喉の痛み，肺炎を含む気道の急性炎症，チアノーゼ，咳，痰，胸部の痛みと締め付け感，吐き気，嘔吐，頭痛，肺水腫及び肺線維症，急性呼吸不全がみられた。これらの症状は暴露後 1, 2 時間で減弱するケースもみられたが，暴露数時間からさらに悪化する場合もあり，死に至るという報告もあった（Evans, 1945; Hjortso et al., 1988; Homma et al., 1992; Johnson and Stonehill, 1961; Macaulay and Mant, 1964; Matarese and Matthews, 1986; Milliken et al., 1963; Pare and Sandler, 1954; Schenker et al., 1981）。ただし，1 つの報告（Johnson and Stonehill, 1961）を除きいずれも量的記載がない。この報告では，暴露期間は不明であるが，4,075 mg ZnCl₂/m³（1,955 mg Zn/m³）が暴露されており，咳，呼吸困難，喉の痛み，化学性肺炎等がみられている。

<酸化亜鉛>

トタン板の切断や溶接のような非常に高温操作で生じる粒径 0.1 μm 未満の酸化亜鉛を含むフュームの暴露により，喉の乾燥と痛み，発熱，咳，呼吸困難，筋肉痛，頭痛などの症状を呈するフューム熱が惹起される（Gordon et al., 1992; Heydon and Kagan, 1990; Mueller and Seger, 1985）。超微細な酸化亜鉛フューム暴露では，これらの症状に加え，胃腸管障害がみられる（U. S. NIOSH, 1975）。

4 人に盲検で超微細な酸化亜鉛 5 mg ZnO/m³ を 2 時間暴露したところ，全員が暴露後 4～8 時間でフューム熱（発熱，悪寒，喉の乾燥と痛み，胸部の圧迫感，頭痛）を発症したが，24 時間後にはこれらは消失した（Gordon et al., 1992）。

11 人の溶接作業（幾何平均暴露濃度：0.034 mg ZnO/m³, 作業前 5 日前と作業後 5 日目に肺機能測定），10 人の溶接作業に従事せず間接的に暴露された者（幾何平均暴露濃度：0.019 mg ZnO/m³），17 人の対照者（幾何平均暴露濃度：0.004 mg ZnO/m³）について溶接作業中で発生した酸化亜鉛の 6～8 時間暴露による影響を調べたところ，両暴露群では肺活量測定に異常はみられず，フューム熱の発症もみられなかった（Marquart et al., 1989）。

酸化亜鉛のフュームを 15～30 分間暴露（平均暴露量：77～153 mg ZnO/m³）された 14 人の溶接作業員について気管支肺胞洗浄液を検査した実験で，顆粒球数が増加した（Blanc et al., 1991）。

26 人のボランティアに 15～30 分間溶接作業をさせて、酸化亜鉛のフュームを 20～170 mgZn/m³ (25～212 mg ZnO/m³) 暴露させ、暴露 3, 8, 22 時間後に気管支肺胞洗浄液を検査した実験で、腫瘍壊死因子 (TNF), インターロイキン-6 (IL-6), インターロイキン-8 (IL-8) などのサイトカインが採取時間に依存して増加した (Blanc et al., 1993)。

14 人のボランティアに酸化亜鉛のフュームを 2.76～37 mg Zn/m³ (3.4～46 mg ZnO/m³) の濃度で 15～120 分間暴露させ、暴露 20 時間後の気管支肺胞洗浄液を検査したところ、顆粒球数, TNF, IL-8 が増加した。喫煙はこれらの項目に影響を与えなかった。著者らは、TNF, IL-8 増加の閾値は約 500 mg Zn/分/m³ (624 mg ZnO/分/m³) と推計している (Kuschner et al., 1995)。

上記のように、フューム熱はトタン板の切断や溶接のような非常に高温での操作により生じる超微細な粒径の酸化亜鉛によるものであり、市販レベルの粒径の酸化亜鉛の使用や生産とは関連しない。超微細な粒径の酸化亜鉛は、生産・加工段階において速やかに凝集してより大きな粒子となることから、これらの段階ではフューム熱は生じないと考えられる。亜鉛の生産及び使用産業の関連 11 社へのアンケート結果では、作業暴露レベルでフューム熱が発症したとの報告はない (EU, 2004c)。

その他

<硫酸亜鉛>

10 人の男性から採取した精子に硫酸亜鉛 (ZnSO₄·7H₂O) を 0, 100 μg/mL (22.8 μg Zn/mL), 300 μg/mL (68.3 μg Zn/mL) になるように培養液に添加して添加後 24 時間精子の運動性について調べた *in vitro* 実験で、用量依存的に精子の運動性が低下した (山田ら, 2002)。

以上のように、急性影響として、経口経路では、塩化亜鉛で吐き気、腹痛、過アミラーゼ症、硫酸亜鉛で、胃の不快感、胃腸管出血、急性のコルチコイドの分泌抑制など、金属亜鉛で、よろめき歩行や無気力などを呈する神経症状がみられている。吸入経路では、塩化亜鉛のフュームの吸入により鼻、喉、胸部の刺激、チアノーゼ、肺炎を含む気道の急性炎症、急性呼吸不全などがみられ、死にいたるケースもあった。酸化亜鉛では、超微細なフュームの吸入により喉の乾燥と痛み、発熱、咳、呼吸困難、筋肉痛、頭痛などの症状を呈するフューム熱が生じる他、胃腸管障害がみられる。

b-2. 刺激性

皮膚刺激性

<酸化亜鉛>

酸化亜鉛 (2.9 mg Zn/cm² 相当) の皮膚への 24 時間閉塞適用で、刺激性はみられなかった (Agren, 1990)。

6 人の患者 (疾患は不明) の皮膚に 40%の酸化亜鉛軟膏 (150 cm² に 15 g) を閉塞適用したところ、1 人に 24 時間で発赤、小膿疱がみられた。この所見は、軟膏除去及び冷生理食塩水の処置の 2 日後に消失したが、その後の 5%の酸化亜鉛の適用で再発した。この変化が酸化亜鉛の直接的な作用か適用による間接的刺激性によるかは不明で、他の 5 人の患者の皮膚に異常はみられなかった。また、別の 6 人のボランティアが 40%の酸化亜鉛軟膏を同様の方法で 100g 適用したケースでは、刺激性はみられなかった (Derry et al., 1983)。

眼刺激性

<塩化亜鉛>

1 人は左右の眼、1 人は片方の眼に高濃度の塩化亜鉛が入った事故で、角膜に浮腫がみられた例、あるいは角膜が永久的に損傷する例もあった。浮腫は 6～28 週間後には消失した (Houle and Grant, 1973)。

以上のように、亜鉛化合物が明確な皮膚刺激性を示すとする報告は得られていないが、高濃度の塩化亜鉛が眼に入った事故では角膜の永久的な損傷例も報告されている。

b-3. 感作性

以下の報告があるのみで、ヒトに対する亜鉛及びその化合物の感作性の有無については不明である。

<酸化亜鉛>

足に潰瘍のある患者 100 人に 60 %の酸化亜鉛と 40%のゴマ油の軟膏をパッチテストした結果、11 人でアレルギー反応がみられた。しかし、ゴマ油のみの適用でも患者 81 人中 14 人で陽性反応がみられた (Malten and Kuiper, 1974)。

b-4. 慢性影響

○事例・症例

35 才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 80 mg を含むビタミン剤と硫酸亜鉛 440~660 mg/日 (110~165 mg Zn/日) を 10 か月間服用したところ、服用中の数か月間、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、MCV 低値がみられ、小球性低色素性貧血が悪化した。その他にも、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おり、血清中セルロプラスミン濃度は 0 mg/dL であった。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とにより、半年程で回復した (Hoffman et al., 1988)。その他にも、治療目的や健康食品として高用量の亜鉛化合物を長期間摂取した事例では銅欠乏によると考えられる小球性低色素性貧血や鉄芽球性貧血等がみられているが、いずれも亜鉛化合物の服用中止や銅化合物の摂取によって回復している (Gyorffy et al., 1992; Patterson et al., 1985; Porter et al., 1977; Prasad et al., 1978; Ramadurai et al., 1993)。

○調査研究

<硫酸亜鉛>

健常な 47 人 (女性 26 人, 男性 21 人) のボランティアに 2 重盲検で、硫酸亜鉛 220 mg を含むカプセル (男性 2.0 mg Zn/kg/日, 女性 2.4 mg Zn/kg/日相当) を 3 回/日, 6 週間食物と一緒に摂取させ、血漿中の亜鉛, 銅, コレステロール, 低比重リポタンパク質 (LDL), 高比重リポタンパク質 (HDL) 濃度, 血清中のセルロプラスミン, 赤血球スーパーオキシドジスムターゼ (ESOD, 代謝的に利用可能な銅の指標) 活性を測定した。その結果, 女性の 84%, 男性の 18%で頭痛, 吐き気, 嘔吐, 食欲不振, 腹部けいれん, 体重減少がみられた。亜鉛濃度は男性で 36%, 女性で 57%増加したが, 銅濃度, 総コレステロール, HDL に有意な変化はみられなかった。女性では, LDL, セルロプラスミンが減少し, ESOD 活性が低下した (Samman and Roberts, 1987, 1988)。

健常な 12 人の男性に硫酸亜鉛 440 mg/日 (2.3 mg Zn/kg/日相当) を含むカプセルを 35 日間食物と一緒に摂取させ、血中の脂質濃度を摂取中止後 16 週目まで測定した。その結果, HDL が 7 週目に減少したが, 16 週目には回復していた。総コレステロール, トリグリセリド, LDL については変化がみられなかった (Hooper et al., 1980)。

成人男性 11 人に硫酸亜鉛 150 mg Zn を 1 日 2 回, 300 mg Zn/日 (4.3 mg Zn/kg/日相当) を 6 週間摂取させたところ, 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 (PHA) へのリンパ球の刺激反応が低下した。また, HDL が減少し, LDL はわずかに増加した (Chandra, 1984)。

18 人に 3 回/日, 220 mg/回 の硫酸亜鉛 (約 150 mg Zn) 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った (Greaves and Skillen, 1970)。

<酢酸亜鉛>

健常な女性 32 人に、酢酸亜鉛を栄養補助食品として、0, 15, 50, 100 mg/日 (0, 0.25, 0.83, 1.7 mg Zn/kg/日相当) を 60 日間摂取させた実験で、血清中の亜鉛濃度は用量依存的に増加し、100 mg 群で血漿 HDL が一過性であるが有意に減少した (Freeland-Graves et al., 1982)。

<グルコン酸亜鉛>

健常な男性ボランティア 13 人、9 人にそれぞれグルコン酸亜鉛の錠剤 50 mg Zn/日または 75 mg Zn/日 (0.71 mg Zn/kg/日または 1.1 mg Zn/kg/日相当) を 12 週間摂取 (対照群 9 人は偽薬を摂取) させたところ、血清コレステロール、トリグリセリド、LDL、超低比重リポタンパク質 (VLDL) に変化はみられなかった (Black et al., 1988)。

健常な女性ボランティア 9 人にグルコン酸亜鉛 50 mg Zn/日 (0.83 mg Zn/kg/日相当)、他の 9 人の健常な女性ボランティアにグルコン酸亜鉛 50 mg Zn/日と硫酸鉄 ($\text{FeSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) の 50 mg Fe^{2+} を 2 回/日、10 週間摂取させたところ、両群で ESOD 活性が顕著に低下した。亜鉛のみの摂取群ではヘマトクリット値、血清フェリチン濃度が減少したが、ヘモグロビン濃度は変化しなかった。亜鉛及び鉄摂取群では血清フェリチン濃度が増加したが、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度は変化しなかった。血清中の亜鉛濃度は増加したが、セルロプラスミン濃度は両群とも変化がみられなかった (Yadrick et al., 1989)。

健常な男性ボランティア 13 人に 2 重盲検でグルコン酸亜鉛 50 mg Zn/日 (0.71 mg Zn/kg/日相当) を 2 回/日、6 週間摂取させた実験で、ESOD 活性が顕著に低下した。血清中の亜鉛濃度は摂取 2 週間目以降増加したが、血清の銅やセルロプラスミン濃度に変化はみられなかった。亜鉛濃度は ESOD 活性と逆相関性を示した (Fischer et al., 1984)。

EU (EU, 2004 a, b, c, d) は、Yadrick らの実験と Fischer らの実験について摂取期間が短い、被験者数が少ない、食物中の亜鉛、鉄、銅濃度が示されていない、食物が規定されていない、生理学的あるいは医学的検査を実施していない、さらに Yadrick らの実験では偽薬対照がない、などの問題点があると指摘している。

健常な 25 人の閉経後の女性 (平均 64.9 歳) について亜鉛の状態を種々の指標で測定した。被験者は、厳密な管理下に 200 日間おき、10 日の順化期間と 90 日間の実験期間を 1 サイクルとして 2 サイクル設定した。被験者は、2,000 キロカロリー/日を摂取した。順化期間中、2 mg Cu/日、9 mg Zn/日を摂取した。90 日間の実験期間中、被験者は、ランダムに 2 つのグループに分け、12 人は低銅食物 (1 mg Cu/日) を、残りの 13 人は硫酸銅として高銅食 (3 mg Cu/日) を摂取させた。この間、両群とも亜鉛は 3 mg Zn/日と低濃度に保ち、次の実験期間では、グルコン酸亜鉛で 50 mg Zn/日を添加 (合計量 53 mg Zn/日) して高亜鉛食とした。その結果、亜鉛添加により、血漿中亜鉛濃度、単核白血球 5'ヌクレオチターゼ活性及び血漿スーパーオキシドジスムターゼ活性が増加し、これらは銅濃度と相関性がみられた (Davis et al., 2000)。

Davis らと同じ研究で、低ないし高銅食下における亜鉛の過剰状態及び不足状態での銅の代謝と利用について検査されている (Milne et al., 2001)。その結果、低銅食下では銅バランスが崩れ、亜鉛摂取してもこれを変えることができなかった。低亜鉛濃度で高銅摂取下では銅バランスは保たれた。亜鉛バランスは亜鉛摂取を反映しており、銅摂取には影響されなかった。銅の摂取とは関係なく、亜鉛添加は血清中のセルロプラスミン及び亜鉛濃度、血小板シトクロム c 活性を増加させ、赤血球銅、全血グルタチオン、赤血球グルタチオン過酸化酵素活性を低下させた。また、亜鉛添加により ESOD 活性の顕著な低下、総コ

レステロール, LDL 濃度も低下した。一方, ESOD 活性と銅の摂取との間に相関性がみられ, ESOD 活性は低銅濃度では低下し, 高銅濃度では上昇した。総コレステロール, LDL は, 低銅食下の方が高銅摂取より高値を示した。ヘモグロビン濃度は, 銅濃度に関係なく高亜鉛下で低値を示しているが, ヘマトクリット値はどの条件下でも変化しなかった。

健全なヒトでの ESOD 活性は, 10~20%のバラツキがある (Barnett and King, 1995; Fischer et al., 1990; Puscas et al., 1999; Verhagen et al., 1996)。ESOD 活性の低下は, 赤血球中の過酸化ラジカルを増加させて赤血球を破壊すると考えられる。これは, 血液学的パラメーター (溶血, 赤血球数の減少, 白血球数の増加など) で検出できるはずであるが, このような変化はいずれの実験でもみられず, Davis らやMilne らの実験では, 50 mg Zn/日で3~7%の ESOD 活性の低下がみられた。Yadrick らの実験では 50 mg Zn/日, 10 週間以上で 47%の ESOD 活性の低下がみられたが, ヘモグロビン濃度に変化はなく, ヘマトクリット値の軽度の低下しかみられていない。

EU では, Davis ら, Milne ら及びFisher らの実験でみられた軽微な血液学的・血液生化学的パラメーターの変動は, 亜鉛による銅ホメオスタシスの変動を示しているとは言いがたく, 赤血球機能に明確な障害が生じているとは言えないとし, たとえ作用があったとしてもその生物学的意味は軽微であり, 亜鉛の栄養補助的摂取での NOAEL を 50 mg Zn/日に設定している (EU, 2004a, b, c, d)。

また, U. S. EPA では, 上記のDavis ら, Milne らFischer ら及びYadrick らのデータ値を使用し, それらが類似の方法で実施され, 類似の結果が得られていることから, それぞれのデータ値の平均値を NOAEL (0.91 mg/kg/日)とし, その値から経口経路での RfD (Reference Dose) を 0.3mg/kg/日と算出している (U. S. EPA, 2005)。

なお, 先に述べたように, アメリカやカナダの亜鉛の摂取基準値を決定する際に採用された LOAEL 値は 60 mg/日 (Food and Nutrition Board, 2001), 日本人における亜鉛摂取上限量は男女ともに 30 mg/日である (厚生労働省, 2004)。

以上のように, 治療目的等で亜鉛を長期にわたって高用量摂取した場合, 銅欠乏による貧血がみられている。硫酸亜鉛やグルコン酸亜鉛を錠剤やサプリメントとして健康なボランティアに長期間摂取させた調査では, 食事等から摂取した亜鉛の量が考慮されていない例もあるが, 食事における亜鉛量を調整して亜鉛や銅の摂取量に対する影響を検討した報告では, 50 mg Zn/日程度の亜鉛摂取で血清中の単核白血球 5'ヌクレオチターゼ, 血漿スーパーオキシドジスムターゼ等の酵素活性が増加し, ESOD 活性, 赤血球銅等が低下したが, 貧血を示すような赤血球機能の明確な障害はみられていない。

b-5. 生殖・発生毒性

亜鉛の過剰摂取と発生毒性とを関連付けるデータは得られていない。

2 重盲検で, 妊娠女性 494 人のうち 246 人に亜鉛の栄養補助食品を, 248 人に偽薬をそれぞれ摂取させ, 分娩まで追跡調査した。栄養補助食品摂取者は 20 mg Zn の硫酸亜鉛 (0.3 mg Zn/kg/日) を 1 回/日, 妊娠の最初の 6 か月間摂取した結果, 母体及び出生児に異常はみられず (Mahomed et al., 1989), クエン酸亜鉛 22.5 mg/日 (0.3 mg Zn/kg/日) (Simmer et al., 1991) ないしアスパラギン酸亜鉛 20 mg/日 (0.06 mg Zn/kg/日) を妊娠終了前の 6 か月間摂取した妊娠女性から生まれた児にも異常はみられなかった (Kynast and Saling, 1986)。

以上, 0.3 mg Zn/kg/日程度の過剰な亜鉛摂取においては異常がないとの報告が得られている。

b-6. 発がん性

亜鉛と銅の製錬所において 1945～1975 年まで作業に従事していた 4,802 人の製錬作業者のコホート研究が行われた。亜鉛単独の製錬作業に従事していたのは 978 人であり、このうち死亡数は 73 人、SMR は 83 であった。一方、製錬作業者 4,802 人におけるがんによる死亡数は 75 人、SMR は 93 であり、発がんの増加はみられなかった (Logue et al., 1982)。ただし、この研究では銅製錬従事によるがんでの死亡と亜鉛製錬従事によるがんでの死亡とを区別して検討しておらず、亜鉛による発がんの可能性を明確に否定したものではない。

米国で鉛と亜鉛の古い鉱山及び製錬所のある地域住民の肺がんによる死亡率についての研究が実施された。年齢と性別について補正した死亡率が全米の住民の死亡率と比較された結果、この地域での発がんによる死亡率が増加していた (表 8-1 参照)。著者らは、この死亡率の増加の原因として喫煙、職場での暴露などが考えられるとしている (Neuberger and Hollowell, 1982)。EU (EU, 2004a, b, c, d) は、鉱石はカドミウム、鉄、ゲルマニウムや放射能で汚染されており、住民には結核や珪肺もみられているため、環境レベルでの鉛や亜鉛暴露により肺がんが発生するとの結論はだせないとしている。

亜鉛の栄養補助食品摂取と前立腺がんとの関連性が米国の 46,974 人の男性について調査された。被験者の約 25%が亜鉛の栄養補助食品を摂取 (24%が 100 mg/日以下、1%が 100 mg/日超) していた。1986～2000 年の追跡期間に 2,901 の前立腺がんの症例がみられ、うち 434 人が進行性であった。100 mg/日以下の亜鉛摂取群では前立腺がんとの関連性はみられなかったが、100mg/日超群では進行性がんの相対リスクは 2.29 (95%信頼区間 1.06～4.95) であった。また、10 年以上の長期にわたって摂取した者の進行性がんの相対リスクは 2.37 (95%信頼区間 1.42～3.95) であった。著者らは、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については更なる調査が必要であるとしている (Leitzmann et al., 2003)。

以上のように、亜鉛摂取と発がんとの関係を調査した報告はあるが、いずれも不十分なものであり、結論を出すことはできない。

以上、亜鉛はヒトに対して必須微量元素であり、亜鉛が欠乏すると、ヒトでは皮膚炎や味覚障害などが起きる。一方、亜鉛を過剰に摂取すると、経口経路では、急性影響として吐き気、胃上部の不快感、無気力などがみられ、長期にわたって高用量摂取した場合、銅欠乏による貧血がみられている。食事における亜鉛量を調整して亜鉛や銅の摂取量に対する影響を検討した報告では、50 mg Zn/日程度の亜鉛摂取で血清中の単核白血球 5'ヌクレオチターゼ、血漿スーパーオキシドジスムターゼ等の酵素活性が増加し、ESOD 活性、赤血球銅等が低下したが、貧血を示すような赤血球機能の明確な障害はみられていない。なお、日本人の 1 日推定平均必要量は、成人男性 8 mg/日、成人女性 6 mg/日であり、推奨摂取量は、それぞれ、9, 7 mg/日である。厚生労働省 (2004) では、日本人の亜鉛摂取上限量を男女ともに 30 mg/日としている。吸入暴露ではフュームの吸入により鼻、喉、胸部の刺激、チアノーゼ、肺炎を含む気道の急性炎症、急性呼吸不全などがみられ、特に酸化亜鉛では超微細なフュームの吸入により喉の乾燥と痛み、発熱、咳、呼吸困難、筋肉痛、頭痛などの症状を呈するフューム熱が生じる。その他、亜鉛化合物が明確な皮膚刺激性を示すとする報告は得られていないが、高濃度の塩化亜鉛が眼に入った事故では角膜の永久的な損傷例も報告されている。また、妊娠中に血液中の亜鉛濃度が低値になると出生児の低体重がみられるとの症例は複数あるが、亜鉛の過剰摂取と生殖・発生毒性とを関連付けるデータは得られていない。亜鉛等の製錬所の作業員や亜鉛鉱山付近の住民に対するコホート研究や亜鉛の栄養補助食品摂取と前立腺がんとの関係を調査した報告はあるが、いずれも不十分なものであり、発がん性に関する結論を出すことはできない。

表 4 亜鉛及びその化合物の疫学調査及び事例

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
急性影響			
経口経路			
<塩化亜鉛>			
16 か月男児、24 歳男性	16 か月児: スプーン 1 杯を摂取 24 歳: 約 3 オンスの液 (はんだ融剤) を誤飲	吐き気、嘔吐、腹痛、過アミラーゼ症、無気力	Chobanian, 1981; McKinney et al., 1995
<硫酸亜鉛>			
15 歳女子	220 mg の錠剤を 2 回/日 (440 mg ZnSO ₄ , 2.6 mg Zn/kg/日相当 EU 換算) 摂取 (さ瘡治療目的)	胃上部の不快感、1 週間後貧血を伴った胃腸管出血	Moore, 1978
20-27 歳の健康な男女 12 人	12 時間絶食後に 25、37.5、50 mg を脱イオン水に溶解した水溶液 20 mL 経口投与 (対照として 14 人に生理食塩水 20mL)	血漿中コルチゾール濃度の低下	Brandao-Neto et al., 1990
<金属亜鉛>			
16 歳男子	総量 12 g を 2 日に分けて摂取 (1 日目: 114 mg/kg、2 日目: 57 mg/kg) (裂傷の早期治療を目的)	よろめき歩行、無気力、摂取 8 日後血清リパーゼとアミラーゼの増加	Murphy, 1970
吸入経路			
<塩化亜鉛>			
工場作業員	0.07-0.4 mg ZnCl ₂ /m ³ のフェームを 30 分間吸入 平均 4.8 mg ZnCl ₂ /m ³ の 30 分間以上の吸入	0.07-0.4 mg/m ³ : 知覚に影響 平均 4.8 mg/m ³ : 一過性の気道の刺激性	Ferry, 1966, 1974
ND	80 mg ZnCl ₂ /m ³ , 2 分間の吸入 120 mg ZnCl ₂ /m ³ , 2 分間の吸入 4,800 mg ZnCl ₂ /m ³ , 30 分間の吸入	80 mg/m ³ , 2 分間: 吐き気と咳 120 mg/m ³ , 2 分間: 鼻、喉、胸部で刺激性 4,800 mg/m ³ , 30 分間: 肺への影響 (詳細不明)	Cullumbine, 1957; Lewis, 1992
ND	フェームの事故暴露	中毒 (浅呼吸、喉の痛み、肺炎を含む気道の急性炎症、チアノーゼ、咳、痰、胸部の痛みと締め付け感、吐き気、嘔吐、頭痛、肺水腫及び線維症、急性呼吸不全) 暴露後 1、2 時間で減弱するケースもあるが、死に至る場合もあり	Evans, 1945; Hjortso et al., 1988; Homma et al., 1992; Jhonson & Stonehill, 1961; Macaulay & Mant, 1964; Matarese & Matthews, 1986; Milliken et al., 1963; Pare & Sandler, 1954; Schenker et al., 1981
ND	フェームの事故暴露 4,075 mg ZnCl ₂ /m ³ (1,955 mg Zn/m ³)	咳、呼吸困難、喉の痛み、化学性肺炎	Johnson & Stonehill, 1961
<酸化亜鉛>			

(続き)

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
ND	トタン板の切断や溶接のような非常に高温操作で生じる粒径<0.1 μm の酸化亜鉛を含むフェームの暴露	喉の乾燥と痛み、発熱、咳、呼吸困難、筋肉痛、頭痛などの症状を呈するフェーム熱を惹起	Gordon et al., 1992; Heydon & Kagan, 1990; Mueller & Seger, 1985
ND	超微細なフェーム暴露	上記の症状に加え、胃腸管障害	U.S.NIOSH, 1975
4人	超微細な酸化亜鉛 5 mg ZnO/m ³ を2時間暴露	全員が暴露後 4-8 時間でフェーム熱 (発熱、悪寒、喉の乾燥と痛み、胸部の圧迫感、頭痛) を発症、24 時間後には消失	Gordon et al., 1992
溶接作業員 11 人 溶接作業に従事せず間接的に暴露された者 10 人 対照者 17 人	溶接作業中に発生した酸化亜鉛を 6-8 時間暴露 溶接作業員: 0.034 mg ZnO/m ³ 間接暴露者: 0.019 mg ZnO/m ³ 対照者: 0.004 mg ZnO/m ³ (いずれも幾何平均暴露濃度)	作業前 5 日前と作業後 5 日目の肺活量に異常なし、フェーム熱の発症もなし	Marquart et al., 1989
溶接作業員 14 人	フェームを 15-30 分間暴露 (平均暴露量: 77-153 mg ZnO/m ³)	顆粒球数の増加	Blanc et al., 1991
ボランティア 26 人 対照群 17 人	15-30 分間溶接作業によりフェームを 20-170 mg Zn/m ³ (25-212 mg ZnO/m ³) 暴露	TNF、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-8 (IL-8) などのサイトカインが採取時間依存的に増加	Blanc et al., 1993
ボランティア 14 人	15-120 分間フェームを 2.76-37 mg Zn/m ³ (3.4-46 mg ZnO/m ³) 暴露	顆粒球数、TNF、IL-8 が増加	Kuschner et al., 1995
その他			
<硫酸亜鉛>			
男性 10 人	<i>in vitro</i> 系 採取した精子に 0、100 μg/mL (22.8 μg Zn/mL)、300 μg/mL (68.3 μg Zn/mL) になるように培養液に添加して添加 24 時間までの精子の運動性について検討 七水和物	用量依存的に精子の運動性低下	山田ら, 2002
刺激性			
<酸化亜鉛>			
ND	2.9 mg Zn/cm ² 相当を皮膚に 24 時間閉塞適用	刺激性なし	Agren, 1990
患者 (疾患不明) 6 人	40% の軟膏 (150 cm ² に 15 g) の皮膚への閉塞適用	1/6 で適用の 24 時間で発赤、小膿疱	Derry et al., 1983
ボランティア 6 人	40% の軟膏 (150 cm ² に 100 g) の皮膚への閉塞適用	刺激性なし	
<塩化亜鉛>			

(続き)

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
2人	1人は左右の眼、1人は片方の眼に高濃度の塩酸亜鉛が入った事故	角膜に浮腫、角膜の永久的な損傷	Houle & Grant, 1973
感受性			
<酸化亜鉛>			
足に潰瘍のある患者 100人	60%の酸化亜鉛と40%のゴマ油の軟膏をパッチテスト	11人でアレルギー反応 ゴマ油のみの適用でも患者81人中14人で陽性反応	Malten & Kuiper, 1974
慢性影響			
事例・症例			
35才白人女性	硫酸亜鉛 80 mg を含むビタミン剤と硫酸亜鉛 440-660 mg/日 (110-165 mg Zn/日) を10か月間服用	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低下、MCV 低値 その他、白血球数減少、血清中フェリチン濃度、銅濃度の低下、血清中セルロブラスミン濃度 0 mg/dL 塩化銅溶液を静脈内注射し、酢酸銅 2 mg/日の服用により、半年程で回復	Hoffman et al., 1988
59才女性	硫酸亜鉛 660 mg/日を1年以上服用	ヘモグロビン濃度低下、好中球減少を伴う白血球数減少、血清中鉄濃度及び銅濃度の低下 硫酸銅 4 mg/日の服用により、4週間で回復	Porter et al., 1977
26才黒人男性	鎌状赤血球貧血の治療目的で硫酸亜鉛または酢酸亜鉛 200-660 mg/日 (150-200 mg Zn/日) を2年以上服用	ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、好中球減少を伴う白血球数減少、MCV 低値、MCHC 低値、血清中銅濃度の低下 硫酸銅 1 mg/日の服用により1か月程度で回復	Prasad et al., 1978
57才白人女性	硫酸亜鉛 450 mg/日を2年間服用 (他にビタミン B ₁₂ 2,000 µg/日を5週間服用)	ヘモグロビン濃度の低下、血清中銅濃度の低下 服用中止 83 日後には回復	Patterson et al., 1985

(続き)

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
58才白人女性	アミノ酸キレート亜鉛 810 mgZn/日を18か月以上服用	ヘモグロビン濃度の低下、MCV 低値、MCH 低値、血清中銅濃度、セルロプラスミン濃度及びフェリチン濃度の低下 服用中止 4 週間後に回復	Gyorffy et al., 1992
36才女性	硫酸亜鉛 600 mg/日を健康食品として3年間服用	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少、血清中銅濃度の低下 いずれも服用中止 4 か月以内に回復	Ramadurai et al., 1993
調査研究			
<硫酸亜鉛>			
健常なボランティア 47 人 (女性 26 人:平均年齢 28 歳、 男性 21 人:平均年齢 27 歳)	220 mg を含むカプセルを 3 回/日、6 週間食物と一緒に摂取 (150 mg Zn/日、男性 2.0、女性 2.4 mg Zn/kg/日相当、著者換算)	女性の 84%、男性の 18%で頭痛、吐き気、嘔吐、食欲不振、腹部けいれん、体重減少、亜鉛濃度は男性で 36%、女性で 57% 増加、女性では、LDL、セルロプラスミンが減少し、ESOD 活性が低下	Samman & Roberts, 1987, 1988
健常な男性 12 人	440 mg/日 (2.3 mg Zn/kg/日相当、EU 及び ATSDR 換算) を含むカプセルを 35 日間食物と一緒に摂取	HDL が 7 週目に減少したが、16 週目には回復、総コレステロール、トリグリセリド、LDL について変化なし	Hooper et al., 1980
成人男性 11 人	300 (150×2) mg Zn/日 (4.3 mg Zn/kg/日相当、EU 及び ATSDR 換算) を 6 週間摂取	摂取 4、6 週目に血清亜鉛濃度と LDL が増加、HDL が減少、PHA へのリンパ球の刺激反応が低下	Chandra, 1984
18 人	220 mg/回 (約 150 mg Zn) を 3 回/日、16-26 週間摂取	血液毒性、肝毒性、腎毒性を示す変化なし	Greaves & Skillen, 1970
<酢酸亜鉛>			
健常な女性 32 人	0、15、50、100 mg/日(0、0.25、0.83、1.7 mg Zn/kg/日相当 EU 換算) を 60 日間摂取 (栄養補助食品)	血清中の亜鉛濃度は用量依存的に増加、100 mg 群で血漿 HDL が一過性に有意に減少	Freeland-Graves et al., 1982
<グルコン酸亜鉛>			

(続き)

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献		
健全な男性ボランティア 白人 31人	13人: 50 mg Zn/日 (0.71 mg Zn/kg/日相当、EU換算) 9人: 75 mg Zn/日 (1.1 mg Zn/kg/日相当、EU換算) 9人: 偽薬 (対照群) いずれも12週間摂取	血清コレステロール、トリグリセリド、LDL、VLDLに変化なし	Black et al., 1988		
健全な女性ボランティア 18人	9人: 50 mg Zn/日 (0.83 mg Zn/kg/日相当、EU及びATSDR換算) 他の9人: 50 mg Zn/日及び硫酸鉄 (FeSO ₄ ・H ₂ O) (50 mg Fe ²⁺ 相当) 2回/日、10週間摂取	両群でESOD活性が低下 亜鉛のみの摂取群ではヘマトクリット値、血清フェリチン濃度が減少、ヘモグロビン濃度は変化なし、亜鉛及び鉄摂取群では血清フェリチン濃度が増加、血清亜鉛濃度は増加 セルロプラスミンや他の銅に関する指標は両群とも変化なし	Yadrick et al., 1989		
健全な男性ボランティア 13人	50 mg Zn/日 (0.71 mg Zn/kg/日相当、EU及びATSDR換算) 2回/日、6週間摂取	ESOD活性が低下、血清亜鉛濃度は摂取2週間目以降増加したが、血清銅濃度やセルロプラスミン濃度に変化なし、亜鉛濃度はESOD活性と逆相関性あり	Fischer et al., 1984		
健全な閉経後の女性 (平均64.9歳) 25人	順化期間: 10日間 実験期間: 90日間の1サイクルを2回	亜鉛添加により、血漿中亜鉛濃度、単核白血球5'ヌクレオチターゼ活性及び血漿スーパーオキシドジスムターゼ活性が増加し、これらは銅濃度と相関性有り	Davis et al., 2000		
	1回目 (1日あたりの摂取量)				
		順化期間	実験期間	血清セルロプラスミン及び亜鉛濃度、血小板シトクロムc活性の増加、赤血球銅、全血グルタチオン、赤血球グルタチオン過酸化酵素活性の低下。亜鉛添加でESOD活性、総コレステロール、LDL濃度の低下 ESOD活性と銅の摂取との間に相関性が	
	銅	低	2 mgCu		1 mgCu
		高	2 mgCu		3 mgCu
	亜鉛		9 mgZn		3 mg Zn
	2回目 (1日あたりの摂取量)				
	順化期間	実験期間			
銅	低	2 mgCu	1 mgCu		
	高	2 mgCu	3 mgCu		
亜鉛		9 mgZn	53 mgZn		

(続き)

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
		みられ、低銅濃度で低下、高銅濃度で上昇、総コレステロール、LDL は、低銅濃度で高銅濃度より高値、ヘモグロビン濃度は、銅濃度に関係なく低亜鉛濃度より高亜鉛濃度で低値、ヘマトクリット値はいずれも変化なし	
生殖・発生毒性			
妊娠女性 494 人 (246 人は亜鉛の栄養補助食品、248 人は偽薬をそれぞれ摂取)	栄養補助食品摂取者: 20 mg Zn の硫酸亜鉛 (0.3 mg Zn/kg/日相当、EU 及び ATSDR 換算) を 1 回/日、妊娠の最初の 6 か月間摂取	母体及び出生児に異常なし	Mahomed et al., 1989
妊娠女性 30 人 (対照群 26 人)	クエン酸亜鉛 22.5 mg/日(0.3 mg Zn/kg/日、EU 及び ATSDR 換算)を妊娠終了前の 6 か月間摂取	出生児に異常なし	Simmer et al., 1991;
妊娠女性 179 人 (対照群 345 人)	アスパラギン酸亜鉛 20 mg/日 (0.06 mg Zn/kg/日、EU 及び ATSDR 換算) を妊娠終了前の 6 か月間摂取	出生児に異常なし	Kynast & Saling, 1986
発がん性			
製錬作業 4,802 人 うち亜鉛単独の製錬従事者 978 人	亜鉛と銅の製錬所において 1945-1975 年まで作業に従事	亜鉛単独の製錬作業者のうち死亡数は 73 人、SMR は 83。製錬作業 4,802 人におけるがんによる死亡数は 75 人、SMR は 93 であり、発がんの増加はみられず	Logue et al., 1982
鉛と亜鉛の古い鉱山と製錬所のある地域の住民	ND	肺がんによる平均死亡率 (10 万人あたり) は、それぞれ以下の通り <1950-1969 年> 当該地域住民: 47.1-48.0 全米の住民: 38.0 <1973-1977 年> 当該地域住民: 80.0-95.6 全米の住民: 62.3	Neuberger & Hollowell, 1982

(続き)

対象集団性別・人数	暴露状況/暴露量	結果	文献
男性 46,974人	被検者の約25%が亜鉛の栄養補助食品を摂取(24%が ≤ 100 mg/日、1%が >100 mg/日)	2,901の前立腺がんの症例がみられ、うち434人が進行性 ≤ 100 mg/日の亜鉛摂取群では前立腺がんとの関連性はみられなかったが、 >100 mg/日群では進行性がんの相対リスクは2.29(95%信頼区間1.06-4.95) 10年以上の長期摂取者の進行性がんの相対リスクは2.37(95%信頼区間1.42-3.95)	Leitzmann et al., 2003

ND: データなし

HDL: 高比重リポタンパク質

LDL: 低比重リポタンパク質

ESOD: 赤血球スーパーオキシドジスムターゼ

PKA: フィトヘマグルチニン

(3) 食品添加物の一日摂取量に関する資料

(3)-1 ヒト健康に対するリスク評価

「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾では、9.2 ヒト健康に対するリスク評価 として報告されている。以下に、報告内容を転記する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

亜鉛はヒトにとって必須微量元素であり、飲料水や食物を通じて体内に取り込まれた亜鉛は、主に歯、骨、肝臓、腎臓、筋肉などに存在し、そのほとんどがタンパク質などの生体高分子に結合している。亜鉛はタンパク質分子の構造形成及び維持、酵素活性中心の形成と発現、遺伝子転写調節タンパク質の DNA 結合部位形成などの生物学的機能の発現に重要な役割を果たしている。摂取量が不足した場合には、皮膚炎、味覚障害、慢性下痢、低アルブミン血症、汎血球減少、成長障害、性腺発育障害などの亜鉛欠乏症が知られている。一方、経口経路で硫酸亜鉛やグルコン酸亜鉛を過剰に摂取した場合には、頭痛や吐き気、胃の不快感などの症状がみられている。日常生活では亜鉛の欠乏は起こりにくいため、本評価書において主として亜鉛を過剰摂取した場合について、リスク評価を行う。リスク評価は、ヒトまたは実験動物に対する無毒性量等 (NOEL, LOEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験データに関する不確実係数積を比較することにより行う。

亜鉛は必須元素であり、厚生労働省により日本人の食事摂取基準において上限量が設定されている (8.1 参照)。経口経路におけるリスク評価は、この上限量を経口経路の NOEL として採用し、それを推定経口摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた NOEL に関する不確実係数を比較することにより行う。ただし、NOEL に用いた上限量は、ほとんどすべての人々が過剰摂取による健康影響を起こすことのない栄養素摂取量の最大限の量として設定されているため、不確実係数積を 1 とする。

9.2.1 リスク評価に用いるヒトの推定摂取量

ヒト成人の体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 $0.064 \mu\text{g Zn/kg/日}$ 、 $330 \mu\text{g Zn/kg/日}$ をヒト健康に対するリスク評価に用いる (表 9-3)。これらの値は、大気、飲料水、食物経路で摂取する亜鉛について、すべて本評価書で対象とする亜鉛及び亜鉛化合物に由来するものと仮定し、摂取量を算出したものである (6.4 参照)。

表 9-3 亜鉛の1日推定摂取量

摂取経路		摂取量推定に用いた採用濃度の種類	1日推定摂取量 ($\mu\text{g Zn/人/日}$)	体重 1 kg あたりの 1日推定摂取量 ($\mu\text{g Zn/kg/日}$)
吸入	大気	屋外大気	3.2	0.064
経口	飲料水	水道浄水	100	330
	食物	国民栄養調査	16,300	
全経路 (合計)			16,400	330

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

ヒト及び実験動物について、吸入経路の慢性影響に関しては、調査した範囲では影響を適切に評価できる報告は得られていない。

厚生労働省は亜鉛の日本人成人の亜鉛摂取量の上限量 (ほとんど全ての人々が、過剰摂取による健康障害を起こすことのない栄養素摂取量の上限値) を算出しており、これはアメリカやカナダの摂取基準で採用された LOEL 値 60 mg/日 (Food and Nutrition Board,

2001) に、同摂取基準が採用した不確実係数 (UF=1.5) を用い、さらに、同摂取基準における基準体重 (男性=76 kg, 女性=61 kg) と日本人の基準体重 (男性=63.5 kg, 女性=50.0 kg) の比を計算した値をまるめ、男女ともに 30 mg /人/日である (厚生労働省, 2004)。ここでは、この値を経口経路の NOAEL (体重を 50kg とした換算値 0.60 mg Zn/kg/日) とし採用し、不確実係数積を 1 とする。

実験動物を用いた経口経路の反復投与毒性試験では、亜鉛モノグリセロラートを SD ラットに 13 週間混餌投与した試験で、0.2%群に、脛骨及び大腿骨の骨幹端柱数の減少、脾臓細胞の壊死、血液生化学的パラメータの変化等がみられたことから、NOAEL は 0.05% (31.52 mg/kg, 13.26 mg Zn/kg) (8.3 参照) としているが、リスク評価においては、日本人成人の亜鉛摂取量の上限量を用いた NOAEL を優先する。

亜鉛の水溶性化合物の生殖・発生毒性試験の NOAEL 等は設定できない。遺伝毒性については、*in vitro* 系及び *in vivo* 系のいくつかの試験結果は得られているが、亜鉛及びその化合物における遺伝毒性の有無については明確に判断できない。

発がん性については、信頼できる毒性試験報告がなく現時点では判断できない。IARC 等の国際機関では、亜鉛及びその化合物の発がん性を評価していない。

なお、米国 EPA では、女性ボランティアにグルコン酸亜鉛を摂取させた実験報告 (Yadrick et al., 1989) の他に複数のボランティアのデータを採用し、それぞれのデータの平均値に食事からの亜鉛の摂取量 9.38 mg Zn/日を加算し、NOAEL を 0.91 mg Zn/kg/日とし、個人差に関する不確実係数 3 で除して参照用量 (RfD) 0.3 mg Zn/kg/日を算出している (U. S. EPA, 2005)。また、EU のリスク評価書においても、経口経路の暴露では同じ実験報告 (Yadrick et al., 1989) から NOAEL を 50 mg Zn/日とし、リスク評価に採用している。吸入経路については、経口暴露量の 20%の量を吸入経路で暴露すると仮定し、吸入経路の NOAEL を経口経路 NOAEL 50 mg Zn/日の 1/5 の 10 mg Zn/日としている (EU, 2004)。

9.2.3 暴露マージンと不確実係数積の算出

亜鉛は、ヒトに対して主として経口の暴露経路からの摂取が、わずかに吸入経路からの摂取が推定される。

吸入経路では、リスク評価に用いるのに適した毒性試験報告が得られていないため、ここでは経口経路についてのみ MOE の算出を行う。

a. ヒトのデータを用いた暴露マージンと不確実係数

a-1. 経口経路

NOAEL 30 mg Zn/日 (換算値 0.60 mg Zn/kg/日) を用いて以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日経口摂取量} \\ &= 600 (\mu\text{g Zn/kg/日}) / 330 (\mu\text{g Zn/kg/日}) \\ &= 1.8 \end{aligned}$$

不確実係数：個人差についての不確実係数 (1)*

*採用した NOAEL 30 mg Zn/日は、日本人成人の亜鉛摂取量の上限量 (ほとんどすべての人々が、過剰摂取による健康障害を起こすことのない栄養素摂取量の最大量) として設定されているため、個人差についての不確実係数を 1 とした。

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

表 9-4 に示すように、吸入経路については、リスク評価に用いるのに適した毒性試験報告が得られなかったため、リスク評価を行わなかった。経口経路に対する MOE 1.8 は不確実係数積 1 より大きく、現時点では亜鉛はヒト健康に悪影響を及ぼすことはない判断する。

表 9-4 亜鉛のヒト健康に対するリスク評価結果

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g Zn/kg/日}$)	NOAEL (mg Zn/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.064	1)	— ²⁾	— ²⁾
経口	330	0.60 ³⁾	1.8	1

1) 調査した範囲では影響を適切に評価できる報告は得られていない。

2) 算出せず

3) 厚生労働省：日本人成人の亜鉛摂取量の上限量からの換算値

9.3 まとめ

亜鉛は現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼす可能性が示唆され、優先的に詳細な調査、解析及び評価等を行う必要がある。今後は、より精度の高い分析方法による実際の環境水中における亜鉛の存在状況、存在形態及び水生生物への影響について必要なフィールド調査の実施や、人為発生源及び自然発生源の環境中濃度に対する寄与の解析など詳細な調査、解析及び評価を行う必要がある。

ヒト健康（経口経路）に対しては、現時点では悪影響を及ぼすことはないと判断する。

以上が「亜鉛の初期リスク評価」⁶⁾の記載であるが、平成 26 年 3 月には「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定委員会」報告書が公表されている。本報告書の亜鉛の項目⁶⁰⁾には、推定平均必要量はアメリカ・カナダの食事摂取基準⁶¹⁾をの参考にしたこと、アメリカのデータ⁶¹⁾から総排泄量算出したこと、多量の亜鉛の継続的摂取によるスーパーオキシドジウムスターゼ（SOD）活性の低下⁶³⁾、貧血⁶⁴⁾、汎血球減少⁶⁴⁾、胃の不快感⁶⁵⁾、および血清コレステロールの低下⁶⁶⁾を起こすことが引用されている。また、アメリカ人女性の亜鉛摂取量⁶⁷⁾も記載されている。本報告書を基に「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」が新たに告示される予定である。

(3)-2 国内および国外の NOAEL および上限量等の設定状況

亜鉛の許容上限摂取量に関して、グルコン酸亜鉛の食品健康影響評価では「第六次改定日本人の栄養所要量」の許容上限摂取量を採用している。その後、国内では「亜鉛の初期リスク評価」において NOAEL が報告され、日本人の食事摂取基準〔2010 年版〕では耐容上限量（30–45mg/日）が新たに設定された。また、EPA（2005）、CRN（2004）および EU（2005）における NOAEL、RfD および ULS などの設定状況を表 5 にまとめた。また、平成 26 年 3 月には「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定委員会」報告書が公表されており、本報告書を基に「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」が新たに告示される予定である。

表5 亜鉛のNOAEL およびUL等の設定状況

	JECFA ⁷⁾ (1982)	米 国		EU ¹⁵⁾ (2005)	日 本	
		EPA ¹³⁾ (2005)	CRN ¹⁴⁾ (2004)		リスク評価 ⁶⁾ (2008)	食事摂取基準 ¹⁸⁾ [2010年版]
LOAEL		—	—	—	—	—
NOAEL	—	0.91 mgZn/kg/日	—	50 mg/day	0.60 mgZn/kg/日	—
暫定MTDI	0.3-1.0 mg/kg	—	—	—	—	—
耐容 上限量	—	—	—	—	—	30-45 mg/日
RfD	—	0.3 mgZn/kg/日	—	—	—	—
ULS	—	—	30mg	—	—	—

(3)-3 総合栄養食品からの亜鉛摂取量

今回要請するグルコン酸亜鉛の使用基準改正案は、総合栄養食品¹⁹⁾に関するもので、病者の食事の代替となるものである。総合栄養食品に類似の食品として濃厚流動食品があり、日本流動食協会では2011年(平成23年)の年間使用量は966億kcalで、ひとり1日1,000kcalの濃厚流動食品を1年間使用したとすれば、使用者は26万人と推計している^{6,8)}。

総合栄養食品において亜鉛は別表2(標準範囲)¹⁹⁾の中で0.35~1.5mg/100kcalとされている。仮に、総合栄養食品を健常者より活動度が著しく低下した病者に1日1,000kcal使用したとすると、亜鉛の1日最大摂取量は15mgとなり、その量は日本人の食事摂取基準[2010年版]の耐容上限量以下となる。また、中村らの報告では、病院食からの摂取熱量はおおよそ2,000kcalとされており²¹⁾、病者の食事代替である総合栄養食品の摂取熱量も2,000kcalが上限と推定される。この熱量を総合栄養食品のみから摂ったときの亜鉛の摂取量は30mgとなるので、亜鉛の耐容上限量を超えない。グルコン酸亜鉛の一日摂取量は、栄養機能食品として15mg/日とされているが、食事の代替として他の食品から亜鉛を摂取することが少ない総合栄養食品では、亜鉛の摂取不足が起こらないように設定する必要がある。

一方、飲料水からの亜鉛摂取量は、「亜鉛の初期リスク評価」において100μgZn/人/日とされており、総合栄養食品からの亜鉛摂取に対して大きく影響する因子ではないと推察される。

さらに、総合栄養食品は「医師、管理栄養士等の相談、指導を得て使用することが適当である旨」の表示が義務付けられているので、一般人が使用する可能性は少なく、また、医師、管理栄養士等の管理下に総合栄養食品は試用されるので、過剰摂取のリスクは少ないと考えられる。

6. 使用基準案に関する資料

(1) 対象品目の範囲

現在、グルコン酸亜鉛は母乳代替食品および保健機能食品（栄養機能食品、特定保健用食品）への使用が認められている。

病者の食事代替として使われる総合栄養食品¹⁹⁾でも、亜鉛の補給は重要でありグルコン酸亜鉛の使用基準の拡大が望まれる。ただし、「総合栄養食品」は法律上の用語ではないため、使用基準における対象食品は、総合栄養食品よりも範囲の広いが、法律上の用語である病者用食品[※]とする。すなわち、「母乳代替食品、栄養機能食品及び特別用途表示の許可又は承認を受けた食品（病者用又は特定の保健の用途のものに限る。）以外の食品に使用してはならない」に変更することが適当と考えられる。

※ 平成23年6月23日付け消費者庁食品表示課長通知「特別用途食品の表示許可等について」（消食表第277号）により、許可基準型の低たんぱく質食品、アレルゲン除去食品、無乳糖食品及び総合栄養食品と、個別評価型のその他（脱水状態における水分・電解質の補給等）に分類されている。

(2) 使用量の制限

① 総合栄養食品

総合栄養食品において亜鉛は別表2（標準範囲）¹⁹⁾の中で0.35～1.5mg/100kcalとなっている。病院食からの摂取熱量はおおよそ2,000kcalとされており²¹⁾、病者の食事代替の総合栄養食品の摂取熱量も2,000kcalが上限と推定される。

すなわち総合栄養食品からの亜鉛の摂取上限量は30mg/日と推定される。グルコン酸亜鉛の許容上限摂取量（UL）は亜鉛として30mg/ヒト/日であり、これを超えない。また、食事を総合栄養食品のみに頼った場合においても、使用基準の上限が亜鉛として30mgであれば、推奨量に対し十分な摂取が可能になると考えられる。

総合栄養食品における亜鉛の上限が1.5mg/100kcalであれば、亜鉛の摂取量は30mg/ヒト/日となり、また、総合栄養食品は製品ごとの表示許可が必要であることから、グルコン酸亜鉛が亜鉛としての許容上限摂取量を超えて添加されることは考えにくい。したがって、総合栄養食品について、グルコン酸亜鉛を使用するときの使用基準の設定は不要と考えられる。

② その他病者用食品

アレルゲン除去食品および無乳糖食品の規格は、「除去したアレルゲン／乳糖又はガラクトース以外の栄養成分の含量は、通常と同種の食品の含量とほぼ同等であること」であるため、許容上限量を超えて添加されることは考えにくい。低たんぱく質食品やその他の病者用食品についても、通常と同種の食品の代替として使用するものであることから、亜鉛の添加は考えにくい。

したがって、総合栄養食品以外のその他の病者用食品についても、グルコン酸亜鉛を使用するときの使用基準の設定は不要と考えられる。

(3) その他

総合栄養食は必要的表示事項として「医師、管理栄養士等の相談、指導を得て使用することが適当である旨」の表示が義務付けられている¹⁹⁾。また、「栄養療法の素材として適するものであって、多く摂取することによって疾病が治癒するというものではない旨」の表示も義務付けられている¹⁹⁾ので、過剰摂取の可能性は極めて低いと考えられる。

7. 添付資料

- 1) 仲本典正, 平山佳伸, 松田勉, 山本芳子: 亜鉛塩類等 11 品目の指定, 規格基準の設定等について, 食品衛生研究, 33 (9), 831-851 (1983)
- 2) 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 月食品安全委員会)
- 3) グルコン酸亜鉛に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成 16 年 5 月 27 日府食第 589 号)
- 4) 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令, 食品, 添加物等の規格基準の一部を改正する件及び既存添加物名簿の一部を改正する件について (平成 16 年 12 月 24 日食安発第 1224001 号)
- 5) グルコン酸亜鉛 規格基準 (食品, 添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号 抜粋))
- 6) 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 独立行政法人 製品評価技術基盤機構
- 7) World Health Organization: Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, Geneva (1982) 32-33 and 43.
- 8) IPCS, International Programme on Chemical Safety (2001) Zinc, Environmental Health Criteria 221, WHO, Geneva.
- 9) GRAS Substances (SCOGS) Database October (2006)
- 10) Alphabetical List of SCOGS Substances. (2006).
- 11) Evaluation of the Health Aspects of Sodium, Potassium, Magnesium and Zinc Gluconates as Food Ingredients. (1978).
- 12) Mutagenic Evaluation of Compound. FDA 75-67 Zinc Gluconate. (1977).
- 13) U. S. EPA, Environmental Protection Agency (2005) Integrated Risk Information System, Toxicological review of zinc and compounds.
- 14) Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition ~ by John N. Hathcock, Ph.D. Council for Responsible Nutrition (CRN) All rights reserved. Republication or redistribution of content is expressly prohibited without prior written consent of CRN.
- 15) The European Union Risk Assessment on Zinc and ZincCompounds: The Process and the Facts, -C.W.M. Bodar et al., Integr Environ Assess Manag 1, 2005
- 16) Abbott Nutrition, AdvantEDGE Carb Control Ready-to-Drink, Ingredients
- 17) 食品中の食品添加物分析法 2000 厚生省生活衛生局食品化学課 93 亜鉛塩類 p. 306-307
- 18) 日本人の食事摂取基準 [2010 年版] 厚生労働省 平成 21 年 5 月 p. 227-230 および p. 269
- 19) 平成 23 年 6 月 23 日消食表第 277 号 p. 14-16
- 20) 平成 21 年国民健康・栄養調査報告. 厚生労働省 平成 23 年 10 月 p. 56-61
- 21) 中村丁次, 戸田和正, 足立香代子, 本田佳子, 宮下実, 川島由起子: 病院食における微量ミネラル含有量の検討, 栄養-評価と治療, 511-515, 18(4), 2001
- 22) 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, 厚生労働省
- 23) Walsh, C. T., Sandstead, H. H., Prasad, A. S., Newbeme, P. M. and Fraker, P. J. (1994) Zinc: Health effects and research priorities for the 1990s. Environ. Health Perspect., 102, 5-46.

- 24) Khan, A.T., Atkinson, A., Graham, T.C. and Thompson, S. J. (2003) Effects of low levels of zinc on reproductive performance of mice. *Environ. Sci.*, 10, 279-290.
- 25) Khan, A.T., Atkinson, A. and Graham, T.C. (2001) Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats. *Environ. Sci.*, 8, 367-381.
- 26) Samanta, K. and Pal, B. (1986) Zinc feeding and fertility of male rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 56, 105-107.
- 27) Pal, N. and Pal, B. (1987) Zinc feeding and conception in the rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 57, 437-440.
- 28) Kumar, S. (1976) Effect of zinc supplementation on rats during pregnancy. *Nutr. Rep. Int.*, 13, 33-36.
- 29) Campbell, J.K. and Mills, C.F. (1979) The toxicity of zinc to pregnant sheep. *Environ. Res.*, 20, 1-13.
- 30) Schlicker, S.A. and Cox, D.H. (1968) Maternal dietary zinc, and development and zinc, iron, and copper content of the rat fetus. *J. Nutr.*, 95, 287-294.
- 31) Ketcheson, M.R., Barron, G.P. and Cox, D.H. (1998) Relationship of maternal dietary zinc during gestation and lactation to development and zinc, iron, and copper content of the postnatal rat. *J. Nutr.*, 98, 303-311.
- 32) Bleavins, M.R., Aulerich, R.J., Hochstein, J.R., Hornshaw, T. and Napolitano, A.C. (1983) Effects of excessive dietary zinc on the intrauterine and postnatal development of mink. *J. Nutr.*, 113, 2360-2367.
- 33) 日本産業衛生学会 (2005) 許容濃度等の勧告 (2005 年度), 産業衛生学雑誌, 47, 150-177.
- 34) Halme, E. (1961) On the carcinogenic effect of drinking water containing zinc. *Vitalstoffe.*, 6, 59-66.
- 35) Walters, M. and Roe, F.J.C. (1965) A study of the effects of zinc and tin administered orally to mice over a prolonged period. *Food Cosmet. Toxicol.*, 3, 271-276.
- 36) Marrs, T.C., Colgrave, H.F., Edginton, J.A., Brown, R.F. and Cross, N.L. (1988) The repeated dose toxicity of a zinc oxide/hexachlorethane smoke. *Arch. Toxicol.*, 62, 123-132.
- 37) Lansdown, A.B.G. (1991) Interspecies variations in response to topical application of selected zinc compounds. *Food Chem. Toxicol.*, 29, 57-64.
- 38) Ikarashi, Y., Tsuchiya, T. and Nakamura, A. (1992) Detection of contact sensitivity of metal salts using the murine local lymph node assay. *Toxicol. Lett.*, 62, 53-61.
- 39) Crebelli, R., Paoletti, A., Falcone, E., Aquilina, G., Fabri, G. and Carere, A. (1985) Mutagenicity studies in a tyre plant, In vitro activity of workers' urinary concentrates and raw materials. *Br. J. Ind. Med.*, 42, 481-487.
- 40) Gocke, E., King, M.T., Eckhardt, K. and Wild, D. (1981) Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat. Res.*, 90, 91-109.
- 41) Marzin, D.R. and Vo Phi, H. (1985) Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat. Res.*, 155, 49-51.
- 42) Thompson, E.D., McDermott, J.A., Zerkle, T.B., Skare, J.A., Evans, B.L.B. and Cody, D.B. (1989) Genotoxicity of zinc in 4 short-term mutagenicity assays. *Mutat. Res.*, 233, 267-272.
- 43) Wong, P.K. (1988) Mutagenicity of heavy metals. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 40, 597-603.

- 44) Rossman, T. G., Molina, M. and Meyer, L. W. (1984) The genetic toxicology of metal compounds, I. Induction of lambda prophage in E. coli WP2s (lambda). *Environ. Mutagen.*, 6, 59-69.
- 45) Siebert, D., Zimmermann, F. K. and Lemperle, E. (1970) Genetic effects of fungicides. *Mutat. Res.*, 10, 533-543.
- 46) Singh, I. (1983) Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.*, 117, 149-152.
- 47) Amacher, D. I. and Paillet, S. C. (1980) Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK+/- cells. *Mutat. Res.*, 78, 279-288. [Cited from ATSDR, 1994]
- 48) Deknudt, G. (1982) Clastogenic effects of zinc in mammals. *CR Soc. Biol.*, 176, 563-567. [In French].
- 49) Deknudt, G. and Deminatti, M. (1978) Chromosome studies in human lymphocytes after in vitro exposure to metal salts. *Toxicology*, 10, 67-75.
- 50) Santra, M., Das, S. K., Talukder, G. and Sharma, A. (2002) Induction of microclei by zinc in human leukocytes. *Biol Trace Elem Res.* 88, 139-144.
- 51) Nishioka, H. (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat. Res.*, 31, 185-189.
- 52) Suzuki, H. (1987) Assessment of the carcinogenic hazard of 6 substances used in dental practices. (II) Morphological transformation, DNA damage, and sister chromatid exchanges in cultured Syrian hamster embryo cells induced by formocresol, iodoform, zinc oxide, chloroform, chloramphenicol, tetracycline hydrochloride. *Shigaku*, 74, 1385-1403. [In Japanese].
- 53) Alexandre, S., Rast, C., Maire, M. A., Orfila, L. and Vasseur, P. (2003) ZnCl₂ induces Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation. *Toxicol. Lett.*, 142, 77-87.
- 54) Casto, B. C., Meyers, J. and Di Paolo, J. A. (1979) Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Res.*, 39, 193-198. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- 55) Di Paolo, J. A. and Casto, B. C. (1979) Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. *Cancer Res.*, 39, 1008-1013. (EU, 2004a, b, c, dから引用)
- 56) Carpenter, J. M. and Ray, J. H. (1969) The effect of 65zinc chloride on the production of mutations in *Drosophila melanogaster*. *Am. Zool.*, 9, 1121.
- 57) Gupta, T., Talukder, G. and Sharma, A. (1991) Cytotoxicity of zinc chloride in mice in vivo. *Biol. Trace Elem. Res.*, 30, 95-101.
- 58) Voroshilin, S. I., Plotko, E. G., Fink, T. V. and Nikiforova, V. Y. (1978) Cytogenetic action of inorganic compounds of tungsten, zinc, cadmium and cobalt on human and animal somatic cells. *Tsitol. Genet.*, 12, 241-243. [In Russian].
- 59) Banu, B. S., Devi, K. D., Mahboob, M. and Jamil, K. (2001) In vivo genotoxic effect of zinc sulfate in mouse peripheral blood leukocytes using Comet assay. *Drug Chem. Toxicol.*, 24, 63-73.
- 60) 「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 厚生労働省. p.296-299, p.324-325, p.336.
- 61) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Zinc. In: Institute of Medicine, ed. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc.

- National Academies Press, Washington D. C., 2001 : 442—501.
- 62) Johnson PE, Hunt CD, Milne DB, et al. Homeostatic control of zinc metabolism in men : zinc excretion and balance in men fed diets low in zinc. *A m J Clin Nutr* 1993 ; 57 : 557—65.
 - 63) Yadrick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA. Iron, copper, and zinc status : Response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *A m J Clin Nutr* 1989 ; 49 : 145—50.
 - 64) Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, et al. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA* 1978 ; 240 : 2166—8.
 - 65) Fosmire G. Zinc toxicity. *A m J Clin Nutr* 1990 ; 51 : 225—7.
 - 66) Black MR, Medeiros DM, Brunett E, et al. Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *A m J Clin Nutr* 1988 ; 47 : 970—5.
 - 67) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Appendix C : Dietary intake data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) , 1988—1994. In : Institute of Medicine, ed. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academies Press, Washington D. C., 2001 : 594—643.
 - 68) 日本流動食協会ホームページ, 2011年の年間使用量