

2026 年 6 月 19 日版

酸化亜鉛 概要書

太陽化学株式会社

目次

	頁
略語表	4
I. 添加物の概要	6
序	6
1. 名称及び用途	6
(1) 名称	6
(2) CAS 登録番号等	6
(3) 用途	6
(4) 使用方法	6
2. 起源又は発見の経緯	6
3. 国内外における使用状況	9
(1) 日本	9
(2) コーデックス	9
(3) EU	9
(4) 米国	10
(5) オーストラリア・ニュージーランド	10
4. 国際機関等における安全性評価	14
(1) 食品安全委員会及び厚生労働省	14
(2) JECFA	15
(3) EFSA 及び SCF	16
(4) FDA 及びその他の米国の機関	16
(5) FSANZ	17
5. 物理化学的性質	18
(1) 構造式等	18
(2) 製造方法	18
(3) 成分規格	18
(4) 食品添加物の安定性	37
(5) 食品中の食品添加物の分析法	38
6. 使用基準案	39
(1) 使用基準案	39
(2) 使用基準案の設定根拠	39
7. その他	41
II. 有効性に係る知見	41
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	41
2. 食品中での安定性	42

3. 食品中の栄養成分に及ぼす影響	42
Ⅲ. 安全性に係る知見	42
1. 体内動態試験	43
(1) 吸収	43
(2) 分布	49
(3) 代謝	51
(4) 排泄	52
(5) 体内動態のまとめ	55
2. ヒトにおける知見	56
(1) 臨床試験	56
(2) 症例報告	68
(3) メタアナリシス	71
(4) ヒトにおける知見に係る判断について	79
3. 毒性試験	81
(1) 遺伝毒性試験	81
(2) 反復投与毒性試験	84
(3) 発がん性試験	87
(4) 生殖発生毒性試験	89
(5) アレルゲン性試験	95
(6) その他の試験	96
Ⅳ. 一日摂取量の推計及び考察	96
1. 一般のヒトの亜鉛の一日摂取量	96
2. 病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒトの亜鉛の一日摂取量	97
3. 一日摂取量の推計に関する要請者の見解	97
Ⅴ. 引用文献一覧	100

略語表

略称	名称等
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry：有害物質疾病登録局
AUC	Area Under the Curve：曲線下面積
CFR	Code of Federal Regulations：連邦規則集
CKD	Chronic Kidney Disease；慢性腎臓病
CRN	Council for Responsible Nutrition：米国栄養評議会
DNA	Deoxyribo-nucleic Acid：デオキシリボ核酸
DTPA	Diethylene Triamine Pentaacetic Acid：ジエチレントリアミン五酢酸
EAR	Estimated Average Requirement：推定平均必要量
EDTA	Ethylenediamine Tetraacetic Acid：エチレンジアミン四酢酸
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
EU	European Union：欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations：国際連合食糧農業機関
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology：米国実験生物学会連合会
FCC	Food Chemicals Codex：米国食品用公定化学品集
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FNB	Food and Nutrition Board：食品栄養委員会
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準局
GLP	Good Laboratory Practice：優良試験所規範
GRAS	Generally Recognized As Safe：一般的に安全とみなされる
GSFA	General Standard for Food Additives：食品添加物に関する一般規格
HDL	High Density Lipoprotein：高比重リポタンパク
HNC	Head and Neck Cancer：頭頸部がん
IOM	Institute Of Medicine：米国医学研究所
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LDL	Low Density Lipoprotein：低比重リポタンパク
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
LSRO	Life Sciences Research Office：生命科学研究室
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration：平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean Corpuscular Volume：平均赤血球容積
mRNA	messenger Ribo-nucleic Acid：メッセンジャーリボ核酸

MTDI	Maximum Tolerable Daily Intake : 最大耐容一日摂取量
NITE	National Institute of Technology and Evaluation : 独立行政法人 製品評価技術基盤機構
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level : 無毒性量
NTP	National Toxicology Program : 米国国家毒性プログラム
RDA	Recommended Dietary Allowance : 推奨量 (米国で使用される指標)
RDI	Recommended Dietary Intake : 推奨食餌摂取量 (オーストラリア・ニュージーランドで使用される指標)
RfD	Reference Dose : 参照用量
RTIs	Respiratory Tract Infections : 呼吸器感染症
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
SCOGS	Select Committee On GRAS Substances : GRAS 物質評価専門委員会
SD	Sprague-Dawley
SOD	Superoxide Dismutase : スーパーオキシドジスムターゼ
UF	Uncertainty Factor : 不確実係数
UL	Tolerable Upper Intake Level : 耐容上限量
WHO	World Health Organization : 世界保健機関
ZIP	ZRT/IRT-Related Protein : ZRT/IRT-関連タンパク質

I. 添加物の概要

序

亜鉛は様々な生理機能を持ち、生体にとって必須微量元素であり、その安全域は狭いが、適正量の摂取が生体の恒常性維持に必須である。酸化亜鉛は亜鉛として吸収されること、また既に栄養強化剤用途で食品添加物として使用が認められている硫酸亜鉛やグルコン酸亜鉛に比べ、亜鉛あたりのコストが低く、収斂味が少ないことから、酸化亜鉛を食品添加物として登録することで我が国における亜鉛不足者の亜鉛摂取の機会を拡充し、健康を増進できると考え、申請する。

1. 名称及び用途

(1) 名称

和名：酸化亜鉛

英名：Zinc Oxide（参照 1、p872）

(2) CAS 登録番号等

CAS 登録番号：1314-13-2（参照 2）

(3) 用途

栄養強化剤

(4) 使用方法

サプリメントや加工食品に使用し、原材料混和の際に、食品に混和して使用する。

2. 起源又は発見の経緯

亜鉛の酸化物の発端について、原子理論の創案者である英国の化学者 John Dalton によって ZnO の化学式が決定された。その後、鉄板の亜鉛メッキが考えられ、その際に亜鉛金属をとかした槽の表面上に白い粉末ができることが見出され、“Flower of Zinc”の呼び名がつけられた(参照 3、p308)。

現在、酸化亜鉛は国内外において、ゴム製造や塗料、動物飼料のサプリメント、肥料添加物といった工業用途での使用（参照 4 p8、参照 5 p2）のほか、歯科セメント（参照 5、p2）、抗菌剤や顔料（参照 5、p2）用途で化粧品（参照 6）及び医薬品（参照 7,8）で使用されている。また、海外では食品分野においても幅広く使用されている（参照 9）。

国内の使用の歴史を辿ると、酸化亜鉛は日本薬局方初版（1886 年）に既に収載されている（参照 10、p179）。現在は第十八改正日本薬局方に収載され（参照 1、p872）、本質は「創傷保護剤、鎮痛、鎮痒、収れん、消炎剤」とされ、外用散剤等に使用されている（参照 11、C-2103・2104）。

一方、海外では食品分野で使用されており、1981 年の米国食品用公定化学品集¹(FCC) 3rd edition から ZnO として登録され、その機能は“Nutrient”と記されている（参照 12、p350・351）。また現在は FCC 13th edition に収載されている（参照 13、Monographs Zinc Oxide）。Chomba ら（2015）

¹ 本文中で用いられた略称については、p4～5 の略語表に名称等を示す。

は、世界の主要な主食であるトウモロコシ単独では、一般的に幼児が必要とする亜鉛量を満たすには不十分であることを背景に、対照トウモロコシ粉（21 µg Zn/g 穀物）に酸化亜鉛を強化したトウモロコシ粉（60 µg Zn/g 穀物）を、ザンビアの子供 60 例（平均 29 か月齢）に一日当たり 100 g 摂取させた。その結果、強化トウモロコシ粉からの亜鉛の一日当たりの総吸収量は、対照トウモロコシ粉よりも有意に高かった（参照 14、TABLE2）。このように、酸化亜鉛は栄養強化目的で使用されている。

Henderson ら（1995）によれば、酸化亜鉛は水やパンクレアチンを含まない模擬腸液中（pH7.5 付近）ではほぼ不溶だが、ペプシンを含まない模擬胃液中（pH1.2 付近）では 80% 近くイオン化する（参照 15、TABLE I）。一般的に、ペプシンは亜鉛の溶解性に関わらないため（参照 16、Fig.1）、酸化亜鉛を特別保健用食品や栄養機能食品に使用した場合、低 pH の胃液に晒されると、Henderson らのデータのように、亜鉛がイオンに解離し、栄養機能成分として働くと推察される。

文献値によれば、亜鉛は体内に約 2,000 mg（参照 17、p299）、女性で 1.5 g、男性で 2.5 g 存在し、骨格筋（57%）、骨（29%）、他の組織や血液（14%）に局在する（参照 18、p522）。

亜鉛の生理機能は、触媒作用や構造の維持作用、機能調節であり（参照 19、p521）、Zinc Finger タンパク質と呼ばれる核内転写因子の形で機能を発揮する（参照 20、p8）。他にも、亜鉛は鉛及びカドミウムの毒性を軽減すること（参照 21、p141・142）、亜鉛イオンは細胞内外のシグナル分子として機能すること、亜鉛は前立腺や精子に多く存在し生殖機能の維持に重要であること（参照 22、p6）が報告されている。また添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）には、亜鉛の栄養機能について以下のように記載されている（参照 23、p7・8）。

『（引用始め）亜鉛は、亜鉛含有酵素（DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、アルコール脱水素酵素等）等の構成成分として、種々の生理機能に重要な役割を果たしている。欠乏症としては、皮膚炎や味覚障害等が知られている。（参照 5）

Maret（2013）の報告によれば、亜鉛は様々な酵素の補因子となり、また、Zinc Finger たん白質の構成成分として生体内因子との相互作用に関与しているとされている。（参照 6）（引用終わり）』

亜鉛欠乏の症状として、神経感覚障害、胸腺萎縮、皮膚炎、生殖機能低下、成長遅延、免疫機能障害などが知られ、亜鉛が存在する組織や亜鉛に関わるシグナル伝達に影響が及ぶ（参照 24、p1346）。他に味覚障害も挙げられており、これは亜鉛酵素である炭酸脱水素の活性低下による部分が大きいと予測される（参照 22、p6）。また消化管機能の障害を伴う腸性肢端皮膚炎という深刻な皮膚疾患と、亜鉛欠乏との関連も知られている（参照 20、p9）。逆に過剰の場合は、無気力や神経細胞障害等の脳への影響、呼吸器系や消化器系への障害、前立腺がんのリスク増加、銅欠乏やリンパ球機能の変化といった症状が挙げられている（参照 24、p1346）。

以上のように亜鉛は様々な生理機能を持つこと、欠乏、過剰いずれも種々の症状を引き起こすことから、亜鉛を適正量摂取することが、生体における恒常性維持に必須である。

日本での亜鉛摂取状況について、まず「日本人の食事摂取基準（2025 年版）策定検討会」報告書によれば、表 1 に示すように亜鉛摂取推奨量は成人男性で 9.0 または 9.5 mg/日、成人女性で 7.0、

7.5、または 8.0 mg/日、さらに妊婦（中期・後期）及び授乳婦ではそれぞれ 2.0 mg/日及び 3.0 mg/日の追加が推奨される（参照 17、p346）。

一方、令和 5 年国民健康・栄養調査報告によれば、20 代以降で平均亜鉛摂取量は男性 9.0 mg/日、女性 7.6 mg/日（参照 25、p61・63）で、摂取量を正規分布と仮定すると、平均値が中心になるため、半数は平均摂取量より少ない摂取状況にあると考えられる。加えて近年、亜鉛の吸収を妨げる食品添加物（亜鉛キレート剤等）が含まれる加工食品の摂取量が増えており、小腸からの亜鉛吸収が悪くなる食環境にある（参照 22、p5）ことをふまえると、亜鉛は平均摂取量ほど全人口で吸収利用されていないと考えられる。実際、2011 年の日本での亜鉛欠乏リスクは約 10～30%と算出され（参照 26、Figure3d）、日本人 28,424 人を対象に毛髪中の亜鉛濃度から亜鉛欠乏状況を調査したコホート研究で、1,754 名（被験者のうち約 6.17%）が、2 標準偏差を超えて基準範囲を下回っており、亜鉛不足と認定されている（参照 27、Figure2）。以上より、我が国でも添加物として亜鉛を補う意義はあると要請者は考える。

栄養強化剤用途で既に食品添加物に指定されている亜鉛化合物は「硫酸亜鉛」（母乳代替食品に限る）及び「グルコン酸亜鉛」だが、酸化亜鉛はこれらの化合物に比べ吸収率が低い（Ⅲ. 1.（1）①（b）ヒトでの知見 参照）。しかし、吸収率の差を考慮しても栄養あたりのコストが低いというメリットがあること（参照 28 TABLE3、参照 29 TABLE1）、収斂味が少ないことから、「酸化亜鉛」を食品添加物として登録することで、国民の亜鉛摂取の機会を拡充できると考え、指定要請に至った。

表 1 亜鉛の食事摂取基準（mg/日）（参照 17、p346）

性別	男性				女性			
年齢等	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量
0～5（月）	—	—	1.5	—	—	—	1.5	—
6～11（月）	—	—	2.0	—	—	—	2.0	—
1～2（歳）	2.5	3.5	—	—	2.0	3.0	—	—
3～5（歳）	3.0	4.0	—	—	2.5	3.5	—	—
6～7（歳）	3.5	5.0	—	—	3.0	4.5	—	—
8～9（歳）	4.0	5.5	—	—	4.0	5.5	—	—
10～11（歳）	5.5	8.0	—	—	5.5	7.5	—	—
12～14（歳）	7.0	8.5	—	—	6.5	8.5	—	—
15～17（歳）	8.5	10.0	—	—	6.0	8.0	—	—
18～29（歳）	7.5	9.0	—	40	6.0	7.5	—	35
30～49（歳）	8.0	9.5	—	45	6.5	8.0	—	35
50～64（歳）	8.0	9.5	—	45	6.5	8.0	—	35

65～74（歳）	7.5	9.0	—	45	6.5	7.5	—	35
75 以上（歳）	7.5	9.0	—	40	6.0	7.0	—	35
妊婦（付加量）					+ 0.0	+ 0.0	—	—
初期					+ 2.0	+ 2.0		
中期・後期								
授乳婦（付加量）					+ 2.5	+ 3.0	—	—

3. 国内外における使用状況

（1）日本

日本での使用は認められていない。

（2）コーデックス

コーデックス委員会において、ミネラルは食品添加物として取り扱われていないため、食品添加物に関する一般規格（GSFA）では使用基準が規定されていない（参照 30）。一方、食品における栄養素の表示に関するガイドラインには、栄養素を表示しても良いとされる、摂取推奨量が定められたミネラルの一つに亜鉛が挙げられており、その摂取推奨量は 100 g、100 mL あるいは 1 回分の個包装当たり 15 mg である（参照 31、p3・4）。ビタミン及びミネラル補助食品に関するガイドライン（CAC/GL 55-2005）では、これら補助食品の一日消費量に含まれる各ビタミン及び/又はミネラルの最小量は、国際連合食糧農業機関（FAO）、及び世界保健機関（WHO）が定める推奨一日摂取量の 15%、最大量は「(a) 必要に応じて多様な消費者層の感受性の度合いを考慮しつつ、一般に認められた科学的データに基づく科学的リスク評価により設定された、ビタミン及びミネラルの上限安全摂取量」と「(b) その他の食事源からのビタミン及びミネラルの一日摂取量」を考慮して設定するとされている（参照 32、p2）。個別の食品規格としては、乳児用調製乳に亜鉛の使用基準が設定されており、亜鉛として、最小量は 0.5 mg/100 kcal、ガイダンス上限値²は 1.5 mg /100 kcal である（参照 33、p7）。

（3）EU

欧州連合（EU）では、ビタミン及びミネラルは食品添加物として取り扱われていないため、食品添加物に関する Regulation (EC) No1333/2008 において使用基準は設定されていない（参照 34、L 354/16）。酸化亜鉛は、食品への使用（参照 35）及び栄養補助食品への使用（参照 36）、12 か月未満及び 1～3 歳の幼児用食品、シリアルベースの加工食品及びベビーフード、特別医療食及び体重管理用総合代替食への使用（参照 37）が認められている。牛乳あるいはヤギ乳蛋白、あるいは蛋白分解物で製造された、乳児用調製乳及び生後 6 か月以降の乳児用粉乳の亜鉛の組成要件は、亜鉛として最小量 0.5 mg/100 kcal、最大量 1.5 mg/100 kcal と設定されている。生後 6 か月以降の乳児用粉ミルクについては、基準値（亜鉛は 5 mg）の何%含まれるかをラベルに記載してもよいとして

² リスク評価を行うための科学的根拠が乏しい栄養素に対して設定された上限値。「乳児が必要とする摂取量」及び「食経験から明らかに安全と判断できる摂取量」を基に設定される（参照 33、p2）。

いる（参照 38）。また乳児及び幼児用加工シリアルをベースとした食品及びベビーフードでは最大量のみが設定されており、亜鉛として 2 mg/100 kcal である。乳児及び幼児向けの食品では、基準値（亜鉛は 4 mg）の何%含まれるか（少なくとも 15%）をラベルに記載してもよいとしている（参照 39）。

欧州食品科学委員会（SCF）によれば、市場の最も一般的な亜鉛単体のサプリメントの亜鉛含有量はカプセルあたり 30 mg（範囲 15～50 mg）、最も一般的な多成分サプリメントの亜鉛含有量はカプセルあたり 10～15 mg（範囲 2～20 mg）である。（参照 40、p2）

（4）米国

米国では、酸化亜鉛は一般に安全とみなされる（GRAS）物質として取り扱われている。連邦規則集（CFR）には使用基準に関する記載はなく、適正製造規範に従って使用される場合、一般的に安全であると認識されている（参照 41）。米国食品医薬品局（FDA）は 2005 年、製造業者へのラベリング指針（拘束力のない推奨事項）において、栄養補助食品での亜鉛推奨使用量を、乳児で 5 mg/日、4 歳以下の幼児で 8 mg/日、妊娠中及び授乳中女性で 15 mg/日と示している（参照 42）。

（5）オーストラリア・ニュージーランド

オーストラリア・ニュージーランドでは、ビタミン及びミネラルは食品添加物として取り扱われていない。食品の栄養成分として使用できるビタミン及びミネラルに関しては、オーストラリア・ニュージーランド食品基準局（FSANZ）の Food Standards Code の Standard 1.3.2 に定められており、ミネラルの種類、何の食品に添加するか、自然由来と合わせた摂取総量が、Schedule 17 の規定と合致することを条件としている（参照 43、p1・2）。

酸化亜鉛は亜鉛化合物の一つとして Schedule 17 のリストに挙げられており、使用基準として、各食品の一食分当たりの亜鉛としての最大表示量または最大許容量、及び最大表示量が推奨食餌摂取量（RDI）の何%にあたるか、が示されている（参照 44、p4～10）。亜鉛の場合、RDI は 12 mg である（参照 45、p2）。亜鉛の使用が認められた各食品における、最大表示量または最大許容量を表 2 に示した。

表 2 FSANZ により亜鉛の使用が認められている食品と使用量 (Zn として) の基準 (参照 44、p4~10)

食品と基準摂取量		基準摂取量 の最大表示量	基準摂取量当り の最大許容量
食品	基準摂取量		
穀物及び 穀物製品	油脂 200 g/kg、糖類 50 g/kg 以下を含むビスケット	35 g	1.8 mg (15%*)
	パン	50 g	1.8 mg (15%)
	朝食用シリアル (購入時)	1 食分	1.8 mg (15%)
	穀粉	35 g	1.8 mg (15%)
	パスタ	調理前乾燥 パスタ 35 g	1.8 mg (15%)
豆類由来 代替品	豆類由来たんぱく質を 3%以上含む飲料	200 mL	食品への表示不可
	食品のエネルギー値の 12%以上がタンパク質由来で、1 食分当たりタンパク質 5 g 以上を含む肉代替品	100 g	4.4 mg (35%)
	豆類由来タンパク質を 3.1%以上含むヨーグルト及び乳デザート代替品	150 g	食品への表示不可
	豆類由来タンパク質を 15%以上含むチーズ代替品	25 g	食品への表示不可
穀類由来 代替品	穀類、ナッツ、種やこれら原料の組み合わせ由来タンパク質を 0.3%以上含む飲料	200 mL	食品への表示不可

* : () 内数値は、RDI 12 mg に対する割合として標ぼうできる最大値 (%) を示す。

特別用途食品での使用については、表 3 に示す基準で使用が認められている。

表 3 FSA NZ により定められた、特別用途食品ごとの亜鉛の使用に関する規定

食品	最小量	最大量	最小量、最大量以外の規定	最大表示量
乳児用調製乳* ¹ 及びフォロー オン調製品* ²	0.12 mg/100 kJ (参照 46、p8)	0.43 mg/100 kJ (参照 46、p8)	亜鉛は銅に対して、15（フォローオン調製品は 20）対 1 以下の配合とすること（参照 47、p4）	—* ³
調製代替食* ⁴	1 食分当たり 3.0 mg* ⁵ (RDI の 25%) (参照 48 p1、参照 46 p11)	設定なし* ³ (参照 46、p11)	—	4.8 mg (RDI の 40%) (参照 48 p2、 参照 46 p11)
調製補助栄養食* ⁶	1 食分当たり 2.4 mg* ⁷ (RDI の 20%) (参照 48 p2、参照 46 p13)	設定なし (参照 46、p13)	—	3 mg (RDI の 25%) (参照 48 p3、 参照 46 p13)
幼児（1～3 歳）用 調製補助栄養食	1 食分当たり 0.9 mg* ⁸ (RDI の 20%) (参照 48 p3、参照 46 p14)	設定なし (参照 46、p14)	—	1.1 mg (RDI の 25%) (参照 48 p4、 参照 46 p14)
スポーツ用途 調製補助栄養食* ⁹	—	設定なし (参照 46、p15)	1 食分あたり少なくとも 1.2 mg* ¹⁰ (RDI の 10%) を含む場合のみ表示可能（参照 49、p2）	12 mg (参照 46、p15)
特別医療食* ¹¹	1.2 mg/MJ* ¹² (唯一栄養源の場合) (参照 46、p21)	3.6 mg/MJ (唯一栄養源の場合) (参照 46、p21)	特定の医療目的のために変動が必要、かつその旨 を表示する場合は最小量、最大量遵守の必要なし 最小量、最大量は非常に低エネルギーの食品には 適用されない（参照 50、p3）	—

- *1 : 生後 4 か月から 6 か月未満向け (参照 47、p1)。
- *2 : 生後 6 か月以降に与える母乳代替品あるいは乳児用調製乳代替品 (参照 47、p1)。
- *3 : 「ー」は参照文献内に No amount set と記載があること、「設定なし」は参照文献内に関連する記載がないことを意味する。
- *4 : 1 日の 1 食以上の代替として調製されるが、完全な代替食にはならない食品 (参照 48、p1)。
- *5 : RDI の 25%が最小量 (参照 48、p1) であることより、RDI 12 mg (参照 45、p2) に 25%を乗じ要請者が算出した値。
- *6 : エネルギー及び栄養の摂取不足に対処するため、食事の補助として調製された食品 (参照 48、p1)。
- *7 : RDI の 20%が最小量 (参照 48、p2) であることより、RDI 12 mg (参照 44、p2) に 20%を乗じ要請者が算出した値。
- *8 : RDI の 20%が最小量 (参照 48、p3) であることより、1~3 歳の幼児の RDI 4.5 mg (参照 45、p2) に 20%を乗じ要請者が算出した値。
- *9 : スポーツ実施者の特定の栄養またはパフォーマンス目標達成を支援する目的で調製された食品 (参照 49、p1)。
- *10 : RDI の 10%を含む場合のみ表示可能 (参照 49、p2) であることより、RDI 12 mg (参照 45、p2) に 10%を乗じ要請者が算出した値。
- *11 : 医療目的で調製され、疾患、障害、病状の食事管理用との表示がある食品。乳児用調製乳や、肥満や過体重の食事管理目的の食品 (非常に低エネルギーのものを除く) は該当しない (参照 50、p1)。
- *12 : メガジュール。エネルギーの単位である ($1 \text{ MJ} = 1,000 \text{ kJ} = 238.889 \text{ kcal}$)。

4. 国際機関等における安全性評価

(1) 食品安全委員会及び厚生労働省

1) 食品安全委員会

厚生労働省から、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価の依頼を受け、2023年3月、「酸化亜鉛は、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。」旨の食品健康影響評価結果を答申している。この中で、酸化亜鉛は胃において溶解し、他の亜鉛化合物と同様、腸管内で亜鉛として体内に吸収されることが考えられることから、食品安全委員会で過去に実施された亜鉛化合物に関する評価の知見を利用し、0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）をヒトにおける亜鉛摂取量に関する上限値と判断し、この上限値を、酸化亜鉛が農薬として使用された場合の推定一日摂取量が超過する可能性は低い、との見解を示している。

（参照 51、p19）。また同評価書において、過去の食品安全委員会による亜鉛に関する評価については、以下のようにまとめられている（参照 51、p17・18）。

『（引用始め）厚生労働省から、添加物「グルコン酸亜鉛」に係る食品健康影響評価の依頼を受け、2015年1月、「グルコン酸亜鉛の病者用総合栄養食品摂取者及び一般摂取者の両者に対する亜鉛の摂取量に関する上限値を 0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）と設定する。」旨の食品健康影響評価結果を答申している。（参照 4）

また、厚生労働省から、添加物「硫酸亜鉛」に係る食品健康影響評価の依頼を受け 2015年9月、「硫酸亜鉛の亜鉛の摂取量に関する上限値を 0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）と設定する。」旨の食品健康影響評価結果を答申している。（参照 5）

添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）及び「硫酸亜鉛」において、ヒト介入研究から亜鉛として 65.92 mg/人/日（0.94 mg/kg 体重/日）をグルコン酸亜鉛及び硫酸亜鉛の毒性に係る LOAEL とし、ヒト介入研究の LOAEL 65.92 mg/人/日（0.94 mg/kg 体重/日）（亜鉛として）の根拠の所見である赤血球 SOD 活性の低下は非常に軽微な所見であること、また、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、0.94 mg/kg 体重/日を 1.5 で除した 0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）を上述の上限値としている。

さらに、厚生労働省から、清涼飲料水の規格基準の改正に係る食品健康影響評価の依頼を受け、2017年4月、「食品衛生法に基づく『ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）』及び『ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）』の成分規格に亜鉛の項目を規定しない場合、ミネラルウォーター類からの亜鉛摂取によって健康影響が生じる可能性は低いと考えられる。」旨の食品健康影響評価を答申している。この評価時にも、これまでの食品安全委員会における判断である 0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）を 18 歳以上の成人についての亜鉛の摂取量に関する上限値と判断している。この上限値と、亜鉛の推定一日摂取量を比較した上で、ミネラルウォーター類、水道水、食事等からの亜鉛摂取によって健康影響が生じるリスクは低いと判断している。（参照 6）

また、厚生労働省から、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価の依頼を受け 2018年2月、「亜鉛は、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えた。」旨の食品健康影響評価結果を答申している。この評価時にも、これまでの食品

安全委員会における判断である 0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）を 18 歳以上の成人についての亜鉛の摂取量に関する上限値とし、この上限値と推定一日摂取量を比較し、飲料水、食事等からの亜鉛の摂取によって健康影響が生じるリスクは低いと判断している。亜鉛は動物用医薬品及び飼料添加物として長年使用されており、亜鉛が投与された対象動物由来の食品からの亜鉛摂取量は、推定一日摂取量の食事の数値に含まれていること、また、亜鉛を投与した対象動物では、体内の恒常性が働き、亜鉛の吸収率が低下し、内因性排泄が増加すると考えられることから、亜鉛は、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると判断された。（参照 7）（引用終わり）』

2）厚生労働省

厚生労働省による酸化亜鉛単独の評価はないが、亜鉛全般については「日本人の食事摂取基準（2025 年版）策定検討会」報告書によれば、過剰摂取による健康障害の回避を目的として、成人・高齢者の耐容上限量（UL）が以下のように設定されている（参照 17、p302・303）。

『（引用始め）大量の亜鉛の継続的摂取は、銅の吸収阻害による銅欠乏がもたらす SOD 活性の低下、鉄の吸収阻害が原因の貧血等を起こす。21 人のアメリカ人男性（19～29 歳）において、亜鉛サプリメント 50～75 mg/日の 12 週間継続使用により血清 HDL-コレステロールの低下を示している。また、18 人のアメリカ人女性（25～40 歳）における亜鉛サプリメント 50 mg/日の 10 週間継続使用が、血清フェリチン、ヘマトクリット、赤血球 SOD 活性の低下を起こしている。この研究における女性の食事由来の亜鉛摂取量を 19～50 歳のアメリカ人女性の亜鉛摂取量の平均値（10 mg/日）と同じとすると、総摂取量 60 mg/日となる。一方、我が国においては、極端な偏食によってアメリカの症例よりも多い約 70 mg/日の亜鉛を長期間連続摂取した体重 42 kg の女性が、銅欠乏性ミエロパチーを生じている。以上より、銅含有酵素である赤血球 SOD 活性の低下を示したアメリカ人女性の亜鉛摂取量（60 mg/日）を亜鉛の最低健康障害発現量と考え、アメリカ・カナダの 19～30 歳女性の参照体重（61 kg）と不確実性因子 1.5 で除した 0.66 mg/kg 体重/日に、性別及び年齢区分ごとの参照体重を乗じて耐容上限量を算定した。（引用終わり）』

小児・乳児、妊婦・授乳婦については、十分な報告がないため UL は設定されていない（参照 17、p303）。

また、成人の亜鉛の推奨量は男性で 18 歳～29 歳は 9.0 mg/日、30 歳～64 歳は 9.5 mg/日、65 歳以上は 9.0 mg/日、女性で 18 歳～29 歳は 7.5 mg/日、30 歳～64 歳は 8.0 mg/日、65 歳～74 歳は 7.5 mg/日、75 歳以上は 7.0 mg/日と示されている（参照 17、p346）。

（2）JECFA

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）による酸化亜鉛単独の評価はなく、亜鉛全般の評価がなされている。1982 年の第 26 回会合において、JECFA は亜鉛の安全性について評価し、硫酸亜鉛 200 mg/日の臨床試験で有害事象が認められなかったことを基に、ヒトの暫定的な最大耐容一日摂取量（MTDI）を 1 mg/kg 体重/日とした（参照 52、p32・33）。また亜鉛の暫定的な必要量を 0.3～1.0 mg/kg 体重/日とした（参照 53、p6/8）。

(3) EFSA 及び SCF

SCF による酸化亜鉛単独の評価実績はないが、亜鉛全般の評価がなされており、1993 年に欧州住民の亜鉛の参考摂取量は、成人男性と女性それぞれで 9.5 mg/日、7.0 mg/日とされている（参照 40、p4）。2003 年には亜鉛の UL に関する意見書において、有害事象が認められなかった臨床試験の知見を基に、無毒性量（NOAEL）を 50 mg/人/日、UF を 2 として、成人並びに妊娠中あるいは授乳中の女性の UL 25 mg/日を推奨している。17 歳以下については、成人の UL に体重補正をかけ、1～3 歳は 7 mg/日、4～6 歳は 10 mg/日、7～10 歳は 13 mg/日、11～14 歳は 18 mg/日、15～17 歳は 22 mg/日とされている（参照 40、p11）。

欧州食品安全機関（EFSA）は、2006 年のビタミン及びミネラルの UL に関する評価において、SCF の評価を引用している（参照 54、p191～201）。

(4) FDA 及びその他の米国の機関

1) FDA

酸化亜鉛単独の評価実績はないが、FDA では 1972～1980 年に 370 以上の GRAS 収載物質について GRAS 物質評価専門委員（SCOGS）による再評価が行われている（参照 55）。米国実験生物学学会連合会（FASEB）の生命科学研究室（LSRO）は、FDA の要請を受け SCOGS を招集、1973 年に亜鉛塩類の評価を以下のように報告している（参照 56、p8・9）。

「利用可能な情報からは、現在の亜鉛塩類の摂取量と著しく有害な影響をもたらすと報告されている量との間には大きな隔たりがある。同様に、塩化亜鉛が発がん性であるという示唆は、慎重に管理された動物実験では支持されなかった。

しかし、特定の酵素の活性化因子または多くの代謝反応における補酵素として、亜鉛は中心的な役割を果たすため、食事の亜鉛塩の相対的な大過剰は代謝機能障害につながる可能性があることが実証されている。特に、亜鉛は他のミネラル栄養素（特に鉄、銅、カルシウム）と相互作用があり、栄養バランスの変化が、重大な代謝障害につながる可能性があることを示唆している。以上のこと、及び、現在、乳児用調製品の栄養成分として硫酸亜鉛と酸化亜鉛が幅広く使用されていることを考慮すると、今後、他の必須ミネラル栄養素の食事レベルと関連した亜鉛塩との相互作用に関する知識を深めることが望ましい。全人口のうちのこの年代（乳児）は、毎日または体重ベースで計算したときに他の年代より多めに亜鉛塩を摂取する可能性があるため、食品中の亜鉛塩レベル、特に乳児用調製品の処方の上限を設定することも望ましい。

以上を考慮して、SCOGS は、硫酸亜鉛、酸化亜鉛、酢酸亜鉛、炭酸亜鉛及び塩化亜鉛に関する入手可能な情報には、現在の使用量及び使用方法では公衆への危害を疑うような合理的理由を示す根拠はないと結論している。」

GRAS Substances (SCOGS) Database において、酸化亜鉛は「入手可能な情報には、現在の使用量及び使用方法では公衆への危害を疑うような合理的理由を示す根拠はない。ただし、追加データがなければ、消費量が大幅に増加すると食事上の危険が生じるかどうかは判断できない。」とされるタイプ 2 と評価されている（参照 55,57）。

2) その他の米国の機関

米国環境保護庁（EPA）においては、酸化亜鉛を含めた亜鉛塩が 1973 年に最初に殺菌剤として登録され、酸化亜鉛を含む製剤は木材等の非食用用途の農薬として登録されている（参照 58、p6・7）。食品を介したばく露が想定される使用方法での農薬登録はなく、また、間接的なばく露により食品に亜鉛が残留する場合の残留量も、普段の食事から摂取される亜鉛の量に比べて無視できる程度であると判断されている（参照 58、p9）。

2001 年には、米国医学研究所（IOM）の微量栄養素に関する委員会が、因子分析を使用して推定平均必要量（EAR）を設定し、推奨量（RDA）を男女別、年代別で算出している。亜鉛の RDA は成人女性で 8 mg/日、成人男性で 11 mg/日としている（参照 59、p473・475）。また、臨床試験で有害事象（赤血球 SOD 活性の低下）が認められた亜鉛の摂取量 50 mg/人/日（Yadrick ら（1989）

（参照 60））と食事由来の 10 mg/人/日の合算により、亜鉛の最小毒性量（LOAEL）を 60 mg/人/日、UF を 1.5 として成人の UL を 40 mg/人/日としている（参照 59、p484～486）。なお 18 歳以下については、臨床試験で得られた乳児における亜鉛の NOAEL（4.5 mg/日）を UF 1.0 で除した 4 mg/人/日（小数点以下切り捨て）を 0～6 か月の乳児の UL とし、体重を考慮して各年代の亜鉛の UL を設定している。具体的には体重と UL を、7～11 か月（9 kg）で 5 mg/日、1～3 歳（13 kg）で 7 mg/日、4～8 歳（22 kg）で 12 mg/日、9～13 歳（40 kg）で 23 mg/日、14～18 歳（64 kg）で 34 mg/日と設定している（参照 59、p486・487 及び TABLE1-1）。

また米国栄養評議会（CRN）は、臨床試験における亜鉛の NOAEL（30 mg/人/日）（Bonham ら（2003a、b）（参照 61,62））と、LOAEL（50 mg/人/日）に十分な差が認められたことから、亜鉛のサプリメントとしての UL を 30 mg/人/日としている。これは食事由来の亜鉛を含まない値であり、食事由来の亜鉛（10 mg/人/日）を考慮すると、IOM（2001）の UL 40 mg/人/日と同値になるとしている（参照 63、p173）。

EPA は、体内銅状態の指標である赤血球 SOD 活性に影響が見られた複数の臨床試験について、摂取量の平均値 0.91 mg/kg 体重/日を亜鉛の LOAEL としている。また、この値を UF 3 で除した 0.3 mg/kg 体重/日を亜鉛の参照用量（RfD）としている（参照 64、p61）。UF 3 としたのは、ヒト集団におけるばらつきを考慮したためである（SOD 活性の低下は、亜鉛摂取だけでなく遺伝的要因や栄養不良によっても起こるが、LOAEL 設定に用いた研究は健康な成人を対象としていた）（参照 64、p55）。

（5）FSANZ

酸化亜鉛単独の評価実績はないが、亜鉛全般については動物、ヒト、インスリン依存糖尿病患者など亜鉛摂取の影響を受けやすい集団での試験結果や、各機関の評価を精査し、IOM の評価を元に各年代の UL を設定している。（4）2）その他の米国の機関でも前述したように、臨床試験の結果から LOAEL を 60 mg/人/日、UF を 1.5 として成人の UL を 40 mg/人/日に設定、18 歳以下の場合は体重を考慮し、1～3 歳（13 kg）で 7 mg/日、4～8 歳（22 kg）で 12 mg/日、9～13 歳（40 kg）で 23 mg/日、14～18 歳（61 kg）で 34 mg/日を UL としている（参照 65、Table2）。そのうえで、調製飲料へ 3 mg/600 mL の亜鉛添加は、18 歳以下の場合は安全性に懸念があるが、成人の場合は、明らかな公衆衛生や安全のリスクを示さないと結論されている（参照 65、p118～122）。

5. 物理化学的性質

(1) 構造式等

1) 構造式又は示性式

無機化合物のため、構造式は記載しない。

2) 分子式及び分子量（参照 1、p872）

分子式 ZnO

分子量 81.38

(2) 製造方法

一般的に、不純物の少ない酸化亜鉛は、金属亜鉛をるつぼに投入して加熱して溶解・気化、この亜鉛蒸気を熱空気によって酸化、生成した酸化亜鉛を空冷式冷却管で冷やした後、サイクロンで粗粒を沈降させ、細かい粒子は布袋で捕集するフランス法によって製造される（参照 66）。製造工程を図 1 に示す。

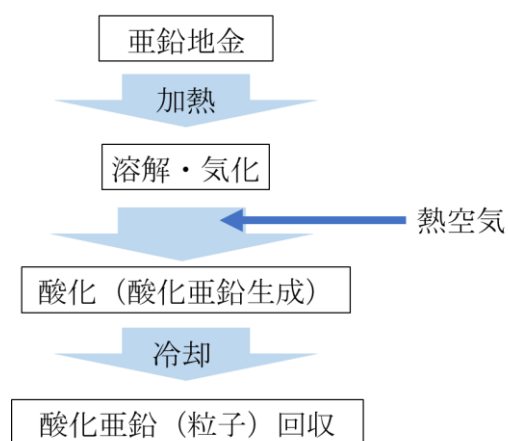


図 1 要請品の製造工程

(3) 成分規格

1) 成分規格案

要請品は、第十八改正日本薬局方の規格に基づいて規格基準を設定しているが、鉛については、第十八改正日本薬局方では定量的な規格値が定められていないため、明確な定量基準値が設定されている FCC 13th edition の規格基準に基づいて設定した。第十八改正日本薬局方の酸化亜鉛及び海外の食品用酸化亜鉛から、表 4 の規格案を満たすものを選別して使用するものとする。

表 4 酸化亜鉛の成分規格案

項目	成分規格案	参照規格
① 名称	酸化亜鉛	参照 1

② 英名	Zinc Oxide	参照 1
英名別名	—	
③ 日本名別名	亜鉛華	参照 1
④ 構造式	—	
⑤ 分子式又は組成式	ZnO	参照 1
⑥ 分子量又は式量	81.38	参照 1
⑦ 化学名	Zinc Oxide	参照 1
⑧ CAS 登録番号	1314-13-2	参照 13
⑨ 定義	—	—
⑩ 含量	本品を強熱したものは、酸化亜鉛 (ZnO) 99.0%以上を含む。	参照 1 参照 13
⑪ 性状	本品は、白色の粉末である。	参照 1
⑫ 確認試験	(1) 本品は、強熱するとき黄色となり、冷えると白色に戻る。	参照 1 参照 13
	(2) 本品 1 g に塩酸 (1→4) 10 mL を加えて溶かした液は、亜鉛塩の反応を呈する。ただし、亜鉛塩(1)は、酸化亜鉛が溶解するまで試料液をアルカリ性にした後、試験する。	参照 1 参照 67
⑬ (示性値)	—	—
⑭ 純度試験	(1) 炭酸塩 本品 2.0 g を量り、水 10 mL を加えて振り混ぜた後、10%硫酸試液 30 mL を加え、水浴上でかき混ぜながら加熱するとき、泡立たない。またこの液は無色澄明である。	参照 1
	(2) 遊離アルカリ 本品 1.0 g を量り、水 10 mL を加えて 2 分間煮沸する。冷後、ガラスろ過器 (G4) を用いて吸引ろ過し、ろ液にフェノールフタレイン試液 2 滴及び 0.1 mol/L 塩酸 0.20 mL を加えるとき、液は無色である。	参照 1
	(3) 硫酸塩 SO ₄ として 0.096%以下 本品 0.50 g を量り、水 40 mL を加えて振り混ぜた後ろ過し、ろ液 20 mL に塩酸 (1→4) 1 mL 及び水を加えて 50 mL としたものを経液とする。比較液には 0.005 mol/L 硫酸 0.50 mL を用いる。	参照 1 参照 67
	(4) 鉛 Pb として 10 µg/g 以下 (0.50 g、比較液 鉛標準液 5.0 mL、フレイム方式) 本品に塩酸 (1→4) 40 mL を加え、時計皿等で覆い、10 分間沸騰させる。冷後、試料液とする。試料液にクエン酸水素二アンモニウム溶液 (1→2) 10 mL を加える。指示薬としてチモ	参照 13 参照 67

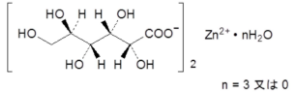
	ールブルー試液 1 mL を加え、アンモニア水を液の色が黄色から緑色に変わるまで加える。冷後、ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム溶液 (3→100) 5 mL を加え、生じた白色沈殿が溶けるまでアンモニア水を加える。この液を分液漏斗に移し、容器を少量の水で洗い、洗液を合わせ、約 150 mL とする。酢酸ブチル 10 mL を正確に加えて 5 分間振とうした後、放置又は遠心分離をする。酢酸ブチル層をとり、これを検液とする。別に、鉛標準液を正確に量り、試料液と同様に操作し、比較液とする。	
	(5) 鉄 Fe として 10 µg/g 以下 本品 1.0 g を量り、塩酸 (1→2) 50 mL に溶かし、更にペルオキソ二硫酸アンモニウム 0.1 g を加えて溶かし、4-メチルー2-ペンタノン 20 mL を加えて振り混ぜ、4-メチルー2-ペンタノン層をとる。次に、4-メチルー2-ペンタノン層に鉄試験用酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.5) 30 mL を加えて振り混ぜ、鉄試験用酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.5) 層をとり、検液とする。比較液の調製は、鉄標準液 1.0 mL を量り、塩酸 (1→2) 50 mL を加えた後、検液の調製と同様に操作して行う。検液及び比較液をそれぞれ比色管にとり、L (+) -アスコルビン酸溶液 (1→100) 2 mL を加えて混和し、30 分間放置後、2, 2'-ビピリジル・エタノール (95) 溶液 (1→200) 5 mL 及び水を加えて 50 mL とし、30 分間放置した後、白色の背景を用いて液の色を比較するとき、検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない。	参照 1
	(6) ヒ素 As として 3 µg/g 以下 (0.50 g、標準色 ヒ素標準液 3.0 mL、装置 B) 本品に 10%塩酸試液 5 mL を加えて溶かし、検液とする。	参照 1 参照 67
⑮ 強熱減量	1.0%以下 (1 g、850°C、1 時間)	参照 1 参照 67
⑯ 強熱残分、 灰分又は 酸不溶性灰分	—	—
⑰ 微生物限度	—	—
⑱ 定量法	本品を強熱し、その約 0.8 g を精密に量り、水 2 mL 及び塩酸 3 mL を加えて溶かし、更に水を加えて正確に 100 mL とする。この液 10 mL を正確に量り、水 80 mL を加え、水酸化ナトリウム溶液 (1→50) を、わずかに沈殿を生じるまで加えた後、アンモニウム緩衝液	参照 1

	(pH10.7) 5 mL を加え、0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液で滴定する (指示薬 エリオクロムブラック T・塩化ナトリウム指示薬 40 mg)。終点は、液が青色を呈するときとする。 0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液 1 mL = 4.069 mg ZnO	
⑱ 保存基準	—	参照 1
参照規格 参照 1：第十八改正日本薬局方 (p28：定性反応 (亜鉛塩)、p33～35：ヒ素試験法、p37：硫酸塩試験法、p52：強熱減量試験法、p872～873：酸化亜鉛) 参照 13：FCC 13th edition 参照 67：第 10 版食品添加物公定書 (G01200：強熱減量試験法、G02700：定性反応試験法 (亜鉛塩)、G02800：鉄試験法、G02900：鉛試験法 (原子吸光光度法)、G03600：ヒ素試験法、G04300：硫酸塩試験法、FA020000：グルコン酸亜鉛 (純度試験 (1) 鉛)、FA065100：硫酸亜鉛 (純度試験 (2) 鉛))		

2) 成分規格案と既存の規格との対照表

表 5 に、本規格案と、本規格案の基にした第十八改正日本薬局方の酸化亜鉛規格、及び米国の FCC 13th edition の酸化亜鉛規格、国内で既に食品添加物として使用が認められている亜鉛化合物、グルコン酸亜鉛及び硫酸亜鉛の規格との対照表を示した。

表 5 酸化亜鉛の成分規格案と既存規格の対照表

項目	本規格案	第十八改正日本薬局方 (参照 1、p872)	FCC 13th edition (参照 13)	第 10 版食品添加物公定 書 グルコン酸亜鉛 (参照 67、FA020000)	第 10 版食品添加物公定 書 硫酸亜鉛 (参照 67、FA065100)
①名称	酸化亜鉛	酸化亜鉛	Zinc Oxide	グルコン酸亜鉛	硫酸亜鉛
②英名	Zinc Oxide	Zinc Oxide	Zinc Oxide	Zinc Gluconate	Zinc Sulfate
②英名別名	—	—	—	—	—
③日本名別 名	亜鉛華	亜鉛華	—	—	—
④構造式	—	—	—		—
⑤分子式又 は組成式	ZnO	ZnO	ZnO	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₄ Zn · nH ₂ O (n=3 又は 0)	ZnSO ₄ · 7H ₂ O
⑥分子量又 は式量	81.38	81.38	81.38	3 水和物 509.72 無水物 455.67	287.55
⑦化学名	Zinc Oxide	Zinc Oxide	Zinc Oxide	Mono zinc bis (D- Gluconate) trihydrate Mono zinc bis (D- Gluconate)	Zinc sulfate heptahydrate
⑧CAS 登録番号	1314-13-2	—	1314-13-2	4468-02-4	7446-20-0
⑨定義	—	—	—	—	—
⑩含量	本品を強熱したものは、 酸化亜鉛 (ZnO) 99.0%以 上を含む。	本品を強熱したものは 定量するとき、酸化亜鉛 (ZnO) 99.0%以上を含	99.0%以上 (強熱したもの)	本品を無水物換算した ものは、グルコン酸亜 鉛 (C ₁₂ H ₂₂ O ₁₄ Zn) 97.0	本品は、硫酸亜鉛 (ZnSO ₄ · 7H ₂ O) 98.0 ～102.0%を含む。

		む。		～102.0%を含む。	
⑪性状	本品は、白色の粉末である。	本品は白色の無晶性の粉末で、におい及び味はない。	微細な白色の無晶性の粉末。	本品は、白色の結晶性の粉末又は粒である。	本品は、無色の結晶又は白色の結晶性の粉末であり、においがいい。
⑫確認試験					
(1)色	本品は、強熱するとき黄色となり、冷えると白色に戻る。	強熱すると黄色となり、冷えると色はもとに戻る。	強熱すると黄色となり、冷えると色はもとに戻る。	—	—
(2)亜鉛塩の反応	本品 1 g に塩酸 (1→4) 10 mL を加えて溶かした液は、亜鉛塩の反応を呈する。ただし、亜鉛塩 (1)は、酸化亜鉛が溶解するまで試料液をアルカリ性にした後、試験する。	本品の希塩酸溶液 (1→10) は亜鉛塩の定性反応 (1.09) を呈する。	本品の 3 N 希塩酸溶液は亜鉛塩の反応を呈する。	本品の水溶液 (1→20) は、亜鉛塩の反応を呈する。	本品は、亜鉛塩の反応を呈する。
確認試験 その他の項目	—	—	—	本品の温水溶液 (1→10) 5 mL を量り、以下「グルコノデルタラクトン」の確認試験 (2) を準用する。	本品は、硫酸塩の反応を呈する。
⑬ (示性値)	—	—	—	—	—
⑭純度試験					
(1)炭酸塩	本品 2.0 g を量り、水 10 mL を加えて振り混ぜた後、10%硫酸試液 30 mL	本品 2.0 g に水 10 mL を加えて振り混ぜ、希硫酸 30 mL を加え、水浴	—	—	—

	を加え、水浴上でかき混ぜながら加熱するとき、泡立たない。またこの液は無色澄明である。	上でかき混ぜながら加熱するとき、泡立たない。また、この液は無色澄明である。			
(2)遊離アルカリ	本品 1.0 g を量り、水 10 mL を加えて 2 分間煮沸する。冷後、ガラスろ過器 (G4) を用いて吸引ろ過し、ろ液にフェノールフタレイン試液 2 滴及び 0.1 mol/L 塩酸 0.20 mL を加えるとき、液は無色である。	本品 1.0 g に水 10 mL を加え、2 分間煮沸し、冷後、ガラスろ過器 (G3) を用いてろ過し、ろ液にフェノールフタレイン試液 2 滴及び 0.1 mol/L 塩酸 0.20 mL を加えるとき、液は無色である。	本品 2.0 g を量り、水 20 mL を加え 1 分間煮沸、ろ過後、フェノールフタレイン試液 0.1 mL を加えるとき、液は無色である。	—	—
(3)硫酸塩	SO ₄ として 0.096% 以下 本品 0.50 g を量り、水 40 mL を加えて振り混ぜた後ろ過し、ろ液 20 mL に塩酸 (1→4) 1 mL 及び水を加えて 50 mL としたものを検液とする。比較液には 0.005 mol/L 硫酸 0.50 mL を用いる。	0.096% 以下 本品 0.5 g に水 40 mL を加え、振り混ぜてろ過し、ろ液 20 mL に希塩酸 1 mL 及び水を加えて 50 mL とする。これを検液とし、試験を行う。比較液には 0.005 mol/L 硫酸 0.50 mL を加える。	—	—	—
(4)鉛	Pb として 10 µg/g 以下 (0.50 g、比較液 鉛標準液 5.0 mL、フレイム	本品 2.0 g に水 20 mL を加え、かき混ぜながら酢酸 (100) 5 mL を加	10 mg/kg 以下	Pb として 2 µg/g 以下 (2.0 g、比較液 鉛標準液 4.0 mL、フレイム	Pb として 2 µg/g 以下 (2.0 g、比較液 鉛標準液 4.0 mL、フレイム

	方式) 本品に塩酸 (1→4) 40 mL を加え、時計皿等で覆い、10 分間沸騰させる。冷後、試料液とする。試料液にクエン酸水素二アンモニウム溶液 (1→2) 10 mL を加える。指示薬としてチモールブルー試液 1 mL を加え、アンモニア水を液の色が黄色から緑色に変わるまで加える。冷後、ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム溶液 (3→100) 5 mL を加え、生じた白色沈殿が溶けるまでアンモニア水を加える。この液を分液漏斗に移し、容器を少量の水で洗い、洗液を合わせ、約 150 mL とする。酢酸ブチル 10 mL を正確に加えて 5 分間振とうした後、放置又は遠心分離をする。酢酸ブチル	え、水浴上で加熱して溶かし、冷後、クロム酸カリウム試液 5 滴を加えると、液は混濁しない。		方式) 本品に塩酸 (1→4) 40 mL を加え、時計皿等で覆い、10 分間沸騰させる。冷後、試料液とする。試料液にクエン酸水素二アンモニウム溶液 (1→2) 10 mL を加える。指示薬としてチモールブルー試液 1 mL を加え、アンモニア水を液の色が黄色から緑色に変わるまで加える。冷後、ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム溶液 (3→100) 5 mL を加え、生じた白色沈殿が溶けるまでアンモニア水を加える。この液を分液漏斗に移し、容器を少量の水で洗い、洗液を合わせ、約 150 mL とする。酢酸ブチル 10 mL を正確に加えて 5 分間振とうした	方式) 本品に塩酸 (1→4) 40 mL を加え、時計皿等で覆い、10 分間沸騰させる。冷後、試料液とする。試料液にクエン酸水素二アンモニウム溶液 (1→2) 10 mL を加える。指示薬としてチモールブルー試液 1 mL を加え、アンモニア水を液の色が黄色から緑色に変わるまで加える。冷後、ピロリジンジチオカルバミン酸アンモニウム溶液 (3→100) 5 mL を加え、生じた白色沈殿が溶けるまでアンモニア水を加える。この液を分液漏斗に移し、容器を少量の水で洗い、洗液を合わせ、約 150 mL とする。酢酸ブチル 10 mL を正確に加えて 5 分間振とうした
--	--	--	--	---	---

	層をとり、これを検液とする。別に、鉛標準液を正確に量り、試料液と同様に操作し、比較液とする。			後、放置又は遠心分離をする。酢酸ブチル層をとり、これを検液とする。別に、鉛標準液を正確に量り、試料液と同様に操作し、比較液とする。	後、放置または遠心分離する。酢酸ブチル層をとり、検液とする。別に、鉛標準液を正確に量り、試料液と同様に操作し、比較液とする。
(5)鉄	Fe として 10 µg/g 以下 本品 1.0 g を量り、塩酸 (1→2) 50 mL に溶かし、更にペルオキシ二硫酸アンモニウム 0.1 g を加えて溶かし、4-メチル-2-ペンタノン 20 mL を加えて振り混ぜ、4-メチル-2-ペンタノン層をとる。次に、4-メチル-2-ペンタノン層に鉄試験用酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.5) 30 mL を加えて振り混ぜ、鉄試験用酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (pH4.5) 層をとり、検液とする。比較液の調製は、鉄標準液 1.0 mL	10 ppm 以下 本品 1.0 g をとり、薄めた塩酸 (1→2) 50 mL に溶かし、更にペルオキシ二硫酸アンモニウム 0.1 g を加えて溶かし、4-メチル-2-ペンタノン 20 mL で抽出する。次に4-メチル-2-ペンタノン層に鉄試験用 pH 4.5 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 30 mL を加えて再び抽出し、鉄試験用 pH 4.5 の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液層を検液とする。別に鉄標準液 1.0 mL をとり、同様に操作し、比較液とする。検液及び比較液に L	—	—	—

	を量り、塩酸 (1→2) 50 mL を加えた後、検液の調製と同様に操作して行う。検液及び比較液をそれぞれ比色管にとり、L (+) -アスコルビン酸溶液 (1→100) 2 mL を加えて混和し、30 分間放置後、2, 2'-ビピリジル・エタノール (95) 溶液 (1→200) 5 mL 及び水を加えて 50 mL とし、30 分間放置した後、白色の背景を用いて液の色を比較するとき、検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない。	-アスコルビン酸溶液 (1→100) 2 mL を加えて混和し、30 分間放置後、2,2'-ビピリジルのエタノール (95) 溶液 (1→200) 5 mL 及び水を加えて 50 mL とし、30 分間放置後、白色の背景を用いて液の色を比較するとき、検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない。			
(6)ヒ素	As として 3 µg/g 以下 (0.50 g、標準色 ヒ素標準液 3.0 mL、装置 B) 本品に 10%塩酸試液 5 mL を加えて溶かし、検液とする。	(As ₂ O ₃ として) 4 ppm 以下 本品 0.5 g を希塩酸 5 mL に溶かし、これを検液とし、試験を行う。	—	As として 3 µg/g 以下 (0.50 g、第 1 法、標準色 ヒ素標準液 3.0 mL、装置 B)	As として 3 µg/g 以下 (0.50 g、第 1 法、標準色 ヒ素標準液 3.0 mL、装置 B)
カドミウム	—	—	3 mg/kg 以下	—	—
硫化物により沈殿しな	—	—	0.5%以下 本品 2 g を 200 mL フ	—	—

い物質			ラスコにとり、1:4 酢酸 20 mL に溶かす。水で約 150 mL まで薄め混ぜる。硫化アンモニウム試液で亜鉛を完全に沈殿させ、水で 200 mL まで薄め、混ぜる。乾燥したフィルターで濾過し、最初の濾液は捨て、その後の濾液を 100 mL 採る。数滴の硫酸を加え、スチームバス上で蒸発乾固させる。アンモニア塩が揮発するまで注意深く熱し、$800\pm 25^{\circ}\text{C}$で定重量まで強熱し、冷却後、秤量する。残渣の重量は 5 mg を超えない。		
純度試験 その他の 項目	—	—	—	還元糖 D-グルコースとして 1.0%以下 本品 1.0 g を量り、250 mL の三角フラスコに入れ、水 10 mL を加えて溶かし、クエン酸銅 (II) 試液 (アルカリ性)	遊離酸 本品 0.25 g を量り、水 5 mL を加えて溶かし、メチルオレンジ試液 1 滴を加えると、液は、赤色を呈さない。

				25 mL を加え、小型のビーカーで蓋をして正確に 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) 25 mL を加え、0.05 mol/L ヨウ素溶液 10 mL を正確に量って加え、更に塩酸 (1→4) 10 mL 及びデンプン試液 3 mL を加えた後、過量のヨウ素を 0.1 mol/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、6.3 mL 以上である。	アルカリ金属及びアルカリ土類金属 0.50%以下 本品 2.0 g を量り、水 150 mL を加えて溶かし、沈殿が生じなくなるまで硫化アンモニウム試液を加え、水を加えて 200 mL とし、乾燥ろ紙でろ過する。初めのろ液 20 mL を捨て、次のろ液 100 mL をとり、蒸発乾固し、450～550℃で恒量になるまで強熱し、残留物の質量を量る。
⑮強熱減量	1.0%以下 (1 g、850℃、1 時間)	1.0%以下 (1 g、850℃、1 時間)	1.0%以下 (2 g、800℃±25℃、恒量)	—	—
⑮水分	—	—	—	11.6%以下 (0.2 g、容量滴定法、直接滴定)	—
⑯強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分	—	—	—	—	—
⑰微生物限度	—	—	—	—	—

⑱定量法	本品を強熱し、その約 0.8 g を精密に量り、水 2 mL 及び塩酸 3 mL を加えて溶かし、更に水を加えて正確に 100 mL とする。この液 10 mL を正確に量り、水 80 mL を加え、水酸化ナトリウム溶液 (1→50) を、わずかに沈殿を生じるまで加えた後、アンモニウム緩衝液 (pH10.7) 5 mL を加え、0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液で滴定する (指示薬 エリオクロムブラック T・塩化ナトリウム指示薬 40 mg)。終点は、液が青色を呈するときとする。 0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液 1 mL = 4.069 mg ZnO	本品を 850℃で 1 時間強熱し、その約 0.8 g を精密に量り、水 2 mL 及び塩酸 3 mL に溶かし、水を加えて正確に 100 mL とする。この液 10 mL を正確に量り、水 80 mL を加え、水酸化ナトリウム溶液 (1→50) を僅かに沈殿を生じるまで加え、次に pH 10.7 のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液 5 mL を加えた後、0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定 (2.50) する (指示薬：エリオクロムブラック T・塩化ナトリウム指示薬 0.04 g)。 0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液 1 mL = 4.069 mg ZnO	強熱した本品 1.5 g と塩化アンモニウム 2.5 g を、1N 硫酸 50 mL に必要に応じて温めながら溶かす。溶けきったらメチルオレンジ試液を加え、過剰の 1N 硫酸を 1N 水酸化ナトリウムで逆滴定する。 1N 硫酸 1 mL = 40.69 mg ZnO	本品約 0.7 g を精密に量り、水 100 mL を加え、必要な場合には、加温して溶かし、アンモニウム緩衝液 (pH10.7) 5 mL を加え、0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液で滴定する (指示薬 エリオクロムブラック T 試液 0.1 mL)。終点は、液が青色を呈するときとする。さらに、無水物換算を行う。 0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液 1 mL = 22.79 mg C₁₂H₂₂O₁₄Zn	本品約 0.4 g を精密に量り、水 100 mL を加え、必要な場合には、加温して溶かし、アンモニウム緩衝液 (pH10.7) 5 mL を加え、0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液で滴定する (指示薬 エリオクロムブラック T 試液 0.1 mL)。終点は、液が青色を呈するときとする。 0.05 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム溶液 1 mL = 14.38 mg ZnSO₄·7H₂O
⑲保存基準	—	気密容器で保存	気密容器で保存	—	—

3) 成分規格案の設定根拠

国内の既存規格である第十八改正日本薬局方規格（以下、「薬局方」という。）を主に参考とし、成分規格案を設定することとした。また、海外の食品用規格である FCC 13th edition 規格（以下「FCC」という。）については、薬局方には含まれない規格項目の内容を検討し、本規格案に加えるか一考した。ただし、表現の記述については、第 10 版食品添加物公定書（以下「公定書」という。）に従い、試験方法についても、公定書に記載がある場合、公定書に従った。

a. 含量

薬局方（参照 1、p872）、FCC（参照 13、Monographs Zinc Oxide）ともに強熱後 99.0%以上と規格しており、本案ではこれらに従った。

b. 性状



薬局方では「白色のにおい及び味はない、無晶性の粉末。」と規格しており（参照 1、p872）、本案では薬局方に従った。ただし判断基準が明確でなく個人によって感じ方が異なるため、におい及び味については削除した。また「無晶性」とは顕微鏡等で観察した時に結晶の存在が認められないことを意味するが、肉眼により認められる形状に設定するという原則に則って削除し、「白色の粉末」とした。外観の写真を図 2 に示した。

図 2 性状

c. 確認試験

・色

薬局方（参照 1、p873）、FCC（参照 13、Monographs Zinc Oxide）ともに「強熱すると黄色となり、冷えるとともに戻る。」と規格しており、本案はこれらに従った。ただし「もとに戻る」という表現が曖昧なため、「白色に戻る」と表記した。

・亜鉛塩の定性試験

公定書の一般試験法（参照 67、G02700）において、亜鉛塩の定性試験法は以下のように定められている。

『（引用始め）

亜鉛塩

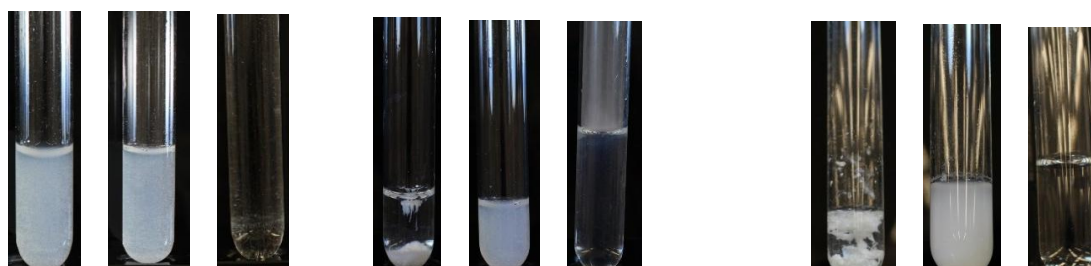
(1) 亜鉛塩の中性～アルカリ性の溶液に硫化アンモニウム試液又は硫化ナトリウム試液を加えるとき、帯白色の沈殿を生じる。沈殿を分離し、これに酢酸（1→20）を加えるとき溶けないが、更に塩酸（1→4）を加えるとき、沈殿は溶ける。

(2) 亜鉛塩の溶液に新たに調製したヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸カリウム三水和物溶液（1→10）を加えるとき、白色の沈殿を生じる。沈殿を分離し、この一部に塩酸（1→4）を加えるとき、沈殿は溶けないが、他の一部に水酸化ナトリウム溶液（1→25）を加えるとき、沈殿は溶ける。

（引用終わり）』

本案もこの公定書の方法に従うこととしたが、酸化亜鉛が強アルカリ性で溶解することを鑑み、「本品 1 g に塩酸 (1→4) 10mL を加えて溶かした液は、亜鉛塩の反応を呈する。ただし、亜鉛塩 (1)は、酸化亜鉛が溶解するまで試料液をアルカリ性にした後、試験する。」と表記した。

図 3 (a) は硫化アンモニウム試液を加える試験の写真で、左から強アルカリ性にした試料液に試液を添加した時の沈殿の様子、分離した沈殿に酢酸 (1→20) を加えても溶けない様子、酢酸を加えたところに塩酸を加えると沈殿が溶けた様子を示した。図 3 (b) は硫化ナトリウム試液を加える試験の写真で、左から強アルカリ性にした試料液に試液を添加した時の沈殿の様子、分離した沈殿に酢酸 (1→20) を加えても溶けない様子、酢酸を加えたところに塩酸を加えると沈殿が溶けた様子を示した。図 3 (c) はヘキサシアノ鉄 (II) 酸カリウム三水和物溶液を加える試験の写真で、左から試料液に溶液を添加した時の沈殿の様子、沈殿に塩酸を加えても溶けない様子、塩酸を加えた沈殿とは別で水酸化ナトリウム溶液を加えると沈殿が溶けた様子を示した。



(a) 硫化アンモニウム試液 (b) 硫化ナトリウム試液 (c) ヘキサシアノ鉄 (II) 酸カリウム三水和物溶液を加える試験の様子

図 3 亜鉛塩の定性試験

d. 純度試験

・炭酸塩

亜鉛の主な鉱石鉱物に、化学組成 ZnCO_3 の菱亜鉛鉱が挙げられるため (参照 68)、亜鉛地金や、亜鉛地金を元に製造した酸化亜鉛には炭酸亜鉛の混在が予想される。よって純度試験項目に炭酸塩は必要と要請者は考え、規格を設定した。

薬局方では「本品 2.0 g に水 10 mL を加えて振り混ぜ、希硫酸 30 mL を加え、水浴上でかき混ぜながら加熱するとき、泡立たない。また、この液は無色澄明である。」と規格が設定されている (参照 1、p873)。

ここで公定書の炭酸塩試験方法を参照すると、「試料に酸を加えると、不純物として炭酸塩が混在する場合は二酸化炭素が発生するためその泡立ちを観察する」という試験原理は共通するが、薬局方では上記のように硫酸が用いられる一方、公定書では全て塩酸が用いられている (参照 67、FA012400・FA034200・FA063400・FA065600・FA066800・FA067400・FA067500)。塩酸を用いることで生じる塩が塩化物となり、無色澄明であることの確認に影響が及ぶことを懸念して、本案では薬局方のとおり硫酸を用いることとした。

・遊離アルカリ

水に溶解生じる水酸化物イオン、炭酸イオン、炭酸水素イオン、Ca、Mg 等イオン化傾向の大きい金属の酸化物等の混入を確認するための項目で、これらは鉱物鉱石で混在が予想されるため、純度試験項目に遊離アルカリは必要と要請者は考え、規格を設定した。



規格は薬局方に従い設定した（参照 1、p873）。ただし、ろ過方法について、薬局方では「ガラスろ過器（G3）を用いて」と記載されているが（参照 1、p873）、海外の食品用酸化亜鉛は、ガラスろ過器（G3）（最大細孔径 20～30 μm）で十分にろ過できなかったことから（参照 69、p4）、本規格案ではガラスろ過器（G3）を用いる文言を削除し、ガラスろ過器（G4）（最大細孔径 5～10 μm）を用いて吸引ろ過することとした。図 4 にフェノールフタレイン試液及び塩酸を加えた時のろ液の写真を示す。

図 4 遊離アルカリ試験の無色のろ液の様子

・硫酸塩

亜鉛の主な鉱石鉱物に、化学組成が ZnS の閃亜鉛鉱やウルツ鉱が挙げられるため（参照 68）、亜鉛地金には硫化亜鉛が、地金を蒸発酸化して製造した酸化亜鉛には、酸化が不十分な場合、硫酸亜鉛の混在が予想される。よって純度試験項目に硫酸塩は必要と要請者は考え、規格を設定した。

規格値は薬局方に従った（参照 1、p873）。硫酸塩測定方法については、薬局方の一般試験法（参照 1、p37）と公定書の一般試験法（参照 67、G04300）でほぼ同一だったが、比較液の調製に用いる塩酸が薬局方では希塩酸すなわち 10%塩酸試液である一方、公定書では塩酸（1→4）と濃度が異なっており、本案では公定書の一般試験法に従うこととした。検液調製方法は主に薬局方に従ったが、比較液調製で用いる塩酸濃度の変更に合わせ、検液調製で用いる塩酸濃度も希塩酸から塩酸（1→4）に変更した。

・鉛

公定書のグルコン酸亜鉛や硫酸亜鉛でも鉛の規格が設定されているため（表 5）、本案でも規格を設定した。

薬局方では、水と酢酸を加えて水浴上で加熱して溶かし、冷後、クロム酸カリウム試液 5 滴を加えるとき液が混濁するかどうかで規格しており、規格値が定められていない（参照 1、p873）。一方、FCC では「10 mg/kg 以下」と規格が設定されており（参照 13、Monographs Zinc Oxide）、本案では定量的な FCC の規格に従った。公定書のグルコン酸亜鉛、硫酸亜鉛の鉛規格は「Pb として 2 μg/g 以下」と設定されているが（表 5）、海外の食品用酸化亜鉛での 10 μg/g に近い実測値（参照 69、p9）に基づき、安定的な原料確保、供給を行うべく、規格値を「Pb として 10 μg/g 以下」と設定した。

検液及び比較液の調製、鉛測定といった試験方法は、公定書のグルコン酸亜鉛及び硫酸亜鉛の鉛規格に従った（参照 67、FA020000・FA065100）。

・鉄



図 5 鉄試験の
比較液,検液(左から)

亜鉛の主な鉱石鉱物に多量の Fe を含む閃亜鉛鉄鉱が挙げられるため（参照 68）、亜鉛地金や、地金を元に製造した酸化亜鉛には鉄の混在が予想される。よって純度試験項目に鉄は必要と要請者は考えた。

規格値、検液及び比較液の調製方法は薬局方に従った（参照 1、p873）。比較液、検液の色を図 5 に示した。

・ヒ素

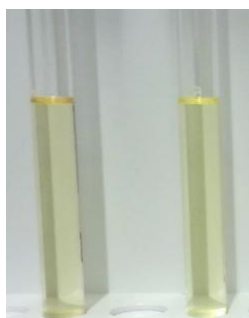


図 6 ヒ素試験の
比較液,検液(左から)

公定書のグルコン酸亜鉛や硫酸亜鉛でもヒ素の規格が設定されているため（表 5）、純度試験項目にヒ素は必要と要請者は考え、本案でも規格を設定した。薬局方では規格値を「4 ppm 以下」としているが、これは「 As_2O_3 として」の濃度である。公定書のヒ素規格では「As として」の濃度を記載するため、この表記の仕方に合わせて換算し、本案では規格値は As として 3 ppm 以下、つまり「As として 3 $\mu\text{g/g}$ 以下」とした。

ヒ素測定方法は、薬局方の一般試験方法（参照 1、p33～35）と公定書の装置 B を用いる一般試験法（参照 67、G03600）で同一であり、公定書の表現に従った。比較液、検液の色を図 6 に示した。

・カドミウム

FCC では「3 mg/kg 以下」と規格が設定されているが（参照 13、Monographs Zinc Oxide）、薬局方では規格が設定されていない（表 5）。また、既に食品添加物に指定されている他の亜鉛化合物、グルコン酸亜鉛や硫酸亜鉛でも規格が設定されていないため（表 5）、本案でも設定しなかった。

・硫化物により沈殿しない物質

FCC では「0.5%以下」としており（参照 13、Monographs Zinc Oxide）、この規格項目では硫化物イオンにより沈殿しない物質、つまりイオン化傾向の大きい金属（Li、K、Ca、Na、Mg 等）、及びイオン化しない金属（Pt、Au 等）を検出していると考えられる。しかし薬局方や、公定書のグルコン酸亜鉛や硫酸亜鉛でも規格が設定されておらず（表 5）、またイオン化傾向の大きい金属は遊離アルカリの規格で検出できることもふまえ、純度試験項目において本項目は不要と要請者は考え、本案では設定しなかった。

e. 強熱減量

規格値、試料採取や温度、強熱時間は薬局方（参照 1、p873）に従った。強熱減量測定方法は、

薬局方の一般試験方法（参照 1、p52）と公定書の一般試験方法（参照 67、G01200）で同一であり、本規格案では公定書の表現の記述に従った。

f. 微生物限度

薬局方や FCC、公定書のグルコン酸亜鉛や硫酸亜鉛でも規格が設定されていないため（表 5）、本案でも設定しなかった。

g. 定量法

規格値、試験方法ともに薬局方（参照 1、p873）に従った。終点の表現は、公定書のグルコン酸亜鉛や硫酸亜鉛での記述に従った（参照 67、FA020000・FA065100）。

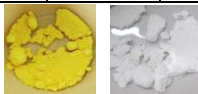
h. 保存基準

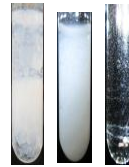
薬局方では「容器として、気密容器」（参照 1、p873）、FCC では「気密容器に保存」（参照 13、Monographs Zinc Oxide）と記されているが、I. 5.（4）食品添加物の安定性 の試験結果から、本案では設定しないこととした。

4）試験法の検証データ及び試験成績

当該食品添加物について、3 ロット、n=3 にて 1）成分規格案 で設定した試験法で試験を行い、成分規格案の各項目の規格（値）と試験法が適切であるかを確認した。詳細は試験報告書に記載し（参照 69）、表 6 に結果をまとめた。

表 6 成分規格案での分析結果（参照 069）

分析項目	ロット番号 設定規格	3089902			3092847			3106686		
含量	99.0%以上	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
		100.3 %	100.3 %	100.3 %	99.8%	99.6%	99.7%	100.1 %	100.0 %	100.1 %
	左：滴定開始時 右：滴定終了時									
性状	白色の粉末	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
										
確認試験 (1)	試験に適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	左：強熱後* 右：放冷後									
確認試験	試験に適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合

(2)	亜鉛塩の定性試験の様子 試料液に (a)硫化アンモニウム試液を 添加後の沈殿(左)、分離した 沈殿に酢酸を加えても溶け ないが(中央)、さらに塩酸を 加えると沈殿が溶ける(右) (b)硫化ナトリウム試液を添 加後の沈殿(左)、分離した沈 殿に酢酸を加えても溶けな い(中央)、さらに塩酸を加 えると沈殿が溶ける(右) (c)ヘキサシアノ鉄(II)酸カリ ウム三水和物溶液添加後の 沈殿(左)、一部沈殿に塩酸を 加えても溶けない(中央)が、 他の一部沈殿に水酸化ナト リウム溶液を加えると沈殿 は溶ける(右)	(a) (b) (c)			(a) (b) (c)			(a) (b) (c)		
純度試験	試験に適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
(1) 炭酸塩										
純度試験	試験に適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
(2) 遊離アル カリ	左：試液添加前 右：試液添加後									
純度試験	SO ₄ として 0.096%以下	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
(3) 硫酸塩**										
純度試験	Pb として 10 μg/g 以下	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
(4) 鉛	Abs. 0.05	0.01	0.02	0.02	0.02	0.03	0.04	0.01	0.02	0.02
純度試験	Fe として	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合

(5) 鉄	10 µg/g 以下									
										
純度試験 (6) ヒ素	As として 3 µg/g 以下	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	Abs. 0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
強熱減量	1.0%以下	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
		0.7%	0.5%	0.7%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%

*：写真は検体をるつぼに入れたまま撮影。強熱によりるつぼ自体も変色するため、背景色が強熱後と放冷後で異なっている。

**：写真では検液の呈する濁度が比較液の呈する濁度より濃くないことを識別できないが、目視では識別可能であった。

1）成分規格案 で設定した試験法で試験を行ったところ、規格（値）と試験法が適切であることが確認された。

（4）食品添加物の安定性

要請者は温度 25 (±5) °C、相対湿度 60 (±20) %の条件で、ポリエチレンテレフタレート/アルミ箔/ポリエチレンラミネート袋内で約 18 か月保存し、その前後で酸化亜鉛含量を分析した。その結果、保存前が 99.9 (±0.082) %、保存後が 99.7 (±0.082) %であり、本規格案の含量規格 99.0%以上の範囲内であった（参照 70）。

よってこの条件、保存期間での安定性が確認できた。

表 7 約 18 か月の保存前後での酸化亜鉛含量の変化（参照 70）

保存前（分析日 2021/6/25）		保存後（分析日 2023/1/5～1/27）	
分析値	100.0	分析値	99.8
	99.9		99.6
	99.8		99.7
平均	99.9	平均	99.7
標準偏差	0.082	標準偏差	0.082

(5) 食品中の食品添加物の分析法

亜鉛を定量することで酸化亜鉛の分析に代えることとする。

食品表示基準（平成 27 年内閣府令第 10 号）別表第 9 の第 3 欄に掲げる方法の詳細が、「別添 栄養成分等の分析方法等」に記載されており、「9 亜鉛」の項目では（1）原子吸光光度法（2）キレート抽出・原子吸光光度法（3）誘導結合プラズマ発光分析法のいずれかで分析することとされている（参照 71、p61～65）。

このうち誘導結合プラズマ発光分析法による亜鉛の定量について、実際に使用が想定されるサプリメント及びカップケーキで添加回収試験を行い、妥当性を検証した。サプリメントにおける添加濃度は、亜鉛を特に有効成分として表示する商品の調査を行い、1 粒あたりの重量及び亜鉛含量の表示値から亜鉛濃度を算出、これらのうちの最大濃度（亜鉛として 69.7 mg/g）、及びその半分（亜鉛として 34.9 mg/g）の 2 濃度に設定した（添加 1 及び添加 2）。カップケーキにおいては、調査した市販商品の中に亜鉛が添加されたものは見受けられなかったため、カップケーキ 1 個あたりで使用基準案の最大値 15 mg の亜鉛が添加されると想定し、15 mg を調査対象となったカップケーキ 1 個あたりの重量で除して亜鉛濃度を算出、これらのうちの最大濃度（亜鉛として 1.00 mg/g）、及びその半分（亜鉛として 0.500 mg/g）の 2 濃度に設定した（添加 1 及び添加 2）。亜鉛添加量が正確になるよう、亜鉛含量を定量した酸化亜鉛を濃硝酸または希塩酸に溶解し、試料に添加した。ブランク試料（n = 2）及び添加試料（n = 5）の亜鉛含量を誘導結合プラズマ発光分析法で定量し、各添加試料の亜鉛量からブランク試料の亜鉛量の平均値を差し引いた値と、理論上の添加量から、回収率とその相対標準偏差を求めた（参照 72）。

その結果、回収率はサプリメントについては最大濃度で 101.1 (±1.5) %、最大濃度の半分で 104.1 (±1.7) %、カップケーキについては最大濃度で 106.4 (±1.4) %、最大濃度の半分で 102.9 (±1.7) % であった。サプリメント、カップケーキともに添加濃度に関わらず、平成 22 年 12 月 24 日付けの食安発 1224 第 1 号「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインの一部改正について」（2010）で示されている 70～120%、相対標準偏差は 10%未満に、回収率が収まったことから（参照 73）、本法が食品中の酸化亜鉛の分析法として適切であることが確認できた（表 8、表 9）。

表 8 サプリメントでの添加回収試験の結果（参照 72、表 5）

	添加 1					添加 2				
添加濃度 (mg/g)*	69.7					34.9				
試行数	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
回収率 (%)	101.1	102.9	99.2	99.5	102.9	106.2	104.1	103.2	104.4	102.7
回収率平均 (%)	101.1					104.1				
相対標準偏差 (%)	1.5					1.7				

*：亜鉛として

表 9 カップケーキでの添加回収試験の結果（参照 72、表 5）

	添加 1					添加 2				
添加濃度 (mg/g)*	1.00					0.500				
試行数	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
回収率 (%)	108.0	106.9	106.5	106.8	103.9	104.6	100.2	102.7	104.5	102.5
回収率平均 (%)	106.4					102.9				
相対標準偏差 (%)	1.4					1.7				

*：亜鉛として

6. 使用基準案

(1) 使用基準案

酸化亜鉛は、特定保健用食品、総合栄養食品及び栄養機能食品以外の食品に使用してはならない。

酸化亜鉛は、特定保健用食品又は栄養機能食品に使用するとき、当該食品の 1 日当たりの摂取目安量に含まれる亜鉛の量が **15 mg** を超えないようにしなければならない。

酸化亜鉛は、総合栄養食品に使用するとき、その **100 kcal** につき、亜鉛として **1.73 mg** を超える量を含むないように使用しなければならない。

(2) 使用基準案の設定根拠

Ⅲ. 1. 体内動態試験 で後述するように、酸化亜鉛は低 pH の胃液と接触することでイオン化し、栄養として吸収される。体内で生じた亜鉛イオンが栄養として機能するという動態は他の亜鉛化合物と共通するため、酸化亜鉛の安全性に係る評価や使用基準に係る検討は、亜鉛化合物全体に関する知見に基づいて行うことが適切と考える。海外では、米国（参照 41）、EU（参照 34–39）などで、食品への酸化亜鉛の使用が認められている。JECFA、FDA 及び他の米国の機関、FSANZ の安全性評価においても、食品への使用が認められている亜鉛化合物と特に区別することなく、亜鉛として評価が行われていることから（文献番号は表 10 に記載）、亜鉛化合物全体の知見に基づき酸化亜鉛の使用基準案を策定することは適切であると考ええる。

成人に対して亜鉛強化目的で利用できる食品添加物として、国内では既にグルコン酸亜鉛が認可されている。平成 16 年 12 月 24 日付けの食安発第 1224001 号において、「保健機能食品（特定保健用食品及び栄養機能食品）」が使用対象食品となり（参照 74）、その後、平成 27 年 7 月 29 日付けで、特別用途表示の許可又は承認を受けた食品（病者用食品に限る。）に使用できるよう使用基準改正が告示されている（参照 75）。現在のグルコン酸亜鉛の使用基準は令和 8 年 4 月 7 日付け内閣府告示第 33 号で改正されたとおり、「健康増進法に規定する特別用途表示の許可等に関する内閣府令（平成 21 年内閣府令第 57 号）第 2 条第 1 項第 5 号に規定する特定保健用食品（以下「特定保健用食品」という。）、健康増進法に規定する特別用途表示の許可等に関する内閣府令別表第三に掲げる総合栄養食品の許可区分に該当するものとして特別用途表示の許可又は承認を受けた食品及び栄養機能食品以外の食品に使用してはならない。」「グルコン酸亜鉛は、特定保健用食品又は栄養機能食品に使用するとき、当該食品の 1 日当たりの摂取目安量に含まれる亜鉛の量が **15mg** を超えな

いようにしなければならない。」とされている。(参照 76、p4)

このグルコン酸亜鉛の使用基準を元に、酸化亜鉛の使用基準案を設定した。グルコン酸亜鉛の使用基準は、摂取した亜鉛全量が吸収されるものとして設定されていると見受けられるが、本使用基準案でも安全性の過小評価を避けるべく、亜鉛として全量が吸収されるものとして設定した。また、一般摂取者において、食品表示基準には栄養機能食品における亜鉛の摂取目安量の範囲や注意事項が定められているが、内閣府令第十号 食品表示基準及びその別表第十一に「乳幼児・小児は本品の摂取を避けてください。」とあるように(参照 77、p348)、子供が過剰摂取するような事態は想定していない。

ここで、I. 4. 国際機関等における安全性評価 で述べた各国の亜鉛の安全性評価について、表 10 にまとめた。

表 10 国際機関及び我が国の安全性評価

機関名	UL 等	LOAEL	NOAEL
JECFA (1982) (参照 52、p32・33)	MTDI 1 mg/体重 kg/日	—	—
IOM (米国) (2001) (参照 59、p484～486)	40 mg/日 (成人、UF = 1.5)	60 mg /日	—
CRN (2004) (参照 63、p173)	40 mg/日 (サプリメント由来 30 mg/日)	—	—
EPA (2005) (参照 64、p61)	RfD 0.3 mg/kg 体重/日 (UF = 3)	0.91 mg/kg 体重/日	
FSANZ (オーストラリア・ニュージーランド) (2005) (参照 65、p119)	40 mg/日 (成人、UF = 1.5)	60 mg/日	—
SCF (欧州) (2003) (参照 40、p11)	25 mg/日 (成人、UF = 2)	—	50 mg/日
食品安全委員会 (日本) (2023) (参照 51、p19、参照 23 p38)	0.63 mg/体重 kg/日 (成人、UF = 1.5)	0.94 mg/kg 体重/日 65.92 mg/人/日	—
厚生労働省 (日本) (2025) (参照 17、p303・346)	35～45 mg/日 (成人、UF = 1.5、年齢・性別で異なる)	0.98 mg/kg 体重/日 60 mg/人/日	—

食品安全委員会が設定した亜鉛摂取量の上限 0.63 mg/体重 kg/日に、平均体重 55.1 kg を乗じて、34.7 mg/日が成人の亜鉛としての UL と算出できる。また厚生労働省は UL を 35～45 mg/日と設定している。

IV. 一日摂取量の推計及び考察 で詳述するが、本使用基準案を適用した場合、特定保健用食品または栄養機能食品から基準上限値である 15 mg の亜鉛を毎日摂取したとして、一日当たりの亜鉛

摂取量は 23.4 mg/日になると推計される。よって本使用基準案のもとで酸化亜鉛を摂取する場合であれば、亜鉛摂取量が成人の亜鉛の UL を超える可能性は低く、安全性への懸念はないと要請者は判断する。

一方、総合栄養食品における使用基準は、総合栄養食品が病院食の代替として使用されるとして、成人の UL 34.7 mg/日を、病院食からの熱摂取量 2000 kcal で除することにより、「100 kcal につき、亜鉛として 1.73 mg を超える量を含有しない」と設定した。この基準値は、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）（参照 23）では設定されていないが、「健康増進法に規定する特別用途表示の許可等に関する内閣府令（平成 21 年内閣府令第 57 号）」が定める総合栄養食における亜鉛使用量の上限値「2.2 mg/100 kcal 以下」（すなわち「44 mg/2000 kcal 以下」）が UL を上回ることを鑑み、要請者が新たに設定した。

7. その他

特になし。

II. 有効性に係る知見

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

Ⅲ. 1. (1) ① (b) ヒトでの知見 で詳述するが、酸化亜鉛摂取時の亜鉛吸収率は摂取の仕方や量によって異なる。亜鉛として 0.6、1.5 mg とわずかな量の酸化亜鉛を食品に添加し単回摂取する場合、吸収率は他の水溶性の亜鉛化合物と同程度である。一方、亜鉛として 10～50 mg/日と比較的多量の酸化亜鉛を、サプリメントの形で摂取する場合の吸収率は、他の水溶性の亜鉛化合物の吸収率の 60～80%、摂取した亜鉛に対して 50% 程度である。

Rosado (2003) によれば、亜鉛 1 kg あたりで硫酸亜鉛は \$ 12.96 に対し、酸化亜鉛は \$ 4.25 と低コストである。Rosado の行った試験で、水溶性の硫酸亜鉛と同程度の吸収率だったとの結果もあり、穀類の栄養強化に使用する亜鉛化合物として、酸化亜鉛が推奨されている（参照 28、2988S）。また Ranum (2001) による亜鉛 1 kg あたりのコスト比較では、グルコン酸亜鉛は \$ 35.7、酸化亜鉛は \$ 2.9、硫酸亜鉛の水和物は \$ 13.7 とされている（参照 29、TABLE1）。

本項目冒頭で述べたように、酸化亜鉛は摂取の仕方や量によっては他の水溶性亜鉛化合物に比べて吸収性で劣るが、それを差し引いても他の亜鉛化合物、特に同じ成人向け栄養強化剤用途の「グルコン酸亜鉛」に比べて、亜鉛あたりのコストが低い。

また Keast (2003) は、5 種の亜鉛塩（塩化亜鉛、酢酸亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、硫酸亜鉛）の味について官能評価を行っており、亜鉛の収斂味の原因は、亜鉛が唾液タンパク質と結合し口腔潤滑の低下を引き起こす、あるいは上皮結合タンパク質架橋を引き起こすためであると考察した（参照 78、p1873）。この考察に基づき、pH 中性付近の口腔内におけるイオン化率が水溶性亜鉛化合物より低い酸化亜鉛は、亜鉛塩特有の収斂味が少ないと要請者は考える。

以上のように、コストの低さ及び収斂味の少なさが、消費者の亜鉛摂取の機会拡充につながり、「酸化亜鉛」を食品添加物で利用するメリットとなり得ると考える。

2. 食品中での安定性

Kuong ら (2016) は、栄養強化のため米に酸化亜鉛を添加し、強化米の長期保存を行った結果を報告している (参照 79)。加熱押し出し、冷間押し出し、コーティングの 3 つの方法で米に酸化亜鉛を付着させ、25℃・湿度 60%条件下で 0・90・180・360 日間、40℃・湿度 75%条件下で 0・30・90・180 日間の長期保存を行う試験であり、これらの保存条件は、小売業者、倉庫やキッチンを模倣したものである (参照 79、p2~4)。その結果、25℃・湿度 60%条件で 360 日間保存した米の亜鉛濃度 (保存開始時 100 とした時の割合) は加熱押し出し、冷間押し出し、コーティングそれぞれで 100.8±8.0%、101.8±3.9%、96.5±6.0%、40℃・湿度 75%条件で 180 日間保存した米の亜鉛濃度はそれぞれ 96.3±2.5%、101.9±8.9%、96.8±4.3%となった。どの保存条件、付着方法でも濃度変化は標準偏差、すなわち分析誤差の範囲内で無視できる程度のわずかなものであり、保存開始時と比べて有意な減衰は起こらなかった (参照 79、Table4)。

以上より、酸化亜鉛を栄養強化剤用途で、本使用基準案において定めた各種食品に使用した場合、安定性に問題はないと要請者は推察する。

3. 食品中の栄養成分に及ぼす影響

亜鉛は鉄の吸収阻害を引き起こす事が知られている。

Herman ら (2002) が、4~8 歳の小児 86 例に鉄と亜鉛 (硫酸亜鉛、酸化亜鉛) を栄養強化した小麦粉団子を摂取させた結果、硫酸亜鉛は鉄の吸収を減少させた一方、酸化亜鉛では硫酸亜鉛ほどの鉄吸収阻害は見られなかった (参照 80、TABLE1 及び p816)。この理由として、酸化亜鉛の溶解度の低さが挙げられている。酸化亜鉛はすべてが生地に溶けているわけではなく、水相中での鉄に対する亜鉛の比率が低いため、鉄の吸収に影響を与えないか、あるいはこのサンプルサイズで検出できないほど吸収阻害効果が減少している可能性があると考えられている (参照 80、p816)。

また Olivares ら (2013) が 30~43 歳の女性 12 名に硫酸第一鉄、及び段階的に硫酸亜鉛を強化した小麦粉で作ったパンを摂取させた結果、硫酸亜鉛 60 mg Zn/kg までならば、鉄の吸収率は硫酸亜鉛に影響されないが、90 mg Zn/kg の強化では鉄の吸収量が有意に減少した (参照 81、Table2)。この結果から、硫酸亜鉛の摂取は鉄の吸収に影響すると要請者は考える。

次に、既に成人向け亜鉛強化目的の食品添加物として認められている「グルコン酸亜鉛」が食品中の栄養素へ及ぼす影響について、Web (PubMed) でキーワードを zinc、gluconate、fortify、food とし and 検索 (検索日 2025 年 9 月 22 日) を行い、抽出された 7 件の記事の表題と概要を確認したが (参照 82)、グルコン酸亜鉛が食品中の栄養成分に及ぼす影響に関する報告はなかった。

総括すると、酸化亜鉛はその溶解性の低さから、水溶性の硫酸亜鉛に比べ、鉄などの他の微量栄養成分との吸収の拮抗が起こりにくいと考えられる。

III. 安全性に係る知見

近年、ナノメートルオーダーの大きさの粒子が酸化亜鉛においても話題になっているが、酸化亜鉛のナノ粒子素材は特殊な化学合成製法により製造される (参照 83 p22、参照 84 p18、参照 85

p15)。金属亜鉛を強熱酸化する製造方法（参照 66）をとる場合、ナノ粒子の混入は考えがたく、実際、粒度分布測定を行ってもナノ粒子は含まれなかったことから（参照 86–91）、本概要書においてはナノ粒子サイズの酸化亜鉛について議論しないこととする。

また、食品安全委員会は対象外物質「酸化亜鉛」の評価にあたり、酸化亜鉛が胃において溶解し腸管内で亜鉛として体内に吸収されと考えられることから、食品安全委員会にて過去に実施された亜鉛に関する評価の知見も利用し、毒性を評価していた（参照 51、p19）。よって本概要書の安全性に係る知見においても、酸化亜鉛以外の亜鉛化合物の知見も参照することとする。

1. 体内動態試験

(1) 吸収

①酸化亜鉛に関する知見

(a) 動物での知見

Liang ら（2022）は、離乳した Sprague-Dawley (SD) ラット（各群雌雄 4 匹）に、酸化亜鉛（350 mg/kg 体重）を単回経口投与し、全血中の亜鉛濃度推移を評価した。その結果、投与 168 時間後までに変動は見られたものの、投与前と比較して有意な変化ではなかった。雄では投与後 1 時間で最高（約 13 µg/g）に達し、雌では投与後 3 時間で最高（約 15 µg/g）に達している（いずれも参照 92、Fig.2 から読み取った値）。

Srivastav ら（2016）は、8～9 週齢の雌 Wistar ラットに酸化亜鉛（2,000 mg/kg 体重）を単回経口投与し、血漿中亜鉛濃度推移を評価した。その結果、血漿中亜鉛濃度は投与後 24 時間で最高（141.69±7.81 µg/mL）に達し、48 時間後には約 40 µg/mL と、投与直後と同程度まで低下、AUC は 5820.17±279.09 mg·hr/L、血漿中の吸収率は 13.55%であった（参照 93、Table5 及び Figure14）。

Li ら（2012）は、雄 ICR マウス（各群 10～12 匹）に酸化亜鉛（2.5 g/kg 体重）を腹腔内または経口で単回投与し、血清亜鉛濃度推移を評価した。その結果、血清亜鉛濃度は、腹腔内投与では投与 30 分以内に直ちに上昇して 6 時間後に最高値に達し（参照 94、Figure2A から読み取った値約 14 µg/g）、72 時間経っても平衡状態が維持された一方、経口投与では投与 30 分以内は腹腔内投与と同様に増加したが、血清中に最も吸収されていたのは投与 2 時間後（14.63±1.60 µg/g）で、6 時間後には減少し始め、48 時間後にはベースラインまで戻った（参照 94、Figure2B）。

Yu と Choi（2021）は、6 週齢の雌 SD ラットに酸化亜鉛及び亜鉛イオン（酸化亜鉛投与量は 100 mg/kg 体重、亜鉛イオン投与量は亜鉛として同量にそろえた）を単回経口投与し、血漿中亜鉛濃度推移を評価した。その結果、酸化亜鉛投与群では血漿中亜鉛濃度が投与後 2.8±1.1 時間で最高（16.6±2.8 µg/mL）に達し、投与 10 時間後には投与直後と同程度まで下がり、 $T_{1/2}$ は 3.2±1.1 時間で、AUC は 70.8±2.7 mg·hr/L、血漿中の吸収率は 5.0±0.1%であった。一方、亜鉛イオン投与群では血漿中亜鉛濃度が投与後 1.6±0.7 時間で最高（132.0±37.6 µg/mL）に達し、投与 10 時間後には投与直後と同程度まで下がり、 $T_{1/2}$ は 3.3±0.5 時間で、AUC は 450.6±77.7 mg·hr/L、血漿中の吸収率は 31.4±5.4%であった。酸化亜鉛投与群は、亜鉛イオン投与群に比べ C_{max} 、AUC、及び吸

収率が有意に低く、また T_{max} は有意に長かった (参照 95、Figure2 及び Table2)。これらの血中薬物動態的パラメータの違いは、(b) ヒトでの知見 で述べるような、酸化亜鉛と水溶性亜鉛化合物の体内イオン化率の差が反映されていると考えられる。

以上、酸化亜鉛を用いた吸収に関する 4 つの動物試験の血中薬物動態的パラメータを表 11 にまとめた。Srivastav らの試験を除いて、単回投与では血中亜鉛濃度は投与後およそ 1～6 時間で最大に達し、1～2 日で投与前の濃度にまで戻ると考えられる (Srivastav らの試験では、「実験動物がラット」「亜鉛投与量が多い」「亜鉛が凝集して粒度が粗くなっている」「分散媒がカルボキシセルロースであり粘度が高い」といった複合的な理由から、他試験と比べて亜鉛吸収が遅れていると考えられる)。

表 11 酸化亜鉛単回投与時の血中薬物動態的パラメータまとめ

性別	被験物質	投与量(mg/kg 体重、亜鉛化合物として)	T _{max} (hr)	C _{max}	T _{1/2} (hr)	AUC (mg・hr/L)	引用文献
雄雌	酸化亜鉛	350	雄：1 雌：3	雄：約 13 雌：約 15 (µg/g)	—	—	Liang ら (2022) (参照 92)
雌	酸化亜鉛	2,000	24	141.69±7.81 (µg/mL)	—	5820.17± 279.09	Srivastav ら (2016) (参照 93)
雄	酸化亜鉛	2,500 (腹腔内)	6	約 14 (µg/g)	—	—	Li ら (2012) (参照 94)
		2,500 (経口)	2	14.63±1.60 (µg/g)	—	—	
雌	酸化亜鉛	100	2.8±1.1*	16.6±2.8* (µg/mL)	3.2±1.1	70.8±2.7*	Yu と Choi (2021) (参照 95)
雌	亜鉛イオン	酸化亜鉛の亜鉛量と同量で設定	1.6±0.7	132.0±37.6 (µg/mL)	3.3±0.5	450.6±77.7	

*：塩化亜鉛群と比べ有意差ありを示す

(b) ヒトでの知見

Henderson ら (1994) は、健康な成人 10 例 (女性 5 例、男性 5 例) に 9 時間の絶食後、酢酸亜鉛、酸化亜鉛 (亜鉛として 50 mg/日) を胃液が低 pH の状態、高 pH の状態で単回経口摂取させ、血漿中亜鉛濃度や、尿中亜鉛量を評価した (参照 15)。高 pH 条件での酸化亜鉛投与では、AUC の増加が他条件に比べ有意に少なく (表 12)、尿中亜鉛量が低 pH 条件での酢酸亜鉛投与に比べ有意に少なかった (表 13)。また *in vitro* での溶解性試験も行われており、酢酸亜鉛、あるいは酸化亜鉛を含むカプセルを水、模擬腸液 (胃酸なしの状態の胃を模す)、模擬胃液 (絶食状態の胃を模す) 中で溶出させた結果、酢酸亜鉛はどの条件下でも 70%以上がイオン化している一方、酸化亜鉛は水

や pH7.5 の模擬腸液中ではほとんどイオン化せず、pH1.2 の模擬胃液中でのみ約 80%イオン化していた（表 14）。

一般的にペプシンは亜鉛の溶解性に関わらないため（参照 16、Fig.1）、酸化亜鉛摂取後の胃液接触時には、この *in vitro* 試験の結果が再現されと考えられる。ヒト試験において、同 pH 条件の酢酸亜鉛に比べ、酸化亜鉛の方が AUC（表 12）及び尿中亜鉛量（表 13）が低い傾向となるのは、*in vitro* 試験の模擬胃液の結果（表 14）が示すように、酸化亜鉛の胃内でのイオン化率が水溶性亜鉛化合物に比べて低く、亜鉛としての吸収率も低くなるためと推察される。

表 12 低 pH（≤3）胃液、高 pH（≥5）胃液ごとの血漿中亜鉛 AUC（参照 15、TABLE II）

	酢酸亜鉛（μg×h/mL）	酸化亜鉛（μg×h/mL）
低 pH	524±112	364±152
高 pH	378±126	66±35（他群と比べ有意差あり）

値は平均±標準偏差（n = 10）を示す。

表 13 低 pH（≤3）胃液、高 pH（≥5）胃液ごとの尿中亜鉛量（参照 15、TABLE III）

	酢酸亜鉛（μg/mL）	酸化亜鉛（μg/mL）
低 pH	0.649±0.233	0.536±0.183
高 pH	0.521±0.146	0.422±0.209 （低 pH 酢酸亜鉛と比べ有意差あり）

値は平均±標準偏差（n = 8）を示す。

表 14 水、模擬胃液、模擬腸液中の溶解亜鉛（参照 15、TABLE I）

亜鉛塩	初期量	液体	1 時間後（mg）	2 時間後（mg）
酢酸亜鉛	50 mg	水	36.7（73）	43.7（87）
		模擬腸液*1	44.9（90）	37.4（75）
		模擬胃液*2	43.7（87）	46.5（93）
酸化亜鉛	50 mg	水	0.5（1.0）	0.6（1.2）
		模擬腸液	0.6（1.2）	0.5（1.0）
		模擬胃液	39.2（78）	41.0（82）

（）内の値は%を示す。

*1：胃酸なしの状態の胃を模す

*2：絶食状態の胃を模す

また、酸化亜鉛が他の亜鉛化合物より吸収率や生物学的利用能で劣るとする報告は、他にもある。

Wegmüller ら（2014）は、クエン酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、酸化亜鉛を 18～45 歳の成人 15 例に摂取させるクロスオーバーの二重盲検試験を行った。ノンラベルの亜鉛 9 mg、⁶⁷Zn の亜鉛 1 mg の計 10 mg の各亜鉛化合物をサプリメントの形で投与、⁷⁰Zn を静脈投与し、投与 4 日後に尿サン

プルを採取、2種類の同位体濃度を定量することで、亜鉛の体内量と排出量を追跡している。亜鉛としての吸収率の中央値はクエン酸亜鉛で61.3%、グルコン酸亜鉛で60.9%、酸化亜鉛で49.9%となり、酸化亜鉛は、クエン酸亜鉛、グルコン酸亜鉛よりも有意に低かった（参照96、TABLE2）。

Prasad ら（1993）は、51～66歳の成人10例（女性6例、男性4例）に酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、酸化亜鉛、アミノ酸亜鉛、メチオニン亜鉛を2週間間隔で2回摂取させる試験を実施し（亜鉛として50 mg/日）、血漿中の亜鉛濃度や、摂取によるAUC増加を解析した。酸化亜鉛摂取時の血漿中の亜鉛濃度は、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛に比べて摂取90、150、210、270分後で有意に低く、メチオニン亜鉛、アミノ酸亜鉛に比べて90、210分後で有意に低かった。硫酸亜鉛摂取時の血漿中の亜鉛濃度は、アミノ酸亜鉛に比べて90、210分後で有意に高かった（参照97、Fig.1及びp110・111）。どの化合物も血漿中の亜鉛濃度のピークは摂取後2.5時間で、最大濃度は酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、酸化亜鉛でそれぞれ 221.2 ± 59.9 、 225.2 ± 45.5 及び 159.3 ± 29.5 µg/dLだった（参照97、TABLE I）。また摂取によるAUC増加を各亜鉛化合物で比較すると、酸化亜鉛は500 Area in Arbitrary Unitsと、他の4つの亜鉛化合物（800 Area in Arbitrary Units程度）に比べ有意に低かった（参照97、Fig.3）。本報告から、酸化亜鉛の生物学的利用能は、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、アミノ酸亜鉛、及びメチオニン亜鉛の約60%であると考えられる。

一方で、酸化亜鉛と水溶性亜鉛化合物の吸収率に差はなかったとする報告もある。

López ら（2003）は、成人男性22例に、硫酸亜鉛または酸化亜鉛で強化されたパンやお粥（亜鉛として0.6 mg添加）を摂取させ、亜鉛吸収を比較した。その結果、パンの場合は14%程度、お粥の場合は6～8%程度で、両化合物の吸収に有意差はなかった（参照98、値はFIGURE1より読み取った）。

Herman ら（2002）は、インドネシアの子供86例（4～8歳）を対象とし、鉄と亜鉛化合物（硫酸亜鉛あるいは酸化亜鉛、亜鉛として1.5 mg添加）が強化された小麦粉を使った団子からの亜鉛吸収率を比較した結果、硫酸亜鉛で $23.7 \pm 11.2\%$ 、酸化亜鉛で $24.1 \pm 8.2\%$ と、亜鉛の吸収に有意差はなかった（参照80、p816）。

Brown ら（2007）は、亜鉛強化食品の生体利用率に関するレビュー内で、酸化亜鉛または硫酸亜鉛のいずれかで栄養強化された食品からの亜鉛吸収に有意差はないとしている（参照99、Figure1）。

Rosado（2003）は、女性10例に酸化亜鉛及び硫酸亜鉛で栄養強化された（詳細な試験方法は記載なし）トウモロコシのトルティーヤを摂取させた結果、酸化亜鉛で $36.8 \pm 16.9\%$ 、硫酸亜鉛で $37.2 \pm 22.7\%$ と吸収率は同程度だった（参照28、TABLE4）。

以上より、酸化亜鉛摂取時の血中濃度推移や吸収率は、0.6、1.5 mgと少量の酸化亜鉛をパンやお粥、団子といった食品に添加し単回摂取させた報告では、他の亜鉛化合物と変わらない一方、10～50 mg/日と比較的多量の亜鉛をサプリメントの形で摂取させた報告では、他の亜鉛化合物に比べAUCや尿中亜鉛量、亜鉛としての吸収率が低かった。これは、表14で示されたような、水溶性亜鉛化合物と比較した時の、酸化亜鉛の胃内でのイオン化率の低さが反映されていると考えられる。

②他の亜鉛化合物に関する知見

(a) 動物での知見

Yasuno ら (2011) は、Wistar ラット (各群雄 3~4 匹) を通常飼育又は 18 時間絶食させ、 $^{68}\text{ZnSO}_4$ を強制経口投与する試験 (亜鉛として 1 または 5 mg/kg 体重) を実施した。その結果、亜鉛の吸収率について絶食群で通常飼育群より高値となり、絶食群では、1 mg/kg 体重投与群と比べ 5 mg/kg 体重投与群で吸収率が低下する傾向が見られた (参照 100、Table3)。Yasuno らは、飼料が亜鉛の吸収を阻害する可能性や、亜鉛の吸収に輸送担体が関与する可能性を指摘している (参照 100、p414)。

Antonson と Vanderhoof (1983) は、雄ラットに 1 か月慢性的にアルコールを摂取させた結果、灌流 2 時間での粘膜 (乾燥重量 0.1 g) あたりの亜鉛含量は、対照群で $175.69 \pm 18.34 \mu\text{g}$ に対してアルコール摂取群では $148.45 \pm 13.52 \mu\text{g}$ であり、回腸での正味の亜鉛吸収は 16% 有意に減少したとしている (参照 101、Fig.1)。

Flanagan ら (1983) は、雌乳児スィスマウス及び雄乳児 Wistar ラットを対象に、食餌中の亜鉛量や亜鉛投与時の食物の存在が亜鉛吸収に及ぼす影響を調べている。亜鉛添加食及び亜鉛欠乏食を 5~7 日投与 (添加食投与群は欠乏食投与群に対してペアフィーディング) した後、「1 μCi ^{65}Zn 及び 0.1~2.0 μmol (ラットでは 0.2~2.0 μmol) 塩化亜鉛を含む水溶液 0.2 mL」、あるいは「食物由来の 0.1 μmol (ラットでは 0.2 μmol) 亜鉛とともに上乗せとして 0.1~2.0 μmol (ラットでは 0.2~2.0 μmol) の亜鉛」を投与し、投与 4 時間後の全身や各臓器の放射活性の測定値から、吸収率を算出している。その結果、 ^{65}Zn 吸収率が、マウスでは食物への上乗せ亜鉛濃度 0.1 μmol 投与時 (参照 102、Fig.1)、ラットでは上乗せ亜鉛濃度に関わらず、欠乏食投与群で添加食投与群に比べ有意に増加した (参照 102、Fig.3)。またマウス (食物への上乗せ亜鉛濃度 0.1 μmol 投与時)、ラット (食物への上乗せ亜鉛濃度 0.2 及び 2.0 μmol 投与時) において、添加食投与群で食物による有意な ^{65}Zn 吸収低下が見られた (参照 102、TABLE2・3)。

以上のように、動物における亜鉛吸収には、亜鉛摂取前の食事状態、食餌中の亜鉛量や他成分が影響していた。

(b) ヒトでの知見

Nève (1992) は、健康な成人男性 10 例 (23 ± 2 歳) を対象に、一晩絶食後、朝食時、朝食の 2 時間後という 3 条件下でグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 45 mg/日) を摂取させ、体内動態を調査した。朝食時に摂取すると、ラグタイム (血中濃度が増加し始めるまでの時間) は 1.4 ± 0.8 時間、最高血中濃度到達時間は 3.6 ± 1.2 時間であり、絶食後の場合のラグタイム 0.5 ± 0.2 時間、最高血中濃度到達時間 2.3 ± 0.5 時間より有意に長かった (参照 103、Table1)。また、血中亜鉛濃度曲線に 6 回現れるリバウンド効果について、最初の 2 回のラグタイムは、他 2 条件 (【絶食後】1 回目: 1.3 ± 0.2 時間、2 回目: 2.2 ± 0.4 時間 【朝食 2 時間後】1 回目: 0.9 ± 0.3 時間、2 回目: 1.7 ± 0.3 時間) に比べ、朝食時 (1 回目: 2.3 ± 0.9 時間、2 回目: 3.3 ± 1.2 時間) が有意に長かった (参照 103、Table2)。この結果から、亜鉛摂取時の食事の有無が亜鉛吸収に影響すると言える。

また Nève ら (1991) は、健康な男性 10 例 (23 ± 2 歳) に 10 時間の絶食後、硫酸亜鉛七水和物 (亜鉛として 45 mg/日) を摂取させ、血清中の亜鉛濃度を摂取後 8 時間にわたり測定した。その結

果、血中亜鉛濃度曲線で最大 6 回のリバウンドが観察され、最初のリバウンドは摂取から平均 1.4 時間後に起こった (参照 104、Table IV A・B)。その後摂取から 2.3 時間程度で最高値に達し、その値は $8.2 \mu\text{mol/L}$ (SUMMARY の亜鉛 0.69 mmol (45 mg) という記載から要請者が換算すると $53.5 \mu\text{g/dL}$) だった (参照 104、Table III)。

Payton ら (1982) は、18~46 歳で、胃腸疾患の症状がなく、ヘモグロビン値が正常範囲の健康な被験者からなる 6 群 (各群 5 例ずつ) に $^{65}\text{ZnCl}_2$ を単回経口摂取させ、全身の放射活性計測値と糞便排泄データを比較することで、腸における亜鉛吸収率を測定している。被験者は一晩絶食後、塩化亜鉛の形で $4 \mu\text{Ci}$ の ^{65}Zn (亜鉛として 18、45、90、180、450、900 μmol) を投与された結果、90 μmol 以下での吸収率は 55% 前後だったが、180、450、900 μmol では、51、40、25% と減少していき、亜鉛吸収は飽和性を示した。また 90 μmol と 900 μmol の比較で、投与量が 10 倍異なる健康なヒトの間では、吸収率が最大で 2 倍異なることが示唆されている (参照 105、Table 1)。さらに、様々な消化管疾患を有する 7 例のボランティアを対象とした追加試験では、亜鉛の吸収及び体内保有率がコントロールと比較して有意に低下したことから、亜鉛吸収が主として腸管の近位部で起こることが示唆されている (参照 105、Figure 2)。

Aamodt ら (1982) は、27~72 歳の嗅覚と味覚に障害を有する 50 例 (男女 25 例ずつ) に一晩絶食後、塩化亜鉛の形で $3\sim 18 \mu\text{Ci}$ の ^{65}Zn を経口摂取させ、亜鉛吸収の様子を調べた。その結果、摂取後の吸収率は平均約 60% (Table 1、All patients (50) の $a_1 = 39.1\%$ より $100 - 39.1 = 60.9\%$) と算出された。また被験者のうち 10 例はより詳しい評価のため、試験に先立ち 8~13 mg の亜鉛を含む一定の食事を与えられていたが、この 10 例の吸収率は平均約 55% (Table 1、Inpatients (10) の $a_1 = 45.0\%$ より $100 - 45.0 = 55.0\%$) と算出された (参照 106)。

亜鉛吸収に影響する因子として、Sandström と Sandberg (1992) はイノシトール 6 リン酸、イノシトール 5 リン酸といったフィチン酸塩を摂取することで (参照 107、Table 1)、Solomons ら (1979) はトルティーヤや豆類を摂取することで (参照 108、Fig. 1 及び Table I)、亜鉛の生体利用が減少するとしている。

Solomons (1988) のレビューでは、鉄のような他の元素を同時に微量摂取すると亜鉛の吸収と拮抗するという報告が複数挙げられており (参照 109)、O'Dell ら (1988) のレビューでは亜鉛は銅及び鉄と拮抗的であると報告されている (参照 110)。

Luo と Li (2016) は、クエン酸の存在下で亜鉛の生体利用率は向上するとしている (参照 111、TABLE 5・6)。

また Desrosiers と Clydesdale (1989) は、ヒスチジン、システインといったアミノ酸 (参照 112、FIG. 1) が併存すると、亜鉛の溶解性が増し生体利用が増加するとしている。

Sandström ら (1980) は動物性タンパクが併存すると、亜鉛の溶解性が増し生体利用が増加するとしている (参照 113、FIG. 1)。

さらに食事由来の他成分だけでなく、Cunnane (1988) のレビューによれば、リガンドの存在、体内の亜鉛状態、腸上皮での能動輸送メカニズム、上皮細胞を介した腸管腔、胆汁、膵液への内因性の分泌、という 4 つの要素によって正味の亜鉛吸収量が決まるとされている (参照 114、p74)。

以上のように、ヒトにおける亜鉛吸収は、亜鉛摂取時の食事の有無や亜鉛摂取量、食事由来の他成分、体内の亜鉛状態など様々な因子に影響されることが報告されている。また吸収率の一例として、嗅覚と味覚に障害を有する被験者に塩化亜鉛を摂取させた、Aamodt ら（1982）の試験における亜鉛吸収率は平均約 60%であった（参照 106）。

酸化亜鉛は、pH1.2 程度の模擬胃液中で約 80%がイオン化するとの報告があることから（表 14）、摂取した酸化亜鉛は低 pH の胃液に晒されると亜鉛イオンとなり、この亜鉛イオンが栄養として機能すると考えられる。体内で生じた亜鉛イオンが栄養として機能する動態は他の亜鉛化合物と共通するため、以降、酸化亜鉛に関する知見がない場合、亜鉛化合物全般に関する知見を参照することとする。

（2）分布

①酸化亜鉛に関する知見

（a）動物での知見

Liang ら（2022）は、離乳した SD ラット（各群雌雄各 5 匹）に、酸化亜鉛と硫酸亜鉛（それぞれ 350、700 mg/kg 体重/日、亜鉛としては同量）を 90 日間経口投与し、各臓器の亜鉛濃度から体内分布を評価した。その結果、酸化亜鉛投与で、肝臓（雌のみ）、腎臓、骨でコントロール群に比べ高濃度の分布が認められた。また硫酸亜鉛投与でも雌雄ともに肝臓、腎臓、骨でコントロール群に比べ高濃度の分布が認められ、酸化亜鉛、硫酸亜鉛ともに亜鉛が高濃度となる組織は同じだった（参照 92、Figure4）。

Srivastav ら（2016）は、8～9 週齢の雌 Wistar ラット（各群 15 匹）に酸化亜鉛（2,000 mg/kg 体重）を単回経口投与し、投与後 24・48 時間、14 日後の脾臓、腎臓、肝臓の亜鉛濃度を測定した。その結果、投与 48 時間後まで腎臓、肝臓の亜鉛濃度はコントロール群に比べ有意に高かったが、14 日後にはコントロール群と同程度にまで低下していた（参照 93、Figure13）。

Li ら（2012）は、雄 ICR マウス（各群 10～12 匹）に酸化亜鉛（2.5 g/kg 体重）を腹腔内または経口で単回投与し、投与後 24、48、72 時間後の心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、精巣、脳の亜鉛濃度から体内分布を評価した。その結果、腹腔内投与では肝臓、脾臓、肺、腎臓、心臓中の亜鉛濃度は、72 時間経ってもコントロール群に比べ有意に高濃度に分布していた（参照 94、Figure3）。一方、経口投与では、コントロール群に比べ有意に高濃度の分布が見られた組織は肝臓、脾臓、腎臓のみで、肝臓、脾臓については 72 時間後にはコントロールと同程度まで下がっていた（参照 94、Figure4）。

Yu と Choi（2021）は、6 週齢の雌 SD ラットに酸化亜鉛及び亜鉛イオン（酸化亜鉛投与量は 100 mg/kg 体重/日、亜鉛イオン投与量は亜鉛として同量にそろえた）を 14 日間経口投与し、各組織中の亜鉛濃度から体内分布を評価した。その結果、酸化亜鉛でも亜鉛イオンでも、血液、腎臓、肝臓、肺、脾臓中の亜鉛濃度は、コントロール群に比べて有意な増加はなかった（参照 95、Figure4）。

以上、酸化亜鉛を用いた 4 つの体内分布試験の結果を表 15 にまとめた。酸化亜鉛を経口摂取した時の亜鉛の主な分布先は、肝臓、腎臓、骨であった。また、酸化亜鉛と横並びで硫酸亜鉛、塩化亜鉛といった水溶性亜鉛化合物を亜鉛として同量反復投与した時、酸化亜鉛と水溶性亜鉛化合物そ

れぞれでの亜鉛の体内分布組織は同じであった。

表 15 酸化亜鉛を用いたラットの体内分布試験の結果まとめ

性別	被験物質	投与量 (mg/kg 体重、亜鉛化合物として)	期間	コントロール群に比べ 亜鉛が有意に高分布した組織	引用文献
雌雄	酸化亜鉛	350	90 日	雄：腎臓、骨 雌：肝臓、腎臓、骨	Liang ら (2022) (参照 92)
	硫酸亜鉛	700 (酸化亜鉛の亜鉛量と同量で設定)		(雌雄ともに) 肝臓、腎臓、骨	
雌	酸化亜鉛	2,000	単回	腎臓、肝臓	Srivastav ら (2016) (参照 93)
雄	酸化亜鉛	2,500 (腹腔内)	単回	肝臓、脾臓、肺、腎臓、心臓	Li ら (2012) (参照 94)
		2,500 (経口)		肝臓、脾臓、腎臓	
雌	酸化亜鉛	100	14 日	なし	Yu と Choi (2021) (参照 95)
	亜鉛イオン	酸化亜鉛の亜鉛量と同量で設定		なし	

(b) ヒトでの知見

情報なし。

②他の亜鉛化合物に関する知見

(a) 動物での知見

Kossakowski と Grosicki (1983) は、174 匹の Wistar ラットに 0.1 μCi の $^{65}\text{ZnCl}_2$ を単回経口投与した。その結果、最も放射活性が高く亜鉛が蓄積されていた組織は、小腸、肝臓、腎臓及び大腸だった。肺や脾臓では放射活性は低く、最も放射活性が低かったのは脳、前立腺、血液、心臓、大腿筋、皮膚、毛、及び生殖腺であった (参照 115、p68)。

Bentley と Grubb (1991) の報告によれば、炭酸亜鉛の形で亜鉛として 5,000 $\mu\text{g/g}$ を含む飼料を与え高亜鉛血症となったウサギを調べたところ、腎臓、肝臓、脾臓及び骨の亜鉛濃度は高かったが、筋肉では変化がなく、脳でもほとんど変化がなく、精巣、胸腺、皮膚や毛ではわずかに増加した。眼においては房水や角膜で増加したが、硝子体や水晶体では変化はなかった (参照 116、p204～206)。

Liu-Sheng ら (1991) は、1、20、70、100 日齢のマウスに 8.6～19.3 kBq の $^{65}\text{ZnCl}_2$ を強制経口投与した。その結果、どの日齢でも肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺、大腿骨、及び大腿四頭筋に亜鉛が蓄積したが、肺、大腿骨及び大腿四頭筋への沈着は加齢とともに減少した。(参照 117、Table5)。

Llobet ら (1988) は、40 匹の雌の SD ラットに、飲料水を介して 0、160、320、640 mg/kg 体

重/日の酢酸亜鉛二水和物を3か月間与えた。その結果、骨、肝臓、腎臓は亜鉛濃度が高く、投与量が増えると有意に濃度が増加していた（参照 118、Table4）。

Pullen ら（1990）は、雄の成熟 Wistar ラットに 15 μCi の $^{65}\text{ZnCl}_2$ を腹腔内投与し ^{65}Zn の分布を調べたところ、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、回腸、肺、心臓、骨、精巣、血液細胞、筋肉及び脳の順に血中濃度に応じた亜鉛の取り込みが起りやすいという結果になった（参照 118、Table I 及び p1006）。脳では血液脳関門の亜鉛イオン透過性が低いことで亜鉛流入速度が制限されると述べられている（参照 119、p1006）。

以上のように、動物において、亜鉛は骨や腎臓、肝臓への分布が多いとされており、これは酸化亜鉛を用いた動物試験の報告とも一致している。

（b）ヒトでの知見

篠塚と千葉（2001）によれば、ヒトの生体では、亜鉛は、眼球、精液、前立腺、筋肉、骨、肝臓、腎臓に高濃度分布している（参照 120、p823）。

Cleven ら（1993）のレビューによれば、亜鉛イオンは胃腸管から吸収された後、血中で主にアルブミンと結合して肝臓や他の臓器に運ばれる。通常の状態では、組織重量当たりの亜鉛濃度が最も高いのは、骨、毛髪及び前立腺で、比較的高いのは皮膚、胃腸管、肝臓、腎臓、膵臓、心臓、肺及び脳である。ただし、ヒトにおいては筋肉と骨の容積が大きいため、体内の亜鉛のうち約 60% が筋肉に、約 30% が骨に存在する。血液中の亜鉛は約 0.5% にあたり、その 80% が赤血球に含まれる。成人の体内亜鉛含量は 2～3 g であり、95% は細胞内に存在し、細胞内亜鉛の大部分がタンパク質メタロチオネインと不活性的に結合している（参照 121、p82）。

Lowe（2009）のレビューによれば、亜鉛はヒト体内において、骨格筋に 57%、骨に 29%、その他は皮膚、臓器等に分布する。これら組織内亜鉛の代謝回転は比較的ゆるやかで、食事中的亜鉛摂取量の変化に対してすぐには応答しない。肝臓やその他の器官にある、体内亜鉛のごく一部（10% 以下）は「functional pool」を形成しており、血漿中の亜鉛と急速に交換されている。この「functional pool」が枯渇すると亜鉛欠乏となる（参照 122、2047S・2049S）。

以上のように、ヒトにおいては、亜鉛は筋肉や骨のほか、皮膚や肝臓、腎臓などの臓器にも多く分布するとされている。

（3）代謝

①酸化亜鉛に関する知見

情報なし。

②亜鉛化合物全般に関する知見

（a）動物での知見

Richards と Cousins（1975）は、SD 雄乳児ラットに 25 μmol の硫酸亜鉛を静脈投与する試験を行った。その結果、血中亜鉛濃度の増加に応じて、肝臓で金属結合タンパク質メタロチオネインの

合成及び肝細胞への亜鉛取り込みが強化され、それに伴い血中亜鉛濃度が低下し、体内亜鉛状態の恒常性が保たれた（参照 123、Figure3 及び p1222）。

（b）ヒトでの知見

Gordon ら（1981）のレビューによれば、生体内において亜鉛はイオンとしての遊離状態ではなく、主として有機配位子に結合して存在する。血漿中亜鉛の約 50%は交換可能な状態でアルブミンとゆるく結合しており、7%はアミノ酸と結合、残りはマクログロブリンや他の血中タンパク質と結合し運搬される（参照 124、p341・342）。

Cleven ら（1993）のレビューによれば、哺乳類はある程度の範囲内であれば、食餌からの亜鉛摂取量によらず、体内亜鉛含量を一定に保つことができる。亜鉛代謝の制御ポイントは、消化管からの吸収、尿中排泄、赤血球との亜鉛置換、筋肉などの組織からの放出、消化管への亜鉛分泌であり、消化管からの吸収及び分泌の制御が、おそらく最も亜鉛恒常性に寄与している。亜鉛吸収が低下した状態で亜鉛摂取が増加すると、亜鉛は消化管粘膜細胞で金属結合タンパク質であるメタロチオネインの合成を誘導し、亜鉛とメタロチオネインの複合体が粘膜細胞に留まることで、体内に吸収されにくくなる。この複合体は細胞剥離に伴い体外へ排泄される。上記のように全身で亜鉛恒常性を保つ機構があるにもかかわらず、また組織（特に筋肉と骨）には比較的多量の亜鉛があるにもかかわらず、組織間での亜鉛の交換には制限があるため、生理学的要求を満たすには、体外から定期的に亜鉛を摂取することが必要となる（参照 121、p83～84）。

Jeong と Eide（2013）のレビューによれば、SLC39 ファミリーに属する亜鉛トランスポーター ZIP は、主に細胞質への亜鉛透過を担い、細胞内亜鉛の恒常性維持に重要な役割を果たす（参照 125）。

Cousins（2010）のレビューによれば、消化管には ZIP のサブタイプの一つである ZIP4 が発現しており、その発現は mRNA レベルでは腸内での亜鉛利用性に応じて、タンパク質レベルでは細胞内亜鉛に応じて調整されている（参照 126）。

以上のように、ヒトにおいては、メタロチオネインの合成誘導や、亜鉛トランスポーターの mRNA 発現レベル、タンパク質レベルでの調節などの機構が働くことで、ある程度の範囲内であれば体内亜鉛含量は一定に保たれていると考えられる。

（4）排泄

①酸化亜鉛に関する知見

（a）動物での知見

Liang ら（2022）は、SD ラット（各群雌雄 4 匹）に酸化亜鉛（350 mg/kg 体重/日）を単回経口投与して、経時的に尿及び糞中の排泄を評価した。その結果、雌雄ともに尿中にはほとんど排泄されず、雄では投与 24 時間で投与した約 87%、48 時間で計約 88%が糞中に排泄され、雌では投与 24 時間で約 75%、48 時間で計約 85%が糞中に排泄された（参照 92、Table2・3）。表 16 に詳細な結果を示す。

表 16 酸化亜鉛投与後の尿及び糞中排泄量データ (参照 92、Table2・3)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	投与 0-24 時間(mg)	投与 24-48 時間(mg)	投与 48-72 時間(mg)	投与 144- 168 時間(mg)	合計
単回で 酸化亜鉛と して 350	雄	尿	0.03±0.01	0.04±0.02	0.03±0.01	0.04±0.03	—
		糞	63.5±6.5* (86.9±6.9)	11.9±1.4 (1.0±2.4)	8.3±1.5 (—)	11.7±3.0 (—)	— (87.9±3.5)
	雌	尿	0.02±0.01	0.05±0.01	0.04±0.01	0.04±0.02	—
		糞	51.0±5.0* (74.5±9.6)	14.5±3.5 (10.6±6.3)	12.1±0.2 (—)	8.1±2.5 (—)	— (85.1±9.8)

値は平均±標準偏差、0内は排泄率(%）、*は $p<0.05$ でコントロール群と比べ有意差ありを示す。

Srivastav ら (2016) は、8～9 週齢の雌 Wistar ラット (各群 15 匹) に酸化亜鉛 (2,000 mg/kg 体重) を単回経口投与し、投与後 24・48 時間、14 日後の尿及び糞中の排泄を評価した。その結果、尿中には 24 時間後で 100 µg/日、48 時間後で 200 µg/日、14 日後で 15 µg/日程度の亜鉛が含まれていた (参照 93、値は Figure15 より読み取った) のに対し、糞中には 24 時間後で 110 mg/日、48 時間後で 160 mg/日、14 日後で 10 mg/日程度の亜鉛が含まれており、酸化亜鉛は主に糞中に排泄されていた (参照 93、値は Figure16 より読み取った)。

以上のことから、動物における酸化亜鉛の主要な排泄経路は糞便と考えられる。

(b) ヒトでの知見

情報なし。

②他の亜鉛化合物に関する知見

(a) 動物での知見

Galvez-Morros ら (1992) は、50 匹の雄の Wistar ラットに 130 µg の ^{65}Zn を塩化亜鉛、炭酸亜鉛または塩基性塩化亜鉛 ($\text{Zn}_5(\text{OH})_8\text{Cl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$) として含んだ飼料 5 g を投与し、糞便、尿及び全身をガンマ線計測した。その結果、1 日あたりの ^{65}Zn 消失すなわち排泄率は 1.6～1.7%程度で、各亜鉛化合物で同様の値を示した。また 80 匹の雄の未成熟 Wistar ラットに、25 mg/kg 体重の炭酸亜鉛あるいは 100 mg/kg 体重の塩基性塩化亜鉛を含む飼料を 14 日間与え、37 kBq (1 µCi) の ^{65}Zn で標識した塩化亜鉛を皮下投与した試験では、1 日あたりの ^{65}Zn 排泄率は 1.0%程度であり、こちらも両亜鉛化合物で同様の値を示した (参照 127、Table1)。

(b) ヒトでの知見

Prasad ら (1976) のレビューによれば、ヒトにおいて、約 12.5 mg/日と通常の亜鉛摂取量では尿中に排泄される亜鉛量は 0.5～0.8 mg/日と少なく、多くが糞便中に排泄される。糞便中の亜鉛は、吸収されなかった食物由来のものや、血管腔から腸への分泌によるものから構成される (参照 128、p349)。亜鉛摂取量が 12.2 mg/日の時、糞便中の亜鉛は 11.0 mg/日と、摂取量の約 90%が糞便を介

して排泄されている（参照 128、TABLE V）。

Wastney ら（1986）は、急性、慢性疾患を患っておらず薬を服用していない 20～84 歳の 32 例の被験者（男女 16 例ずつ）に対して、塩化亜鉛の形で ^{65}Zn を 25 例（男 13 例、女 12 例）には経口、7 例（男 3 例、女 4 例）には静脈投与し、ヒトでの亜鉛代謝モデルを構築している。その結果、排泄される亜鉛のうち 86%は腸、14%は尿を経由している（参照 129、R404）。また硫酸亜鉛を亜鉛として 100 mg/日、9 か月間追加投与した結果、尿中排泄量は、通常は排泄される亜鉛のうち 14%を占めるところを、亜鉛摂取量が増えた際には 25%まで増加した（参照 129、TABLE4 及び R406）。

Rivlin（1983）によれば髪（参照 130、TABLE II）、Prasad ら（1963）によれば汗（参照 131、Table II）、Henkin ら（1975）によれば唾液（参照 132、Table III）でも亜鉛が微量検出されていることから、主要でない亜鉛排泄経路として、毛髪、汗、唾液が考えられる。

Payton ら（1982）は、18～46 歳で、胃腸疾患の症状がなく、ヘモグロビン値が正常範囲の健康な被験者からなる 6 群（各群 5 例ずつ）に 18、45、90、180、450、900 μmol の $^{65}\text{ZnCl}_2$ を単回経口投与した。その結果、投与後 10～60 日の期間の排泄データが表 17 のように得られ（参照 105、Table1）、18 μmol 投与群と比べて、900 μmol 投与群でのみ排泄率が有意に増加した。

表 17 Zn 投与時の排泄データ（参照 105、Table1）

投与群の亜鉛濃度 (μmol)	1日あたりの排泄率(%) (保持されている ^{65}Zn に対して)
18	0.44±0.13
45	0.62±0.27
90	0.37±0.08
180	0.49±0.10
450	0.37±0.09
900	0.74±0.18*

値は平均±標準偏差、*は $p<0.05$ で 18 μmol 投与群と比べ有意差ありを示す。

Aamodt ら（1982）は、27～72 歳の嗅覚と味覚に障害を有する 50 例（男女 25 例ずつ）に、まず ^{65}Zn を経口投与し、その後追加で非放射性亜鉛イオンの硫酸亜鉛を投与することで、 ^{65}Zn がどのように排泄されるかを評価した。一晚絶食させた被験者に、塩化亜鉛の形で 3～18 μCi の ^{65}Zn を経口摂取させる第 1 相、その 21 日後から平均 336 日間プラセボを経口摂取させる第 2 相を経て、第 3 相では 36 例に硫酸亜鉛（亜鉛として 100 mg/人/日）を平均 307 日間摂取させ、残りの 14 例には、プラセボを平均 379 日間経口摂取させた。その結果、全被験者の第 3 相での半減期は 380 ± 10 日と算出され、また第 3 相でプラセボを摂取した 14 名はその後も ^{65}Zn 保持の様子に変化がなかった一方、硫酸亜鉛を摂取した 36 名の総体内 ^{65}Zn の半減期は 235 ± 8 日と、明らかに消失、すなわち排泄が加速していた（参照 106、Table1）。さらにこの研究の第 3 相で硫酸亜鉛摂取群に割り当てられた 10 例（男 4 例、女 6 例）について、Babcock らは血漿、赤血球、肝臓及び大腿部における ^{65}Zn 保持時間曲線データから、亜鉛長期投与時の亜鉛動態モデルを得た。その結果、第 3 相に入り

亜鉛摂取量が11倍（10 mg/日から110 mg/日）に増加しているにもかかわらず、平均血中亜鉛量は37%（ 2.6 ± 0.2 mg/日から 3.6 ± 0.3 mg/日）の増加に留まった。これは腸管内吸収の減少と、腎臓を介した排泄の増加を反映している（参照133、p340）。腎臓を介した排泄量は188%増加していた（参照133、p345）。

Spencerら（1966）によれば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）やジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）といったキレート剤を使用することで、亜鉛の尿中排泄が増加するとされている（参照134、FIGURE100・101）。

以上のように、ヒトにおける亜鉛の主な排泄経路は糞便であり、排泄量は摂取量や食事由来の他成分に応じて鋭敏に変化すると考えられる。

（5）体内動態のまとめ

体内の亜鉛の状態に応じてメタロチオネインやZIPトランスポーターなどが機能することで、ヒト体内の亜鉛恒常性は維持されている（参照121,125,126）。このような恒常性維持機構が備わっているものの、組織間での亜鉛交換には制限があるため、生理学的要求を満たすためには定期的な亜鉛摂取が必要となる（参照121）。

亜鉛化合物全般の知見として、摂取した亜鉛の吸収や生体利用には、食物中の配位子や拮抗物質、体内亜鉛状態、亜鉛摂取量や摂取方法といった因子が影響することが報告されている（参照100–110）。吸収された亜鉛イオンは血漿中のアルブミンと結合、全身に分布し、ヒトにおいては主に筋肉や骨で貯蔵される（参照121）。そして摂取したうちの90%は糞便から排泄されるが、尿、唾液、毛髪、汗を介しても排泄されており、排泄量は亜鉛摂取量や他成分の存在に応じて変化することが報告されている（参照128–132）。

酸化亜鉛は他の亜鉛化合物同様、摂取後、胃液と接触することで亜鉛イオンを生じ、この亜鉛イオンが小腸で吸収され生物学的活性を決定すると要請者は考えるが、水溶性の亜鉛化合物と比べるとイオン化率が低い（表14）。これがサプリメント等で比較的多量摂取した際の、吸収率の低さ（参照96の結果では酸化亜鉛で約50%、グルコン酸亜鉛で約60%）の要因であると要請者は考える。このような吸収率の低さから、栄養強化剤として酸化亜鉛が水溶性亜鉛化合物より劣るとも考えられるが、別の報告では、亜鉛として同量の酸化亜鉛及び水溶性亜鉛化合物をラットに反復投与した際、亜鉛の体内組織分布に差はなかった（参照92,95）。よって、酸化亜鉛も栄養強化剤としての役割を果たし、継続的な摂取であれば吸収率の違いによる影響は減少すると要請者は考える。また動物試験の結果ではあるが、過剰な酸化亜鉛を単回投与した48時間後には、投与された量の85%以上という大部分が糞中に排泄されたことから（表16）、吸収されなかった酸化亜鉛は代謝、すなわちイオン化されないまま排泄されると要請者は考える。よって、酸化亜鉛の体内動態を、他の亜鉛化合物と同様に評価することに問題はないと要請者は考える。

2. ヒトにおける知見

酸化亜鉛を被験物質としたヒトでの経口摂取による試験成績は、Ⅲ. 1. (1) ① (b) ヒトでの知見 で示したPrasadら (1993) (参照97)、Hendersonら (1994) (参照15)、Hermanら (2002) (参照80)、Lópezら (2003) (参照98)、及びWegmüllerら (2014) (参照96) の報告以外認められず、これらの報告は血中亜鉛濃度や吸収率のデータが主な内容だった。

ただし、Ⅲ. 安全性に係る知見 の冒頭で示したように、酸化亜鉛に関する知見だけでなく他の亜鉛化合物の試験も参照すべく、亜鉛化合物を用いたヒト試験全般に関して、(1) で臨床試験報告をまとめ (表18)、(2) で症例報告をまとめ (表19)、(3) でメタアナリシスの文献をまとめ (表20 及び表21)、(4) で要請者の判断をまとめた。なお、本項に記載されている被験者数は、いずれも有効解析者数を示している。

(1) 臨床試験

GreavesとSkillen (1970) は、イギリスの静脈性下腿潰瘍の成人18例に対して、硫酸亜鉛660 mg/日 (亜鉛として約150 mg/日³) を含有するカプセルを、16～26週間経口摂取させる単群試験を実施した。

その結果、ヘモグロビンや白血球、血小板、血清ビリルビンや血中尿素に変化はなく、血液毒性、肝毒性及び腎毒性も認められなかった (参照135)。

要請者は、本研究が健常者を対象としていないこと、単群試験であることから、本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

WalravensとHambidge (1976) は、アメリカの健常な乳児68例 (プラセボ群34例、投与群34例) に対して、ミルクを約6か月間経口摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した (参照136)。ミルク自体に亜鉛が1.8 mg/L含有されており、投与群のミルクにはさらに亜鉛として4 mg/Lの硫酸亜鉛が添加されたため、最終的な亜鉛濃度は5.8 mg/Lだった (ミルクの摂取量は報告なし)。

その結果、栄養・腎機能・肝機能に関する各臨床検査指標及び、胃腸機能障害の発生率について、亜鉛摂取による悪影響は認められなかった。

食品安全委員会は添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版) (2015) 及び「硫酸亜鉛」(2015) において、試験期間中の被験者の脱落が多く認められ、その理由等の詳細が明らかでないこと、ミルクの組成が不明であることから、本試験からNOAELの判断を行うことは適切でない、と判断している (参照23,137)。

要請者はこの内容を根拠として、本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

Hooperら (1980) は、アメリカの23～35歳の健常な男性20例 (プラセボ群8例、投与群12例) に対して、カプセルを5週間経口摂取させるプラセボ対照試験を実施した (参照138)。投与群は亜鉛

³ NITE (独立行政法人 製品評価技術基盤機構) の記述による。(参照 4、p58)

として160 mg/日（2.3 mg/kg 体重/日相当⁴）を、硫酸亜鉛の形態で摂取した。

その結果、投与群のHDLコレステロール値が一時的に有意に低下したが、摂取終了後に回復した。

要請者は、本研究では無作為化や盲検化が行われていないことから結果の信頼性は低いと考え、本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

Freeland-Gravesら（1982）は、アメリカの18～40歳の女性32例（プラセボ群8例、投与群8例×3群）に対して、カプセルを60日間経口摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（参照139）。投与群は摂取量の異なる3群からなり、それぞれ亜鉛として15、50、100 mg/日（0.25、0.83、1.7 mg/kg 体重/日相当⁵）を、酢酸亜鉛の形態で摂取した。食事由来の亜鉛摂取量は試験開始時点で8.5 mg/日、試験終了時点で8.1 mg/日だった。

結果として、血漿亜鉛濃度が用量依存的に増加した。また100 mg/日投与群においてのみ、一時的なHDLコレステロール値の有意な低下が認められたが、摂取期間中に回復した。

要請者は、100 mg/日投与群における血漿HDLコレステロール値の低下は一過性のものであることから、本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

Chandraら（1984）は、カナダの健常な成人男性11例に対して亜鉛として300 mg/日（4.3 mg/kg 体重/日相当⁴）を、硫酸亜鉛の形態で6週間経口摂取させる単群試験を実施した（参照140）。食事由来の平均亜鉛摂取量は、亜鉛摂取期間中は10.1 mg/日、終了後は12.0 mg/日だった。

その結果、血漿亜鉛濃度とLDLコレステロール値の有意な上昇、HDLコレステロール値の有意な低下、免疫異常（リンパ球や多形核白血球の機能の有意な低下）が認められたが、いずれも摂取終了後に回復した。体調不良や副作用は発生しなかった。

要請者は、本研究が単群試験であることから、本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

Fischerら（1984）は、カナダの健常な成人男性26例に対して、カプセルを6週間経口摂取させる二重盲検プラセボ対照試験を実施した（参照141）。投与群は亜鉛として50 mg/日（0.71 mg/kg 体重/日相当⁴）を、グルコン酸亜鉛の形態で摂取した。

その結果、投与群の血漿亜鉛濃度が有意に上昇し、銅代謝状態の指標である赤血球SOD活性が有意に低下した。

本研究について、EPA（2005）は赤血球SOD活性の低下をエンドポイントとして、65.92 mg/日（食事由来の推定亜鉛摂取量15.92 mg/日と、介入による摂取量50 mg/日の合計値）（男性の体重を70 kgとして0.94 mg/kg 体重/日）をLOAELに設定している（参照64）。また食品安全委員会もこの判断に準じ、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）におけるLOAEL設定に本研究を適用している（参照23,137）。

要請者は本内容を根拠として、また（4）ヒトにおける知見に係る判断について で後述するが、

⁴ EU 及び有害物質疾病登録局（ATSDR）による換算。（参照 4、p58・p59）

⁵ EU による換算。（参照 4、p58）

複数の研究で比較的低用量の亜鉛摂取により赤血球SOD活性の低下が確認されたことから、本研究をLOAEL設定に適用することとした。

SammanとRoberts（1987、1988）は、オーストラリアの健常成人47例（女性26例、男性21例）に対して、カプセルを6週間ずつ経口摂取させるランダム化二重盲検クロスオーバー試験を実施した（参照142,143）。投与群は亜鉛として150 mg/日（男性2.0 mg/kg 体重/日、女性2.4 mg/kg 体重/日相当³⁾）を、硫酸亜鉛の形態で摂取した。

その結果、投与群の男女、特に体重あたりの摂取量の多い女性において、頭痛、腹部痙攣、吐き気、食欲不振、嘔吐などの症状が発生した。また投与群の女性のLDLコレステロール値、血清セロプラスミン活性、赤血球SOD活性が有意に低下した。

食品安全委員会は添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）において、赤血球SOD活性の低下をエンドポイントとして用いている（参照23,137）。

要請者は本内容を根拠として、また（4）ヒトにおける知見に係る判断についてで後述するが、複数の研究で比較的低用量の亜鉛摂取により赤血球SOD活性の低下が確認されたことから、本研究で認められた赤血球SOD活性の低下をエンドポイントとして用いることとした。

Blackら（1988）は、アメリカの19～29歳の男性31例（プラセボ群9例、亜鉛として50 mg/日摂取群13例、亜鉛として75 mg/日摂取群9例（それぞれ0.71、1.1 mg/kg 体重/日相当⁵⁾）に対して、錠剤を12週間経口摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（参照144）。錠剤中の亜鉛は、グルコン酸亜鉛の形態だった。

結果として、亜鉛を摂取した両群において、プラセボ群及びベースラインと比べて、HDLコレステロール値が有意に低下した。

ただし、食品安全委員会はこの報告について、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）において、HDLコレステロール値の低下は、複数の報告に共通する所見ではないため、エンドポイントとして用いない、と判断している（参照23,137）。

要請者は本内容を根拠として、また赤血球SOD活性の低下を報告した他研究の方が、亜鉛摂取量が少ないことから、本研究で認められたHDLコレステロール値の低下を、エンドポイントとして用いないこととした。

Yadrickら（1989）は、アメリカの25～40歳の成人女性18例に対して、カプセルを10週間経口摂取させるランダム化単盲検並行群間比較試験を実施した（参照60）。この試験では片方の群にはグルコン酸亜鉛（亜鉛として50 mg/日）のみを、もう片方の群にはグルコン酸亜鉛と硫酸第一鉄一水和物（亜鉛、鉄としていずれも50 mg/日）を摂取させている（亜鉛として0.83 mg/kg 体重/日相当⁴⁾）。

その結果、亜鉛のみを摂取した群において、血清フェリチン値、ヘマトクリット値及び赤血球SOD

³⁾ NITE（独立行政法人 製品評価技術基盤機構）の記述による。（参照 4、p58）

⁵⁾ EU による換算。（参照 4、p59）

⁴⁾ EU 及び有害物質疾病登録局（ATSDR）による換算。（参照 4、p59）

活性が摂取前から有意に低下した。

本研究の結果を踏まえ、赤血球SOD活性の低下をエンドポイントとし、IOM（2001）（参照59）及び厚生労働省（2024）（参照17）は、食事由来の推定亜鉛摂取量10 mg/日と、介入による摂取量50 mg/日の合計値60 mg/日をLOAELとし、その他の知見も踏まえ亜鉛のULを評価している。さらにEPA（2005）は女性の基準体重を60 kgと仮定し、亜鉛の総摂取量を基準体重で除した0.99 mg/kg 体重/日をLOAELと判断し、その他の知見も踏まえ亜鉛のRfDを評価している。（参照64）。食品安全委員会もこの判断に準じ、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）におけるLOAEL設定に本研究を適用している（参照23,137）。

要請者は本内容を根拠として、また（4）ヒトにおける知見に係る判断についてで後述するが、複数の研究で比較的低用量の亜鉛摂取により赤血球SOD活性の低下が確認されたことから、本研究をLOAEL設定に適用することとした。

Mahomedら（1989）は、イギリスの妊娠女性494例（プラセボ群248例、投与群246例）に対して、カプセルを経口摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（参照145）。投与群は亜鉛として20 mg/日（0.3 mg/kg 体重/日相当⁴）を、硫酸亜鉛の形態で摂取した。食事由来の平均亜鉛摂取量は、プラセボ群で9.09 mg/日、投与群で9.24 mg/日だった。

結果として、本研究の評価項目である母体及び出生児への種々の有害事象は観察されなかった。

本研究で測定された指標には亜鉛摂取による影響は認められなかったことから、要請者は本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

Brandao-Netoら（1990）は、ブラジルの22～26歳の成人男女をプラセボ群8例（男女4例ずつ）と投与群16例（男女8例ずつ）に割り付け、生理食塩水または硫酸亜鉛溶液を単回摂取させるプラセボ対照試験を実施した（参照146）。投与群のうち10例（男女5例ずつ）は亜鉛として25 mgを、3例の女性は37.5 mgを、3例の男性は50 mgを摂取した。

その結果、全ての群において摂取後に血漿コルチゾール値が低下した。特に投与群で顕著だったことから、この低下は概日リズムだけの影響ではないとされている。

本研究では群間有意差は報告されず、食品安全委員会も添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）（参照137）において、試験期間を通した血漿コルチゾール値の低下の程度は、対照群と投与群とで同程度である、と判断している。

要請者は本内容を根拠として、本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

Davisら（2000）は、アメリカの50～76歳の閉経後健常女性25例を無作為に2群に割り付け、12例の被験者には3 mg/日の亜鉛と1 mg/日の銅を、13例の被験者には3 mg/日の亜鉛と3 mg/日の銅を、試験期間を通して経口摂取させた（参照147）。全被験者が、試験前半の90日間は食事のみから亜鉛を摂取し、後半の90日間は食事に加えて50 mg/日（亜鉛として）のグルコン酸亜鉛を含有する飲料を摂取した。

⁴ EU 及び有害物質疾病登録局（ATSDR）による換算。（参照 4、p60）

その結果、亜鉛摂取による赤血球SOD活性の低下傾向が認められ、細胞外SOD活性、血漿亜鉛濃度、血漿遊離チロキシン値、単核白血球5'ヌクレオチダーゼ活性が有意に上昇した（参照147、TABLE2）。

同一の試験についてMilneら（2001）は、21例の被験者（4例は亜鉛や銅の摂取量に問題があり除外された）を解析した結果を報告している（参照148）。Davisらの報告に無い結果として、亜鉛摂取によりセルロプラスミンの比活性、血清コレステロール値、LDLコレステロール値、グルタチオン濃度、赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ活性が有意に低下した。また血小板シトクロムc酸化酵素活性（血小板数あたり）は有意に上昇した。

これらの報告について、SCF（2003）は本試験を含めた複数の知見からNOAELを50 mg/人/日とし、亜鉛のULを評価している（参照40）。またEPA（2005）は、本研究におけるLOAELを0.81 mg/kg体重/日とし、その他の知見も踏まえ亜鉛のRfDを評価している（参照64）。しかし、食品安全委員会は添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）において、3 mg/日の銅の摂取は日本人の摂取量より多いこと、3 mg/日の亜鉛の摂取は日本人の摂取量より少ないこと、そして月経血による亜鉛排泄が評価できない閉経後の女性を対象としているため成人に外挿できないことから、本試験をLOAELの判断に用いることは適当でないと判断している（参照23,137）。

要請者は食品安全委員会の見解を根拠として、本研究をLOAELの判断に用いないこととした。

Bonhamら（2003a, b）は、イギリスの平均年齢35.6歳の健常な成人男性38例（プラセボ群19例、投与群19例）に対して、カプセルを経口摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（参照61,62）。投与群は亜鉛として30 mg/日を、亜鉛グリシンキレート形態で摂取した。食事由来の平均亜鉛摂取量は、プラセボ群で9.56 mg/日、投与群は9.29 mg/日だった。

結果として、亜鉛摂取によるリボタンパク代謝、止血能、銅、免疫能の指標への影響は観察されなかった。

本研究について、CRN（2004）は亜鉛のNOAELを30 mg/日としてサプリメントのULを評価しており、SCF（2003）は本研究を含めた複数の知見から、亜鉛のNOAELを50 mg/日としてULを評価している（参照40,63）。

しかし本研究で測定された指標には亜鉛摂取による影響は認められなかったことから、要請者は本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

Leitzmannら（2003）は、アメリカの46,974例の男性を対象とした14年間のコホート研究を実施した（参照149）。

その結果、約25%が亜鉛サプリメントを摂取しており、2,901例に前立腺がんの症例が見られ、うち434例が進行性だった。また亜鉛として100 mg/日超を摂取した被験者（食事由来の平均摂取量は13.3 mg/日）において、前立腺がん発生のリスク比は2.29（95%信頼区間[1.06, 4.95]）で、亜鉛サプリメントを10年以上摂取した被験者では2.37（95%信頼区間[1.42, 3.95]）だった。

Leitzmannらはこの結果について、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あり、さらなる調査が必要であるとしている。

食品安全委員会は添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）において、亜鉛摂取以外の要因による影響を完全には排除できないこと、摂取量についての正確さが劣ることから、本研究に基づいて亜鉛摂取と前立腺がん発生とを関連付けることはできない、と判断している（参照23,137）。

要請者は本内容を根拠として、本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

Hininger-Favierら（2007）は、フランス・イギリス・イタリアの55～85歳の成人387例に、プラセボまたはグルコン酸亜鉛含有カプセルを6か月間経口摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（参照150）。プラセボ群には130例が割り付けられた一方、亜鉛として15 mg/日または30 mg/日を摂取する群には、それぞれ126例と131例が割り付けられた。食事由来の亜鉛摂取量は、男性が11.5～12.0 mg/日、女性が8.9～10.5 mg/日だった。

結果として、投与群において血清及び尿中の亜鉛濃度のみが有意に増加した。赤血球SOD活性にも有意な変化が生じたものの、投与量や被験者の年齢、性別によって結果が一貫していなかった。

食品安全委員会は添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）において、赤血球SOD活性が上昇したか低下したか判断できないため、本研究からNOAELの判断を行うことは適切でない、と判断している（参照23,137）。

要請者は本内容を根拠として、本研究をNOAELの判断に用いないこととした。

Bahlら（2002）は、インドの急性下痢を有する6～35か月齢の小児に対して、グルコン酸亜鉛を含有したシロップまたは経口補水液を摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（プラセボ群401例、亜鉛シロップ群404例、亜鉛経口補水液群402例）（参照151）。亜鉛シロップ群の6～11か月齢の被験者は15 mg/日、12～35か月齢の被験者は30 mg/日の亜鉛を、下痢回復の約3日後まで摂取し続け、亜鉛経口補水液群の被験者は平均17 mg/日の亜鉛を、下痢回復まで摂取し続けた。

その結果、プラセボ群と比較して、亜鉛シロップ群の嘔吐の発生率が有意に増加（リスク比1.72、95%信頼区間[1.12, 2.64]）した一方、亜鉛経口補水液群では同程度（リスク比0.84、95%信頼区間[0.54, 1.31]）だった。ただし1日あたりの平均嘔吐回数としては、亜鉛シロップ群もプラセボ群と変わらなかった。

本研究では小児特有の有害事象が確認されていないことから、要請者は本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

Strandら（2002）は、ネパールの急性下痢を有する6～35か月齢の小児に対して、亜鉛含有シロップ及びビタミンA含有カプセルを摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（参照152）。プラセボ群（449例）のシロップの平均摂取期間は10.6日で、亜鉛のみを摂取した群（442例）は9.9日、亜鉛及びビタミンAを摂取した群（447例）は10.0日だった（カプセルは試験開始日のみの単回摂取）。また亜鉛としての摂取量は乳児が15 mg/日、年長児が30 mg/日（それぞれ1.9、3.1 mg/kg 体重/日相当）だった。

その結果、亜鉛を摂取した両群において、プラセボ群と比較して逆流、嘔吐の発生率及び頻度が

有意に増加した。

本研究では小児特有の有害事象が確認されていないことから、要請者は本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

Bhandariら（2002）は、インドの6～30か月齢の小児に対して、グルコン酸亜鉛含有シロップを4か月間摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（参照153）。亜鉛としての摂取量は乳児が10 mg/日、年長児が20 mg/日で、プラセボ群の1,093例と投与群の1,133例が試験を完了した。

結果として、亜鉛摂取により嘔吐の期間が有意に長引き（リスク差1.7日、95%信頼区間[1.3, 2.1]）、血漿銅濃度が有意に低下（リスク差-15.5 µg/dL、95%信頼区間[-19.9, -11.1]）した。ただし嘔吐は亜鉛摂取直後のみに生じる一過性のものであり、いずれも軽度の症状だった。また血漿銅濃度の低下の原因は亜鉛摂取ではなく、感染症の有病率の低下による可能性もあるとの考察がされている。

本研究では確実に亜鉛に起因すると考えられる重大な有害事象が報告されていないこと、及び小児特有の有害事象が確認されていないことから、要請者は本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

Larsonら（2005）は、バングラデシュの3～59か月齢の小児に対して、硫酸亜鉛含有錠剤の形態で亜鉛として20 mg/日を単回摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（参照154）。被験者数は非介入群、プラセボ群、投与群でそれぞれ533例、533例、534例だった。

結果として、投与群はプラセボ群と比較して嘔吐（リスク比2.17、95%信頼区間[1.65, 2.84]）、逆流（リスク比1.72、95%信頼区間[1.11, 2.68]）の発生が有意に増加した。ただし嘔吐は一過性であり、90%以上の被験者において嘔吐は1度のみの現象だった。

本研究の被験者は健常ではなかったこと（80%以上の被験者が試験食品の摂取前24時間以内に嘔吐）、及び小児特有の有害事象が確認されていないことから、要請者は本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

Mossadら（1996）は、アメリカの24時間以内に風邪を発症した成人に対して、グルコン酸亜鉛含有トローチを、覚醒時2時間ごとに症状回復まで摂取させ続けるランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（プラセボ群50例、投与群49例）（参照155）。投与群の平均摂取量は亜鉛として79.8 mg/日、最大摂取量は106.4 mg/日であり、平均摂取期間は4.4日間だった。

その結果、亜鉛の摂取によって、吐き気及び不快味の発生率、1人あたりの副作用の報告数が有意に増加した。

本研究の被験者は健常ではなかったこと、また（4）ヒトにおける知見に係る判断についてで後述するが、本研究のような臨床症状が見られる用量よりも、少ない用量を摂取した際の有害事象について報告する研究があることから、要請者は本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

Hemiläら（2020）は、フィンランドの風邪を発症した18歳以上の男女に対して、酢酸亜鉛含有

トローチを5日間摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（プラセボ群42例、投与群45例）（参照156）。投与群は亜鉛として78 mg/日を摂取した。

その結果、亜鉛摂取により不快味や口腔内に関する副作用が顕著に増加し、統計解析では何らかの副作用を報告した被験者数の有意な増加が確認された。

本研究の被験者は健常ではなかったこと、また（4）ヒトにおける知見に係る判断についてで後述するが、本研究のような臨床症状が見られる用量よりも、少ない用量を摂取した際の有害事象について報告する研究があることから、要請者は本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

López - Garcíaら（2009）は、メキシコのウイルス性の疣贅を有する被験者に対して、硫酸亜鉛含有カプセルを2か月間摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した（プラセボ群24例、投与群22例）（参照157）。投与群の摂取量は、亜鉛として10 mg/kg 体重/日だった。

その結果、亜鉛摂取によって、消化不良及び嘔吐の発生率が有意に増加した。

（4）ヒトにおける知見に係る判断についてで後述するが、本研究のような臨床症状が見られる用量よりも、少ない用量を摂取した際の有害事象について報告する研究があることから、要請者は本研究をエンドポイントの判断に用いないこととした。

以上の臨床試験報告を表 18 にまとめた。表 18 において、国内外公的機関で NOAEL 設定実績のある報告を青色、LOAEL 設定実績のある報告を黄色で色付けしている。

表18 亜鉛化合物に関する臨床試験報告まとめ

参考文献	対象者	被験者数	被験物質	投与量（亜鉛として）	投与形態	投与期間
	研究デザイン	食事由来の亜鉛摂取量(亜鉛として)と 摂取評価方法	試験結果	交絡因子や効果修飾因子	ヒトにおける影響の 1～7の分類	科学的水準
GreavesとSkillen (1970) (参照135)	慢性静脈性下肢潰瘍 を有する患者（イギリス） 50～81歳	18	硫酸亜鉛	150 mg/日	カプセル	16～26週間
	単群試験	記載なし	・ヘモグロビンや白血球、血小板、血清ビリルビンや血中尿素に変化なし ・血液毒性、肝毒性及び腎毒性も認められず	記載なし	3	C
Walravensと Hambidge (1976) (参照136)	健康な乳児（アメリカ）	34	プラセボ	0 mg/L	飲料（ミルク）	6か月間
		34	硫酸亜鉛	4 mg/Lの亜鉛をミルクに添加		
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	ミルク自体が1.8 mg/Lの亜鉛を含有 （ミルクの摂取量の記載なし）	栄養・腎機能・肝機能に関する各臨床検査指標及び、胃腸機能障害の 発生率について、亜鉛摂取による悪影響は認められなかった	記載なし	1	C
Hooperら（1980） (参照138)	健康な男性（アメリカ） 23～35歳	8	プラセボ	0 mg/日	カプセル	5週間
		12	硫酸亜鉛	160 mg/日（2.3 mg/kg 体重/日）		
	プラセボ対照試験	記載なし	投与群のHDLコレステロール値が一時的に有意に低下したが、 摂取終了後に回復	記載なし	3	C
Freeland-Gravesら (1982) (参照139)	健康な女性（アメリカ） 18～40歳	8	プラセボ	0 mg/日	カプセル	60日間
		8	酢酸亜鉛	15 mg/日（0.25 mg/kg 体重/日）		
		8		50 mg/日（0.83 mg/kg 体重/日）		
		8		100 mg/日（1.7 mg/kg 体重/日）		
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	試験開始時点：8.5 mg/日 試験終了時点：8.1 mg/日 （被験者の食事記録及び、アメリカ農務省の 食品成分データベースから算出）	・血漿亜鉛濃度が用量依存的に増加 ・100 mg/日投与群においてのみ、一時的なHDLコレステロール値の有意な 低下が見られたが、摂取期間中に回復	記載なし	3	C
Chandraら (1984) (参照140)	健康成人男性（カナダ）	11	硫酸亜鉛	300 mg/日（4.3 mg/kg 体重/日）	記載なし	6週間
	単群試験	亜鉛摂取期間中：10.1 ± 2.7 mg/日 亜鉛摂取終了後：12.0 ± 3.8 mg/日	下記の事象が認められたが、いずれも摂取終了後に回復 （体調不良や副作用は発生せず） ・血漿亜鉛濃度の有意な上昇 ・免疫異常（リンパ球や多形核白血球の機能の有意な低下） ・HDL / LDLコレステロール値の有意な低下 / 上昇	記載なし	3	C
Fischerら（1984） (参照141)	健康成人男性（カナダ）	合計26	プラセボ	0 mg/日	カプセル	6週間
			グルコン酸亜鉛	50 mg/日（0.71 mg/kg 体重/日）		
	二重盲検プラセボ 対照試験	文献中には記載なし （EPAは食事由来の亜鉛摂取量を 15.92 mg/日と推定）	投与群の血漿亜鉛濃度が有意に上昇し、赤血球SOD活性が有意に低下	記載なし	3	A

参考文献	対象者	被験者数	被験物質	投与量（亜鉛として）	投与形態	投与期間
	研究デザイン	食事由来の亜鉛摂取量（亜鉛として）と 摂取評価方法	試験結果	交絡因子や効果修飾因子	ヒトにおける影響の 1～7の分類	科学的水準
SammanとRoberts (1987、1988) (参照142、143)	健康成人（オーストラリア） (平均年齢：女性26.8 歳、男性28.2歳)	47(女性21、男性26)	プラセボ	0 mg/日	カプセル	6週間ずつ
	ランダム化二重盲検 クロスオーバー試験	記載なし	硫酸亜鉛	150 mg/日 (男性2.0 mg/kg 体重/日、 (女性2.4 mg/kg 体重/日))		
Blackら（1988） (参照144)	健康な男性（アメリカ） 19～29歳	9	プラセボ	0 mg/日	錠剤	12週間
		13	グルコン酸亜鉛	50 mg/日 (0.71 mg/kg 体重/日)		
		9		75 mg/日 (1.1 mg/kg 体重/日)		
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	プラセボ群：12.6 mg/日 50 mg/日亜鉛摂取群：14.1 mg/日 75 mg/日亜鉛摂取群：9.8 mg/日	亜鉛を摂取した両群において、プラセボ群及びベースラインと比べて、 HDLコレステロール値が有意に低下	記載なし	1	A
Yadrickら（1989） (参照60)	成人女性（アメリカ） 25～40歳	合計18	グルコン酸亜鉛	50 mg/日 (0.83 mg/kg 体重/日)	カプセル	10週間
	ランダム化単盲検 並行群間比較試験	文献中には記載なし (IOM及び厚生労働省は、食事由来の 亜鉛摂取量を10 mg/日と推定)	亜鉛のみを摂取した群で、血清フェリチン値、ヘマトクリット値及び赤血球SOD活 性が摂取前から有意に低下	記載なし		
Mahomedら (1989) (参照145)	妊娠女性（イギリス） (平均年齢：プラセボ群 26.5歳、投与群26.1歳)	248	プラセボ	0 mg/日	カプセル	記載なし
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	246	硫酸亜鉛	20 mg/日 (0.3 mg/kg 体重/日)		
		9.09 mg/日（食事記録より算出） 9.24 mg/日（食事記録より算出）	亜鉛摂取による母体及び出生児への種々の有害事象は観察されなかった	記載なし	1	A
Brandao-Netoら (1990) (参照146)	健康な成人男女 (ブラジル) 22～26歳	男性4、女性4	プラセボ	0 mg	生理食塩水	単回摂取
		男性5、女性5	硫酸亜鉛	25 mg		
		女性3		37.5 mg		
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	男性3	全ての群において、被験物質摂取後に血漿コレステロール値が低下 (特に投与群では顕著に低下)	50 mg	1	A
Davisら（2000） (参照147)	閉経後の健康な女性 (アメリカ) 50～76歳	12	グルコン酸亜鉛 + 硫酸銅	0 mg/日	飲料	90日間ずつ
		13		50 mg/日		
	ランダム化比較試験	3 mg/日 + 銅として1 mg/日 (誘導結合アルゴンプラズマ発光分光法で測定)	亜鉛摂取により、 ・赤血球SOD活性が低下傾向 ・細胞外SOD活性、血漿亜鉛濃度、血漿遊離チロキシン値、 単核白血球5'ヌクレオチダーゼ活性が有意に上昇	銅の摂取状態によって、下記のように 亜鉛摂取が及ぼす影響が変化 ・細胞外SOD活性の上昇は、銅摂取量が 少ない群で顕著 ・単核白血球5'ヌクレオチダーゼ活性の 上昇は、銅摂取量が多い群で顕著	3	C
		3 mg/日 + 銅として3 mg/日 (誘導結合アルゴンプラズマ発光分光法で測定)				

参考文献	対象者	被験者数	被験物質	投与量（亜鉛として）	投与形態	投与期間
	研究デザイン	食事由来の亜鉛摂取量(亜鉛として)と 摂取評価方法	試験結果	交絡因子や効果修飾因子	ヒトにおける影響の 1～7の分類	科学的水準
Milneら（2001） （参照148）	閉経後の健康な女性 (アメリカ) 50～76歳	9	グルコン酸亜鉛 + 硫酸銅	0 mg/日	飲料	90日間ずつ
		12		50 mg/日		
	ランダム化比較試験	3 mg/日 + 銅として1 mg/日 (誘導結合アルゴンプラズマ発光分光法で測定)		0 mg/日		
		3 mg/日 + 銅として3 mg/日 (誘導結合アルゴンプラズマ発光分光法で測定)		50 mg/日		
Bonhamら (2003a, b) (参照61, 62)	健康成人男性 (イギリス) 平均年齢35.6歳	19	プラセボ	0 mg/日	カプセル	14週間
		19	亜鉛グリシンキレート	30 mg/日		
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	9.56 mg/日（平均値） 栄養素データベースWISPと食事記録から算出	亜鉛摂取によるリポタンパク代謝、止血能、銅、免疫能の指標への影響なし	記載なし	1	A
		9.29 mg/日（平均値） 栄養素データベースWISPと食事記録から算出				
Leitzmannら (2003) (参照149)	男性 (アメリカ)	46,974	亜鉛化合物全般	0～270 mg/日	形態は問わない	14年間の追跡で、被験者の0.9%が10年以上亜鉛サプリメントを摂取
	コホート研究	平均13.2～13.3 mg/日 半定量食物摂取頻度調査票で評価	- 約25%の被験者が亜鉛のサプリメントを摂取 2,901名に前立腺がんが発生し、うち434名が進行性 - 亜鉛として100 mg/日超を摂取した被験者では、前立腺がん発生のリスク比は2.29（95%信頼区間[1.06, 4.95]）で、亜鉛サプリメントを10年以上摂取した被験者では2.37（95%信頼区間[1.42, 3.95]）	記載なし	1	B
Hininger-Favierら (2007) (参照150)	成人 (仏・英・伊) 55～85歳	130	プラセボ	0 mg/日	カプセル	6か月間
		126	グルコン酸亜鉛	15 mg/日		
		131		30 mg/日		
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	男性 11.5～12.0 mg/日 女性 8.9～10.5 mg/日 FFQ（食物摂取頻度調査票）から算出	- 投与群において、血清亜鉛濃度や尿中亜鉛濃度が有意に増加 - 赤血球SOD活性は一貫した結果が得られず	記載なし	3	C
Bahlら（2002） （参照151）	急性下痢の小児 (インド) 6～35か月齢	401	プラセボ	0 mg/日	プラセボシロップと プラセボ経口補水液	シロップ：検体採取まで (下痢回復の約3日後)
		404	グルコン酸亜鉛	6～11か月齢：15 mg/日 12～35か月齢：30 mg/日	亜鉛シロップと プラセボ経口補水液	
		402		平均17 mg/日	プラセボシロップと 亜鉛経口補水液	
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	記載なし	プラセボ群と比較した嘔吐発生率は、 - 亜鉛シロップ群で有意に増加（リスク比1.72、95%信頼区間[1.12, 2.64]） - ただし1日あたりの平均嘔吐回数はプラセボ群と変わらず - 亜鉛経口補水液群は同程度（リスク比0.84、95%信頼区間[0.54, 1.31]）	記載なし	4	A

参考文献	対象者	被験者数	被験物質	投与量（亜鉛として）	投与形態	投与期間
	研究デザイン	食事由来の亜鉛摂取量(亜鉛として)と 摂取評価方法	試験結果	交絡因子や効果修飾因子	ヒトにおける影響の 1～7の分類	科学的水準
Strandら（2002） （参照152）	急性下痢の小児 (ネパール) 6～35か月齢	449	プラセボ	0 mg/日	プラセボカプセルと プラセボシロップ	平均10.6日間
		442	記載なし	乳児：15 mg/日 (1.9 mg/kg 体重/日) 年長児：30 mg/日 (3.1 mg/kg 体重/日)	プラセボカプセルと 亜鉛シロップ	平均9.9日間
		447			ビタミンAカプセルと 亜鉛シロップ	平均10.0日間
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	記載なし	両投与群において、プラセボ群と比較して逆流、嘔吐の発生率及び頻度が有意に高かった	記載なし	4	A
Bhandariら （2002） （参照153）	小児（インド） 6～30か月齢	1,093	プラセボ	0 mg/日	シロップ	4か月間
		1,133	グルコン酸亜鉛	乳児：10 mg/日 年長児：20 mg/日		
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	記載なし	亜鉛の摂取によって嘔吐の期間が有意に延長（リスク差1.7日、95%信頼区間[1.3, 2.1]）し、血漿銅濃度が有意に低下（リスク差-15.5 µg/dL、95%信頼区間[-19.9, -11.1]）した	記載なし	4	A
Larsonら（2005） （参照154）	下痢の症状を有する 小児（バングラデシュ） 3～59か月齢	533	なし（非介入）	0 mg/日	錠剤	単回摂取
		533	プラセボ	0 mg/日		
		534	硫酸亜鉛	20 mg/日		
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	記載なし	投与群はプラセボ群と比較して、嘔吐（リスク比2.17、95%信頼区間[1.65, 2.84]）、逆流（リスク比1.72、95%信頼区間[1.11, 2.68]）の発生が有意に増加	記載なし	4	A
Mossadら （1996） （参照155）	24時間以内に風邪を発症した成人（アメリカ） 21.1～69.3歳	50	プラセボ	0 mg/日	トローチ	症状回復まで（中央値：プラセボ群7.6日間、亜鉛群4.4日間）
		49	グルコン酸亜鉛	覚醒時2時間ごとに13.3 mg (平均79.8 mg/日、最大106.4 mg/日)		
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	記載なし	亜鉛の摂取によって、吐き気及び不快感の発生率、1人あたりの副作用の報告数が有意に増加	記載なし	4	A
Hemiläら（2020） （参照156）	風邪を発症した18歳以上の男女（フィンランド）	42	プラセボ	0 mg/日	トローチ	5日間
		45	酢酸亜鉛	78 mg/日		
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	記載なし	亜鉛摂取により不快感や口腔内に関する副作用が顕著に増加し、何らかの副作用を報告した被験者数が有意に増加	記載なし	4	A
López-Garcíaら （2009） （参照157）	ウイルス性の疣贅を有する者（メキシコ）	24	プラセボ	0 mg/日	カプセル	2か月間
		22	硫酸亜鉛	10 mg/kg 体重/日		
	ランダム化二重盲検 プラセボ対照試験	記載なし	亜鉛摂取により、消化不良及び嘔吐の発生率が有意に増加	記載なし	4	A

(2) 症例報告

Porterら（1977）によれば、59歳のセリアック病患者⁶（女性）が硫酸亜鉛660 mg/日（亜鉛として約150 mg/日⁷）を1年以上服用した結果、ヘモグロビン濃度低下、好中球減少を伴う白血球数減少並びに血清鉄濃度及び銅濃度の低下が認められたが、硫酸銅4 mg/日の服用により、4週間で回復している（参照158）。

Moore（1978）によれば、イギリスの15歳の女兒がざ瘡を治療する目的で硫酸亜鉛440 mg/日（亜鉛として100 mg/日⁷、2.6 mg/kg 体重/日相当⁵）を含む錠剤を摂取した結果、胃潰瘍が認められ、ヘモグロビン濃度が5.4 g/dLであったとされている。服用を中止し胃潰瘍治療剤であるシメチジン投与後1か月で、症状は回復、ヘモグロビン濃度も上昇している（参照159）。

Prasadら（1978）によれば、26歳の男性が鎌状赤血球貧血の治療目的で硫酸亜鉛660 mg/日（亜鉛として150 mg/日）を2年近く服用、その後40日間酢酸亜鉛（亜鉛として200 mg/日）を摂取したところ、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、好中球減少を伴う白血球数減少、平均赤血球容積（MCV）低値、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）低値並びに血清銅濃度の低下が認められたが、硫酸銅1 mg/日の服用により1か月程度で回復している（参照160）。

Hoffmanら（1988）によれば、35歳の女性が口腔内及び舌のアフタ性潰瘍を治療する目的で80 mgの硫酸亜鉛を含むビタミン剤と硫酸亜鉛440～660 mg/日（亜鉛として110～165 mg/日）を10か月間服用したところ、服用中の数か月間、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及びMCV低値が見られ、小球性低色素性貧血が悪化した。その他、白血球数が減少、血清銅濃度が低下しており、血清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、半年程で回復している（参照161）。

Botashら（1992）によれば、アメリカの13か月の女兒が腸性肢端皮膚炎予防のためグルコン酸亜鉛（亜鉛として16 mg/日を6か月間、その後24 mg/日を1か月間）を7か月間摂取した結果、骨髄検査で環状鉄芽球がみられ、銅欠乏が示唆された。その後、塩化銅溶液を静脈内注射し、塩化銅600 µg/日を服用し続けたことにより症状は改善し、2か月で服用は中止されている（参照162）

Ramaduraiら（1993）によれば、36歳の女性が健康食品として硫酸亜鉛600 mg/日（亜鉛として約136 mg/日⁷）を3年間服用した結果、ヘモグロビン濃度の低下、重度の好中球減少を伴う白血球数減少及び血清銅濃度の低下が認められたが、いずれも服用中止4か月以内に回復している（参照163、TABLE I）。

MatthewとLada（1998）によれば、17歳の男児がグルコン酸亜鉛含有の錠剤80～85錠（亜鉛

⁶ グルテン過敏症と上部小腸粘膜萎縮を特徴とする小児及び成人におこる病気。

⁷ 硫酸亜鉛七水和物の分子量 287.55（参照 64、FA065100）に基づく、要請者による換算。

⁵ EUによる換算。（参照 4、p59）

として約570 mg) を衝動的に経口摂取した直後、激しい嘔吐症状が発現したが、生理食塩水及びフェネルガンの静脈内注射により症状は治まっている (参照164)。

上記の症例報告を表19にまとめた。

表19 亜鉛化合物に関する症例報告まとめ

※硫酸亜鉛七水和物の分子量287.55（参照67、FA065100）に基づく、要請者による換算。

対象者	被験物質 / 投与量		投与期間	背景食由来の 亜鉛摂取量 (亜鉛として)	結果	ヒトにおける 影響の1～7の 分類	科学的 水準	引用文献
	被験物質	投与量 (亜鉛として)						
59歳女性 セリアック病患者	硫酸亜鉛	約150 mg/日※	1年以上	記載なし	・ヘモグロビン濃度、血清鉄及び銅濃度が低下 ・好中球、白血球数が減少 (硫酸銅4 mg/日の服用により4週間で回復)	4	C	Porterら（1977） (参照158)
15歳女兒（イギリス） ざ瘡あり	硫酸亜鉛	約100 mg/日※	記載なし	記載なし	・胃潰瘍発症 ・ヘモグロビン濃度低下 (服用を中止し、シメチジンの1か月間の投与により回復)	4	C	Moore（1978） (参照159)
26歳男性 鎌状赤血球貧血を発症	硫酸亜鉛 又は酢酸亜鉛	150～200 mg/日	2年以上	記載なし	・ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV値、MCHC値、 血清銅濃度が低下 ・好中球、白血球数が減少 (硫酸銅1 mg/日の服用により1か月程度で回復)	4	C	Prasadら（1978） (参照160)
35歳女性 口腔内及び舌の アフタ性潰瘍を発症	硫酸亜鉛を含む ビタミン剤 及び 硫酸亜鉛	190～245 mg/日	10ヶ月	記載なし	・ヘモグロビン濃度、MCV値低下、血清銅濃度が低下 ・白血球数が減少 ・小球性低色素性貧血が悪化 (塩化銅溶液を静脈内注射し、酢酸銅2 mg/日を服用し続けることで、半年程度で回復)	4	C	Hoffmanら（1988） (参照161)
13か月女兒（アメリカ）	グルコン酸亜鉛	16 mg/日を6か月間、 その後24 mg/日を1か月間	計7か月	記載なし	・骨髓検査で環状鉄芽球がみられ、銅欠乏が示唆された (塩化銅溶液を静脈内注射し、塩化銅600 µg/日を服用し続けることで、症状が改善)	4	C	Botashら（1992） (参照162)
36歳女性	硫酸亜鉛	約136 mg/日※	3年	記載なし	・ヘモグロビン濃度、血清銅濃度が低下 ・好中球、白血球数が減少 (服用中止から4か月以内に回復)	4	C	Ramaduraiら（1993） (参照163)
17歳男児	グルコン酸亜鉛	約570 mg	単回	記載なし	・摂取直後、激しい嘔吐症状が発現 (生理食塩水及びフェネルガンの静脈注射で症状が寛解)	4	C	MatthewとLada（1998） (参照164)

(3) メタアナリシス

酸化亜鉛も他の亜鉛化合物同様、体内で吸収される亜鉛イオンが生物学的活性を決定し、また非吸収分は排泄されることに基づき、亜鉛化合物全般のメタアナリシスについて調査することとした。

亜鉛の安全性に関するメタアナリシスについて、Web (PubMed) で調査を行った。キーワードをoral、zinc、meta-analysisとしてand検索（検索日2025年8月18日）を行ったところ、145件が抽出された（参照165）。まず一次スクリーニングとして145件の記事の表題と概要を確認、亜鉛の経口摂取と関連がない論文71件を除外した。次に二次スクリーニングとして残り74件の論文を入手し内容を確認、「詳細データがない論文」、「有害事象など安全性に関する記述がない、またはメタアナリシスを実施していない論文」、「内容が重複している論文（同一研究グループが新たな原著論文を加えて結果を更新・再発表したことで旧版となった論文や、既報論文が行ったメタアナリシスについて解説した論文のことであり、いずれも最新版・引用元の論文が内容・原著論文を網羅している）」、計66件を除外した。安全性についてメタアナリシスが行われていた8件の論文を最終選定し、小児のみを対象とした3件と成人も対象とした5件に分けて内容をまとめた。スクリーニングの流れを図7に示す。

各メタアナリシスの結果を評価する際はリスク比またはリスク差に着目し、リスク比の場合は95%信頼区間に1が含まれない場合を有意差あり、リスク差の場合は0が含まれない場合を有意差ありと判断した。原著論文まで辿っても具体的な亜鉛摂取量が明記されていない場合（体重や覚醒時間に依存して摂取量が変わる場合など）は、確認できる範囲で摂取量を判断した。

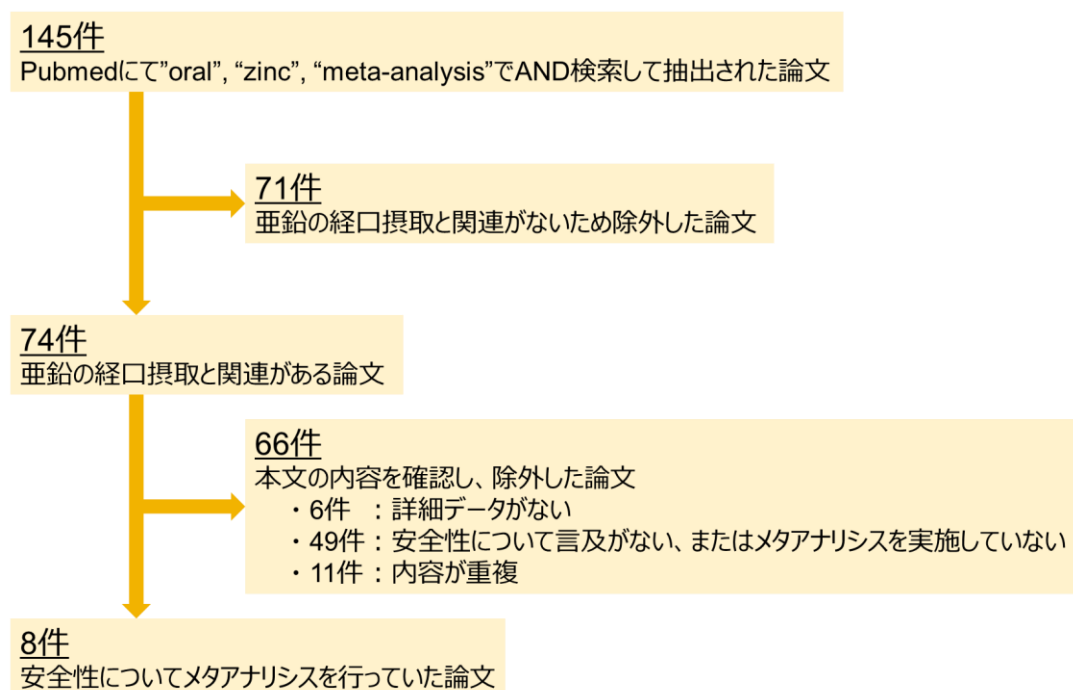


図7 メタアナリシス文献スクリーニングの流れ

①小児対象のメタアナリシス

Lukacikら（2008）は、急性または持続性下痢を有する5歳以下の小児に対する亜鉛の経口補給の効果と安全性を評価するため、システマティックレビューを実施しており、22件の研究（急性下痢、持続性下痢を対象としたものがそれぞれ16件と6件）を採択した（参照166）。そのうち急性下痢に関する11件の研究と持続性下痢に関する4件の研究で、嘔吐の発生率についてメタアナリシスを行っている。

4,438例の急性下痢患者を対象とした解析の結果、リスク比1.55、95%信頼区間[1.30, 1.84]で、亜鉛の摂取によって嘔吐の発生が有意に増加した（亜鉛摂取量は10～45 mg/日）。また2,969例の持続性下痢患者を対象とした解析の結果、リスク比3.64、95%信頼区間[1.02, 13.02]で、こちらも有意に増加した（亜鉛摂取量は10～20 mg/日）。

要請者は本メタアナリシスについて、小児の10～45 mg/日の亜鉛摂取が嘔吐を引き起こすという結果の信頼性は高いが、その他の有害事象については言及がなく、亜鉛摂取と重大な有害事象の発生を結びつけることは出来ないと考える。

なお本メタアナリシスに用いられた研究のうち、Bahlら（2002）、Strandら（2002）、Bhandariら（2002）の原著論文では、亜鉛の摂取による有害事象の有意な増加が報告されていることから、これらの研究は本要請書のⅢ． 2．（1）臨床試験 の項で取り上げている（参照151-153）。

LazzeriniとWanzira（2016）は、急性または持続性下痢を有する1か月齢から5歳までの小児に対する、亜鉛の経口補給効果を評価するシステマティックレビューを実施しており、33件の研究を採択した（参照167）。有害事象として嘔吐が報告され、急性下痢に関する13件の研究及び持続性下痢に関する3件の研究についてメタアナリシスを行っている。

5,942例の急性下痢患者を対象とした解析の結果、リスク比1.54、95%信頼区間[1.28, 1.85]で、亜鉛の摂取によって嘔吐の発生が有意に増加した（亜鉛摂取量は5～30 mg/日）。また、被験者の年齢ごとにサブグループ解析を行った場合も同様の結果となった。ただし解析に用いられたいずれの試験においても、重大な有害事象は報告されていない。一方で364例の持続性下痢患者の場合は、リスク比1.97、95%信頼区間[0.37, 10.59]で、嘔吐の発生は増加しなかった（亜鉛摂取量は20 mg/日）。

要請者は本メタアナリシスについて、持続性下痢の患者で嘔吐の発生は増加しなかったが、他のメタアナリシスの結果を鑑みるに、サンプルサイズの小ささが原因であるという可能性を否定できず、総じて小児の5～30 mg/日の亜鉛摂取は嘔吐を引き起こす可能性が高いと考える。ただし重大な有害事象は報告されておらず、亜鉛摂取と重大な有害事象の発生を結びつけることは出来ないとも考える。

なお本メタアナリシスに用いられた研究のうち、Larsonら（2005）の原著論文では、亜鉛の摂取による有害事象の有意な増加が報告されており、本要請書のⅢ． 2．（1）臨床試験 の項で取り上げている（参照154）。

Galvaoら（2013）は、急性下痢症状を有する5歳以下の小児に対する亜鉛補充の効果を評価

するシステマティックレビューを実施し、18件の研究を採択した（参照168）。有害事象は5件で報告されており、症状は全て嘔吐だった。

3,127例を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比1.94、95%信頼区間[1.63, 2.31]で、亜鉛の摂取によって嘔吐の発生が有意に増加した（亜鉛摂取量は10～40 mg/日）。また、被験者の年齢ごとにサブグループ解析を行った場合も同様の結果となった。

要請者は本メタアナリシスについて、小児の10～40 mg/日の亜鉛摂取が嘔吐を引き起こすという結果の信頼性は高いが、嘔吐以外の有害事象が発生していないと明記されていたことから、亜鉛摂取と重大な有害事象の発生を結びつけることは出来ないと考える。

なお本メタアナリシスに用いられた研究のうち、Strandら（2002）、Larsonら（2005）の原著論文では、亜鉛の摂取による有害事象の有意な増加が報告されており、これらの研究は本要請書のⅢ．２．（１）臨床試験 の項でも取り上げている（参照152,154）。

上記3件のレビューの概要や、メタアナリシスに用いられた各研究における摂取量、有害事象に関する情報を表20にまとめた。言及されている症状はいずれも嘔吐のみであり、特にGalvaoら（2013）のレビューでは、嘔吐以外の症状が発生していないことが明記されている。LazzeriniとWanzira（2016）の持続性下痢患者を対象とした解析でのみ、亜鉛摂取による嘔吐の発生の有意な増加は認められなかったが、これはサンプルサイズが小さく95%信頼区間の幅が広がったためという可能性がある。

以上のことから、小児の5～45 mg/日の亜鉛摂取が嘔吐を引き起こすという結果の信頼性は高いが、重大な有害事象の発生には至らないと要請者は考える。

表20 亜鉛の経口投与における安全性に関する記述があった論文（小児対象）

レビュー概要	投与量（亜鉛として）	主な有害事象	有害事象に関する記述	参考文献
急性または持続性下痢を有する5歳以下の小児に対する亜鉛の経口補給の効果と安全性の評価	亜鉛として 【急性】 10～45 mg/日 【持続性】 10～20 mg/日	嘔吐	【急性】 4,438人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比1.55、95%信頼区間[1.30, 1.84]で、亜鉛の摂取によって嘔吐の発生が有意に増加 【持続性】 2,969人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比3.64、95%信頼区間[1.02, 13.02]で、亜鉛の摂取によって嘔吐の発生が有意に増加	Lukacikら（2008） （参照166）
急性または持続性下痢を有する1か月齢から5歳までの小児に対する亜鉛の経口補給の効果の評価	亜鉛として 【急性】 5～30 mg/日 【持続性】 20 mg/日	嘔吐	【急性】 5,942人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比1.54、95%信頼区間[1.28, 1.85]で、亜鉛の摂取によって嘔吐の発生が有意に増加 【持続性】 364人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比1.97、95%信頼区間[0.37, 10.59]で、亜鉛の摂取で嘔吐の発生は増加せず	LazzeriniとWanzira（2016） （参照167）
急性下痢症状を有する5歳以下の小児に対する亜鉛補充の効果の評価	亜鉛として10～40 mg/日	嘔吐	3,127人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比1.94、95%信頼区間[1.63, 2.31]で、亜鉛の摂取によって嘔吐の発生が有意に増加 観察された有害事象は嘔吐のみ	Galvaoら（2013） （参照168）

②成人対象のメタアナリシス

Yeeら（2020）は、にきびに対する亜鉛製剤の有効性を評価するシステマティックレビューを実施し、25件の研究を採択した（参照169）。そのうち経口摂取による介入を行った4件の研究と、局所療法による介入を行った1件の研究で、吐き気、嘔吐、腹痛などの有害事象が報告され、これら5件の691例の被験者を対象としたメタアナリシスを行っている。

結果としてリスク比2.031、95%信頼区間[0.732, 5.634]で、亜鉛の摂取で有害事象の発生は増加しなかった。この解析における経口での亜鉛摂取量は、30～135 mg/日だった。

本メタアナリシスには局所療法による介入研究が含まれていることから、この解析結果から亜鉛の経口摂取の影響を評価するのは適切ではないと要請者は考える。

Wangら（2025）は、ウイルス性疣贅の治療に対する硫酸亜鉛の経口摂取の有効性についてシステマティックレビューを実施し、7件の研究を採択した（参照170）。そのうち有害事象について言及のあった3件の177例の被験者を対象として、発生数が特に多かった吐き気と嘔吐に関するメタアナリシスを行っている。それぞれの解析結果は以下の通りである。

- ・吐き気：リスク差0.562、95%信頼区間[0.088-1.036]で、亜鉛摂取によって発生が有意に増加
- ・嘔吐：リスク差0.205、95%信頼区間[0.092-0.317]で、亜鉛摂取によって発生が有意に増加

いずれの研究でも体重依存的に10 mg/kg 体重/日の硫酸亜鉛が摂取されており、摂取量の上限値が設定されていたため、最大摂取量は亜鉛として100～150 mg/日となった。

要請者は本メタアナリシスについて、成人の最大150 mg/日の亜鉛摂取が、吐き気や嘔吐を引き起こすという結果の信頼性は高いが、その他の有害事象については言及がなく、亜鉛摂取と重大な有害事象の発生を結びつけることは出来ないと考える。

なお本メタアナリシスに用いられた研究のうち、López - Garcíaら（2009）の原著論文では、亜鉛の摂取による有害事象の有意な増加が報告されており、本要請書のⅢ． 2．（1）臨床試験の項でも取り上げている（参照157）。

Scienceら（2012）は、風邪の治療における亜鉛の有効性や安全性を評価するためのシステマティックレビューを実施し、17件の研究を採択した（参照171）。そのうち12件の研究を対象に、有害事象全般、不快味、吐き気、腹痛、便秘、下痢の6項目のメタアナリシスを行っており、亜鉛摂取により有害事象全般、不快味、吐き気の3項目の発生が有意に増加した。各項目の解析結果は以下の通りである。

- ・有害事象全般：8件の研究（n = 1,487）において、リスク比1.24、95%信頼区間[1.05, 1.46]で、亜鉛摂取により発生が有意に増加
- ・不快味：8件の研究（n = 961）において、リスク比1.65、95%信頼区間[1.27, 2.16]で、亜鉛摂取により発生が有意に増加
- ・吐き気：9件の研究（n = 973）において、リスク比1.64、95%信頼区間[1.19, 2.27]で、亜鉛摂取により発生が有意に増加
- ・腹痛：7件の研究（n = 876）において、リスク比1.19、95%信頼区間[0.83, 1.72]で、発生率に有意差なし

- ・便秘：7件の研究（n = 876）において、リスク比1.42、95%信頼区間[0.64, 3.12]で、発生率に有意差なし
- ・下痢：7件の研究（n = 831）において、リスク比1.88、95%信頼区間[0.95, 3.72]で、発生率に有意差なし

ただし全ての項目で、小児のみを被験者とした研究が解析対象に組み込まれていた。

これら6項目において、亜鉛の最小摂取量はKurugölら（2006及び2007）の研究の30 mg/日だった。また腹痛と便秘以外の4項目では、Ebyら（1984）の研究の276 mg/日、腹痛と便秘ではMossadら（1996）の研究の106.4 mg/日が、確認できる範囲での最大摂取量だった（原著論文の情報も含む）。

本メタアナリシスには小児のみを被験者とした研究が含まれていることから、この解析結果から成人の亜鉛摂取の影響を評価するのは適切ではないと要請者は考える。

なお本メタアナリシスに用いられた研究のうち、Mossadら（1996）の原著論文では、亜鉛の摂取による有害事象の有意な増加が報告されており、本要請書のⅢ．2．（1）臨床試験の項でも取り上げている（参照155）。

Hunterら（2021）は、急性ウイルス性呼吸器感染症の予防、治療における亜鉛の利点とリスクについてシステマティックレビューを実施し、25件の研究を採択した（参照172）。そのうち治療目的の17件の研究（試験数は19）で行われた有害事象についてのメタアナリシスには、経口摂取試験のみ（採択された研究には経鼻摂取試験も含まれていた）を対象とした解析も含まれており、それらの結果は以下の通りである。

- ・有害事象全般：6件の研究（n = 514）において、リスク比1.64、95%信頼区間[1.36, 1.99]で、亜鉛摂取により発生が有意に増加
- ・口腔内の炎症や痛み：7件の研究（n = 505）において、リスク比1.55、95%信頼区間[1.05, 2.29]で、亜鉛摂取により発生が有意に増加
- ・不快味：9件の研究（n = 719）において、リスク比2.11、95%信頼区間[1.47, 3.04]で、亜鉛摂取により発生が有意に増加

いずれの解析でも有害事象は有意に増加したが、重大な事象は発生していない。解析対象となった研究のうち、Farrら（1987）は被験者全員に184 mg/日の亜鉛を摂取させており、これが確認できる範囲での最大摂取量だった。一方で最小摂取量を明記した研究はなかったものの、「口腔内の炎症や痛み」の解析に用いられたHemiläら（2020）の試験の平均摂取量は65 mg/日であり、「有害事象全般」「不快味」の解析に用いられたWeismannら（1990）は摂取量を45 mg/日に設定していたことから、これらが最小摂取量であると判断する（いずれも原著論文より数値を辿った）。

要請者は本メタアナリシスについて、成人の45～184 mg/日の亜鉛摂取が、口腔内の問題や不快味を引き起こすという結果の信頼性は高いが、その他の有害事象については言及がなく、亜鉛摂取と重大な有害事象の発生を結びつけることは出来ないと考える。

なお本メタアナリシスに用いられた研究のうち、Mossadら（1996）、Hemiläら（2020）の原著論文では、亜鉛の摂取による有害事象の有意な増加が報告されており、これらの研究は本要請

書のⅢ. 2. (1) 臨床試験 の項でも取り上げている(参照155,156)。

Kumbargereら(2017)は、味覚障害に対する介入の効果についてシステマティックレビューを実施し、採択した10件の研究のうち、亜鉛の経口摂取に関する9件を評価した(参照173)。有害事象は4件で報告されており、そのうち発生数が詳細に記されている3件の335例の被験者を対象としたメタアナリシスを行っている。

結果としてリスク比5.20、95%信頼区間[0.90, 30.19]で、亜鉛の摂取で有害事象(湿疹、腹痛、下痢、吐き気、嘔吐)の発生は増加しないとされた。ただし解析対象には小児のみを被験者とした研究も組み込まれていた。

この3件の研究のうち、小児のみを対象とした1件の研究では年齢に応じて15 mg/日または50 mg/日の亜鉛が摂取され、成人を対象とした残る2件では18.3 mg/日⁸または34 mg/日の亜鉛が摂取された(原著論文の情報も含む)。

本メタアナリシスには小児のみを被験者とした研究が含まれていることから、この解析結果から成人の亜鉛摂取の影響を評価するのは適切ではないと要請者は考える。

上記5件のレビューの概要や、メタアナリシスに用いられた各研究における摂取量、有害事象に関する情報を表21にまとめた。報告された有害事象のうち、亜鉛摂取により有意に増加するとされた具体的な症状は、吐き気、嘔吐、不快味、口腔内の炎症や痛みの4項目だった。また重大な有害事象を報告したレビューはなく、Hunterら(2021)は重大な有害事象が発生していないことを明記していた。

5件のレビューの中で、Yeeら(2020)の解析には、局所療法による介入を行った研究が含まれていた。またScienceら(2012)及びKumbargereら(2017)の解析には、小児のみを被験者とした研究も組み込まれており、純粋な成人対象のメタアナリシスではなかった。よってこの3件のレビューで行われたメタアナリシスに関しては、亜鉛摂取に起因する有害事象の議論の対象から除外した。

残るWangら(2025)とHunterら(2021)のレビューにおいて、亜鉛摂取により上記の4項目の有害事象の発生が有意に増加している。Hunterら(2021)の解析では亜鉛の摂取量は45～184 mg/日だった。Wangら(2025)の解析においては、最大摂取量150 mg/日のみが明記され、最小摂取量は明記されていないものの、体重依存的に10 mg/kg 体重/日の硫酸亜鉛を摂取しており、被験者が体重20 kg以上の成人であれば、亜鉛として45 mg/日以上を摂取している計算になる。よってWangら(2025)の解析における摂取量は、Hunterら(2021)の解析における摂取量の範囲内に収まっていると判断した。

以上のことから、成人が45～184 mg/日の亜鉛を摂取することにより、吐き気、嘔吐、不快味、口腔内の炎症や痛みといった有害事象の発生リスクが有意に高まるが、重大な有害事象の発生には至らないと要請者は考える。

⁸ ピコリン酸亜鉛の分子量 309.6 (参照 174) 及び亜鉛の原子量 65.39 (参照 4、p1) から要請者が換算。

表 21 亜鉛の経口投与における安全性に関する記述があった論文（成人対象）

レビュー概要	投与量（亜鉛として）	主な有害事象	有害事象に関する記述	参考文献
にきびに対する亜鉛製剤の有効性の評価	亜鉛として30～135 mg/日	吐き気 嘔吐 腹痛	691人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比2.031、95%信頼区間[0.732, 5.634]で、亜鉛の摂取で有害事象の発生は増加せず（※局所療法による介入を行った1件の研究も解析に含まれる）	Yeeら（2020） （参照169）
ウイルス性疣贅の治療に対する硫酸亜鉛の経口摂取の有効性の評価	体重依存的に10 mg/kg 体重/日の硫酸亜鉛を摂取 最大摂取量は亜鉛として100～150 mg/日	吐き気 嘔吐	177人を対象としたメタアナリシスの結果、 【吐き気】リスク差0.562、95%信頼区間[0.088-1.036]で、亜鉛摂取によって有意に増加 【嘔吐】リスク差0.205、95%信頼区間[0.092-0.317]で、亜鉛摂取によって有意に増加	Wangら（2025） （参照170）
風邪の治療における亜鉛の有効性や安全性の評価	・ 亜鉛として30～276 mg/日（有害事象、不快味、吐き気、下痢についてのメタアナリシスに用いられた研究） ・ 亜鉛として30～106.4 mg/日（腹痛、便秘についてのメタアナリシスに用いられた研究）	不快味 吐き気 腹痛 便秘 下痢	【有害事象全般】1,487人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比1.24、95%信頼区間[1.05, 1.46]で、亜鉛の摂取で有意に増加 【不快味】961人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比1.65、95%信頼区間[1.27, 2.16]で、亜鉛の摂取で有意に増加 【吐き気】973人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比1.64、95%信頼区間[1.19, 2.27]で、亜鉛の摂取で有意に増加 【腹痛】876人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比1.19、95%信頼区間[0.83, 1.72]で、亜鉛の摂取で増加せず 【便秘】876人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比1.42、95%信頼区間[0.64, 3.12]で、亜鉛の摂取で増加せず 【下痢】831人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比1.88、95%信頼区間[0.95, 3.72]で、亜鉛の摂取で増加せず ※全ての解析項目で、小児のみを被験者とした研究が解析対象に組み込まれていた	Scienceら（2012） （参照171）
急性ウイルス性呼吸器感染症の予防、治療における亜鉛の利点とリスクの評価	・ 亜鉛として65～184 mg/日（口腔内の炎症や痛みについてのメタアナリシスに用いられた研究） ・ 亜鉛として45～184 mg/日（有害事象全般、不快味についてのメタアナリシスに用いられた研究）	口腔内の炎症や痛み 不快味	【有害事象全般】514人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比1.64、95%信頼区間[1.36, 1.99]で、亜鉛の摂取により有意に増加 【口腔内の炎症や痛み】505人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比1.55、95%信頼区間[1.05, 2.29]で、亜鉛の摂取により有意に増加 【不快味】719人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比2.11、95%信頼区間[1.47, 3.04]で、亜鉛の摂取により有意に増加	Hunterら（2021） （参照172）
味覚障害に対する介入の効果の評価	・ 小児対象の試験：亜鉛として15 mg/日または50 mg/日 ・ 成人対象の試験：亜鉛として18.3 mg/日または34 mg/日	湿疹 腹痛 下痢 吐き気 嘔吐	335人を対象としたメタアナリシスの結果、リスク比5.20、95%信頼区間[0.90, 30.19]で、亜鉛の摂取で有害事象の発生は増加せず	Kumbargere（2017） （参照173）

③メタアナリシスのまとめ

小児が5～45 mg/日の亜鉛を経口摂取することで、有害事象として嘔吐が報告された。また成人が45～184 mg/日の亜鉛を経口摂取することで、有害事象として吐き気、嘔吐、不快味、口腔内の炎症や痛みが報告された。ただし、これらの症状は一過性であり、重大な症状ではなかったと要請者は考える。

成人における亜鉛摂取量の下限值45 mg/日は、Hunterら（2021）（参照172）のメタアナリシスに含まれる、Weismannら（1990）の研究における亜鉛摂取量である。Weismannら（1990）の研究は、1987年と1988年にデンマークで実施されているが、被験者の食事由来の亜鉛摂取量については言及されていない（参照175）。そこで要請者は、1988年に実施されたBroら（1990）による調査を参照することとした。この調査では、デンマークの30～34歳の男性100例を対象として、微量元素の摂取量を調査しており、亜鉛の平均摂取量は11.3 mg/日と報告されている（参照176）。

よって Weismann ら（1990）の研究の被験者は、食事由来のものも含めて、56.3 mg/日の亜鉛を摂取していたと考えられ、メタアナリシスに基づく実質の亜鉛摂取量の下限値は 56.3 mg/日であると要請者は概算した。

（4）ヒトにおける知見に係る判断について

1. 体内動態試験 より、酸化亜鉛は他の水溶性亜鉛化合物と比較して吸収されにくいものの、継続的な摂取によって吸収率の違いによる影響は減少するという知見があること、また吸収されなかった亜鉛はそのまま排泄されることが考えられることから、酸化亜鉛の安全性評価に他の亜鉛化合物の知見を外挿することは問題ないと、要請者は考える。

要請者は亜鉛化合物を用いた 9 件の臨床試験（成人対象のもの）を、栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針に則り、科学的水準 A に分類した（表 18）。

そのうち Brandao-Neto ら（1990）の 25～50 mg の亜鉛を単回摂取させた研究と、Bonham ら（2003a、b）の 30 mg/日の亜鉛を摂取させた研究では、有害事象は確認されなかった。一方で Fischer ら（1984）や Yadrick ら（1989）の 50 mg/日の亜鉛を摂取させた研究では、共通して赤血球 SOD 活性の低下が報告され、Black ら（1988）の 50 または 75 mg/日の亜鉛を摂取させた研究では、HDL コレステロール値の低下が報告された。さらに摂取量の多い研究として、Hemilä ら（2020）は 78 mg/日、Mossad ら（1996）は平均 79.8 mg/日、Samman と Roberts（1987 及び 1988）は 150 mg/日、López - García ら（2009）は 10 mg/kg 体重/日の亜鉛を摂取させており、頭痛、吐き気、嘔吐などの臨床症状が確認された（Samman と Roberts の研究では、赤血球 SOD 活性の低下も報告されている）。

これらの研究結果には用量依存的な一貫性が見られ、50 mg/日程度の亜鉛を摂取した時（食事からの摂取量を除く）には赤血球SOD活性の低下やHDLコレステロール値の低下といった、バイオマーカーとなり得る現象が起こり、さらに摂取量が増えることで臨床症状が発生すると推察する。

症例報告については、成人が 100 mg/日以上亜鉛を服用することで、主にバイオマーカーへの

影響が報告されている。ただし、いずれも服用中止や銅の服用により回復しており、重篤な症状ではないと要請者は考える。

またメタアナリシスの文献を調査した結果、小児の亜鉛摂取に起因する有害事象として嘔吐、成人の有害事象として吐き気、嘔吐、不快味、口腔内の炎症や痛みが報告された（表 20、21）。成人において、有害事象の発生に繋がる亜鉛摂取量の下限值は 45 mg/日、食事由来の摂取量を含めた実質の下限值は 56.3 mg/日と要請者は概算した。

我が国の食品安全委員会や、IOM、EPAといった国内外の多数の公的機関が、銅代謝に関わる指標である赤血球SOD活性の低下をエンドポイントとしている。食品安全委員会は食品添加物「グルコン酸亜鉛」の評価に際し、エンドポイントに関して以下のように記載している（参照23、p35）。

『（引用始め）本委員会としては、赤血球SOD 活性の低下は、直ちに臨床症状に直結するとは考えにくい、ヒトの知見に関する複数の報告において生体影響として認められたことは毒性的に意義があると判断し、赤血球SOD 活性の低下をエンドポイントとして用いることとした。（引用終わり）』

なおBlackら（1988）の報告したHDLコレステロール値の低下は、要請者が科学的水準Aに分類した他の研究では報告されておらず、また、より少量の亜鉛摂取で引き起こされる赤血球SOD活性の低下の方がエンドポイントとして有用であろうとの考えから、要請者はHDLコレステロールの低下をエンドポイントとして用いないこととした（表18に記載したように、要請者が科学的水準Cに分類した2研究でもHDLコレステロール値の低下が報告されているが、100 mg/日または300 mg/日の高用量の亜鉛を摂取している）。

前述のように、50 mg/日の亜鉛摂取による赤血球SOD活性の低下を報告した2研究のうち、Fischerら（1984）の知見については、EPA（2005）が食事由来の摂取量も考慮した合計値65.92 mg/日（男性の体重を70 kgとして0.94 mg/kg 体重/日）をLOAELと判断している。またYadrickら（1989）の知見については、IOM（2001）及び厚生労働省（2024）が、食事由来の推定摂取量10 mg/日も考慮した合計値60 mg/日をLOAELと判断しており、さらにEPA（2005）は女性の基準体重を60 kgと仮定し、亜鉛の総摂取量を基準体重で除した0.99 mg/kg 体重/日をLOAELと判断している。

それぞれの研究から算出された体重あたりのLOAELは概ね近い値となっており、一定の妥当性を有する結果であると考えられる。その中でより過小評価を避けるべく、要請者は体重あたりの値が小さい「亜鉛として65.92 mg/人/日（0.94 mg/kg 体重/日）」をヒトにおける知見のLOAELと判断した。なお食品安全委員会も、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）において、同様の判断を下している。

ただし、このLOAELは18歳以上の成人を対象として設定したものであり、また妊婦及び授乳婦については十分な情報が認められず、必ずしもLOAELを適用することはできないと要請者は考える。

3. 毒性試験

(1) 遺伝毒性試験

①酸化亜鉛に関する知見

対象外物質評価書「酸化亜鉛」(2023)のⅡ. 2. (6) 遺伝毒性試験 において、酸化亜鉛の遺伝毒性は以下のように評価されている(参照 51、p9・10)。

『(引用始め) 酸化亜鉛(原体)の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 2 に示されているとおり陰性であった。

亜鉛化合物の遺伝毒性試験は、清涼飲料水評価書「亜鉛」に記載されている。(参照 6)

また、これまでの食品安全委員会の評価において得られている亜鉛化合物の遺伝毒性試験の結果から、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないとされている。(参照 2、4～7、14)

以上のことから、食品安全委員会は、亜鉛化合物は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

表 2 遺伝毒性試験概要(原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	<TA98、TA100、TA1535 株> 9.77～313 µg/プレート(-S9、各 2 回) <TA1537 株> 2.44～78.1 µg/プレート(-S9、各 2 回) <TA98、TA100、TA1535、TA1537 株> 313～5,000 µg/プレート(+S9、各 2 回)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA 株)	39.1～1,250 µg/プレート(-S9、各 2 回) 313～5,000 µg/プレート(+S9、各 2 回)	

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下(引用終わり)』

<引用元文献情報(参照 51、p21)>

参照 2 井上石灰工業株式会社: 酸化亜鉛安全性評価資料 試験成績の概要及び考察, 令和 4 年 5 月

参照 4 食品安全委員会: 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版), 2015 年 1 月(本概要書では参照 23)

参照 5 食品安全委員会: 添加物評価書「硫酸亜鉛」, 2015 年 9 月(本概要書では参照 137)

参照 6 食品安全委員会: 清涼飲料水評価書「亜鉛」, 2017 年 4 月(本概要書では参照 177)

参照 7 食品安全委員会: 対象外物質「亜鉛」, 2018 年 2 月

参照 14 薬物安全性試験センター: 酸化亜鉛の細菌を用いる復帰突然変異試験(GLP 対応)、2019 年(報告原著: 本概要書では参照 178 としているが、未公表文献のため入手できなかった)

また、これらの引用元文献中に記載されている報告原著について、内容を表 22 にまとめた。一部の試験で陽性が認められたものの、食品安全委員会は添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)

(2015) や清涼飲料水評価書「亜鉛」(2017) において、これらは間接的な DNA 傷害に基づく可能性が高く閾値が存在することが推定でき、添加物として亜鉛を経口摂取する場合に特段の懸念を

もたらずものではない、としている（参照 23 p18、参照 177 p29）。

表 22 酸化亜鉛に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	不 定 期 DNA 合成 試験	シリアンハムスタ ー胎児細胞	0.3~30 µg/mL	1 µg/mL 以上 で用量依存的 な陽性	鈴木 (1987) (参照 179)
遺伝子突然変 異	復帰突然変 異試験	細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98 、 TA100 、 TA1535、 TA1537、 TA1538)	333~10,000 µg/plate	陰性	Seifried ら (2006) (参照 180)
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> TA98 、 TA100 、 TA1535、 TA1537)	1,000~5,000 µg/plate	陰性	Crebelli ら (1985) (参照 181)
		細菌 (<i>S.typhimurium</i> 3 strains)	不明	陰性	Litton Bionetics (1976) (参照 182)
	哺乳類細胞 遺伝子突然 変異試験	マウスリンパ腫細 胞(L5178Y TK+/-)	1~31 µg/mL	陽性	Seifried ら (2006) (参照 180)
		マウスリンパ腫細 胞	不明（代謝活 性化系有/無）	陽性	Cameron (1991) (参照 183)
染色体異常	姉妹染色分 体交換試験	シリアンハムスタ ー胎児細胞	0~20 µg/mL	陽性	鈴木 (1987) (参照 179)
	染色体異常 試 験 (in vivo)	ラット（骨髄）	0.1~0.5 mg/m ³ 5 か月間吸入 ばく露	染色体異常の 僅かな増加 (主に高二倍体 細胞がみら れた)	Voroshilin ら (1978) (参照 184)
哺乳類細胞細 胞形質転換	形質転換試 験	シリアンハムスタ ー胎児細胞	0~3 µg/mL	陽性	鈴木 (1987) (参照 179)

（参照 182–184 の報告原著自体は入手できなかった）

②他の亜鉛化合物に関する知見

米国国家毒性プログラム（NTP）が作成した食餌性亜鉛の毒性学及び発がん性に関する報告書（2019）の中で、様々な濃度の亜鉛を含む飼料を投与した雄雌ラットにおいて小核試験及びコメットアッセイが報告されている（表 23）。ヒトの栄養強化食品やサプリメントに含まれる亜鉛の最も一般的な形態は酸化亜鉛と硫酸亜鉛だが、米国栄養研究所が推奨する齧歯類の食餌における亜鉛塩は炭酸亜鉛のため、亜鉛源として炭酸亜鉛が選択された（参照 5、p12）。

試験の結果、小核試験は陰性であったが、コメットアッセイでは雌雄の結腸上皮細胞で DNA 損傷が見られた（表 23）。ただし、結腸で前癌病変や腫瘍は見られず（参照 5、TableA-1・A-2・B-1・B-2）、DNA 損傷が、大腸陰窩の基部の幹細胞と完全に分化した上皮細胞のどちらで誘発されたのか不明（完全に分化した上皮細胞の場合、腫瘍を形成することはない）で、また大腸細胞における DNA 損傷観察の解釈は、腸内微生物叢の作用によりさらに複雑になる可能性があるが、この相互作用が食事の亜鉛濃度の影響にどのように影響するか不明であるとされていた（参照 5、p41）。

表 23 NTP 報告書で報告された、亜鉛に関する遺伝毒性の試験成績（参照 5）

試験種類		試験対象	被験物質	用量等	結果
染色体異常	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス（SD、 各群雌雄 10 匹） 末梢血赤血球*1	炭酸亜鉛	雄で 1.4、8.7、17.6 mg/kg 体重、 雌で 1.5、9.9、19.9 mg/kg 体重、 53 週間混餌投与*2	陰性*3
デオキシリボ核酸（DNA）損傷	コメットアッセイ (<i>in vivo</i>)	マウス（SD、 各群雌雄 10 匹） 末梢血白血球*1 及び結腸上皮細胞*4	炭酸亜鉛	同上	末梢血白血球 陽性*5 結腸上皮細胞 陽性*6

*1：投与 19 日、3 か月、6 か月、9 か月、12 か月時点で試験実施（参照 5、Abstract xiii）。

*2：飼料中の亜鉛濃度は 38、250、500 ppm で、38 ppm は対照飼料、250、500 ppm は亜鉛過剰の飼料である（参照 5、p15・16・23）。

*3：雄雌ともどの群、どの時点においても小核の誘発なし（参照 5、TableC-1～4）。

*4：投与 12 か月時点で試験実施（参照 5、Abstractxiii）。

*5：テールの割合が、雄の 8.7、17.6 mg/kg 体重投与群で 12 か月時点で有意に増加（参照 5、TableC-5）。

*6：テールの割合が、雌の 19.9 mg/kg 体重投与群、雄の 17.6 mg/kg 体重投与群で有意に増加（参照 5、TableC-6）。

③最新の文献調査

対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）が公表された 2023 年 3 月以降に公開された亜鉛化合物の遺伝毒性試験について、Web（PubMed）での調査を行った。キーワードを zinc、genotoxicity、

oral として and 検索（検索日 2025 年 10 月 3 日）を行い、抽出された 3 件全ての記事の表題と概要を確認した（参照 185）。その結果、ナノ粒子ではない通常の亜鉛化合物の遺伝毒性に関する新たな試験報告は認められなかった。

④遺伝毒性試験のまとめ

対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）において、代謝活性化系存在下及び非存在下いずれも酸化亜鉛を用いた復帰突然変異試験が陰性であることが示されており、また対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）までの食品安全委員会の評価において得られている亜鉛化合物の遺伝毒性試験の結果から、亜鉛化合物は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断されている。

NTP 報告書（2019）によれば、炭酸亜鉛含有飼料を継続投与した雌雄ラットを用いた小核試験及びコメットアッセイが行われた結果、雌雄の結腸上皮細胞で DNA 損傷が見られたが（表 23）、結腸で前癌病変や腫瘍は見られていないこと（参照 5、TableA-1・A-2・B-1・B-2）、また DNA 損傷が、大腸陰窩の基部の幹細胞と完全に分化した上皮細胞のどちらで誘発されたのか不明であることから、要請者は本試験の結果が亜鉛化合物の明確な遺伝毒性を示す結果ではないと考える。

また、2023 年 3 月以降に公開された文献を調査したが、酸化亜鉛及び亜鉛化合物の遺伝毒性に関する新たな報告は認められなかった。

以上の根拠から、適正量の酸化亜鉛を摂取する場合、酸化亜鉛は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと要請者は判断する。

（2）反復投与毒性試験

①酸化亜鉛に関する知見

対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）のⅡ．2．（3）亜急性毒性試験 において、以下のように記載されている（参照 51、p9）。

『（引用始め）清涼飲料水評価書「亜鉛」に、硫酸亜鉛七水和物を用いた 13 週間亜急性毒性試験（マウス、混餌投与）、酢酸亜鉛二水和物を用いた 3 か月間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）、硫酸亜鉛七水和物を用いた 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）及び亜鉛モノグリセロラートを用いた 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）が報告されている。これらの試験から得られた NOAEL は、亜鉛として 48～102 mg/kg 体重/日であった。また、亜鉛モノグリセロラートを用いた 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）については、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015 において、認められた所見の詳細が不明であることから、NOAEL の判断はできないとされた。（参照 4～7）（引用終わり）』

<報告原著>

硫酸亜鉛七水和物を用いた 13 週間亜急性毒性試験（マウス、混餌投与）（参照 186）

材料 動物：ICR マウス（各群雌雄各 12 匹）、投与物質：硫酸亜鉛七水和物

方法 0、300、3,000、30,000 ppm (0、45、450、4,500 mg/kg 体重/日⁹) の投与群を設定し、13 週間混餌投与。

結果 4,500 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制 (参照 186、p329)、摂餌量の低下 (原著文献 p329) 及び脾臓腺房細胞の壊死、腫大 (参照 186、p332) の毒性所見が見られた。

酢酸亜鉛二水和物を用いた 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、飲水投与) (参照 118)

材料 動物：SD ラット (雌合計 40 匹、各群の匹数は不明)、投与物質：酢酸亜鉛二水和物

方法 0、160、320、640 mg/kg 体重/日の投与群を設定し、3 か月間飲水投与。

結果 640 mg/kg 体重/日投与群では、無関心 (参照 118、p39)、飲水量減少 (参照 118、Table1)、血液中の尿素・クレアチニンの増加 (参照 118、Table3)、ボウマン囊上皮細胞の扁平化 (参照 118、Fig.1)、近位尿細管上皮細胞の剥離と核濃縮 (参照 118、Fig.2) の毒性所見が見られた。

320 mg/kg 体重/日投与群では、尿量減少 (参照 118、Table1)、肝臓、腎臓、心臓、骨及び血液での亜鉛濃度の増加 (参照 118、Table4) の毒性所見が見られた。

硫酸亜鉛七水和物を用いた 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与) (参照 186)

材料 動物：Wistar ラット (各群雌雄各 12 匹)、投与物質：硫酸亜鉛七水和物

方法 0、300、3,000、30,000 ppm (0、30、300、3,000 mg/kg 体重/日) の投与群を設定し、13 週間混餌投与。

結果 3,000 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制 (参照 186、p329)、摂餌量の減少 (参照 186、p330) 及び脾臓腺房細胞の壊死、腫大 (参照 186、p332) の毒性所見が見られた。

亜鉛モノグリセロラートを用いた 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

企業の confidential report (報告原著：参照 187) のため入手できなかったが、NITE の報告書 (参照 4、p66・67) や添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) (参照 23、p23・24)、一般財団法人 化学物質評価研究機構の有害性評価書 (参照 188、P36) に結果について詳細な記載があったため、これらを参照し概要を作成した。

材料 動物：SD ラット (雌雄、各群の匹数は不明)、投与物質：亜鉛モノグリセロラート

方法 0、0.05、0.2、1% (雄：0、31.52、127.52、719 mg/kg 体重/日、雌：0、35.78、145.91、805 mg/kg 体重/日) の投与群を設定し、13 週間混餌投与。

結果 ・1%投与群について、小球性低色素性貧血 (ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV 及び平均赤血球血色素量の減少、赤血球数及び白血球数の増加)、腸間膜リンパ節の腫大、腎臓表面の小陥凹、脾臓の重度の変性、脾臓、腎臓、切歯、眼及び骨での組織学的変化
・1%投与群の雄において、精細管、前立腺及び精のうの萎縮

⁹ JECFA で用いられている換算値 (IPCS:EHC240) を用いて、食品安全委員会が摂取量を推定 (参照 23、p21・22)。

- ・1%投与群の雌において、子宮の萎縮
- ・0.2%投与群の雌雄において、総コレステロールの減少、脾臓赤脾髄中の色素性マクロファージ数の減少、脛骨及び大腿骨の骨幹端柱数の減少並びに脾臓細胞の壊死
- ・0.2%投与群の雄において、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ活性及びクレアチンキナーゼ活性の上昇
- ・0.2%投与群の雌において、血清クレアチンキナーゼ活性の上昇
- ・0.05%以上投与群の雄において脾臓赤脾髄中の色素性マクロファージ数の減少、腹部脂肪量の減少及び腸間膜リンパ節の腫大

②最新の文献調査

対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）が公表された2023年3月以降に公開された亜鉛化合物の反復投与試験について、Web (PubMed) での調査を行った。キーワードをzinc、repeated、toxicity、oralとしてand検索（検索日2025年10月3日）を行い、抽出された4件全ての記事の表題と概要を確認したところ（参照189）、NOAEL設定根拠となり得る報告として、Hitomiら（2023）、Fujiwaraら（2023）による試験報告が認められた（参照190,191）。なおFujiwaraらの報告は、Hitomiらと同一の試験に関するものであり、Hitomiらの試験結果について組織学的見地から考察した報告である。

ラット4週間反復経口投与試験（参照190,191）

材料 動物：雄 SD ラット（各群 5 匹）、投与物質：亜鉛マルトール

方法 0、200、600、1,000 mg/kg 体重/日¹⁰、マルトールを 800 mg/kg 体重/日（リガンド群、亜鉛マルトール 1,000 mg/kg 体重投与とマルトール量が同量）の投与群を設定し、4 週間経口投与。

結果 血漿亜鉛濃度は亜鉛マルトールの用量とともに増加し（参照 190、Fig.2）、1,000 mg/kg 体重/日（亜鉛として 200 mg/kg 体重/日）投与群で、白血球パラメータおよびクレアチンキナーゼの増加を伴う脾炎、赤血球パラメータの変化および脾臓の髄外造血を伴う貧血、大腿骨の小柱と成長板の減少といった毒性所見が観察された（参照 190、Table1・2）。これらの所見はリガンド群では見られず、過去に亜鉛関連の毒性症状として報告されてきたものであると Hitomi らは結論している（参照 190、p5）。

また 1,000 mg/kg 体重/日投与群で生じた脾炎について、Fujiwara らは亜鉛の過剰投与が誘発する腺房萎縮や、それに伴う管状構造の増加に起因するものであると考察している（参照 191、p210）。

③反復投与毒性試験のまとめ

食品安全委員会は添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）において、毒性所見の詳細

¹⁰ 「亜鉛マルトール 1,000 mg/kg とマルトール量を揃えたリガンド群がマルトール 800 mg/kg 体重/日」という参照 190、p2 の記載に基づき、要請者が換算すると亜鉛としてそれぞれ 0、40、120、200 mg/kg 体重/日となる。

が不明であることから、亜鉛モノグリセロラートを用いた 13 週間亜急性毒性試験（参照 187,188）による NOAEL の判断はできないとしている（参照 23、p24）。また清涼飲料水評価書「亜鉛」においては、この試験を除く 3 試験における NOAEL をそれぞれ亜鉛として 102、48、68 mg/kg 体重/日と算出している（参照 177、p19・20）。要請者は本内容を根拠として、亜鉛モノグリセロラートを用いた 13 週間亜急性毒性試験からは NOAEL を判断できないと考え、他 3 試験に基づく NOAEL は亜鉛として 48 mg/kg 体重/日と判断する。

Hitomiら（2023）、Fujiwaraら（2023）の報告においては、ラットに対する4週間の亜鉛マルトール1,000 mg/kg 体重/日（亜鉛として200 mg/kg 体重/日）の反復投与で亜鉛関連の毒性症状が複数観察されたが、亜鉛マルトール600 mg/kg 体重/日の投与群でも局所的な腺房細胞委縮、大腿骨の小柱・成長板の減少といった症状が観察されたことから（参照190,191）、要請者は本試験における亜鉛マルトールの反復投与のNOAELを200 mg/kg 体重/日（亜鉛として40 mg/kg 体重/日）と判断する。

以上より、要請者は酸化亜鉛の反復投与のNOAELは亜鉛として40 mg/kg 体重/日と判断する。

（3）発がん性試験

①酸化亜鉛に関する知見

対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）のⅡ．2．（4）慢性毒性及び発がん性試験 において、以下のように記載されている（参照 51、p9）。

『（引用始め）塩化亜鉛を用いた発がん性試験（マウス、飲水投与）が 2 試験報告されているが、発がん性を判断できる所見ではないとされている。（参照 4～7）（引用終わり）』

<報告原著>

塩化亜鉛を用いた発がん性試験（マウス、飲水投与）1（参照 192）

材料 動物：マウス（催腫瘍抵抗性、系統不明）、投与物質：塩化亜鉛

方法 亜鉛として 0、10、20、50、100、200 mg/L の投与群を設定し、5 世代にわたって（約 180 ～900 日）飲水投与。

結果 主に 10、20 mg/L 投与群で腫瘍の発生が認められ、発生率は F0 で 0.8%、F1 で 2.5%、F2 で 7.6%、F3 及び F4 で 25.7%に上昇した（使用した系統の腫瘍自然発生率は 0.004%）（参照 192、p61）。

塩化亜鉛を用いた発がん性試験（マウス、飲水投与）2（参照 192）

材料 動物：C3H マウスと A/Sn マウス（ともに腫瘍高感受性）、投与物質：塩化亜鉛

方法 亜鉛として 10～29 mg/L の投与群を設定し、飲水投与（約 70～640 日）。

結果 腫瘍の発生率は C3H マウスで 43.4%、A/Sn マウスで 32.4%であった（腫瘍自然発生率は約 15%）（参照 192、p62）。

②他の亜鉛化合物に関する知見

NTP報告書（2019）によれば、各群雌雄ラット50匹に対し、38、250、500 ppmと様々な濃度の

食餌性亜鉛（亜鉛源は炭酸亜鉛）を含む飼料を104～106週間与えた。38 ppmの対照飼料は亜鉛充足、250及び500 ppmの飼料は亜鉛過剰の飼料である。この結果、亜鉛過剰群について、雌雄とも発がん性は認められなかったとされている（参照5、p42）。

炭酸亜鉛を用いた発がん性試験（ラット、混餌投与）（参照5）

出典 NTP TR 592. 2019

目的 発がん性の調査

材料 動物：SD ラット（雌雄、各群 50 匹）、投与物質：炭酸亜鉛

方法 38（対照）、250、または 500 ppm¹¹ の投与群を設定し、104～106 週混餌投与（参照 5、Table1）。

結果 体重や摂餌量の測定、消化管、骨、腎臓、肝臓、精巣、子宮など様々な組織の検査がなされたが（参照 5、p19）、雌雄の 250、500 ppm 投与群いずれも、亜鉛の過剰摂取に関連する体重や摂餌量の有意な変化や臨床所見は認められなかった（参照 5、p23）。

また発がん性に関して、脾臓、精巣、下垂体、皮膚、甲状腺における腫瘍及び非腫瘍性病変の発生率が調べられたが、亜鉛過剰摂取による発がん性を示唆する有意な変化は認められなかった（参照 5、p31・32）。非腫瘍病変については、雌雄の 250、500 ppm 投与群ともに脾臓の腺房萎縮の発生率が増加した（参照 5、Table6）。

③最新の文献調査

対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）が公表された2023年3月以降に公開された亜鉛化合物の発がん性試験について、Web (PubMed) での調査を行った。キーワードをzinc、toxicity、carcinog*、oralとしてand検索（検索日2025年10月3日）を行い、抽出された7件全ての記事の表題と概要を確認した（参照193）。その結果、ナノ粒子ではない通常の酸化亜鉛の発がん性に関する新たな試験報告は認められなかった。

④発がん性試験のまとめ

食品安全委員会は対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）において、塩化亜鉛を用いた 2 件の発がん性試験（参照 192）について、亜鉛化合物の発がん性を判断できる所見は得られていないとしている（参照 51、p19）。また添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）において、同試験では結果に対する統計学的解析が行われておらず詳細が不明であることから、発がん性を判断できないとしている（参照 23、p25・26）。要請者は本内容を根拠として、これら 2 試験は発がん性を判断できる所見ではないと判断する。

NTP報告書（2019）の炭酸亜鉛を用いた発がん性試験については、雌雄の250、500 ppm投与群において、対照群と比べても悪性腫瘍の有意な増加は見られなかったことから（参照5、TableA-1～3・B-1～3）、要請者は本試験からは亜鉛の発がん性は認められないと判断する。

また、2023年3月以降に公開された文献を調査したが、通常の酸化亜鉛及び亜鉛化合物の発がん

¹¹ 亜鉛として雄で 1.4、8.7、17.6 mg/kg 体重/日、雌で 1.5、9.9、19.9 mg/kg 体重/日に相当（参照 5、p23）。

性に関する新たな試験報告は認められなかった。

以上のように、亜鉛化合物の発がん性を示す明確な知見は得られなかった。

(4) 生殖発生毒性試験

①酸化亜鉛に関する知見

対象外物質評価書「酸化亜鉛」(2023)のⅡ. 2. (5) 生殖発生毒性試験 において、以下のよう
に記載されている(参照 51、p9)。

『(引用始め) 清涼飲料水評価書「亜鉛」に、塩化亜鉛を用いた 1 世代及び 2 世代生殖毒性試験(ラ
ット、強制経口投与)が報告されている。

1 世代生殖毒性試験について、本試験に係る親動物の体重、摂餌量及び生殖に及ぼす影響に関す
る LOAEL は塩化亜鉛として 7.5 mg/kg 体重/日(亜鉛として 3.6 mg/kg 体重/日)、児動物に及ぼ
す影響に関する NOAEL は塩化亜鉛として 30 mg/kg 体重/日(亜鉛として 14 mg/kg 体重/日)と
判断されている。

2 世代生殖毒性試験について、本試験に係る親動物の体重に及ぼす影響に関する LOAEL は塩化
亜鉛として 7.5 mg/kg 体重/日(亜鉛として 3.6 mg/kg 体重/日)、生殖及び児動物に及ぼす影響に
関する NOAEL は塩化亜鉛として 15.0 mg/kg 体重/日(亜鉛として 7.2 mg/kg 体重/日)と判断さ
れている。

以上の 2 試験の結果から、亜鉛化合物の生殖発生毒性については、親動物に対する毒性影響がみ
られない状況においては、児動物に影響を及ぼさないと考えることは可能と判断されている。(参
照 4～7)(引用終わり)』

<報告原著>

塩化亜鉛を用いた 1 世代生殖毒性試験(ラット、強制経口投与)(参照 194)

材料 動物：SD ラット(雌雄、各群 25 匹)、投与物質：塩化亜鉛

方法 0、7.5、15、30 mg/kg 体重/日の投与群を設定。交配前 84 日間強制経口投与した後、同用
量群内で雌雄を交配し、雄は交配期間(14 日間)終了時まで、雌は交配期間(14 日間)、妊
娠期間(21 日間)及び哺育期間(21 日間)を通して継続投与。

結果 親動物において、7.5 mg/kg 体重/日以上で

- ・雄の最終体重減少(参照 194、Table4)
- ・雌の哺育期間の体重減少(参照 194、Figure3)
- ・雄の交配前期間(投与第 8・10・11 週)の摂餌量減少(参照 194、Figure1B)
- ・雌の妊娠期間(妊娠第 1 週)及び哺育期間(哺育第 3 週)の摂餌量減少(参照 194、
Fig.4A・B)
- ・産児数及び生存児数の減少(参照 194、Table2)

の毒性所見が見られた。

児動物において、30 mg/kg 体重/日で

- ・雄の肛門生殖器距離の増加が見られた(参照 194、Table8)。

塩化亜鉛を用いた 2 世代生殖毒性試験（ラット、強制経口投与）（参照 195）

材料 動物：SD ラット（雌雄各 25 匹：F0 親動物）、投与物質：塩化亜鉛

方法 0、7.5、15.0、30.0 mg/kg 体重/日の投与群を設定して、交配前 77 日間の強制経口投与の後、同用量群内で雌雄を交配し、雄は交配期間（21 日間）終了時まで、雌は交配期間（21 日間）、妊娠期間（21 日間）及び哺育期間（21 日間）を通して継続投与。さらに、同用量群内で F1 児動物の雌雄各 25 匹を無作為に選抜して F1 親動物とし、交配期間、妊娠期間及び哺育期間を通じて投与。

結果 30.0 mg/kg 体重/日投与群で

- ・ F0、F1 における妊娠率の低下（参照 195、Table4）
- ・ 産児数、児の生存率（哺育 0 日）の低下（参照 195、Table5）
- ・ F0、F1 児動物（F1、F2 動物）で体重の低下（参照 195、Table6）

の毒性所見が見られた。

7.5mg/kg 体重/日以上投与群で

- ・ F0、F1 雌雄親動物で体重の低下の毒性所見が見られた（参照 195、Figure1～4）。

②他の亜鉛化合物に関する知見

NTP 報告書（2019）の Introduction において、以下のように亜鉛の生殖毒性についてまとめられている（参照 5、p7・8）。

「実験動物

生殖における亜鉛の役割は広く研究されている。雄では、複数の種で、成体の精巣と前立腺の亜鉛濃度が高く、他の臓器と比べ最も亜鉛濃度が高い。

（中略）

母動物の過剰な食餌性亜鉛（食餌の0.2%～0.5%）は、亜鉛欠乏症と同様の発育結果（児動物の成長と体重の減少、死産、胎児吸収の増加）を示している。しかし、先天奇形はほとんどの研究で観察されていなかった^{163:167-170}。また、母動物の過剰な亜鉛ばく露（塩化亜鉛として30 mg/kg/日）の結果として児動物の内分泌への影響を示す兆候もいくつかあり、Johnsonら¹⁶³は雄児動物の肛門生殖器距離の増加を報告している。

ヒト

動物と同様、亜鉛は人間の生殖と発育に必須の成分であり、広く研究、検討されている。ヒトの生殖における亜鉛の重要性は、生殖組織中の亜鉛濃度は高く、生殖過程において変動することによって実証されている。精巣内では、精漿中の亜鉛濃度は血漿よりはるかに高く、精子の形成と維持の両方に重要と考えられおり、これは、血液及び精漿中の亜鉛濃度と精細胞密度との間に正の相関があること、不妊男性では亜鉛濃度が低いことを示す研究により証明されている。女性の場合、血漿亜鉛濃度は月経周期と妊娠状態に応じて変動し、血清亜鉛濃度の低下はいくつかの妊娠危険因子と関連している。」

<引用元文献情報（参照 5、p54）>

163 Johnson FO, Gilbreath ET, Ogden L, Graham TC, Gorham S: Reproductive and

developmental toxicities of zinc supplemented rats. *Reprod Toxicol* 2011; 31(2):134-143 (報告原著：本概要書では参照 194)

167 Schlicker SA, Cox DH: Maternal dietary zinc, and development and zinc, iron, and copper content of the rat fetus. *J Nutr* 1968; 95(2):287-294 (報告原著：本概要書では参照 196)

168 Cox DH, Schlicker SA, Chu RC: Excess dietary zinc for the maternal rat, and zinc, iron, copper, calcium, and magnesium content and enzyme activity in maternal and fetal tissues. *J Nutr* 1969; 98(4):459-466 (報告原著：本概要書では参照 197)

169 Ketcheson MR, Barron GP, Cox DH: Relationship of maternal dietary zinc during gestation and lactation to development and zinc, iron and copper content of the postnatal rat. *J Nutr* 1969; 98(3):303-311 (報告原著：本概要書では参照 198)

170 Mulhern SA, Stroube WB, Jr., Jacobs RM: Alopecia induced in young mice by exposure to excess dietary zinc. *Experientia* 1986; 42(5):551-553 (報告原著：本概要書では参照 199)

また添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)のⅡ. 2. (5) 生殖発生毒性 において、以下のように記載されている(参照 23、p29)。

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

<引用元文献情報(参照 23、p56)>

酸化亜鉛を用いた 1 世代生殖毒性試験(ラット、経口投与)(参照 196)

材料 動物：ラット(系統名の記載なし)、投与物質：酸化亜鉛

方法 【実験 1】

出産経験のない雌マウスから、対照群と亜鉛投与群を設定。亜鉛投与群の飼料には 0.4%の亜鉛(酸化亜鉛として)を添加。投与は受胎した時点で開始し、胎児が 15 日齢または 16 日齢になった時点で親動物を分析に供した。個体数は両群、両時点いずれも 5 匹。

【実験 2】

実験 1 と同じ条件で、胎児が 18 日齢または 20 日齢になった時点で分析。

【実験 3】

亜鉛投与群には、交配 21 日前から 0.4%の亜鉛を投与。その他の条件は全て実験 1 と同じ。

結果 胎児において(参照 196、TABLE1)、

- ・受胎からの 0.4%亜鉛投与により、15～20 日齢の胎児の体重が低下(実験 1、2)。
- ・交配前からの 0.4%亜鉛投与により、15、16 日齢までに全ての胎児が吸収(実験 3)。

酸化亜鉛を用いた 1 世代生殖毒性試験(ラット、経口投与)(参照 198)

材料 動物：アルビノラット(雌、各群 10 匹)、投与物質：硫酸亜鉛

方法 対照群、0.2%亜鉛投与群(以下、「0.2%群」)、0.5%亜鉛投与群(以下、「0.5%群」)の 3 群を

設定。0.2、0.5%は酸化亜鉛としての数値であり、これらの濃度の酸化亜鉛を、対照群と同じ飼料に添加する。投与は妊娠 1 日目から開始し、実験終了まで継続。

生後 0 日齢の時点で各腹から 4 匹の児動物を選別、殺処分して分析に供した。残りの児動物のうち 6 匹のみを親動物のもとに残し、14 日齢に達した時点で親動物と共に分析に供した。

結果 対照群のうち出産数が 4 に留まった親動物 1 匹と、0.5%群のうち全胎児が死産となった親動物 2 匹は、分析から除外された。また 0.2%群からも 4 匹の胎児が死産となった。

0.5%群の児動物において（参照 198、TABLE1）、

- ・ 0 日齢及び 14 日齢時点で、他 2 群と比較して全体重（乾燥重量）が低下し、全体重から肝臓重量を除いた重量も低下。
- ・ 14 日齢時点で、肝臓重量が低下。

塩化亜鉛を用いた 1 世代生殖毒性試験（マウス、経口投与）（参照 200）

材料 動物：CD-1 マウス（雌雄、各群 10 匹）、投与物質：塩化亜鉛

方法 F₀雄：①0.000、②1.560、③3.125、④6.250 mg/kg 体重/日、F₀雌：⑤0.000、⑥3.125、⑦6.250、⑧12.500 mg/kg 体重/日の投与群を設定。交配前 49 日間の経口投与の後、①と⑤（対照群）・②と⑥（低用量群）・③と⑦（中用量群）・④と⑧（高用量群）の雌雄を交配し、F₀雄には交配期間（21 日間）終了まで、F₀雌には交配期間（21 日間）、妊娠期間（21 日間）及び哺育期間（21 日間）を通して継続投与した。

結果 全ての亜鉛投与群において、

- ・ F₀雌の出産割合、妊娠数及び総産児数が減少（参照 200、Table1）。
- ・ 一腹あたりの児動物の平均生存数が、投与量依存的に低下（参照 200、Table2）。
- ・ F₀雌の体重及び肝臓、脾臓の重量（絶対量及び体重比）が低下（参照 200、Table4）。
- ・ F₀雌雄ともにマウスが死亡（参照 200、Table5）。

塩化亜鉛を用いた 1 世代生殖毒性試験（ラット、経口投与）（参照 201）

材料 動物：SD ラット（雌雄、各群 10 匹）、投与物質：塩化亜鉛

方法 雌雄ともに 0.00 mg/kg（対照群）、7.50 mg/kg（低用量群）、15.00 mg/kg（中用量群）、30.00 mg/kg 体重/日（高用量群）の投与群を設定。交配前 77 日間の経口投与の後、同用量群内で雌雄を交配し、F₀雄には交配期間（21 日間）終了まで、F₀雌には交配期間（21 日間）、妊娠期間（21 日間）及び哺育期間（21 日間）を通して継続投与した。

結果 全ての亜鉛投与群において、

- ・ F₀雄の体重（参照 201、Fig.1）及び体重増加量が低下（参照 201、Table1）。
- ・ F₀雌雄ともにラットが死亡。
- ・ 出産した F₀雌の割合が低下（参照 201、Table2）。
- ・ F₀雌雄ともに攻撃性や多動性が観察され、雄の耳の後ろの部位で脱毛が観察された。
- ・ F₀雄の生殖器系、F₀雌雄の造血/リンパ細網系に病変が発生（参照 201、Table7・8）。

硫酸亜鉛を用いた 1 世代生殖毒性試験（ラット、経口投与）（参照 202）

材料 動物：Charles Foster ラット（対照群：雌雄 15 匹、亜鉛投与群：雌雄 18 匹）

投与物質：硫酸亜鉛

方法 亜鉛投与群の雄には、4,000 ppm の硫酸亜鉛（無水硫酸亜鉛として）を飼料に混合し、摂取

させた。30～32 日間の継続投与の間に 1 回、雌マウス（両群とも通常の食餌を摂取）と交配させた。

結果 亜鉛投与群において、下記の所見が見られた。

- ・妊娠した雌の割合、雌 1 匹あたりの産児数が低下（参照 202、Table I）
- ・雄の精子の運動性が低下（参照 202、Table III）

硫酸亜鉛を用いた 1 世代生殖毒性試験（ラット、経口投与）（参照 203）

材料 動物：Charles Foster ラット、投与物質：硫酸亜鉛

方法 対照群、亜鉛投与群ともに雌雄 15 匹ずつのラットを設定。亜鉛投与群の雌には、受胎 1 日目から 4,000 ppm の硫酸亜鉛（無水硫酸亜鉛として）を飼料に混合し、18 日間摂取させた。

結果 亜鉛投与群において、妊娠した雌の割合（参照 203、Table I）、交尾した雌 1 匹あたりの着床部位数が低下した。

硫酸亜鉛を用いた 1 世代生殖毒性試験（ラット、経口投与）（参照 204）

材料 動物：ラット（対照群：雌雄 12 匹ずつ、亜鉛投与群：雌雄 13 匹ずつ ※ラット系統名の記載なし）、投与物質：硫酸亜鉛

方法 亜鉛投与群の雌には、亜鉛として 150 ppm の硫酸亜鉛を飼料に添加し、妊娠 1 日目から 18 日間摂取させた。

結果 対照群 12 匹の計 101 か所の着床部位のうち、胚吸収が起こったのは 2 か所（2 匹）だったのに対し、亜鉛投与群 13 匹の計 116 か所の着床部位のうち、胚吸収が起こったのは 11 か所（8 匹）であり、統計的に有意な差が見られた。

硫酸亜鉛を用いた 1 世代生殖毒性試験（ヒツジ、経口投与）（参照 205）

材料 動物：ヒツジ（チェビオット種）

方法 【実験 1】

硫酸亜鉛及び硫酸カドミウムの濃度を調整した飼料を、妊娠 0～6 週目のチェビオット種のヒツジに自由に摂取させる。カドミウム濃度は 0.1 または 3.0 mg/kg の 2 通り、亜鉛濃度は 30 または 150 または 750 mg/kg の 3 通りであり、合計 6 群（各群 6 頭ずつ）を設定。

【実験 2】

硫酸亜鉛及び硫酸銅の濃度を調整した飼料を、妊娠 6 週目のチェビオット種のヒツジに自由に摂取させる。濃度は「対照群」：銅 2.5 mg/kg + 亜鉛 30 mg/kg、「750Z 群」：銅 2.5 mg/kg + 亜鉛 750 mg/kg、「750Z + Cu 群」：銅 10 mg/kg + 亜鉛 750 mg/kg であり、各群 6 頭ずつを割り当てた。

結果 【実験 1】

（統計解析の結果、カドミウムの影響が見られなかったことから、本実験では亜鉛の影響のみを議論している。以下、原著論文に合わせて、「対照群」：飼料の亜鉛濃度が 30 mg/kg、「150Z 群」：亜鉛濃度が 150 mg/kg、「750Z 群」：亜鉛濃度が 750 mg/kg、と呼称する。）

750Z 群において、

- ・雌親動物の飼料摂取量及び飼料利用効率（体重増加量 ÷ 摂取飼料量）が低下し、試験開始時点から出産までの体重増加率も低下（参照 205、TABLE1）。
- ・流産、死産、生後 7 日以内に死亡した児動物の割合が増加（参照 205、TABLE3）。

【実験 2】

750Z 群及び 750Z + Cu 群において、

- ・流産、死産、生後 7 日以内に死亡した児動物の割合が増加（参照 205、TABLE5）。

③最新の文献調査

対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）が公表された2023年3月以降に公開された亜鉛化合物の生殖発生毒性試験について、Web（PubMed）での調査を行った。

キーワードをzinc、toxicity、reproduct*、oralとしてand検索（検索日2025年10月3日）を行い、抽出された6件全ての記事の表題と概要を確認したが、NOAELを設定できるような新たな試験報告は認められなかった（参照206）。

次に、キーワードをzinc、development*、toxicity、oralとしてand検索（検索日2025年10月3日）を行い、抽出された28件全ての記事の表題と概要を確認したところ（参照207）、Fláviaら（2023）の報告が認められた。

亜鉛混合飼料を用いた1世代生殖毒性試験（ラット、混餌投与）（参照208）

材料 動物：妊娠10日目のSDラット（各群雌10匹）、投与物質：不明

方法 亜鉛として35（対照）、180 mg/kg飼料投与群を設定し（それぞれZnA群、ZnS群）混餌投与。
児動物には離乳後の生後21～53日目の期間、母動物と同飼料を投与。生後51日目に発がんイニシエーターである7,12-ジメチルベンザントラセン50 mg/kgを単回投与し、生後53日目に屠殺（参照208、Figure1）。

結果 ZnS群において、

- ・児動物の乳腺で、非定型的な乳管過形成が発生（参照208、Figure2）
- ・乳腺上皮細胞のKi-67標識指数が有意に増加（参照208、Figure3）
- ・抗酸化状態の指標であるSOD活性が有意に低下（参照208、Table2）
- ・アポトーシス抑制やDNA損傷修復に関連するApi5及びErcc1遺伝子の発現が有意に低下（参照208、Figure4）。

④生殖発生毒性試験のまとめ

食品安全委員会は対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）において、塩化亜鉛を用いた1世代及び2世代生殖毒性試験（参照194,195）における親動物に及ぼす影響に関するLOAEL、生殖及び児動物に及ぼす影響に関するNOAELを判断し、そのうえで親動物に対する毒性影響が見られない状況においては、児動物に影響を及ぼさないと考えることは可能と判断している。

NTP 報告書（2019）では生殖発生における亜鉛の重要性がまとめられ、塩化亜鉛として 30 mg/kg 体重/日を母動物へ投与した結果、雄児動物の肛門生殖器距離が増加したとする Johnson ら（2011）の報告が示されていた。この Johnson ら（2011）の報告は（4）①酸化亜鉛に関する知見 で先述した塩化亜鉛を用いた 1 世代生殖毒性試験と同一であり、肛門生殖器距離増加の所見をふまえ、要請者は本試験に基づく児動物に及ぼす影響に関する NOAEL は、塩化亜鉛として 15 mg/kg 体重/

日（亜鉛として 7.2 mg/kg 体重/日）と判断する（参照 194）。

添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）は、亜鉛化合物の生殖毒性を報告した 8 報の研究を取り上げているが、いずれの試験も NOAEL の判断材料にはできないとしている。要請者も、下記の理由により当該 8 報を NOAEL の判断材料にはしないと判断する。

- ・ 参照 196,202–204：摂餌量の記載がなく、体重あたりの摂取量の議論が出来ない
- ・ 参照 198：亜鉛の摂取量が過剰である（亜鉛として 78～378 mg/kg 体重/日）
- ・ 参照 200,201：被験動物数が少なく、結果に信頼性を欠いている
- ・ 参照 205：消化管の構造及び機能がヒトとは異なる反芻動物（ヒツジ）が用いられている

また、2023年3月以降に公開された文献を調査したところ、Fláviaら（2023）の報告が認められたが、全群で発がんイニシエーター投与という特殊な処理がなされているため、要請者は、この試験結果から亜鉛の生殖発生毒性に関するNOAEL、LOAELを設定することはできないと判断する。

要請者は食品安全委員会の判断に基づき、以下のようにLOAEL、NOAELを判断した。ただし塩化亜鉛を用いた1世代生殖毒性試験に係る児動物への影響のNOAELに関しては、要請者自身が判断した。

- ・ 1世代生殖毒性試験に係る生殖や親動物への影響のLOAEL：亜鉛として3.6 mg/kg 体重/日
- ・ 1世代生殖毒性試験に係る児動物への影響のNOAEL：亜鉛として7.2 mg/kg 体重/日
- ・ 2世代生殖毒性試験に係る親動物の体重への影響のLOAEL：亜鉛として3.6 mg/kg 体重/日
- ・ 2世代生殖毒性試験に係る生殖及び児動物への影響のNOAEL：亜鉛として7.2 mg/kg 体重/日

いずれの試験においても、親動物に及ぼす影響に関するLOAELが、児動物に及ぼす影響に関するNOAELよりも低値であることから、親動物に対する毒性影響が見られない状況においては、児動物に影響を及ぼさないと要請者は判断する。

（5）アレルゲン性試験

①酸化亜鉛に関する知見

対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）のⅡ．2．（2）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験＜参考資料＞において、以下のように記載されている（参照 51、p8）。

『（引用始め）酸化亜鉛（製剤：97.0%水和剤）の Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 3、13）（引用終わり）』

②最新の文献調査

対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）が公表された 2023 年 3 月以降に公開された亜鉛化合物の発生毒性試験について、Web（PubMed）での調査を行った。キーワードは zinc、allerg*、oral として and 検索（検索日 2025 年 10 月 3 日）を行い、抽出された 9 件全ての記事の表題と概要を確認したが、亜鉛化合物のアレルゲン性に関する新たな試験報告は認められなかった（参照 209）。

③アレルゲン性試験のまとめ

対象外物質評価書「酸化亜鉛」(2023)では参考資料として酸化亜鉛に皮膚感作性が認められなかったと示されており、本記載に基づき要請者は酸化亜鉛製剤に皮膚感作性は認められないと判断する。また、2023 年 3 月以降に公開された文献を調査したが酸化亜鉛及び亜鉛化合物のアレルゲン性を示唆する新たな試験報告は認められなかった。

以上より、酸化亜鉛及び亜鉛化合物のアレルゲン性を示唆する報告は認められなかった。

(6) その他の試験

情報なし。

IV. 一日摂取量の推計及び考察

酸化亜鉛も他の亜鉛化合物同様、体内で生じる亜鉛イオンが生物学的活性を決定することに基づき、亜鉛としての摂取量を推計、考察する。

1. 一般のヒトの亜鉛の一日摂取量

①食事由来の亜鉛摂取量

令和 5 年国民健康・栄養調査の結果によれば、成人男女平均で 8.2 mg/人/日（中央値 7.8 mg/人/日）の亜鉛を摂取しているとされている（参照 25、p58）。

②添加物として特定保健用食品又は栄養機能食品由来の亜鉛摂取量

本申請の使用基準案において「酸化亜鉛は、特定保健用食品又は栄養機能食品に使用するとき、当該食品の 1 日当たりの摂取目安量に含まれる亜鉛の量が 15 mg を超えないようにしなければならない。」と定めている。またグルコン酸亜鉛の使用基準より、特定保健用食品又は栄養機能食品由来で添加物として摂取が想定される亜鉛量上限は一日あたり 15 mg である。本申請の使用基準案は過小評価を避けるべく、吸収率は考慮せず摂取した亜鉛全てが吸収されるものとして設定している。

③既指定添加物由来の亜鉛摂取量

グルコン酸亜鉛は、栄養強化剤（亜鉛として）の用途で（参照 23、p7）、母乳代替食品、特定保健用食品、特別用途表示の許可又は承認を受けた食品（病者用のものに限る。）及び栄養機能食品において使用される（参照 67、F 使用基準 p1586）。特定保健用食品又は栄養機能食品中のグルコン酸亜鉛由来の亜鉛は②に含まれる。また、母乳代替食品、及び特別用途表示の許可又は承認を受けた食品（病者用のものに限る）すなわち病院食は、一般に特定保健用食品又は栄養機能食品使用者と重複しないので、一般のヒトの一日当たりの摂取量の推計にあたっては考慮しないこととする。

硫酸亜鉛は、栄養強化剤（母乳代替食品に限る）又は製造用剤（イーストフード）の用途で母乳代替食品及び発泡性酒類において使用される（参照 137、p7・16）。母乳代替食品は特定保健用食品又は栄養機能食品使用者と一般に重複しないので、一般のヒトの一日当たりの摂取量の推計にあたっては考慮しないこととする。また発泡酒類中の製造用剤として使用された硫酸亜鉛は①に含まれる。

以上より、既指定添加物グルコン酸亜鉛及び硫酸亜鉛由来の亜鉛摂取量は①②で考慮されているため、①②にさらに加算しなくとも過小評価にはならないと考える。

④その他の亜鉛の一日摂取量

NITE (2008) は、大気からの亜鉛の摂取量について、2002 年度の大阪府の調査による大気中の亜鉛濃度の 95 パーセンタイル値 ($0.16 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (参照 4、p17) 及び成人の空気吸入量 ($20 \text{ m}^3/\text{人}/\text{日}$) に基づき、 $3.2 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ としている (参照 4、p25)。

飲料水からの亜鉛の摂取量については、2003 年度の日本水道協会による浄水中の調査による浄水中の濃度の 95 パーセンタイル値 ($50 \mu\text{g}/\text{L}$) (参照 4、p21) 及び成人の飲料水摂取量 ($2 \text{ L}/\text{人}/\text{日}$) に基づき、 $100 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ としている (参照 4、p25)。

これらを合計して、その他の亜鉛の一日摂取量は $103.2 \mu\text{g}$ 、すなわち 0.1032 mg と推計される。

⑤推定一日摂取量のまとめ

以上①～④の結果から、我が国において「酸化亜鉛」が栄養強化剤目的で使用された場合の亜鉛の推定一日摂取量は、特定保健用食品又は栄養機能食品を積極的に摂取する人で $23.4 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ (食事由来 $8.2 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ 、特定保健用食品又は栄養機能食品由来 $15 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ 、その他 $0.1032 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ を合計し、過小評価を避けるため小数点第二位を切り上げた) と推計される。

2. 病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒトの亜鉛の一日摂取量

病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒトにおける亜鉛の一日摂取量は、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) において、以下のように推計されている (参照 23、p37)。

『(引用始め) 中村ら (2001) の報告によれば、病院食からの熱摂取量は $2,000 \text{ kcal}$ とされており (参照 89)、総合栄養食品における亜鉛の使用量の標準範囲は 100 kcal 当たり $0.35 \sim 1.5 \text{ mg}$ とされている (参照 90) ことから、添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改正により、病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒトにおける亜鉛の一日摂取量は、最大で $2,000 (\text{kcal}/\text{人}/\text{日}) \times 1.5/100 (\text{mg}/\text{kcal}) = 30 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ となると考えられる。(引用終わり)』

しかし、「健康増進法に規定する特別用途表示の許可等に関する内閣府令 (平成 21 年内閣府令第 57 号)」では、総合栄養食品における亜鉛使用量の上限値は「 $2.2 \text{ mg}/100 \text{ kcal}$ 以下」と定められており、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) の推計値以上の亜鉛を使用できるのが実情である。本申請では摂取量の過小評価を避けるべく、「健康増進法に規定する特別用途表示の許可等に関する内閣府令 (平成 21 年内閣府令第 57 号)」に従い、 $2,000 (\text{kcal}/\text{日}) \times 2.2/100 (\text{mg}/\text{kcal}) = 44 \text{ mg}/\text{日}$ が、最大値となると判断した。

患者用総合栄養食品は、栄養管理下で食事の一部または全部を置き換える形での使用が意図されるものであり、亜鉛としてこの推計の範囲内での使用が予想される。

3. 一日摂取量の推計に関わる要請者の見解

添加物「酸化亜鉛」に係る本評価要請は、特定保健用食品、特別用途表示の許可又は承認を受け

た食品（病者用のものに限る。）及び栄養機能食品への亜鉛の補給を目的とした新規登録であるため、亜鉛としての評価に当たっては、病者用総合栄養食品摂取者及び一般摂取者も考慮して評価することとする。

Ⅲ. 1. 体内動態試験 より、10～50 mg/日の比較的多量の亜鉛をサプリメントの形で摂取させた場合、酸化亜鉛は他の亜鉛化合物と比べて吸収率が低くなることが報告されている。これは、酸化亜鉛の胃内でのイオン化率の低さによるものと考えられる。しかし胃で溶解した酸化亜鉛は、他の亜鉛化合物と同様に亜鉛として吸収されることから、栄養強化剤としての役割を果たし、また継続的に摂取することで吸収率の違いの影響は減少すると要請者は考える。

亜鉛化合物の毒性について、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断する。発がん性については、NOAEL 及び発がん性を判断できる知見は得られておらず、またアレルギー性を示唆する報告も認められなかった。

反復投与毒性試験の「亜鉛として 40 mg/kg 体重/日」、生殖発生毒性試験の「亜鉛として 7.2 mg/kg 体重/日」が NOAEL であると要請者は判断するが、本評価では LOAEL 設定可能なヒト試験の知見を重視し、動物における毒性試験に関する NOAEL は利用しないこととする。また生殖発生毒性について、親動物に対する毒性影響が見られない状況では児動物にも影響を及ぼさないと考えられる。

亜鉛としての一日常摂取量上限について、食品安全委員会は添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）及び「硫酸亜鉛」において、ヒト介入研究の結果から、亜鉛として 65.92 mg/人/日（0.94 mg/kg 体重/日）を LOAEL とし、この根拠となる所見である赤血球 SOD 活性の低下は非常に軽微な所見であること、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、0.94 mg/kg 体重/日を UF 1.5 で除した 0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）を、摂取上限値としている（Ⅰ. 4.（1）1）食品安全委員会 参照）。なお、「日本人の食事摂取基準（2025 年版）」及び IOM において UL を設定する際にも、UF 1.5 が用いられている（Ⅰ. 4.（1）2）厚生労働省 及び（4）2）その他の米国の機関 参照）。

要請者もヒトにおける知見を総合して、亜鉛として 65.92 mg/人/日（0.94 mg/kg 体重/日）を LOAEL と判断しており、上記の国内外の機関に準じて UF を 1.5 とすることで、亜鉛の摂取における上限値を 0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）と設定することとした。

0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）を上限値とした場合、食品健康栄養評価に用いる日本人の平均体重 55.1 kg を乗じて、平均的な日本人の一日摂取量上限は 34.7 mg と算出される（小数点第二位以下切り捨て）。

この上限値は、Ⅲ. 2.（3）メタアナリシス において概算した下限値、亜鉛として 56.3 mg/日（食事由来も含む）より低いことから、上限値として相応であると要請者は考える。

本評価書において、特定保健用食品又は栄養機能食品に対しては、「亜鉛として最大 15 mg/日」を使用基準案としている。これに従い酸化亜鉛を使用する場合、一般摂取者における亜鉛としての

推定摂取量は、食事等からの摂取量も合算して 23.4 mg/日となり、前述の一日摂取量上限 34.7 mg/日を下回ることから、本使用基準案に従い酸化亜鉛を使用することで健康に影響が及ぶリスクは低いと要請者は考える。

一方、病者用総合食品からは最大で 44 mg/日の亜鉛が摂取されることが想定され、一日摂取量上限を上回ることとなる。よって要請者は、一日摂取量上限を病院食からの熱摂取量で除することで適切な亜鉛含有量を算出し、「酸化亜鉛は、総合栄養食品に使用するとき、その 100 kcal につき、亜鉛として 1.73 mg を超える量を含むないように使用しなければならない」という使用基準案を設定した。

ただし、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（参照 23、p39）及び「硫酸亜鉛」（参照 137、p37）の VI. 食品健康影響評価 に記載されているように、一般摂取者に対しては、通常の食事から摂取されている亜鉛の量を考慮し、亜鉛の摂取が過剰にならないよう、適切な注意喚起が行われるべきである。なお、病者用総合栄養食品摂取者及び一般摂取者の両者に対する亜鉛の摂取量に関する上限値は、18 歳以上の成人を対象としたものである。亜鉛は生物学的に必須な栄養成分ではあるが、小児、乳児、妊婦及び授乳婦の亜鉛摂取が過剰にならないよう、適切な注意喚起が行われるべきであり、リスク管理としては平成 16 年 12 月 24 日付け食安発第 1224001 号と同様の通知発出を行うことが適切と考える（参照 74）。

以上、亜鉛化合物に関する知見を元に毒性や亜鉛としての一日摂取量の上限、推計を考察してきた。これらの考察は、酸化亜鉛の食品健康影響評価として考えても妥当性があり、本使用基準案に従い酸化亜鉛を使用することで、亜鉛過剰摂取や健康に影響が及ぶリスクは低いと要請者は判断する。

V. 引用文献一覧

1. 厚生労働省. 第十八改正日本薬局方. 令和 3 年.
2. 国立環境研究所. 化学物質データベース Webkis - Plus. <https://www.nies.go.jp/kisplus/dtl/chem/BNT00431>, (検索 2021-02-24).
3. 滝本羊三. 亜鉛華. 色材協会誌 1964; 37(8): 308-11.
4. 独立行政法人 製品評価技術基盤機構. 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.131 亜鉛の水溶性化合物 Zinc compounds (water-soluble). 2008 年 9 月.
5. National Toxicology Program Public Health Service U.S. Department of Health and Human Services. NTP TECHNICAL REPORT ON THE TOXICOLOGY AND CARCINOGENESIS STUDY OF DIETARY Zinc (CASRN 5263-02-5) IN SPRAGUE DAWLEY (HSD: SPRAGUE DAWLEY® SD®) RATS (FEED STUDY) NTP TR 592. January 2019.
6. Mintel Group Ltd. Global New Product Database. <https://www.gnpd.com/>, (検索 2023-10-13, 検索語: 美容・化粧品×酸化亜鉛×直近 5 年).
7. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. KEGG MEDICUS search (Japanese version). https://www.kegg.jp/medicus-bin/search_drug, (検索 2023-11-02).
8. 株式会社 QLIFE. QLife お薬検索. <https://www.qlife.jp/meds/>, (検索 2023-11-02).
9. Mintel Group Ltd. Global New Product Database. <https://www.gnpd.com/>, (検索 2023-10-13, 検索語: 食品×酸化亜鉛×直近 5 年).
10. 日本薬局方編集委員会. 初版日本薬局方. 酸化亜鉛. 明治 19 年; 179.
11. 日本薬局方解説書編集委員会. 第十八改正日本薬局方 一条文・注・解説一. 酸化亜鉛. 株式会社廣川書店, 東京, 2021; C-2101-4.
12. The U.S. Pharmacopeial Convention (USP). Food Chemical Codex 3rd Edition. Monographs Zinc Oxide. 1981; 350-1.
13. The U.S. Pharmacopeial Convention (USP). Food Chemical Codex 13th Edition. <https://www.foodchemicalscodex.org/>, (検索 2024-3-4).
14. Chomba E, Westcott CM, Westcott JE, et al. Zinc Absorption from Biofortified Maize Meets the Requirements of Young Rural Zambian Children. The Journal of Nutrition. 2015;145(3):514-9.
15. Henderson LM, Brewer GJ, Dressman JB, et al. Effect of Intragastric pH on the Absorption of Oral Zinc Acetate and Zinc Oxide in Young Healthy Volunteers. J Parenter Enteral Nutr. 1995 Sept;19(5):393-7.
16. Yoshida S, Senda K. Solubilities of Copper, Zinc and Iron in Diet after in vitro Digestion. JSNFS. 1993;46(2):183-7.
17. 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準 (2025 年版) 策定検討会」報告書. 令和 7 年 3 月.
18. Holt RR, Uriu-Adams JY, Keen CL. Zinc. In: Present knowledge in nutrition 10th ed. Wiley-Blackwell. Hoboken, 2012; 521-39.

19. Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, et al. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol*. 2012;86(4):521–34.
20. Solomons NW. Update on zinc biology. *Ann Nutr Metab*. 2013;62 Suppl 1:8–17.
21. Petering HG. Some observations on the interaction of zinc, copper, and iron metabolism in lead and cadmium toxicity. *Environ Health Perspect*. 1978;25:141–5.
22. 駒井三千夫. 日本人における亜鉛摂取量の現状と摂取基準. 亜鉛栄養治療 2015; 6(1): 4-11.
23. 食品安全委員会. 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版). 2015年1月.
24. Plum LM, Rink L, Haase H. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health. *IJERPH*. 2010 Mar 26;7(4):1342–65.
25. 厚生労働省. 令和5年国民健康・栄養調査結果. 第1部 栄養素等摂取状況調査の結果. 令和6年11月.
26. Kumssa DB, Joy EJM, Ander EL, et al. Dietary calcium and zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Sci Rep*. 2015 June 22;5(1):10974.
27. Yasuda H, Tsutsui T. Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Sci Rep*. 2016 Feb 25;6(1):21850.
28. Rosado JL. Zinc and Copper: Proposed Fortification Levels and Recommended Zinc Compounds. *The Journal of Nutrition*. 2003 Sept;133(9):2985S-2989S.
29. Ranum P. Zinc Enrichment of Cereal Staples. *Food Nutr Bull*. 2001 Jan;22(2):169–72.
30. FAO/ WHO. GSFA Online Updated up to the 46th Session of the Codex Alimentarius Commission (2023). <https://www.fao.org/gsfaonline/index.html>, (検索 2024-11-12).
31. Codex Alimentarius Commission. CODEX GUIDELINES ON NUTRITION LABELLING CAC/GL 2-1985(Rev.1-1993). 1993.
32. Codex Alimentarius Commission. GUIDELINES FOR VITAMIN AND MINERAL FOOD SUPPLEMENTS CAC/GL 55-2005. 2005.
33. FAO/ WHO. STANDARDS FOR INFANT FORMULA AND FORMULAS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES INTENDED FOR INFANTS. CXS 72-1981 Formerly CAC/RS 72-1972. Adopted as a worldwide Standard in 1981. Amended in 1983, 1985, 1987, 2011, 2015, 2016, 2020. Revised in 2007.
34. Food Standards Agency. REGULATION (EC) No 1333/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on food additives. Official Journal of the European Union, 2008-12-31.
35. Food Standards Agency. REGULATION (EC) No 1925/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 20 December 2006 on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods. Official Journal of the European Union, 2006-12-30.

36. Food Standards Agency. DIRECTIVE 2002/46/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. Official Journal of the European Union, 2002-7-12.
37. Food Standards Agency. REGULATION (EU) No 609/2013 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 12 June 2013 on food intended for infants and young children, food for special medical purposes, and total diet replacement for weight control and repealing Council Directive 92/52/EEC, Commission Directives 96/8/EC, 1999/21/EC, 2006/125/EC and 2006/141/EC, Directive 2009/39/EC of the European Parliament and of the Council and Commission Regulations (EC) No 41/2009 and (EC) No 953/2009. Official Journal of the European Union, 2013-6-29.
38. Food Standards Agency. COMMISSION DIRECTIVE 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Official Journal of the European Union, 2013-9-18.
39. Food Standards Agency. COMMISSION DIRECTIVE 2006/125/EC of 5 December 2006 on processed cereal-based foods and baby foods for infants and young children. Official Journal of the European Union, 2006-12-6.
40. European Commission. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc, Health and Consumer Production Directorate-General. 2003-3-19.
41. U.S. FDA. 21CFR Ch.I (4-1-97 Edition) HHS. §182. (As at 2023-10-31) .
42. U.S. FDA. Dietary Supplement Labeling Guide: Appendix C. Daily Values for Infants, Children Less Than 4 Years of Age, and Pregnant and Lactating Women. April 2005.
43. FSANZ. Australia New Zealand Food Standards Code-Standard 1.3.2-Vitamins and minerals. (As at 2021-03-26) .
44. FSANZ. Australia New Zealand Food Standards Code-Schedule 17-Vitamins and minerals. (As at 2021-03-26) .
45. FSANZ. Australia New Zealand Food Standards Code-Schedule 1- RDIs and ESADDIs. (As at 2018-11-29) .
46. FSANZ. Australia New Zealand Food Standards Code-Schedule 29-Special purpose foods. (As at 2023-04-21) .
47. FSANZ. Australia New Zealand Food Standards Code-Standard 2.9.1-Infant formula products. (As at 2023-04-21) .
48. FSANZ. Australia New Zealand Food Standards Code-Standard 2.9.3-Formulated meal replacements and formulated supplementary foods. (As at 2017-04-13) .
49. FSANZ. Australia New Zealand Food Standards Code-Standard 2.9.4-

Formulated supplementary sports foods. (As at 2017-04-13) .

50. FSANZ. Australia New Zealand Food Standards Code-Standard 2.9.5-Food for special medical purposes. (As at 2022-06-01) .

51. 食品安全委員会. 対象外物質評価書「酸化亜鉛」. 2023 年 3 月.

52. WHO. Zinc. In: Technical Report Series No.683, Evaluation of certain food additives and contaminants, 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 19-28 April 1982; 32-3.

53. WHO. Zinc. In: Food Additives Series 17, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, prepared by the 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 19-28 April 1982.

54. EFSA. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006.

55. FDA SCOGS. GRAS Substances (SCOGS) Database .
https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=SCOGS&sort=Type_of_Conclusion&order=DESC&type=basic&search=zinc%20oxide , (検索 2024-09-17) .

56. FASEB. Evaluation of the health aspects of certain zinc salts as food ingredients, prepared for FDA. The Life Sciences Research Office, Bethesda, November 1973.

57. U.S. FDA SCOGS. Alphabetical List of SCOGS Substances. (取得 2024-09-17) .

58. U.S. EPA. Zinc and Zinc Salts Interim Registration Review Decision Case Number 4099, December 2019.

59. Institute of Medicine Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academic Press, Washington D.C., 2001.

60. Yadrick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA. Iron, copper, and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. The American Journal of Clinical Nutrition. 1989 Jan;49(1):145–50.

61. Bonham M, O'Connor JM, Alexander HD, et al. Zinc supplementation has no effect on circulating levels of peripheral blood leucocytes and lymphocyte subsets in healthy adult men. Br J Nutr. 2003 May;89(5):695–703.

62. Bonham M, O'Connor JM, Mearns LB, et al. Zinc Supplementation Has No Effect on Lipoprotein Metabolism, Hemostasis, and Putative Indices of Copper Status in Healthy Men. BTER. 2003;93(1–3):75–86.

63. Hathcock JN, Griffiths JC. Zinc. In: Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition. Council for Responsible Nutrition (CRN), Washington D.C., 2014; 171-6.

64. U.S. EPA. Toxicological Review of Zinc and Compounds (CAS No. 7440-66-6) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information Systems(IRIS), July 2005.

65. FSANZ. Attachment 6 Risk assessment-micronutrients. Application A470-formulated beverages. 2005.
66. 化学工業日報社. 亜鉛華. 13700 の化学商品. 2000 年:46.
67. 厚生労働省、消費者庁. 第 10 版食品添加物公定書. 2024 年.
68. 日本鉱業協会 鉛亜鉛需要開発センター. 亜鉛とは. <https://u-note.me/note/47488449>, (参照 2022-05-09) .
69. 一般財団法人 食品分析開発センターSUNATEC. 規格案分析結果報告書. (入手 2023-11-10) .
70. 太陽化学株式会社. 酸化亜鉛の保存試験結果. .
71. 消費者庁. 食品表示基準 (平成 27 年内閣府令第 10 号) 別添 栄養成分等の分析方法等. 2015 年 ; 61-5.
72. 一般財団法人 食品分析開発センターSUNATEC. 酸化亜鉛添加回収試験報告書. (入手 2023-02-24) .
73. 厚生労働省医薬食品局食品安全部. 食安発 1224 第 1 号. 平成 22 年 12 月 24 日.
74. 厚生労働省医薬食品局食品安全部. 食安発第 1224001 号. 平成 16 年 12 月 24 日.
75. 厚生労働省医薬食品局食品安全部. 食安発 0729 第 1 号. 平成 27 年 7 月 29 日.
76. 官報 号外第 82 号 (令和 8 年 4 月 7 日) .
77. 消費者庁. 内閣府令第十号 食品表示基準及びその別表第十一. 平成 27 年.
78. Keast RSJ. The Effect of Zinc on Human Taste Perception. Journal of Food Science. 2003 June;68(5):1871-7.
79. Kuong K, Laillou A, Chea C, et al. Stability of Vitamin A, Iron and Zinc in Fortified Rice during Storage and Its Impact on Future National Standards and Programs—Case Study in Cambodia. Nutrients. 2016 Jan 16;8(1):51.
80. Herman S, Griffin IJ, Suwarti S, et al. Cofortification of iron-fortified flour with zinc sulfate, but not zinc oxide, decreases iron absorption in Indonesian children. The American Journal of Clinical Nutrition. 2002 Oct;76(4):813-7.
81. Olivares M, Pizarro F, López De Romaña D. Effect of Zinc Sulfate Fortificant on Iron Absorption from Low Extraction Wheat Flour Co-Fortified with Ferrous Sulfate. Biol Trace Elem Res. 2013 Mar;151(3):471-5.
82. National Library of Medicine(NIH). Pubmed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=zinc+gluconate+fortify+food&page=1>, (検索 2025-9-22) .
83. テイカ株式会社. ナノマテリアル情報提供シート (材料名 酸化亜鉛) . 2020 年 6 月.
84. 堺化学工業株式会社. ナノマテリアル情報提供シート (材料名 酸化亜鉛) . 2020 年 6 月.
85. 石原産業株式会社. ナノマテリアル情報提供シート (材料名 酸化亜鉛) . 2020 年 6 月.

86. 太陽化学株式会社. 酸化亜鉛原料粒度分布測定結果 (FCC グレード品 No.1) . (測定 2023-01-11) .
87. 太陽化学株式会社. 酸化亜鉛原料粒度分布測定結果 (FCC グレード品 No.2) . (測定 2023-01-11) .
88. 太陽化学株式会社. 酸化亜鉛原料粒度分布測定結果 (FCC グレード品 No.3) . (測定 2023-01-11) .
89. 太陽化学株式会社. 酸化亜鉛原料粒度分布測定結果 (局方品 No.1) . (測定 2022-10-24) .
90. 太陽化学株式会社. 酸化亜鉛原料粒度分布測定結果 (局方品 No.2) . (測定 2022-10-24) .
91. 太陽化学株式会社. 酸化亜鉛原料粒度分布測定結果 (局方品 No.3) . (測定 2022-10-24) .
92. Liang C, Fang J, Hu J, et al. Toxicokinetics of zinc oxide nanoparticles and food grade bulk-sized zinc oxide in rats after oral dosages. *NanoImpact*. 2022 Jan;25:100368.
93. Srivastav AK, Kumar M, Ansari NG, et al. A comprehensive toxicity study of zinc oxide nanoparticles versus their bulk in Wistar rats: Toxicity study of zinc oxide nanoparticles. *Hum Exp Toxicol*. 2016 Dec;35(12):1286–304.
94. Li CH, Shen CC, Cheng YW, et al. Organ biodistribution, clearance, and genotoxicity of orally administered zinc oxide nanoparticles in mice. *Nanotoxicology*. 2012 Nov;6(7):746–56.
95. Yu J, Choi SJ. Particle Size and Biological Fate of ZnO Do Not Cause Acute Toxicity, but Affect Toxicokinetics and Gene Expression Profiles in the Rat Livers after Oral Administration. *IJMS*. 2021 Feb 8;22(4):1698.
96. Wegmüller R, Tay F, Zeder C, et al. Zinc Absorption by Young Adults from Supplemental Zinc Citrate Is Comparable with That from Zinc Gluconate and Higher than from Zinc Oxide. *The Journal of Nutrition*. 2014 Feb;144(2):132–6.
97. Prasad AS, Beck FWJ, Nowak J. Comparison of absorption of five zinc preparations in humans using oral zinc tolerance test. *J Trace Elem Exp Med*. 1993;78:279–83.
98. López de Romaña D, Lönnerdal B, Brown KH. Absorption of zinc from wheat products fortified with iron and either zinc sulfate or zinc oxide. *Am J Clin Nutr*. 2003 Aug;78(2):279–83.
99. Brown KH, Wessells KR, Hess SY. Zinc bioavailability from zinc-fortified foods. *Int J Vitam Nutr Res*. 2007 May;77(3):174–81.
100. Yasuno T, Okamoto H, Nagai M, et al. The disposition and intestinal absorption of zinc in rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011 Oct;44(3):410–5.
101. Antonson DL, Vanderhoof JA. Effect of chronic ethanol ingestion on zinc absorption in rat small intestine. *Dig Dis Sci*. 1983 July;28(7):604–8.

102. Flanagan PR, Haist J, Valberg LS. Zinc absorption, intraluminal zinc and intestinal metallothionein levels in zinc-deficient and zinc-replete rodents. *J Nutr.* 1983 May;113(5):962–72.
103. Nève J, Hanocq M, Peretz A, et al. Absorption and metabolism of oral zinc gluconate in humans in fasting state, during, and after a meal. *Biol Trace Elem Res.* 1992;32:201–12.
104. Nève J, Hanocq M, Peretz A, et al. Pharmacokinetic study of orally administered zinc in humans: evidence for an enteral recirculation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1991;16(4):315–23.
105. Payton KB, Flanagan PR, Stinson EA, et al. Technique for determination of human zinc absorption from measurement of radioactivity in a fecal sample or the body. *Gastroenterology.* 1982 Dec;83(6):1264–70.
106. Aamodt RL, Rumble WF, Babcock AK, et al. Effects of oral zinc loading on zinc metabolism in humans--I: Experimental studies. *Metabolism.* 1982 Apr;31(4):326–34.
107. Sandström B, Sandberg AS. Inhibitory effects of isolated inositol phosphates on zinc absorption in humans. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1992 June;6(2):99–103.
108. Solomons NW, Jacob RA, Pineda O, et al. Studies on the bioavailability of zinc in man. II. Absorption of zinc from organic and inorganic sources. *J Lab Clin Med.* 1979 Aug;94(2):335–43.
109. Solomons NW. The iron: zinc interaction in the human intestine. Does it exist? An affirmative view. In: *Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease.* Alan R. Liss, Inc., New York, 1988; 509-18.
110. O'Dell BL. Mineral interactions relevant to nutrient requirements. *J Nutr.* 1989 Dec;119(12 Suppl):1832–8.
111. Luo YW, Li J. Synergistic promoting influence of citric acid, spinach and garlic on the bioavailability of iron and zinc from legumes. *LR [Internet].* 2016 Mar 12 [cited 2025 Sept 29];(OF). Available from: <http://arccjournals.com/journal/legume-research-an-international-journal/LR-230>
112. Desrosiers T, Clydesdale FM. Effectiveness of organic chelators in solubilizing calcium and zinc in fortified cereals under simulated gastrointestinal pH conditions. *J Food Processing Preservation.* 1989 Aug;13(4):307–19.
113. Sandström B, Arvidsson B, Cederblad A, et al. Zinc absorption from composite meals. I. The significance of wheat extraction rate, zinc, calcium, and protein content in meals based on bread. *Am J Clin Nutr.* 1980 Apr;33(4):739–45.
114. Cunnane SC. Zinc homeostasis. In: *ZINC: CLINICAL and BIOCHEMICAL SIGNIFICANCE.* CRC Press, Boca Raton, 1988; 69-78.
115. Kossakowski S, Grosicki A. Effect of mercuric chloride upon zinc distribution in

the rat. *B Vet I Pulawy*. 1983;26:67–76.

116. Bentley P, Grubb B. Experimental dietary hyperzincemia tissue disposition of excess zinc rabbits. *Trace Elem Med*. 8:202–7.

117. He LS, Yan XS, Wu DC. Age-dependent variation of zinc-65 metabolism in LACA mice. *Int J Radiat Biol*. 1991 Dec;60(6):907–16.

118. Llobet JM, Domingo JL, Colomina MT, et al. Subchronic oral toxicity of zinc in rats. *Bull Environ Contam Toxicol*. 1988 July;41(1):36–43.

119. Pullen RG, Franklin PA, Hall GH. ⁶⁵Zn uptake from blood into brain in the rat. *J Neurochem*. 1991 Feb;56(2):485–9.

120. 篠原厚子, 千葉百子. 微量元素の健康への影響. *応用物理*. 2001;70(7):823–6.

121. Cleven RFMJ, Janus JA, Annema JA, Slooff. report no.710401028 INTEGRATED CRITERIA DOCUMENT ZINC. August 1993.

122. Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009 June;89(6):2040S-2051S.

123. Richards MP, Cousins RJ. Mammalian zinc homeostasis: requirement for RNA and metallothionein synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1975 June;64(4):1215–23.

124. Gordon EF, Gordon RC, Passal DB. Zinc metabolism: basic, clinical, and behavioral aspects. *J Pediatr*. 1981 Sept;99(3):341–9.

125. Jeong J, Eide DJ. The SLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med*. 2013;34(2–3):612–9.

126. Cousins RJ. Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res*. 2010 Oct;80(4–5):243–8.

127. Galvez-Morros M, Garcia-Martinez O, Wright AJA, et al. Bioavailability in the rat of zinc and iron from the basic salts $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$, $Fe(OH)SO_4$ and $Fe_4(OH)_{11}NO_3 \cdot 2H_2O$. *Food Chemistry*. 1992 Jan;43(5):377–81.

128. Spencer H, Osis D, Kramer L, Norris C. Intake, excretion, and retention of zinc in man. In: *Trace Elements in Human Health and Disease. Volume I Zinc and copper*. Academic Press, New York, 1976; 345–61.

129. Wastney ME, Aamodt RL, Rumble WF, et al. Kinetic analysis of zinc metabolism and its regulation in normal humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1986 Aug 1;251(2):R398–408.

130. Rivlin RS. Misuse of hair analysis for nutritional assessment. *Am J Med*. 1983 Sept;75(3):489–93.

131. Prasad AS, Schulert AR, Sandstead HH, et al. Zinc, iron, and nitrogen content of sweat in normal and deficient subjects. *J Lab Clin Med*. 1963 July;62:84–9.

132. Henkin RI, Mueller CW, Wolf RO. Estimation of zinc concentration of parotid saliva by flameless atomic absorption spectrophotometry in normal subjects and in

- patients with idiopathic hypogeusia. *J Lab Clin Med*. 1975 July;86(1):175–80.
133. Babcock AK, Henkin RI, Aamodt RL, et al. Effects of oral zinc loading on zinc metabolism in humans II: in vivo kinetics. *Metabolism*. 1982 Apr;31(4):336–47.
 134. Spencer H, Rosoff B, Lewin I, et al. Chapter 19 Studies of zinc-65 metabolism in man. In: *Zinc Metabolism*. Springfield, Illinois, 1966; 339–62.
 135. Greaves MW, Skillen AW. Effects of long-continued ingestion of zinc sulphate in patients with venous leg ulceration. *Lancet*. 1970 Oct;2(7679):889–91.
 136. Walravens PA, Hambidge KM. Growth of infants fed a zinc supplemented formula. *Am J Clin Nutr*. 1976 Oct;29(10):1114–21.
 137. 食品安全委員会. 添加物評価書「硫酸亜鉛」. 2015 年 9 月.
 138. Hooper PL, Visconti L, Garry PJ, et al. Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. *JAMA*. 1980 Oct;244(17):1960–1.
 139. Freeland-Graves JH, Friedman BJ, Han WH, et al. Effect of zinc supplementation on plasma high-density lipoprotein cholesterol and zinc. *Am J Clin Nutr*. 1982 May;35(5):988–92.
 140. Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *JAMA*. 1984 Sept;252(11):1443–6.
 141. Fischer PW, Giroux A, L'Abbé MR. Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am J Clin Nutr*. 1984 Oct;40(4):743–6.
 142. Samman S, Roberts DC. The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers. *Med J Aust*. 1987 Mar;146(5):246–9.
 143. Samman S, Roberts DC. The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status. *Atherosclerosis*. 1988 Apr;70(3):247–52.
 144. Black MR, Medeiros DM, Brunett E, et al. Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *Am J Clin Nutr*. 1988 June;47(6):970–5.
 145. Mahomed K, James DK, Golding J, et al. Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 1989 Sept;299(6703):826–30.
 146. Brandão-Neto J, Vieira JG, Shuhama T, et al. Interrelationships of zinc with glucose and insulin metabolism in humans. *Biol Trace Elem Res*. 1990 Jan;24(1):73–82.
 147. Davis CD, Milne DB, Nielsen FH. Changes in dietary zinc and copper affect zinc-status indicators of postmenopausal women, notably, extracellular superoxide dismutase and amyloid precursor proteins. *Am J Clin Nutr*. 2000 Mar;71(3):781–8.
 148. Milne DB, Davis CD, Nielsen FH. Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women. *Nutrition*. 2001 Sept;17(9):701–8.
 149. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, et al. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 July;95(13):1004–7.

150. Hininger-Favier I, Andriollo-Sanchez M, Arnaud J, et al. Age- and sex-dependent effects of long-term zinc supplementation on essential trace element status and lipid metabolism in European subjects: the Zenith Study. *Br J Nutr.* 2007 Mar;97(3):569–78.
151. Bahl R, Bhandari N, Saksena M, et al. Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6- to 35-month-old children with acute diarrhea. *J Pediatr.* 2002 Nov;141(5):677–82.
152. Strand TA, Chandyo RK, Bahl R, et al. Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrhea in young children. *Pediatrics.* 2002 May;109(5):898–903.
153. Bhandari N, Bahl R, Taneja S, et al. Substantial reduction in severe diarrheal morbidity by daily zinc supplementation in young north Indian children. *Pediatrics.* 2002 June;109(6):e86.
154. Larson CP, Hoque ABMM, Larson CP, et al. Initiation of zinc treatment for acute childhood diarrhoea and risk for vomiting or regurgitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Health Popul Nutr.* 2005 Dec;23(4):311–9.
155. Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV, et al. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med.* 1996 July;125(2):81–8.
156. Hemilä H, Haukka J, Alho M, et al. Zinc acetate lozenges for the treatment of the common cold: a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020 Jan;10(1):e031662.
157. López-García DR, Gómez-Flores M, Arce-Mendoza AY, et al. Oral zinc sulfate for unresponsive cutaneous viral warts: too good to be true? A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Dec;34(8):e984-985.
158. Porter KG, McMaster D, Elmes ME, et al. Anaemia and low serum-copper during zinc therapy. *Lancet.* 1977 Oct;2(8041):774.
159. Moore R. Bleeding gastric erosion after oral zinc sulphate. *Br Med J.* 1978 Mar;1(6115):754.
160. Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, et al. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA.* 1978 Nov;240(20):2166–8.
161. Hoffman HN, Phyliky RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology.* 1988 Feb;94(2):508–12.
162. Botash AS, Nasca J, Dubowy R, et al. Zinc-induced copper deficiency in an infant. *Am J Dis Child.* 1992 June;146(6):709–11.
163. Ramadurai J, Shapiro C, Kozloff M, et al. Zinc abuse and sideroblastic anemia. *Am J Hematol.* 1993 Feb;42(2):227–8.
164. Lewis MR, Kokan L. Zinc gluconate: acute ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36(1–2):99–101.
165. National Library of Medicine (NIH). Pubmed.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=oral+zinc+meta-analysis>, (検索 2025-8-18) .
166. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):326–36.
167. Lazzerini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec;12(12):CD005436.
168. Galvao TF, Thees MFR e S, Pontes RF, et al. Zinc supplementation for treating diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica*. 2013 May;33(5):370–7.
169. Yee BE, Richards P, Sui JY, et al. Serum zinc levels and efficacy of zinc treatment in acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14252.
170. Wang CC, Wang WX, Wu PY. Oral zinc sulphate reduces the recurrence rate and provides significant therapeutic effects for viral warts: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2025 May 7;20(5):e0323051.
171. Science M, Johnstone J, Roth DE, et al. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2012 July;184(10):E551-561.
172. Hunter J, Arentz S, Goldenberg J, et al. Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021 Nov;11(11):e047474.
173. Kumbargere Nagraj S, George RP, Shetty N, et al. Interventions for managing taste disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec;12(12):CD010470.
174. National Library of Medicine (NIH): PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Zinc-Picolinate>, (検索 2023-06-29) .
175. Weismann K, Jakobsen JP, Weismann JE, et al. Zinc gluconate lozenges for common cold. A double-blind clinical trial. *Dan Med Bull*. 1990 June;37(3):279–81.
176. Bro S, Sandström B, Heydorn K. Intake of essential and toxic trace elements in a random sample of Danish men as determined by the duplicate portion sampling technique. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*. 1990 Sept;4(3):147–55.
177. 食品安全委員会. 清涼飲料水評価書「亜鉛」. 2017 年 4 月.
178. 薬物安全性試験センター. 酸化亜鉛の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応). 2019 年.
179. 鈴木博. 歯科臨床で使用されている薬物の発癌性と遺伝毒性の検討. *歯学*. 1987;74(6):1385–403.
180. Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, et al. A Compilation of Two Decades of Mutagenicity Test Results with the Ames *Salmonella typhimurium* and L5178Y Mouse Lymphoma Cell Mutation Assays. *Chem Res Toxicol*. 2006 May 1;19(5):627–44.
181. Crebelli R, Paoletti A, Falcone E, et al. Mutagenicity studies in a tyre plant: in

- vitro activity of workers' urinary concentrates and raw materials. *Occupational and Environmental Medicine*. 1985 July 1;42(7):481–7.
182. Litton Bionetics Inc. Mutagenic evaluation of compound. FDA 75-14001314-13-2 Zinc oxide USP. 1976;
183. Cameron T. Short-term test program sponsored by the division of cancer etiology. NCI. 1991;
184. Voroshilin S, Plotko E, Fink T, et al. Cytogenetic action of inorganic compounds of tungsten, zinc, cadmium and cobalt on human and animal somatic cells. *Tsitol Genet*. 1978;12:241–3.
185. National Library of Medicine (NIH). Pubmed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=zinc+genotoxicity+oral&filter=dates.2023%2F3-3000%2F12%2F12>, (検索 2025-10-3) .
186. Maita K, Hirano M, Mitsumori K, et al. Subacute Toxicity Studies with Zinc Sulfate in Mice and Rats. *J Pestic Sci*. 1981;6(3):327–36.
187. Edwards and Buckley. Study report zinc monoglycerolate, 13-weeks feeding study in rats. Confidential report FT930588 Environmental safety laboratory, Unilever research bedford England. 1995.
188. 一般財団法人 化学物質評価研究機構：「亜鉛の水溶性化合物 (Zinc compounds (water-soluble))」. 2008 年 8 月.
189. National Library of Medicine (NIH). Pubmed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=zinc+toxicity+repeated+oral&filter=dates.2023%2F3-3000%2F12%2F12>, (検索 2025-10-3) .
190. Hitomi M, Akizawa F, Kondo S, et al. Four-week repeated oral dose toxicity study of zinc maltol in rats. *Food Chem Toxicol*. 2023 May;175:113755.
191. Fujiwara S, Moroki T, Hitomi M, et al. Pathological analysis of lesions in the exocrine pancreas of rats induced by Zinc Maltol. *J Toxicol Pathol*. 2023 Oct;36(4):205–11.
192. Halme E. Uber die cancerogene Wirkung von zinkhaltigem Trinkwasser. *Vitalstoffe*. 1961; 6: 59-66.
193. National Library of Medicine (NIH). Pubmed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=zinc+toxicity+carcinog*+oral&filter=dates.2023%2F3-3000%2F12%2F12, (検索 2025-10-3) .
194. Johnson FO, Gilbreath ET, Ogden L, et al. Reproductive and developmental toxicities of zinc supplemented rats. *Reprod Toxicol*. 2011 Feb;31(2):134–43.
195. Khan AT, Graham TC, Ogden L, et al. A two-generational reproductive toxicity study of zinc in rats. *J Environ Sci Health B*. 2007 May;42(4):403–15.
196. Schlicker SA, Cox DH. Maternal dietary zinc, and development and zinc, iron, and copper content of the rat fetus. *J Nutr*. 1968 June;95(2):287–94.

197. Cox DH, Schlicker SA, Chu RC. Excess dietary zinc for the maternal rat, and zinc, iron, copper, calcium, and magnesium content and enzyme activity in maternal and fetal tissues. *J Nutr.* 1969 Aug;98(4):459–66.
198. Ketcheson MR, Barron GP, Cox DH. Relationship of maternal dietary zinc during gestation and lactation to development and zinc, iron and copper content of the postnatal rat. *J Nutr.* 1969 July;98(3):303–11.
199. Mulhern SA, Stroube WB, Jacobs RM. Alopecia induced in young mice by exposure to excess dietary zinc. *Experientia.* 1986 May;42(5):551–3.
200. Khan, AT, Atkinson A, Graham TC, et al. Effects of low levels of zinc on reproductive performance of mice. *Environ Sci.* 2003; 10: 279-90.
201. Khan AT, Atkinson A, Graham TC. Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats. *Environ Sci.* 2001; 8: 367-81.
202. Samanta K, Pal B. Zinc feeding and fertility of male rats. *Int J Vitam Nutr Res.* 1986;56(1):105–8.
203. Pal N, Pal B. Zinc feeding and conception in the rats. *Int J Vitam Nutr Res.* 1987;57(4):437–40.
204. Kumar S. Effect of zinc supplementation on rats during pregnancy. *Nutr Rep Int.* 1976; 13: 33-6.
205. Campbell JK, Mills CF. The toxicity of zinc to pregnant sheep. *Environ Res.* 1979 Oct;20(1):1–13.
206. National Library of Medicine (NIH): Pubmed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=zinc++toxicity+reproduct*+oral&filter=dates.2023%2F3-3000%2F12%2F12, (検索 2025-10-3) .
207. National Library of Medicine (NIH): Pubmed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=zinc+toxicity+development*+oral&filter=dates.2023%2F3-3000%2F12%2F12, (検索 2025-10-3) .
208. da Silva FRM, Zapaterini JR, Grassi TF, et al. Maternal dietary zinc status alters offspring female mammary gland development and response to acute 7,12-dimethylbenzanthracene insult. *Biotech Histochem.* 2023 Nov;98(5):360–71.
209. National Library of Medicine (NIH): Pubmed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=zinc+allerg*+oral&filter=dates.2023%2F3-3000%2F12%2F12, (検索 2025-10-3) .