

(案)
添加物評価書
酸化亜鉛

令和 8 年（2026 年）9 月
食品安全委員会
栄養成分関連添加物ワーキンググループ

目次

	頁
＜審議の経緯＞	4
＜食品安全委員会委員名簿＞	4
＜食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿＞	4
＜第 24 回栄養成分関連添加物ワーキンググループ参考人名簿＞	4
要 約	5
I. 評価対象品目の概要	6
1. 用途	6
2. 名称等	6
3. 化学式	6
4. 分子量	6
5. 性状	6
6. 製造方法	6
7. 安定性	6
8. 起源又は発見の経緯	7
9. 我が国及び諸外国等における使用状況	9
(1) 我が国における使用状況	9
(2) 諸外国等における使用状況	9
10. 国際機関等における評価	11
(1) 添加物としての評価	11
(2) 亜鉛の耐容上限量 (UL) 等について	12
(3) その他	14
11. 評価要請の経緯	16
II. 安全性に係る知見の概要	17
1. 体内動態	17
(1) 酸化亜鉛	18
(2) 他の亜鉛化合物及び亜鉛	26
(3) 内因性亜鉛及びホメオスタシス	34
(4) 体内動態のまとめ	37
2. ヒトにおける知見	39
(1) 介入研究及び観察研究	39
(2) 症例報告等	68
(3) メタアナリシス	73
(4) ヒトにおける知見のまとめ	81
3. 毒性試験	83
(1) 遺伝毒性	84
(2) 反復投与毒性	95

1	(3) 発がん性試験.....	101
2	(4) 生殖発生毒性試験.....	104
3	(5) アレルゲン性試験.....	106
4	(6) 毒性試験のまとめ.....	107
5	4. 安全性に係る知見の概要のまとめ.....	109
6	Ⅲ. 一日摂取量の推計等.....	110
7	1. 一般のヒトの亜鉛の一日摂取量.....	110
8	(1) 食事由来の亜鉛摂取量.....	110
9	(2) 特定保健用食品又は栄養機能食品由来の亜鉛摂取量	110
10	(3) その他の亜鉛摂取量.....	111
11	2. 通常の食事摂取が不十分な者の食事代用品として摂取される総合栄養食品に	
12	由来する亜鉛の一日摂取量.....	111
13	3. 摂取量推計等のまとめ.....	113
14	Ⅳ. 食品健康影響評価.....	114
15	<別紙：略称>.....	115
16	<参照>.....	117
17		
18		

1 <審議の経緯>

2026年7月21日 内閣総理大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（令和8年7月21日消食基第329号）、関係書類の接受

2026年7月28日 第1032回食品安全委員会（要請事項説明）

2026年9月16日 第24回食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

（2026年1月7日から）

祖父江 友孝（委員長）

浅野 哲（委員長代理 第一順位）

頭金 正博（委員長代理 第二順位）

春日 文子（委員長代理 第三順位）

小島 登貴子

杉山 久仁子

松永 和紀

4

5 <食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿>

（2026年8月1日から）

朝倉 敬子

石見 佳子

伊藤 清美

内山 奈穂子

片桐 諒子

澤田 典絵

高橋 智

戸塚 ゆ加里

北條 仁

6

7 <第24回栄養成分関連添加物ワーキンググループ参考人名簿>

8 伊吹 裕子（静岡県立大学食品栄養科学部環境生命科学科教授）

9 上西 一弘（日本栄養大学栄養生理学研究室教授）

10 高須 伸二（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部第二
11 室長）

12 松井 徹（京都大学名誉教授）

13 横田 恵理子（慶応義塾大学薬学部共同研究員）

14 吉田 宗弘（関西大学名誉教授・関西大学生生活協同組合組合長理事）

15

要 約

栄養強化剤として使用される添加物「酸化亜鉛」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

事務局より：

「Ⅳ．食品健康影響評価」の審議後に記載いたします。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

栄養強化剤（亜鉛として）（参照1、2）【概要書、委員会資料】

2. 名称等

和名：酸化亜鉛

英名：Zinc Oxide（参照3）~~【1】~~【追 35】

CAS 登録番号：1314-13-2（参照4）【2】

内山専門委員：

【1】は、最新版の日局 19 に合わせて修正頂きたい。

第十九改正日本薬局方（令和 8 年 4 月 10 日厚生労働省告示第 193 号）

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>

事務局より：

引用文献について差し替えました。

3. 化学式

ZnO（参照 3）~~【1】~~【追 35】

4. 分子量

81.38（参照 3）~~【1】~~【追 35】

5. 性状

今般、消費者庁に「酸化亜鉛」の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）による添加物「酸化亜鉛」の成分規格案では、性状として「本品は、白色の粉末である。」、含量として「本品を加熱したものは、酸化亜鉛（ZnO）99.0%以上を含む。」としている。（参照 1）

【概要書】

6. 製造方法

金属亜鉛をるつば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 5）【66】

7. 安定性

温度 25（±5）℃、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%以上の範囲内での変化だった。(参照6) 【70】

また、食品中において、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が報告されている。複数の添加方法、保存条件で実施されているが、いずれも保存開始時と比較して有意な減衰は見られなかった。(参照7) 【79】

8. 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8) 【3】

現在、酸化亜鉛は国内外において、ゴム製造や塗料、飼料添加物動物飼料のサプリメント、肥料の原料添加物といった工業用途での使用(参照9、10) 【4 (グルコン酸亜鉛 23) 、5】のほか、歯科セメント(参照 10) 【5】、抗菌剤や顔料(参照 10) 【5】、化粧品(参照11) 【6】及び医薬品(参照12、13) 【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14) 【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15) 【10】。現在は第十八改正日本薬局方に収載され(参照 3) ~~【1】~~ 【追 35】、薬効分類としては本質は「創傷保護剤、鎮痛、鎮痒、収れん、消炎剤」としてされ、外用散剤等に使用されている(参照16) 【11】。

内山専門委員：

あくまで廣川の解説書における「本質」との記載ですので、書きぶりを修正しました。

また、指定等要請者は既に栄養強化剤用途で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説明している。(参照 1) 【概要書】

なお、添加物「酸化亜鉛」に含まれる亜鉛の栄養成分としての機能について、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において、「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おり、欠乏症としては、皮膚炎や味覚障害等が知られているとしている。また、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。」としている。

(参照17) 【23】

~~「日本人の食事摂取基準（2025年版）」によれば、亜鉛の推定平均必要量、推奨量、目安量及び耐容上限量については、表1のとおりとされている。（参照18）【17】~~

松井専門参考人：

コーデックス委員会やFDA、EUでは乳児用調製乳中亜鉛範囲（エネルギーあたり濃度）があり、本評価書案でも引用されています。国内の乳児用調製粉乳の表示許可基準（0.5～1.5 mg/100 kcal）は記載してもよいでしょう。

今回は後でコメントするようにサプリメントとしての利用量も重要になると思います。亜鉛の栄養機能食品表示基準（2.64～15 mg/日）についても言及した方がよいと思います。なお、これに沿った下記の「表2 添加物「酸化亜鉛」の使用基準案」（11. 評価要請の経緯）があります。

事務局より：

今回諮問されている酸化亜鉛について、特定保健用食品、栄養機能食品及び総合栄養食品のみについて使用可能で、母乳代替食品へは使用されない基準案です。そちらを踏まえて乳児用調製粉乳の記載の追記をご検討ください。

~~表1 亜鉛の推定平均必要量、推奨量、目安量及び耐容上限量（より）~~

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）								

初期		+0.0	+0.0	=	=
中期・後期		+2.0	+2.0	=	=
授乳婦（付加量）		+2.5	+3.0	=	=

9. 我が国及び諸外国等における使用状況

（１）我が国における使用状況

我が国において、酸化亜鉛は添加物として指定されていない。（参照 1）

【概要書】

内山専門委員：

食品添加物の意味で良いのでしょうか？医薬品添加物（添加剤）としては使用されていますので、その視点からの使用状況等の記載は不要でしょうか？

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>

事務局より：

食品添加物の意味で記載しております。なお、過去の評価書において、添加物専門調査会で審議されたものですが、医薬品の添加剤としても使用されている亜硫酸水素ナトリウム、メチルセルロース（MC）については、添加物評価書「亜硫酸塩等及び亜硫酸水素アンモニウム水」及び「メチルセルロース」において前者は医薬品に関する記載なし、後者は以下の通り記載されており、特段記載の統一は図られておりません。医薬品の状況を追記される場合は、記載案についてご審議ください。

～

我が国において、MC は添加物として指定されている。（参照 3）第 9 版食品添加物公定書解説書によれば、「MC は乳化安定剤、保水剤、増粘剤、バインダー等として利用される」、「食品のほか、医薬品、化粧品、塗料、セラミックス、土木・建築分野などでも用いられる」との記載がある。（参照 4）

～

（２）諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

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19）【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20）【31】。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21）【32】。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 は 1.5 mg /100 kcal である（参照22）
【33】。

② 米国における使用状況

米国では、酸化亜鉛は一般に安全と認められる物質（GRAS 物質）とし
て取り扱われ、使用量の制限は設定されていない。（参照23）【41】

また、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24）【42】

③ EU における使用状況

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25）【34】。

酸化亜鉛は、食品への使用（参照26）【35】及び栄養補助食品への使用
（参照27）【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28）【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
よいとしている（参照29）【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

てもよいとされている（参照30）【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）とされている。（参照31）【40】

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及び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機関（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、添加される食品、自然由来と合わせた摂取総量が S17-4 で示される使用許容量以下になる別表（Schedule） 17 の規定と合致することを条件としている（参照32）【43】。

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、（参照 32）【43】。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が示され、最大表示量は推奨食事摂取量（RDI）の何%にあたるかも示されている（参照33）【44】。亜鉛の場合、RDI は 12 mg とされている。（参照34）【45】

10. 国際機関等における評価

（1）添加物としての評価

① 我が国における評価

食品安全委員会において、添加物「酸化亜鉛」の評価はなされていない。添加物「酸化亜鉛」の構成成分である亜鉛については、2015 年 1 月に添加物「グルコン酸亜鉛」、同年 9 月に添加物「硫酸亜鉛」の評価が実施されている。

a. 添加物評価書「グルコン酸亜鉛（第 2 版）」（2015）

2014 年 4 月に厚生労働省から食品安全委員会に食品安全基本法に基づく食品健康影響評価の依頼がなされ、2015 年 1 月、食品安全委員会は、「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。」とされている。（参照 17）【23】

b. 添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）

2015 年 1 月に厚生労働省から食品安全委員会に食品安全基本法に基づく食品健康影響評価の依頼がなされ、2015 年 9 月、食品安全委員会は、

「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。」とされている。（参照35）【137】

なお、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）及び添加物評価書「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。

② JECFA における評価

FAO/WHO 合同添加物専門家会議（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 600 mg/日（亜鉛として 200 mg/日）を数か月摂取する臨床試験で有害事象が認められなかったことをもとに、暫定最大耐容一日摂取量（PMTDI）を 1 mg/kg 体重/日とした（参照36）【52（グルコン酸亜鉛（第 2 版）15）】。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37）【53（グルコン酸亜鉛（第 2 版）16）】。

③ 米国における評価

1973 年、米国生物実験科学連合（FASEB）は、添加物「酸化亜鉛」及びその他の亜鉛の塩類について、「現在又は今後想定される摂取量で、公衆への危害を示す又は疑わせる合理的な根拠はない」としている。（参照38）【56】

（2）亜鉛の耐容上限量（UL）等について

① 厚生労働省における評価

2024 年、「日本人の食事摂取基準（2025 年版）策定検討会」報告書は、亜鉛の UL について、有害事象が認められた臨床試験における亜鉛サプリメントの摂取量（50 mg/人/日）と食事由来の亜鉛摂取量の平均値（10 mg/人/日）とを合わせた 60 mg/人/日を亜鉛のヒトにおける LOAEL とし、この LOAEL を不確実係数 1.5 と被験者の参照体重 61 kg（アメリカ・カナダの 19～30 歳女性の体重）で除した 0.66 mg/kg 体重/日を基に成人の UL を 35～45 mg/人/日（年齢、性別によって異なる）としている。小児、乳児、妊婦及び授妊婦は十分な情報がないため UL の設定を見合わせている。（参照

18) 【17】

なお、亜鉛の推定平均必要量、推奨量、目安量及び耐容上限量については、
のとおりとされている。（参照39） 【17】

表 1 亜鉛の推定平均必要量、推奨量、目安量及び耐容上限量（日本人の食事摂取基準（2025 年版）より）

性別	亜鉛の食事摂取基準（mg/日）							
	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）								
初期					+0.0	+0.0	—	—
中期・後期					+2.0	+2.0	—	—
授乳婦（付加量）					+2.5	+3.0	—	—

② IOM における評価

2001 年、米国医学研究所（IOM）は、臨床試験で有害事象が認められた亜鉛の摂取量 50 mg/人/日と食事由来の 10 mg/人/日の合算により亜鉛の LOAEL を 60 mg/人/日とし、不確実係数を 1.5 として成人の UL を 40 mg/人/日としている。なお、乳児における亜鉛の NOAEL（4.5 mg/人/日）を基に、亜鉛の乳児・小児（0 か月～18 歳）における UL を 4～34 mg/人/日と設定している。（参照40） 【59】

③ CRN における評価

2014 年、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）と、LOAEL（50 mg/人/日）に十分な差が認められたことか

ら、亜鉛の ULS¹を 30 mg/人/日としている。この ULS は、食事由来の亜鉛を含まないものであり、食事由来の亜鉛（10 mg/人/日）を考慮すると、IOM（2001）の UL である 40 mg/人/日と同じ値になるとされている。（参照41）【63】

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

2003 年、欧州食品科学委員会（SCF）は、臨床試験で有害事象が認められなかった亜鉛の摂取量に関する複数の知見を基に、NOAEL を約 50 mg/人/日とし、不確実係数を 2 として成人の亜鉛の UL を 25 mg/人/日としている。なお、17 歳以下の小児等については、成人の UL を体重で換算することにより、7～22 mg/人/日と設定している。（参照 17、31）【23、40】

⑤ FSANZ における評価

2005 年、FSANZ は、臨床試験で有害事象が認められた亜鉛の摂取量 50 mg/人/日と食事由来の 10 mg/人/日の合算により亜鉛の LOAEL を 60 mg/人/日とし、不確実係数を 1.5 として成人の UL を 40 mg/人/日としている。なお、乳児における亜鉛の NOAEL（4.5 mg/人/日）を基に、亜鉛の乳児・小児（0 か月～18 歳）における UL を 4～34 mg/人/日と設定しており、調整飲料への 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としている。（参照42）【65】

（3）その他

① 食品安全委員会における評価

酸化亜鉛及び亜鉛化合物について、添加物以外に対象外物質及び清涼飲料水の成分として評価が実施されている。

a. 対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）

「食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）」として、2022 年 10 月に食品健康影響評価の依頼を受けている。その結果、食品安全委員会は、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厚生労働大臣あて答申している。（参照43）【51】

¹ サプリメントとしての UL。通常の食事以外からの摂取量の上限值

1 **b. 清涼飲料水評価書「亜鉛」(2017)**

2 2013 年 4 月に清涼飲料水中の亜鉛の規格基準改正に係る食品健康影響
3 評価の依頼を受けている。その結果、食品安全委員会は、2017 年 4 月、
4 「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
5 「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
6 定しない場合、国内に流通しているミネラルウォーター類からの亜鉛の推
7 定一日摂取量（平均的な見積もり 0.0071 mg/人/日（0.00013 mg/kg 体重/
8 日）、高摂取量の見積もり 0.17 mg/人/日（0.0032 mg/kg 体重/日））は、
9 上述のミネラルウォーター類、水道水、食事等からの亜鉛の推定一日摂取
10 量に比べて相当低い量であることから、ミネラルウォーター類からの亜鉛
11 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
12 影響評価結果を厚生労働大臣あて答申している。（参照44）【177】

13
14 **c. 対象外物質評価書「亜鉛」(2018)**

15 「食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 3 項の規定に基づ
16 き、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労
17 働大臣が定める物質（対象外物質）」として、2017 年 6 月に食品健康影
18 響評価の依頼を受けている。その結果、食品安全委員会は、2018 年 2 月、
19 「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
20 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
21 かであると考えられる。」旨の食品健康影響評価結果を厚生労働大臣あて
22 答申している。（参照45）【追 1】

23
24 ② EPA における評価（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）(2015)
25 及び添加物評価書「硫酸亜鉛」(2015) より引用）

26 2005 年、米国環境保護庁（EPA）は、亜鉛化合物について毒性試験の成
27 績をまとめ、経口の非発がん性については、4 報のヒトにおける知見に関す
28 る試験成績の平均を基に LOAEL を 0.91 mg/kg 体重/日、不確実係数を 3 と
29 して参照用量（RfD）を 0.3 mg/kg 体重/日、発がん性については、評価に適
30 切な試験成績が認められないとしている。（参照 17、46）【23、64】

31
32 ③ NITE（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）(2015) 及び添加物評
33 価書「硫酸亜鉛」(2015) より引用）

34 2008 年、独立行政法人 製品評価技術基盤機構（NITE）が亜鉛化合物に
35 ついて毒性等の試験成績をまとめ、報告している。（参照 9、17）【4
36 （グルコン酸亜鉛（第 2 版）23）、23】

1 1. 評価要請の経緯

今般、添加物「酸化亜鉛」について、消費者庁に表 2 のとおり添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

消費者庁は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「酸化亜鉛」について、表 2 のように使用基準を設定し、それぞれ添加物としての指定及び規格基準の設定の可否等について検討するものとしている。（参照 2）【委員会資料】

表-2 添加物「酸化亜鉛」の使用基準案

添加物名	使用基準案
酸化亜鉛	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 を超える量を含有しないように使用しなければならない。

II. 安全性に係る知見の概要

酸化亜鉛は、胃液中において亜鉛イオンとして溶解すると考えられることから、亜鉛化合物の知見も併せ、総合的に「酸化亜鉛」の体内動態、ヒトにおける知見及び毒性試験に関する評価を行うこととした。

亜鉛イオン及び亜鉛化合物については、添加物評価書「グルコン酸亜鉛（第2版）」（2015年1月食品安全委員会決定）、「硫酸亜鉛」（2015年9月食品安全委員会決定）及び清涼飲料水評価書「亜鉛」（2017年4月食品安全委員会決定）における知見のほか、それ以外に安全性に係る新たな知見として提出された資料についても検討を行った。

1. 体内動態

松井専門参考人：

(1)動物試験で、系統、月齢（または体重）と雌雄、供試数は必須記載事項でしょう。不明な場合は「**不明」としてください。統一してください。

(2)データは平均±標準偏差の形式で示されている場合がありますが、平均±標準誤差の場合もあります。脚注にこの点を示した方が良いでしょう。

(3)体内動態パラメータは食品安全委員会用語集に準じて揃えたいかがですか？
な血中には必要に応じて血清や血漿に修正です。

$C_{\max}$ ：最高血中濃度

$T_{\max}$ ：最高血中濃度到達時間（Tは大文字です）

$T_{1/2}$ ：血中濃度半減期

AUC：血中濃度曲線下面積

(4)サンプリング時間ですが、正確に記載している場合と、概要が示されている場合があります。正確に示した方が良いでしょう。

横田専門参考人：

今までの硫酸亜鉛やグルコン酸亜鉛で使用された文献はそのまま使われていいと思います。

酸化亜鉛の場合は、胃における（十分な酸性度が必要）イオン化が吸収に必要である点で、その内容は十分に盛り込まれていると思います。

文献の追加として、「酸化亜鉛ナノ粒子」に関するシステマティックレビューを提案いたします。

申請されているものと物理的形狀が異なり、またほとんどが動物や細胞のデータですが、酸化亜鉛の作用を考える上で参考になるかと思いました。

CRITICAL REVIEWS IN TOXICOLOGY, 2020, VOL. 50, NO. 1, 47–71

Potential risks and benefits of zinc oxide nanoparticles: a systematic review

申請されている酸化亜鉛とは形状が異なるため、毒性などが強く出ているかもしれません。

ただ、例えば Li ら(2021)の論文（参照 46【94】）では、総血中濃度や組織分布量はナノ粒子の方が高くなっていますが、経口投与時の血中濃度推移や細胞に対する作用に大きな差は認められません。

ご検討のほど、よろしくお願いいたします。

事務局より：

松井専門参考人後述の枠囲み参照より以下 4 文献が提出されております。

Dintzis ら(1994)、Rosado ら(2012)、Roohani ら(2013)、Hall&King (2023) 評価書案に追記することで問題ないかご検討ください。

また、横田専門委員よりご提案の文献については、現在取得できておりませんので、評価に使用される際には要請者に対し原著取得を依頼するかご検討ください。

1

2 (1) 酸化亜鉛

松井専門参考人：

(1)①から④はナノ粒子とマイクロ粒子（バルクサイズとしている知見もあります。通常の酸化亜鉛のサイズより小さい場合もあるかもしれません。）の比較試験であり、評価書案ではマイクロ粒子の試験結果のみを示しています。したがって、酸化亜鉛のサイズを明記する必要があります。また、投与形態として、酸化亜鉛を溶解ではなく、懸濁していることも重要です。

(2)これらではナノ粒子は（主に急性）毒性を生じるとされています。特に①ではコメットアッセイも行われています。記載を専門の先生方にご検討いただき、もし、ナノ粒子の有害影響を毒性試験で示すなら、ナノ粒子の ADME も必要になります。

事務局より：

要請者は概要書において、「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」及び「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」としていることから、ナノ粒子に関する評価は行わず、ナノ粒子に係る記載を評価書案では記載しておりません。ナノ粒子に係る知見の追記の要否についてご検討いただけますと幸いです。

① 吸収、分布（マウス）（Li ら（2012））

ICR マウス（雄、各群 10～12 匹）に媒体のみ（対照群）及び酸化亜鉛 2.5 g/kg 体重、（媒体：1%ヒドロキシプロピルメチルセルローズ溶液）を腹腔内又は経口で単回投与して、投与 0.5～72 時間後まで採血して血清中亜鉛濃度を測定するとともに、投与 24、48、72 時間後の心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、精巣、脳の組織中亜鉛濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、血清中亜鉛濃度は、腹腔内投与では投与 30 分後にはすでに増加、6 時間後に最高値（約 14 $\mu\text{g/g}$ ）となり、72 時間後まではほぼ同様の値で平衡状態を保っていた。一方、経口投与後の血清中亜鉛濃度は、投与 30 分後に腹腔内投与と同様に増加して 2 時間後に最大（ $14.63 \pm 1.60 \mu\text{g/g}$ ）となったが 6 時間後に減少し始め、48 時間後にはベースラインに戻っていた。組織中の亜鉛濃度は、腹腔内投与では肝臓、脾臓、肺、腎臓、心臓において、72 時間後までのすべての測定ポイントにおいて対照群に比べ有意に高濃度に分布していたが、経口投与では、測定期間中に対照群に比べ有意に高濃度の分布が認められた組織は肝臓、脾臓、腎臓のみであり、それらのうち肝臓、脾臓中の濃度は 72 時間後には対照群と同程度まで減少していた。脳では亜鉛濃度に変化が見られなかったことから、生体内分布は血液脳関門（BBB）によって遮断されている可能性が示唆された。（参照47）【94】

② 吸収、分布（ラット）（Yu 及び Choi（2021））

6 週齢の SD ラット（雌、匹数不明）に酸化亜鉛 100 mg/kg 体重又は亜鉛イオン（投与量は酸化亜鉛中の亜鉛と同量）を、それぞれ 5%グルコース溶液を媒体として単回経口投与して投与 0、0.25、0.5、1、2、4、6、10、24 時間後に採血して血漿中亜鉛濃度を測定する試験、ならびに上記と同用量の酸化亜鉛又は亜鉛イオンを 14 日間反復経口投与して採材し、腎臓、肝臓、肺、脾臓の組織中亜鉛濃度を測定する試験が実施されている。その結果、酸化亜鉛投与群の血漿中亜鉛濃度は投与後 2.8 ± 1.1 時間（ t_{max} ）に血漿中亜鉛濃度最高値（ C_{max} ） $16.6 \pm 2.8 \mu\text{g/mL}$ に達したのち、投与 10 時間後にはゼロレベルとなった。半減期（ $t_{1/2}$ ）は 3.2 ± 1.1 時間で、AUC は $70.8 \pm 2.7 \text{ mg} \cdot \text{hr/L}$ 、経口吸収率は $5.0 \pm 0.1\%$ であった。亜鉛イオン投与群では投与後 1.6 ± 0.7 時間（ t_{max} ）で最高値（ C_{max} ） $132.0 \pm 37.6 \mu\text{g/mL}$ に達し、投与 10 時間後にはゼロレベルとなり、 $t_{1/2}$ は 3.3 ± 0.5 時間、AUC は $450.6 \pm 77.7 \text{ mg} \cdot \text{hr/L}$ 、経口吸収率は $31.4 \pm 5.4\%$ 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。

反復投与後の血漿、腎臓、肝臓、肺、脾臓組織中亜鉛濃度は、酸化亜鉛群及び亜鉛イオン投与群ともに、媒体対照群と比較して有意な増加はなかった。

酸化亜鉛と亜鉛イオンの単回経口投与後の経口吸収率及び血中動態には差がみられたが、14 日間反復経口投与による特定の組織への蓄積は、いずれの投与群にも認められなかった。（参照48）【95】

③ 吸収、分布、排泄（ラット）（Liang ら（2022）、GLP）

体重 200～240 g の SD ラット（雌雄、各 4 匹/群）に、酸化亜鉛 350 mg/kg 体重を単回経口投与し、投与開始時及び投与 6 時間後までは 1 時間ごと、以降は 10、24、48、72、168 時間後に採血して全血中の亜鉛濃度推移を調べる試験が実施されている。その結果、全血中の亜鉛濃度は、雌雄ともに若干の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く、有意な吸収は認められなかったと結論付けられる。

単回経口投与後 6、24、72、168 時間後の心臓、肝臓、脾臓、肺、腎臓、脳、腸間膜リンパ節、および精巣における亜鉛含有量を測定した結果、72 時間で雌の肝臓中の亜鉛含有量が有意に減少した点を除き、対照群と比較して亜鉛含有量に差はなかった。

投与 0～24、24～48、48～72、144～168 時間後の尿及び糞中の排泄を調べた結果、亜鉛の排泄は主に糞便中であり、雄では投与 24 時間までに約 87%、48 時間までに計約 88%が、雌では投与 24 時間までに約 75%、48 時間までに約 85%が排泄され、投与 48 時間以降の排泄量は対照群と差がなかった。尿中亜鉛濃度は雌雄とも全測定期間で対照群と差はなかった。表 3 に排泄量測定の結果を示す。

表-3 酸化亜鉛単回経口投与後の亜鉛の尿及び糞中排泄

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
0 (媒体投与)	雄	尿	0.03±0.01				—
		糞	11.4±3.3				—
	雌	尿	0.04±0.01				—
		糞	8.6±2.1				—
350 (酸化亜鉛として)	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)

値は各 4 匹の平均±標準偏差、()内は排泄率(%)、

糞中の排泄率(%)=[(投与群の糞中 Zn 排泄量－対照群の糞中 Zn 排泄量)×(80.38/65.38)]／ZnO の総投与量

*：対照群と比べ有意差あり (p<0.05)

また、体重 60～80 g の離乳 SD ラット（雌雄、各 5 匹/群）に、酸化亜鉛 350 mg/kg 体重/日と硫酸亜鉛 700 mg/kg 体重/日（亜鉛として等量、媒体：3%牛胎児血清加 0.5%グルコース溶液）を 90 日間反復経口投与し、全血、肝臓、脾臓、肺、腎臓、前立腺、筋肉、骨（大腿骨）、精巣における亜鉛含有量を測定する試験が実施されている。その結果、酸化亜鉛投与で、肝臓（雌のみ）、腎臓、骨で媒体投与の対照群に比べ高濃度な分布が認められた。硫酸亜鉛投与でも雌雄ともに同じ組織（肝臓、腎臓、骨）で対照群に比べ高濃度な分布が認められた。硫酸亜鉛を同様に 90 日間反復投与した後、28 日間休薬させたサテライト群で、肝臓、腎臓、骨の亜鉛含有量を測定した結果、肝臓および腎臓の亜鉛含有量は正常範囲に戻ったが、骨の亜鉛含有量は減少しなかった。

以上の実験は OECD TG417 および 408 に準拠し、GLP で実施されたものである（参照49）。【92】

松井専門参考人：

代謝に関連している記述です。

「ペプシンを含み、塩酸によって pH2 に調整した模擬胃液とパンクレアチンや胆汁酸を含み、重炭酸ナトリウム溶液で pH7 に調整した模擬腸液を用い、胃内及び腸内での酸化亜鉛の溶解度を検討する試験も行われている。模擬胃液中では酸化亜鉛は部分的に溶解し、溶解率は $13.3 \pm 2.7\%$ であったが、模擬腸液内では溶解しなかった（溶解率 $0.01 \pm 0.01\%$ 。）。」

事務局より：

現状記載では、酸化亜鉛の代謝に関する知見は“無い”としておりましたが、松井専門参考人ご提案の記載を代謝関連の記述として追記することで問題ないでしょうか。

④ 吸収、分布、排泄（ラット）（Srivastav ら（2016））

Wistar ラット（雌、8～9 週齢、15 匹/群）に、酸化亜鉛（媒体：0.5%カルボキシメチルセルロース）を 0（媒体のみ投与）及び 2,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、血漿中亜鉛濃度推移、体内分布、排泄を検討する試験が実施されている。2,000 mg/kg 体重投与後、0、12、24、48、72 時間後に眼窩静脈叢から採血し、血漿中亜鉛濃度を測定した結果、最高濃度（ C_{max} ）は $141.69 \pm 7.81 \mu\text{g/mL}$ 、最高濃度到達時間（ t_{max} ）は投与後 24 時間であったが、48 時間後の血中濃度は 0 時間と同程度まで低下した。血中濃度推移から算出した AUC は $5820.17 \pm 279.09 \text{ mg} \cdot \text{hr/L}$ 、AUC 値に基づく経口吸収率は 13.55%であった。

0 及び 2,000 mg/kg 体重を投与後 24、48 時間及び 14 日に各群 5 匹を剖検

し、肝臓、腎臓、脾臓、尿、糞および血漿中の亜鉛濃度を測定した結果、投与 24 及び 48 時間後の 2,000 mg/kg 群の肝臓、腎臓、血漿中の亜鉛濃度は対照群と比較して有意に高かったが、14 日後には低下し対照群との間に有意差はなかった。肝臓および血漿中の亜鉛濃度は脾臓および腎臓と比較して高かった。24 時間後および 48 時間後の糞及び尿中の亜鉛濃度は対照群と比較して有意に増加したが、14 日後には対照群と同程度であった。尿と比較して糞中に多量の亜鉛が排泄され、酸化亜鉛の経口投与後の亜鉛排泄経路は主に糞中であつた。この結果は、経口投与された酸化亜鉛が体内に吸収されたのはわずかであり、大部分が吸収されずに直接体外へ排出されることを示している（参照50）。【93】

⑤ 亜鉛トランスポーター（Fujimura ら（2011））

4 週齢の SD ラット（雄、7 匹/群）に酸化亜鉛（亜鉛として 24（対照群）、1,016、2,008 及び 3,000 mg/kg 飼料）を 10 日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、いずれの投与群においても、腸管からの亜鉛吸収に関与するトランスポーターである小腸上皮における Zip4 及び ZnT1 の遺伝子発現が低下したとされている。過剰な亜鉛の影響を最も受けやすい組織は脾臓であるとされ、亜鉛が肝臓、腎臓、骨などの組織に蓄積するのは脾臓を有害作用から保護するためであると考えられており、短期間できわめて高濃度の亜鉛を摂取した場合には腸管吸収に関与する亜鉛トランスポーターの遺伝子発現の低下も防護機構として寄与していることが明らかとなった（参照51）【追 2（硫酸亜鉛 22）】。

⑥ 吸収（ヒト）（Henderson ら（1995））

健康な成人 10 名（男性 5 名、年齢 23.8 ± 4.0 歳、女性 5 名、年齢 20.4 ± 2.1 歳）に 9 時間の絶食後、酢酸亜鉛又は酸化亜鉛（亜鉛として 50 mg/日）を胃液が低 pH（3 以下）の状態、高 pH（5 以上）の状態ですべて経口投与し、投与後 8 時間までの血漿中亜鉛濃度及び投与後 24 時間の尿中の平均亜鉛量を測定する試験が行われている。その結果、表 4 のとおり、高 pH での酸化亜鉛投与群の AUC 値が他条件群に比べ有意に低かった。また、表 5 のとおり、酸化亜鉛投与群の尿中亜鉛量は低 pH での酢酸亜鉛投与群に比べ有意に低かった。また、Henderson ら（1995）はこの試験において、*in vitro* で酢酸亜鉛、酸化亜鉛の溶解性試験を行っている。酸化亜鉛、あるいは酢酸亜鉛（いずれも亜鉛として 50 mg）を含むカプセルを水、模擬人工腸液（パンクレアチン非含有）、模擬人工胃液（ペプシン非含有）それぞれの液中で 37°C、2 時間まで放置した場合の溶解性（%）を比較した。その結果を表 6 に示した。酢酸亜鉛はいずれの環境下でも 70%以上が溶解していたが、酸化亜鉛は水及び模擬人工腸液（pH7.5）中ではほとんど溶解せず、模擬人工胃液中

(pH1.2) では約 80%溶解していた。

Henderson ら (1995) は、この報告で胃内 pH と亜鉛化合物の溶解度が経口吸収に重要であることを示し、酸化物は胃内 pH が高い患者に使用する亜鉛化合物としては適切ではないと結論している。(参照52) 【15】

表-4 低 pH (≦3) 胃液、高 pH (≧5) 胃液条件の血漿中亜鉛濃度 AUC₀₋₈

試験群	AUC ₀₋₈ 値 (μg・h /dL)	
胃液条件	pH≦3	pH≧5
酸化亜鉛 (亜鉛として 50 mg/日)	364 ± 152	66 ± 35*
酢酸亜鉛 (亜鉛として 50 mg/日)	524 ± 112	378 ± 126

値は平均±標準偏差 (n = 10) を示す。

*: 低 pH 酢酸亜鉛群、低 pH 酸化亜鉛群及び高 pH 酢酸亜鉛群との間に有意差

伊藤専門委員：

低 pH 酸化亜鉛群だけでなく、他の 3 群全てとの間に有意差があったのでは？

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

表-5 低 pH (≦3) 胃液、高 pH (≧5) 胃液条件の尿中亜鉛量

試験群	尿中亜鉛量 (mg/日)	
胃液条件	pH≦3	pH≧5
酸化亜鉛 (亜鉛として 50 mg/日)	0.536 ± 0.183	0.422 ± 0.209*
酢酸亜鉛 (亜鉛として 50 mg/日)	0.649 ± 0.233	0.521 ± 0.146

値は平均±標準偏差 (n = 8) を示す。

*: 低 pH 酢酸亜鉛群との間に有意差

表-6 水、模擬人工胃液、模擬人工腸液中の溶解亜鉛

被験物質	溶解前重量 (亜鉛として)	溶媒	1 時間後溶解量 (mg)	2 時間後溶解量 (mg)
酢酸亜鉛	50 mg	水	36.7 (73) 注	43.7 (87)
		<u>模擬人工</u> 腸液	44.9 (90)	37.4 (75)
		<u>模擬人工</u> 胃液	43.7 (87)	46.5 (93)
酸化亜鉛	50 mg	水	0.5 (1.0)	0.6 (1.2)
		<u>模擬人工</u> 腸液	0.6 (1.2)	0.5 (1.0)
		<u>模擬人工</u> 胃液	39.2 (78)	41.0 (82)

注：() 内の値は%を示す。

⑦ 吸収（ヒト）（Wegmüller ら（2014））

18～45 歳の成人 15 名（男性 7 名、女性 8 名）を対象としてクエン酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、酸化亜鉛をサプリメントとしてで摂取させるクロスオーバー法による無作為化二重盲検臨床試験が行われている。試験 1 日目にベースラインスポット尿サンプルを採取後、非標識の亜鉛を 9 mg、⁶⁷Zn を 1 mg、計 10 mg の各亜鉛化合物をサプリメントの形で経口摂取させ、その後直ちに 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、各化合物の亜鉛としての吸収率を算出した。

その結果、亜鉛としての平均吸収率中央値（IQR）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、亜鉛としての吸収率は、酸化亜鉛がクエン酸亜鉛、グルコン酸亜鉛に比較して低く、他の 2 化合物との間に有意差が認められた（参照53）【96（グルコン酸亜鉛 28）】。

伊藤専門委員：

「平均吸収率」→平均ではなく中央値のようです。

事務局より：

ご指摘を踏まえて修正いたしました。

⑧ 吸収（ヒト）（Prasad ら（1993））

51～66 歳の成人 10 名（男性 4 名、女性 6 名）を対象として酢酸亜鉛、酸化亜鉛、硫酸亜鉛、アミノ酸亜鉛、メチオニン亜鉛（亜鉛として 50 mg/日）をカプセルとしてで経口摂取させし、5.5 時間後まで経時的に採血して血漿中亜鉛濃度（μg/dL）、血漿中亜鉛推移（%）および AUC を比較する試験が行われている。試験は各被験者に対し 2 週間の間隔を開けて異なるカプセルを摂取させて 2 回実施された。

その結果、酸化亜鉛摂取後の血漿中亜鉛濃度は、摂取後 90 分、150 分、210 分、270 分時点のすべてにおいて酢酸亜鉛、硫酸亜鉛に比べて有意に低く、90 分、210 分時点でメチオニン亜鉛、アミノ酸亜鉛に比べて有意に低かった。一方、硫酸亜鉛摂取後の血漿中の亜鉛濃度は、90 分、210 分時点でアミノ酸亜鉛に比べて有意に高かった。いずれの化合物においても血漿中の亜鉛濃度のピーク時間（ t_{max} ）は 2.5 時間で、酢酸亜鉛、硫酸亜鉛、酸化亜鉛の最大血漿中濃度（ C_{max} ）はそれぞれ 221.2 ± 59.9 、 225.2 ± 45.5 及び 159.3 ± 29.5 μg/dL であった。また摂取後 5.5 時間までの血漿中亜鉛濃度（%）から求めた AUC 値を各亜鉛化合物で比較すると、酸化亜鉛は他の 4 つの亜鉛化合物に比べ最も低かった（参照54）【97（硫酸亜鉛 21）】。

⑨ 吸収（ヒト）（López ら（2003））

健康な成人男性ボランティア 22 名を対象とし、小麦粉 1 kg に対し亜鉛として 60 mg の硫酸亜鉛又は酸化亜鉛で強化された低フィチン酸のパンあるいは高フィチン酸の小麦のお粥（それぞれ $^{65}\text{ZnSO}_4$ 又は ^{65}ZnO を 1 回分あたり 0.6 mg 添加）を 1 週間ごとに 1 回ずつ、塩の種類を変えて計 2 回摂取し、摂食前と摂食直後の 15 分間に全身放射能を計測し、亜鉛の吸収率を比較する試験（n=11）が行われている。その結果、亜鉛の吸収率はパンの場合は 13.8%（95%信頼区間[11.8%,16.2%]）、お粥の場合は 6.4%（95%信頼区間[5.5%,7.6%]）となり、パンからの亜鉛の吸収率の方が有意に（ $P<0.001$ ）高かった。これは亜鉛の吸収を阻害するフィチン酸がお粥に多く含まれていることによる可能性があると考えられる。両化合物の吸収率には、パン及びお粥のどちらで摂食した場合においても有意差はなかった（参照55）【98】。

⑩ 吸収（ヒト）（Herman ら（2002））

男女の子供 86 名（4～8 歳）を 3 グループ（各群 28～29 名、男児 14 名、女児 14 又は 15 名）に分け、それぞれに鉄と亜鉛化合物（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する試験が行われている。その結果、亜鉛の吸収率は硫酸亜鉛で $23.7\pm 11.2\%$ 、酸化亜鉛で $24.1\pm 8.2\%$ となり、両化合物を摂取した後の亜鉛の吸収に有意差はなかった。（参照56）【80】

⑪ 吸収（ヒト）レビュー（Brown ら（2007））

Brown ら（2007）らは成人あるいは小児における亜鉛強化食品の生体利用率に関する報告をレビューしている。そのなかで、酸化亜鉛又は硫酸亜鉛が一般的な穀物原料の栄養強化に使用された場合、両化合物からの亜鉛吸収に有意差はないと結論している。（参照57）【99】。

⑫ 吸収（ヒト）（Rosado ら（2003））

女性 10 名を対象に、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食し、~~させて~~亜鉛の吸収を測定比較する試験が行われている。その結果、吸収率は亜鉛添加のないトルティーヤのみの $35.6\pm 23.8\%$ に対し、酸化亜鉛添加トルティーヤで $36.8\pm 16.9\%$ 、硫酸亜鉛添加トルティーヤで $37.2\pm 22.7\%$ となり、両化合物の亜鉛吸収率は同程度であった。（参照58）【28】

松井専門参考人：

これもレビューです。ただし、データの引用元は示されていません。また、データのばらつきが SD かどうかは不明です。トルティーヤのことだけなら、同じ

著者の原著論文があります。おそらく同じデータです。差し替えのご検討をお願いします。

Rosado et al <https://doi.org/10.1177/156482651203300406>

⑬ 代謝

酸化亜鉛の代謝に関する報告は提出されていない。

(2) 他の亜鉛化合物及び亜鉛

① 吸収（マウス・ラット）（Flanagan ら（1983））

離乳雌 Swiss マウス（8 又は 9 匹/群）及び離乳雄 Wistar ラット（実験 A : 9 又は 10 匹/群、実験 B : 4 又は 5 匹/群）に、亜鉛添加飼料及び亜鉛欠乏飼料で 5～7 日飼育（亜鉛添加飼料群：亜鉛平均 48.5 ± 4.2 ppm、亜鉛欠乏飼料群：亜鉛平均 1.0 ± 0.4 ppm 含有）したのち、 ^{65}Zn と塩化亜鉛を投与して飼料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る試験が実施されている。摂餌量を合わせるため、亜鉛添加飼料群は亜鉛欠乏飼料群とペアフィーディングを行った。飼育期間終了後、一晚絶食ののち $1 \mu\text{Ci } ^{65}\text{Zn}$ 及び $0.1 \sim 2.0 \mu\text{mol}$ （マウス）又は $0.2 \sim 2.0 \mu\text{mol}$ （ラット）の塩化亜鉛を含む水溶液（ 0.2 mL ）を強制経口投与、あるいは $1 \mu\text{Ci } ^{65}\text{Zn}$ 及び 0.1 、 1.1 、 $2.0 \mu\text{mol}$ の亜鉛のうち $0.1 \mu\text{mol}$ を亜鉛添加飼料と残りを塩化亜鉛で（マウス）、又は 0.2 、 0.4 、 1.0 、 $2.0 \mu\text{mol}$ の亜鉛のうち $0.2 \mu\text{mol}$ を亜鉛添加飼料と残りを塩化亜鉛で（ラット）、混餌投与し、投与直後の全身の放射活性を測定した値を 100%として、投与 4 時間後に全身の放射活性を再測定後、**解剖屠殺**、消化管すべてを摘出し、カーカス、肝臓、胃、小腸、結腸の放射活性から吸収率を算出している。

その結果、マウスに $0.1 \mu\text{mol}$ を投与した 4 時間後の吸収率が、亜鉛添加飼料群では飼料より飲水で投与したときの方が有意に低かったのはカーカスのみで、亜鉛欠乏飼料群の方が亜鉛添加飼料群よりも、カーカス、肝臓、小腸、結腸及び直腸の吸収率が飲水及び飼料のいずれで投与したときも有意に高かった。ラットに $0.2 \mu\text{mol}$ を投与した 4 時間後の吸収率は、亜鉛欠乏飼料群の方が亜鉛添加飼料群よりもカーカスおよび肝臓の吸収率が飲水および飼料のいずれで投与したときも有意に高かった。飼料より飲水で投与したときの方が有意に低かったのは、亜鉛添加飼料群および亜鉛欠乏飼料群のいずれもカーカスのみであった。

亜鉛を各用量で混餌投与し、投与 4 時間後のカーカスの放射能で測定した ^{65}Zn の吸収率は、マウスでは $0.1 \mu\text{mol}$ 投与群のみ、ラットではすべての投与群において亜鉛欠乏飼料群で亜鉛添加飼料群に比べ有意に増加した。（参照59）【102】

② 吸収（ラット）（Antonson 及び Vanderhoof（1983））

SD ラット（雄、6 匹/群）に、通常飼料（対照群）あるいはエタノール添加飼料を与えて 1 か月間飼育後、腸管（十二指腸、回腸）各 10 cm を採取して亜鉛 10 $\mu\text{g/mL}$ を含有した硫酸亜鉛液 20 mL で 2 時間循環灌流し、亜鉛の吸収を調べる試験が実施されている。その結果、エタノール添加飼料群のラットの回腸の正味の亜鉛吸収量は $148.45 \pm 13.52 \mu\text{g}/0.1 \text{ g}$ 粘膜乾燥重量であり、対照群の $175.69 \pm 18.34 \mu\text{g}/0.1 \text{ g}$ 粘膜乾燥重量と比較して有意に減少（ $P < 0.05$ ）しており、平均減少率は 16%であった。十二指腸では対照群の $63.86 \pm 5.18 \mu\text{g}/0.1 \text{ g}$ 粘膜乾燥重量に対し、エタノール添加飼料群は $59.02 \pm 10.52 \mu\text{g}/0.1 \text{ g}$ 粘膜乾燥重量で、亜鉛吸収の減少は見られなかった。（参照60）【101】

③ 吸収（ラット）（Yasuno ら（2011））

Wistar ラット（各群雄 3～4 匹）に安定同位体の ^{68}Zn を含む硫酸亜鉛として 121 μg （亜鉛として 50 $\mu\text{g/kg}$ 体重）を静脈内投与、あるいは給餌飼育又は 18 時間絶食させ、硫酸亜鉛を亜鉛として 1、5 mg/kg 体重の用量で強制経口投与し、2、5、15、30、60、120、240、360 分後の血漿中濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、静脈内投与及び経口投与後の AUC から算出した亜鉛の吸収率は、絶食群で $32.4 \pm 5.7\%$ （亜鉛として 1 mg/kg 体重）又は $21.1 \pm 2.7\%$ （亜鉛として 5 mg/kg 体重）、給餌群で $10.4 \pm 0.7\%$ （亜鉛として 1 mg/kg 体重）又は $14.9 \pm 3.5\%$ （亜鉛として 5 mg/kg 体重）であり、どちらの群においても投与量の差による吸収率の有意な差は認められなかったが、どちらの投与量においても給餌群が絶食群に対して有意に低かった。Yasuno ら（2011）は、飼料中の成分が亜鉛の吸収を阻害する可能性や、亜鉛の吸収に輸送担体が関与する可能性を指摘している。（参照61）【100（グルコン酸亜鉛 29）】

④ 吸収、分布（ラット）（Richards 及び Cousins（1975））

SD ラット（離乳後十分量の亜鉛を含有した飼料で体重 150 g になるまで飼育）に 25 μmol の Zn^{2+} を硫酸亜鉛として腹腔内投与した群と対照群を設定し、18 時間絶食後に 1.0 μCi の $^{65}\text{ZnCl}_2$ （294 mCi/mmol ）を強制経口投与して 1 時間後に採材し、血清中亜鉛、肝臓中総亜鉛、肝臓中可溶性亜鉛およびメタロチオネイン結合亜鉛の濃度推移を測定する試験が実施されている。その結果、血清中亜鉛濃度は経口投与後 8 時間まで増加し、その後漸減し、その減少に伴って肝臓中の亜鉛及びメタロチオネイン結合亜鉛の量が増加した。以上のことから、Richards 及び Cousins（1975）は血中亜鉛濃度が増加すると、肝臓において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促進され、それに伴い血中亜鉛濃度が低下、体内亜

鉛状態の恒常性が保たれるとしている。（参照62）【123】

⑤ 吸収（ヒト）（Nève ら（1991, 1992））

健康な成人男性 10 名（ 23 ± 2 歳）を対象に、一晚絶食したのち、摂取 8 時間後まで引き続き絶食、朝食中の摂取、朝食 2 時間後の摂取という 3 条件下でグルコン酸亜鉛（亜鉛として 45 mg/日）サプリメントを摂取しさせ、体内動態を調査する試験が行われている。その結果、朝食中に摂取した場合のラグタイム（血中濃度が増加し始めるまでの時間）や最高血中濃度到達時間（ $t_{\max}$ ）が長く、絶食時摂取及び朝食後摂取との間に有意差が認められた。また、どの条件でも 6 回の摂取サイクルにおける血中亜鉛濃度が測定されており、摂取サイクルごとの比較では朝食中摂取条件でのラグタイムが、最初の 2 サイクルにおいて他 2 条件に比べ有意に長かった。Nève ら（1991）は、朝食中の摂取という条件は他の 2 条件に比べて、亜鉛吸収が遅れ、 $C_{\max}$ 及び AUC が低下する等、亜鉛摂取時の食事の有無が亜鉛吸収の遅滞に影響するとしている。（参照63）【103（グルコン酸亜鉛 26）】

加えて、Nève ら（1992）によって、健康な男性 10 名（ 23 ± 2 歳）を対象として、~~に~~10 時間の絶食後、硫酸亜鉛七水和物（亜鉛として 0.69 mmol : 45 mg）を経口摂取しさせ、引き続き絶食条件下で摂取 30 分前から摂取 8 時間後まで 15 分又は 30 分間隔で採血して血清中の亜鉛濃度を測定する試験が実施されている。その結果、各測定ポイントの血中濃度から作成された血中亜鉛濃度曲線において最大 6 回のリバウンドが観察され、被験物質の再吸収が示唆された。最初のリバウンドは摂取から平均 1.4 時間後であった。血中亜鉛濃度の最高値は摂取から平均 2.3 時間（ $t_{\max}$ ）で、その値（ $C_{\max}$ ）は 8.2 $\mu\text{mol/L}$ （亜鉛 0.69 mmol が 45 mg に相当という記載に基づいた指定等要請者換算値 53.5 $\mu\text{g/dL}$ ）、リバウンドを考慮したうえでの AUC は 42.1 $\mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$ であった。（参照64）【104（硫酸亜鉛 20）】

⑥ 吸収、分布（ヒト）（Dreno（1984））

健康な成人（男性 27 名、女性 23 名、平均年齢 35 歳、範囲：20～60 歳）を対象に、~~に~~グルコン酸亜鉛（100 mg）を経口摂取しさせ、0（投与前）、24、48、72 時間の間隔で血漿、吸引カップで形成した水疱の内容液、表皮中の亜鉛濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、摂取後 24 時間で血漿中亜鉛濃度、48 時間で水疱液中亜鉛濃度、72 時間で表皮中亜鉛濃度の上昇が認められた。（参照65）【追 3（グルコン酸亜鉛（第 2 版）26）】

⑦ 吸収、排泄（ヒト）（Payton ら（1982））

胃腸疾患の症状がない健康な成人（18～46 歳）30 名に $^{65}\text{ZnCl}_2$ を単回経

口投与し、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する試験が実施されている。被験者は6群（各群5名）に分けられ、一晩絶食後、塩化亜鉛の形で4 μCi の ^{65}Zn （亜鉛として18、45、90、180、450、900 μmol ）を、それぞれ投与された。その結果を表7に示す。亜鉛の吸収率は90 μmol 以下の用量群においては55%前後であったが、180、450、900 μmol 用量群では、それぞれ51、40、25%となり、投与量が増えるにつれ吸収率は減少し、吸収は飽和性を示していた。投与後10～60日の ^{65}Zn 排泄率は、450 μmol までの用量群では排泄率に差は見られなかったが、900 μmol 用量群では排泄率が増加し、18 μmol 用量群との間に有意差が認められた。

表-7 ^{65}Zn 投与時の吸収率及び投与後10～60日までの排泄率

^{65}Zn の投与用量 (μmol)	^{65}Zn の吸収率	保持されている ^{65}Zn に対する1 日あたりの排泄率(%)
18	56 $\pm$ 19	0.44 $\pm$ 0.13
45	58 $\pm$ 26	0.62 $\pm$ 0.27
90	56 $\pm$ 22	0.37 $\pm$ 0.08
180	51 $\pm$ 18	0.49 $\pm$ 0.10
450	40 $\pm$ 7	0.37 $\pm$ 0.09
900	25 $\pm$ 6	0.74 $\pm$ 0.18*

値は平均 $\pm$ 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。

さらに、セリアック病²患者7名及び小腸と大腸に放射線障害のある患者1名並びに胃腸疾患を持たない対照群にそれぞれ1.0 μCi の $^{65}\text{ZnCl}_2$ （亜鉛として92 μmol ）を投与して吸収及び体内保持を調べた追加試験では、疾患群の亜鉛の吸収率（30 $\pm$ 18%）が対照群（48 $\pm$ 21%）と比較して有意に低下した。結腸切除患者あるいは遠位回腸又は回腸と空腸の両方を切除しても亜鉛吸収が阻害されないことから、亜鉛吸収は主として腸管の近位部で起こるとされている。（参照66）【105】

⑧ 吸収、排泄（ヒト）（Aamodt ら（1982））

松井専門参考人：

亜鉛欠乏症には嗅覚や味覚異常が含まれます。したがって、被験者には亜鉛欠乏患者が含まれている可能性があります。

対照の健常人のデータがないようです。不要なのでは？

² 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。

事務局より：

清涼飲料水評価書「亜鉛」（2017 年）においては引用しておりますが、本評価書における、記載の要否についてご検討ください。

27～72 歳の嗅覚と味覚に障害を有する 50 名（男女各 25 名）に $^{65}\text{ZnCl}_2$ を単回経口投与し、亜鉛の体内保有率及び排泄の様子を調べる試験が実施されている。被験者は一晩絶食後、塩化亜鉛の形で 3～18 μCi の ^{65}Zn を経口摂取して経時的に全身の放射線量が測定された。被験物質摂取後 21 日間の測定期間（第 1 相）を経て、被験者にはさらに 290～486 日間（平均 336 日間）プラセボを経口摂取させ（第 2 相）、その後、50 名のうち 36 名に硫酸亜鉛（亜鉛として 100 mg/人/日）を 112～440 日間（平均 307 日）、残りの 14 名にプラセボを 265～559 日間（平均 379 日）、それぞれ経口摂取させた（第 3 相）。その結果、初期（第 1 相）の放射線減少量を非吸収活性として除外すると、第 2 相開始時の吸収率（体内保有率）は平均約 60%（全 50 例の減少率 39.1%より $100 - 39.1 = 60.9\%$ ）と算出される。これらの被験者のうち 10 名はより詳しい評価のため、試験に先立ち代謝病棟に収容、8～13 mg の亜鉛を含む一定の食事を与えられており、この 10 名の吸収率は平均約 55%（Inpatients(10)の減少率 45.0%より $100 - 45.0 = 55.0\%$ ）と算出される。全被験者の第 2 相における亜鉛の生物学的半減期は 18.2 ± 0.9 日、第 3 相における亜鉛の生物学的半減期は 380 ± 10 日と算出された。また、第 3 相の試験では、プラセボ摂取の 14 名では ^{65}Zn 保持の様子に変化はなかったが、亜鉛イオンを硫酸亜鉛として摂取した 36 名では総体内 ^{65}Zn の生物学的半減期が 235 ± 8 日と短縮し、生体からの消失（排泄）が加速していた。（参照 67）【106】

⑨ 吸収、分布、排泄（マウス）（Liu-Sheng ら（1991））

LACA マウス（1、20、70、100 日齢の雌）を日齢ごとに 4 群に分け、1 日齢には 8.6 kBq、20～100 日齢には 19.3 kBq の $^{65}\text{ZnCl}_2$ を強制経口投与して、各群 6 匹は 2 日間の糞および尿中の放射線量から消化管吸収率を測定し、また、投与後 2 時間から 85 日まで経時的に解剖屠殺して、主要臓器、筋肉、骨中の放射線濃度を測定して亜鉛代謝に加齢が及ぼす影響を調べる試験が実施されている。その結果、消化管吸収率は加齢とともに著しく減少した。経口投与された亜鉛は主に肝臓、大腿骨、大腿四頭筋に分布し、投与 1 日後の亜鉛量は、肝臓、脾臓、腎臓、心臓には日齢の違いによる明らかな差は見られなかったが、肺、大腿骨及び大腿四頭筋では日齢が高くなるほど減少した。投与 20 日後における 100 日齢群の亜鉛の体内総量は、1 日齢群、20 日齢群、70 日齢群と比較してそれぞれ 64 倍、3.2 倍、2.3 倍低かった（参照 68）

【117】

⑩ 分布（ラット）（Kossakowski 及び Grosicki（1983））

Wistar ラット（30 匹）に $0.1 \mu\text{Ci}$ の ^{65}Zn を $^{65}\text{ZnCl}_2$ として単回経口投与して主要臓器及び組織の放射線量を測定する試験が実施されている。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69）【115】

⑪ 分布（ラット）（Llobet ら（1988））

SD ラット（雌合計 40 匹、各群匹数不明）に、酢酸亜鉛二水和物を 0、160、320、640 mg/kg 体重/日の用量で、飲料水に添加して 3 か月間飲水投与し、投与期間終了後に脳、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、骨（大腿骨）、腹筋及び血液を採取して亜鉛濃度を調べる試験が実施されている。その結果、骨、肝臓、腎臓は亜鉛濃度が高く、投与量の増加に伴い濃度が増加し、中用量以上の群では対照群との間に有意差が認められた。血中の亜鉛濃度も投与用量に伴い増加し、640 mg/kg 群では対照群の約 6 倍であった。（参照70）【118（グルコン酸亜鉛（第2版）55）】

⑫ 分布（ウサギ）（Bentley 及び Grubb（1991））

NZW ウサギ（雄、離乳直後）7 匹に炭酸亜鉛を亜鉛として $5000 \mu\text{g/g}$ 添加した飼料を 22 週間与え、通常飼料を与えて同様に飼育された対照群 8 匹と組織中の亜鉛濃度を比較する試験が実施されている。高亜鉛飼料群は期間中の血清中亜鉛濃度が上昇して 5 週間目には約 $35 \mu\text{g/mL}$ のプラトーレベルとなり、期間中の平均濃度は約 $26 \mu\text{g/mL}$ で、明らかな高亜鉛血症を呈した（対照群血清中亜鉛濃度：約 $2 \mu\text{g/mL}$ ）。試験終了時に両群の主要臓器及び組織の亜鉛量を調べたところ、亜鉛濃度が最も高かったのは骨で、腎臓、肝臓、膵臓及び骨の亜鉛濃度は亜鉛添加群で 10 倍以上と高かったが、筋肉では差がなく、脳では 2 割増加程度でほとんど差がなく、精巣、胸腺、皮膚や毛では 2 倍以内増加した。眼においては眼房水や角膜で増加したが、硝子体や水晶体では両群間に差はなかった。（参照71）【116】

⑬ 排泄（ラット）（Galvez-Morros ら（1992））

Wistar ラット（雄、全 3 群 50 匹）を一晩絶食させたのち、 37 kBq の ^{65}Zn でラベルした亜鉛 $130 \mu\text{g}$ を塩化亜鉛、炭酸亜鉛又は塩基性亜鉛塩（ $\text{Zn}_5(\text{OH})_8\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）として含んだ飼料 5 g を 1 時間投与し、6 時間後からは通常飼料を給餌して、投与 1 時間後（0 日）から 14 日後まで毎日、全身をガンマ線計測した。 ^{65}Zn 含有飼料の消化に十分な期間として、0 日から 4 日までの糞を各ラットについてプールした計測値を 4 日目の全身計測値に加

算し、0 日目との差を尿中排泄量と推定した。その結果、1 日あたりの ^{65}Zn 消失すなわち排泄率は 0.0158～0.0171%であり、群間で有意差はなかった。

未成熟 Wistar ラット（雄、20 匹/群）に飼料中 25 mg/kg の炭酸亜鉛あるいは 100 mg/kg の塩基性亜鉛塩を含む飼料を 14 日間給餌し、その初日に 37 kBq (1 μCi) の ^{65}Zn を皮下投与して 5 日目から 14 日目まで毎日、全身の保持量をガンマ線計測した実験では、1 日あたりの ^{65}Zn 排泄率は 0.0098 及び 0.0101%であり、群間で有意差はなかった。（参照72）【127】

⑭ 吸収、排泄（ヒト）（Wastney ら（1986））

急性、慢性疾患を患っておらず、薬を服用していない成人（20～84 歳）32 名（男女各 16 名）に、一晩の絶食後 10 μCi の ^{65}Zn (ZnCl_2) を 25 名（男性 13 名、女性 12 名）に経口投与、7 名（男性 3 名、女性 4 名）に静脈内投与し、その後 9 か月間通常食（8～12 mg/日の亜鉛を摂取）下で血漿、赤血球、尿、糞便、及び体外計測により全身、肝臓、大腿部の放射活性を計測してヒトでの亜鉛動態モデルを構築する試験が実施されている。その結果、空腹時における腸管からの亜鉛吸収の平均値は 59%であった。通常状態では体外に排泄される亜鉛のうち 86%は腸経由で、14%は尿中に排泄されていた。

また、同じ被験者に引き続き硫酸亜鉛を亜鉛として 1 日 4 回、100 mg/日の用量で 9 か月間摂取させて同様の方法で計測を実施し、亜鉛追加摂取による変化も調査した。その結果、モデルによる計算では、食事中的亜鉛が 11 倍に増加すると吸収される亜鉛の割合は 59%から 7%に減少したが、吸収率は 5.7 mg から 8.2 mg へと 44%増加した。亜鉛摂取量が増えたことで最も変化したのは排泄率であり、通常では体外に排泄される亜鉛の 14%であった尿中排泄量が、亜鉛摂取量増加した追加摂取後の調査では全排泄量の 25%となった。Wastney ら（1986）は、この結果によって、腎臓がヒトの亜鉛代謝に関して敏感な調節機構であることが示唆されるとしている。（参照73）

【129】

⑮ 排泄（ヒト）（Babcock ら（1982））

松井専門参考人：

⑧（Aamodt ら）同様、対照群が無いので不適だと思います。

事務局より：

本知見の削除要否についてご検討下さい。

⑧（Aamodt ら）の研究で詳細な評価を実施した、味覚又は臭覚障害の患者 10 名（男性 4 名、女性 6 名）について、一晩絶食後、6.5～16.7 μCi の $^{65}\text{ZnCl}_2$ を経口投与した 21 日後からプラセボを 290～440 日間（平均 336 日間）投与し、その後 112～440 日間（平均 307 日）硫酸亜鉛 100 mg/日を経

口投与した。被験者の右大腿部、血漿、赤血球、糞便、尿の放射活性を測定してその計測値、保持時間曲線データに基づき、亜鉛負荷時の長期的な動態コンパートメントモデルを構築した。

その結果、亜鉛負荷により亜鉛の摂取量が通常摂取量（10 mg/日）の約11倍（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）の増加にとどまっていた。一方、亜鉛負荷後の腎臓を介した排泄量は 188%増加していた。Babcock ら（1982）は、体内亜鉛の 90%の代謝回転が単一のコンパートメントで説明でき、亜鉛の消化管吸収と腎臓排泄が血漿亜鉛濃度を強力に調節しているとしている。（参照74）【133】

松井専門参考人：

代謝関連論文を追加してみました。

可否をご検討ください。

＝追記案＝

異なる亜鉛摂取量のブタにおける各消化管内における亜鉛の変化を検討した。平均 161 日齢の Yorkshire x Duroc 交雑種ブタ（去勢、各区 5 又は 6 頭）に亜鉛無添加飼料（亜鉛含量、24 mg/kg）又は亜鉛添加飼料（164 mg/kg）を 1 週間給与した後、と殺して、胃、空腸、回腸、近位結腸、遠位結腸の内容物を採取し、総亜鉛濃度と遊離亜鉛（分子量約 1000 以下の限外濾過性亜鉛）濃度を測定した。亜鉛添加飼料群の近位結腸と遠位結腸における総亜鉛濃度は無添加飼料群より高かったが（ $P < 0.01$ ）、胃、空腸と回腸では飼料の影響を受けなかった。亜鉛添加飼料群の回腸における遊離亜鉛濃度は無添加飼料群より高かったが（ $P < 0.05$ ）、他の消化管では飼料の影響を受けなかった。遊離亜鉛濃度と総亜鉛濃度の比は胃 > 空腸と回腸 > 近位結腸と遠位結腸の順であり（ $P < 0.05$ ）、小腸では約 25%の亜鉛が遊離型であった。Dintzis ら（1995）は、亜鉛は水酸化イオンや炭酸イオンとの溶解度積の影響を受けやすく、これが特に下部消化管における遊離亜鉛濃度と総亜鉛濃度の比に影響を及ぼすことを示唆しており、また、亜鉛添加は遊離亜鉛濃度上昇を介して亜鉛の利用性を高めていると考察している。

＝ここまで＝

松井専門参考人：

（2）他の亜鉛化合物及び亜鉛⑩と（3）内因性亜鉛及びホメオスタシスは出版された原著論文又は総説を基にしており、評価書でこのような自ら総説は記憶にありません。これらの知見の論文を有していますので、原著ならば個別の論文として、方法を含め記載することが必要でしょう。原著論文ならまだ良いですが、総説に示されている極一部を引用することは気になります。（2）⑪ 吸収（ヒト）レビュー（Brown ら（2007））にあるように、原著と総説（レビュー

一)は区別できるようになっています。総説の内容を記載するなら、Hall&King (2023)のような亜鉛の生物利用能の新しい総説を記載することも考えられます。添付します。

事務局より：

(2) ⑯及び(3)の記載について削除し、Hall&King (2023)の総説を記載することでよいか、ご検討ください。

⑯ 亜鉛の動態への影響因子

亜鉛の動態に影響する因子は複数報告されており、フィチン酸の6リン酸型(IP-6)および5リン酸型(IP-5)(Sandström 及び Sandberg (1992))(参照75)【107】、あるいはフィチン酸を含むトルティーヤや黒豆を摂取することにより(Solomons ら (1979))(参照76)【108】、食餌性亜鉛の吸収が抑制されるとされている。また、鉄のような物理的・化学的性質が類似する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あり(Solomons (1988))(参照77)【109】、また、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の点滴静注により亜鉛の尿中排泄が著しく増加したことが報告されている(Spencer ら (1966))(参照78)【134】。一方で、クエン酸は亜鉛の吸収促進剤として働くことにより(Luo 及び Li (2016))(参照79)【111】、ヒスチジン、システインといったアミノ酸は亜鉛の可溶化を促進することにより(Desrosiers 及び Clydesdale (1989))(参照80)【112】亜鉛の吸収を増加させ、また、動物性タンパク質は亜鉛とフィチン酸などの吸収抑制物質との結合を阻害することにより亜鉛の吸収を増加させる(Sandström ら (1980))(参照81)【113】とされている。

さらに食事由来の他成分だけでなく、(1)フィチン酸やヒスチジンといったリガンドの存在、(2)体内の亜鉛量、(3)腸上皮での能動輸送メカニズム、(4)消化管の上皮細胞、胆汁、膵液を介した消化管腔への分泌、これら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(Cunnane (1988)(参照82)【114】)。

(3) 内因性亜鉛及びホメオスタシス

生体内微量元素である亜鉛の生体内存在量は0.003%であり、均一に存在した場合には30 µg/gとなる。実際には、ヒトの生体では、亜鉛の血清(又は血漿)中濃度は1 µg/mL前後であり、赤血球には17~18 µg/mL程度存在する。精液中には200 µg/mL以上の高濃度で存在するが、卵胞液中には0.2~0.4 µg/mLと低濃度である。組織では、眼球(特に網膜、脈絡膜)、前立腺で濃度が高く、筋肉、骨、肝臓、腎臓にも高濃度に分布していることが知

1 られている。（篠原及び千葉（2001））（参照83）【120】

2 ヒト体内に存在する亜鉛は1.5～2.5 mgであり、骨格筋に57%、骨に29%、
3 その他は皮膚、臓器等に分布しているとされている。これら組織内亜鉛の代
4 謝回転は活発ではなく、食事に含まれる亜鉛の摂取による影響は少ないとさ
5 れている。肝臓その他の器官に含まれる10%以下の亜鉛が血漿中の亜鉛と交
6 換される機能プール（functional pool）を形成し、このプールが枯渇すると
7 亜鉛欠乏症が発生するとされている（Lowe（2009））。（参照84）【122
8 （グルコン酸亜鉛（第2版））37）】

9 亜鉛イオンは、消化管から吸収された後、血中で主としてアルブミンに結
10 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
11 濃度が最も高いのは、骨、毛髪及び前立腺であり、そのほか比較的高いのは
12 皮膚、消化管、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺及び脳である。ただし、ヒトに
13 においては筋肉と骨の容積が大きいいため、体内の亜鉛のうちの約60%が筋肉に、
14 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
15 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
16 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な状態で結
17 合している（Clevenら（1993））。（参照85）【121】

18 生体内において亜鉛は、溶液中では遊離金属イオンとして存在するよりも、
19 主として有機物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
20 でアルブミンとゆるく結合、7%はアミノ酸と結合、残りはマクログロブリン
21 や他の血中タンパク質と結合している（Gordonら（1981））。（参照86）
22 【124】

23 ヒトでは、通常の亜鉛摂取量約12.5 mg/日では、尿中排泄される亜鉛量は
24 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
25 収されなかった亜鉛が一部を占め、残りは血管から腸への分泌によるもので
26 ある。亜鉛摂取量が12.2 mg/日では、糞便中の亜鉛は11.0 mg/日と、摂取量
27 の約90%が糞便を介して排泄されている（Spencerら（1976））。（参照
28 87）【128】

29 ヒトにおいて、亜鉛の摂取量が非常に少量の場合は吸収される量が直線的
30 に増加するが、亜鉛摂取量が増加するにつれて吸収率が徐々に低下し、摂取
31 量が推定平均必要量を超過して増加すると、吸収率は急速に低下する。過剰
32 な亜鉛の吸収を最小限に抑えることで、ホメオスタシスの維持に寄与してい
33 るとされている（Hambidgeら（2010））。（参照88）【追4（硫酸亜鉛
34 27）】

35 哺乳類の様々な組織において生理的に必要な亜鉛量は一定であり、ある程
36 度の範囲内であれば、食餌からの亜鉛摂取が少なくても多くても、体内亜鉛
37 含量を維持できる。亜鉛代謝の制御ポイントは、消化管からの吸収、尿中排
38 泄、赤血球との亜鉛交換、筋肉などの組織からの放出、消化管への亜鉛分泌

1 である。消化管からの吸収及び分泌の制御が、亜鉛恒常性におそらく最も寄
2 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
3 化管粘膜細胞で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
4 の複合体が粘膜細胞にとどまることで体内に吸収されにくくなり、この複合
5 体は細胞の脱落によって複合体が体外に排泄される。Cleven ら（1993）は、
6 全身で亜鉛恒常性を保つ機構があり、また組織（特に筋肉と骨）には比較的
7 多量の亜鉛があるにもかかわらず、組織間での亜鉛のやり取りには制限があ
8 るため、生理学的要求を満たすためには、体外から定期的に亜鉛を摂取する
9 ことが必要であるとしている（Cleven ら（1993））。（参照 85）【121】

10 ヒト体内において、二種類の亜鉛トランスポーター（SLC30（ZnT）ファ
11 ミリー及び SLC39（ZIP）ファミリー）が細胞内の亜鉛濃度の調節を行って
12 いるとされている。消化管の全域に ZIP のサブタイプの一つである ZIP4 が
13 発現しており、消化管上皮細胞管腔側の刷子縁膜を介した亜鉛の取込みに関
14 与する主要なプロセッサーとして機能しているとされている（Jeong 及び
15 Eide（2013）、Cousins（2010））。（参照89、90）【125（グルコン酸亜
16 鉛（第2版）30）、126（グルコン酸亜鉛（第2版）31）】

17 亜鉛は、吸収に関して、カルシウム、銅及び鉄が拮抗するとされている
18 （Couzy ら（1993）及び O'Dell ら（1988））。（参照91、92）【追5（グ
19 ルコン酸亜鉛（第2版）32）、110（グルコン酸亜鉛（第2版）33）】

20 また、亜鉛はカドミウム及び鉛の毒性を軽減するとされ（Petering
21 （1978）及び Chowdhury ら（1987））（参照93、94）【追6（グルコン酸
22 亜鉛（第2版）34）、追7（グルコン酸亜鉛（第2版）35）】、その他、セ
23 レンと拮抗し、セレンの抗癌作用を低減させるとされている（Flodin
24 （1990））（参照95）【追8（グルコン酸亜鉛（第2版）36）】。

松井専門参考人：

（Petering（1978）、Chowdhury ら（1987）及び Flodin（1990）の知見につ
いて）ADME ではありません。削除してはどうでしょうか。

伊藤専門委員：

最終段落の内容は、亜鉛の「体内動態」ではないのでは？

事務局より：

当該文献は、添加物評価書「グルコン酸亜鉛（第2版）」（2015年）におい
て、体内動態において引用されており、後の添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015
年）及び清涼飲料水評価書「亜鉛」（2015年）においても引用することで記載
しておりますが、削除することで問題ないかご検討ください。

1 (4) 体内動態のまとめ

事務局より：

現在の記載は、指定等要請者からの提出資料を踏まえて、添加物評価書「グルコン酸亜鉛（第2版）」（2015年）を参考に記載しております。このほかに体内動態のまとめに盛り込むべき事項があるかご確認ください。

なお、(1)～(3)の結果を踏まえて追って修正する可能性がございます。

松井専門参考人：

懸濁液摂取マクロ粒子では酸性環境下でもかなり溶解性は低いです（酸化亜鉛①③）。また、酸性環境下でも通常の酸化亜鉛の溶解性は水溶性亜鉛の溶解性より低いとされています（酸化亜鉛⑥。概要書 P55）形態による相違を含め亜鉛化合物の溶解性を代謝として、まとめて記載する方が良いでしょう。

指定等要請者は（概要書 P41）は亜鉛として 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%、対して 50%程度である。」としています。指定等要請者は、前に示した塩化亜鉛⑥を参照し、亜鉛として 50 mg/日をヒトに投与した試験で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と推察しています。10 mg/日試験に相当するのは2種の同位体亜鉛を用いた堅牢な試験であると考えられる Wegmüller ら（酸化亜鉛⑥（2014）の論文で酸化亜鉛の吸収率は 49.9%と他の亜鉛源より低いです。亜鉛の栄養機能食品表示基準は上限 15mg とされており、10 mg/日は現実的な量です。比較的多量の場合のみ他の亜鉛源と比べ酸化亜鉛の吸収が悪いとは言えないと思います。この点も記述した方が良いでしょう。

中間まとめとして、酸化亜鉛サプリメントの吸収は他の亜鉛サプリメントより低いとした方が良いでしょう。要請者は「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」としており、この点もまとめて示した方が良いでしょう。

ADME としては一般的な亜鉛主吸収部位の記述が重要です。Payton ら（1982）（他の亜鉛化合物⑦）は消化管障害患者の試験から主として腸管の近位部で起こることが示唆していますが、提供した Hall&King （2023）の総説では小腸特に近位小腸だとされています。このような知見を示した総説は多いと思います。

Wastney ら（1986）（他の亜鉛化合物⑭）の「86%便中」は、吸収されなかった食事由来亜鉛が含まれていると思います。彼らは「腎臓がヒトの亜鉛代謝に関して敏感な調節機構である」としており、86%便中は誤解を受ける記述でしょう。

Spencer ら（1976）（酸化亜鉛以外⑯ 亜鉛の動態への影響因子）も内因性糞

中排泄の重要性を記載していますが、亜鉛摂取量との関係などが不明瞭です。

Nève ら（1991, 1992）は血中亜鉛濃度の周期性は投与・吸収された亜鉛の部分的な膵胆管から消化管への分泌とその再吸収から構成される調節性リサイクルによると考察しています。すなわち、消化管内に排泄された多量の亜鉛は再吸収されます。

提供した Roohani（2013）の総説では、過去の論文の亜鉛吸収と内因性糞中排泄の数値自体がまとめられており、摂取量に関係なく内因性糞中排泄は尿中排泄より多いことが分かります。

酸化亜鉛は酸性環境下で可溶であることから、経口摂取した場合は胃において溶解し、消化管で亜鉛として体内に吸収されと考えられる。同じ亜鉛化合物であるグルコン酸亜鉛と比較すると、酸化亜鉛の経口吸収率は低く、49.9%であるとされている。ヒト体内では、亜鉛は骨格筋（57%）及び骨（29%）に多く分布し、その他の臓器にも広範囲に分布する。ヒトにおいて摂取した亜鉛（塩化亜鉛）の 86%は便中、14%は尿中に排泄され、その他の排泄経路としては唾液、毛髪、母乳、汗等がある。亜鉛はあらゆる生物にとって必須の微量元素であり、ヒトの生体内においても吸収から輸送、濃度調節、排泄にいたるまでの恒常性維持のメカニズムが知られている。

2. ヒトにおける知見

酸化亜鉛を被験物質としたヒトにおける知見に関する試験成績は提出されていない。しかし、酸化亜鉛は胃において溶解して亜鉛イオンとなり、腸管内で体内に吸収されると考えられることから、体内動態の項と同様に、亜鉛化合物に関する知見も利用し、総合的に添加物「酸化亜鉛」のヒトにおける知見に関する評価を行うこととした。

なお、亜鉛化合物の評価に当たっては、添加物評価書「グルコン酸亜鉛（第2版）」（2015年1月食品安全委員会決定）、添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015年9月食品安全委員会決定）及び清涼飲料水評価書「亜鉛」（2017年4月食品安全委員会決定）も参照した。

吉田専門参考人：

1) 日本の食事摂取基準，および米国の DRIs が採用している以下の事項を変更すべき報告は見当たらないと判断します。

成人における亜鉛の有害影響のエンドポイントを赤血球 SOD 活性の低下 LOAEL を通常の食事以外からの摂取 50 mg/日とすること

2) 以下の 2 点より，胃腸症状が生じる摂取量では銅の状態が低下していると考えられる。

急性影響と思われる胃腸症状は成人において 50 mg/日を上回る摂取において生じる。

乳児では 1.9 mg/kg/日，年長児では 3.1 mg/kg/日の亜鉛摂取において胃腸症状が出現している。また，上記と同程度の摂取と考えられる乳児 10 mg/日、年長児 20 mg/日の亜鉛摂取で血漿銅濃度の低下が認められている。

3) 栄養機能食品を乳幼児・小児に摂取させることに関して注意喚起がなされているが，リスク管理の観点からいっそうの注意喚起が必要であろう

4) 酸化亜鉛に関する報告例はないが，酸化亜鉛の吸収率は硫酸亜鉛もしくはグルコン酸亜鉛と同等あるいは下回ることから，硫酸亜鉛もしくはグルコン酸亜鉛を用いたヒト試験の結果を用いることに問題はない。

(1) 介入研究及び観察研究

亜鉛及び亜鉛塩類を被験物質とする知見に係るエビデンステーブルは表 14 及び表 15 のとおりである。

① 健康成人に関する知見

a. プラセボ対照試験 (Hooper ら (1980))

米国において、23～35 歳の健康な男性 20 名を対象に、硫酸亜鉛 440 mg/日 (亜鉛として 160 mg/日、2.3 mg/kg 体重/日相当³⁾) 投与群 (12 例) 又はプラセボ投与群 (8 例) に割り付け、1 日 2 回カプセルとして 5 週間経口投与する試験が実施されている。評価項目として、空腹時の血清総コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロール、LDL コレステロール、及び血漿亜鉛濃度を、硫酸亜鉛投与群は投与開始時 (ベースライン) から投与終了後 2 週目まで毎週測定し、投与開始から 16 週目 (投与終了から 11 週) に最終測定を行い、プラセボ投与群は 2 週間に 1 度測定し、投与開始 6 週後に測定を終了した。

各項目の測定値は表 8 の通りであり、硫酸亜鉛摂取群で血清 HDL コレステロールが摂取開始から 4～7 週目に有意に減少したが、16 週目には回復した。血漿亜鉛濃度は摂取 5 週目で有意に増加したが、総コレステロール、トリグリセリド及び LDL コレステロールについては試験期間を通して統計学的に有意な変化は認められなかった。(参照96)【138 (硫酸亜鉛 32)】

表-8 亜鉛投与群の血清脂質及び血漿亜鉛濃度*

	ベースライン	5週目	7週目	16週目
総 コレステロール (mg/dL)	164.8±18.1	161.8±19.2	163.7±17.0	171.7±21.1
トリグリセリド (mg/dL)	111.1±40.1	117.9±35.6	123.2±39.7	115.0±41.0
LDLコレステロール (mg/dL)	102.1±16.1	104.2±17.7	109.0±16.4	110.2±17.0
HDLコレステロール (mg/dL)	40.5±6.5	33.5±5.0 †	30.1±5.4 ‡	38.4±6.3
亜鉛 (µg/dL)	94.8±16.9	145.7 ± 69.0 §	—	89.7±12.2

* : 12例の平均値±SD

† : $P<0.001$ (Student's paired t test)

‡ : $P<0.0001$

§ : $P<0.05$

³ NITE によれば、EU 及び ATSDR による換算とされている。

b. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (Freeland-Graves ら (1982))

米国において、18～40 歳の健康な女性 32 名を 1 群 8 名として二重盲検法により無作為に 4 群に割り付け、0 (プラセボ)、15、50、100 mg/日 (0.25、0.83、1.7 mg/kg 体重/日⁴) の亜鉛を酢酸亜鉛として 1 日 1 回、夕食時にカプセルで 60 日間経口摂取するさせる臨床試験が実施されている。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/日であった。評価項目として、空腹時血漿総コレステロール、HDL コレステロール、及び亜鉛濃度を、投与開始時 (ベースライン) から 2 週間ごとに測定した。

その結果、血漿 HDL コレステロールについては、投与開始時の 32 名の平均値は 59 ± 5 mg/dL であったが、100 mg/日群ではベースラインの 57 ± 6 mg/dL から 4 週目に 48 ± 5 mg/dL に有意に低下 ($p < 0.04$) したが、摂取期間中に回復した。また、15 mg/日群ではベースラインの 65 mg/dL から 4 週目に 59 mg/dL とわずかに低下したが、有意な変化ではなかった。

血漿亜鉛濃度については、投与開始時の 32 名の平均値は 101 ± 5 µg/dL であったが、亜鉛投与群のすべてで 4 週目をピークに有意に増加し、その後減少した。最高値は 4 週目の 100 mg/日群の 157 ± 15 µg/dL であった。4 群のベースラインの亜鉛濃度に差があるため、亜鉛濃度の変化をベースラインからの増加量とした場合、15、50、100 mg/日の平均増加量はそれぞれ 41、46、44 µg/dL で、用量に関わらず同程度であった。

血漿 HDL コレステロールと血漿亜鉛の間には、弱いが有意な相関が認められた ($r = -0.22$ 、 $p < 0.005$)。 (参照 97) 【139】

c. 単群試験 (Chandra ら (1984))

カナダにおいて、健康な成人男性 11 例を対象としてに硫酸亜鉛を 1 日 2 回 (亜鉛として 300 mg/日、4.3 mg/kg 体重/日相当³) 6 週間経口摂取しさせ、食事由来の亜鉛量、血漿亜鉛濃度、リンパ球数及び機能、多形核白血球 (PMN) 機能、脂質及びリポタンパク質の変化を調べ、摂取中止 10 週間まで追跡調査する単群臨床試験が実施されている。

その結果は表 9 及び表 10 のとおりであり、食事由来の亜鉛 1 日摂取量の平均はベースラインで 11.2 ± 3.1 mg、亜鉛摂取期間中は 10.1 ± 2.7 mg、追跡期間中は 12.0 ± 3.8 mg であり、それぞれの期間の間に有意な差はなかった。亜鉛摂取 4、6 週目に血漿亜鉛濃度は有意に増加し、PMN の遊走能は亜鉛摂取期間中に減少したが、摂取中止数週間でベースラインまで回復した。細菌貪食能も同様に亜鉛摂取により阻害された。殺菌能はわずかに低下したが、統計学的に有意ではなかった。

⁴ NITE によれば、EU による換算とされている。

表-9 血漿亜鉛濃度及び多形核白血球機能*

試料採取時期	血漿亜鉛濃度 μg/dL	走化性遊走能† 強拡大10視野あ たりのPMN数	細菌貪食能 PMN100 個 あたりの数	細菌殺菌能 生存細菌比 %
ベースライン	83.0±9.2 §	632±10 § 1	493±47 §	3.1±1.1#
亜鉛摂取2週目	101.1±12.7#	585±99#	386±51 ‡	3.9±1.4#
4週目	181.5±21.1 §	355±86 §	272±36 §	4.6±1.9#
6週目	199.7±18.5 §	292±57 §	251±40 §	3.8±2.1#
亜鉛摂取中止2週目	167.4±20.3 §	401±71 §	198±43 §	4.5±2.3#
10週目	90.3±10.0 §	576±114 §	459±56 §	2.7±1.2#

*：平均値±SD

†：120分間の観察結果。60分間及び180分間でも同様の結果が観察された。

§： $P<0.01$ ベースライン又は追跡期間と亜鉛摂取期間中との有意差

‡： $0.5<P<1$

#：有意差なし、 $P>1$

リンパ球の機能として、フィトヘマグルチニン（PHA）に対するリンパ球の刺激反応を1分間のカウント数で評価した結果、亜鉛摂取4週目及び6週目に低下したが、摂取中止2週間で上昇し、10週間後にはPHA刺激を行わない対照と差がなかった。リンパ球、T細胞、B細胞、Tリンパ球サブセットの総数は、試験期間を通して正常範囲内であった。

血清HDLコレステロールは亜鉛摂取4週目及び6週目に有意に減少し、LDLコレステロールは6週目に有意に増加した結果、動脈硬化指数とも呼ばれるLDL/HDL比が著しく上昇した。摂取中止から10週目にはどちらもベースライン程度に回復した。（参照98）【140（硫酸亜鉛33）】

表-10 血清脂質及びリポタンパク質濃度*

試料採取時期	総コレステロール mg/dL	トリグリセリド mg/dL	LDL mg/dL	HDL mg/dL	LDL/HDL 比
ベースライン	171±21	115±25	110±14	42±5	2.6
亜鉛摂取4週目	175±19	109±27	121±17	34±6 †	3.4
6週目	166±18	122±30	127±19 ‡	29±4 §	4.2
追跡期間10週目	162±20	118±25	107±16	43±6	2.5

*：平均値±SD

†： $P<0.1$ (Paired Student's *t* test)

‡： $P<0.5$ (Paired Student's *t* test)

§ : $P < 0.01$ (Paired Student's t test)

d. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (Fischer ら (1984) (EPA (2005) にて引用))

カナダにおいて、健康な成人男性 26 例をプラセボ摂取群 13 例、又はグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 50 mg/日、0.71 mg/kg 体重/日相当³⁾) 摂取群 13 例に二重盲検法により無作為に割り付け、1 日 2 回、朝夜にカプセルとして 6 週間摂取させ、亜鉛の摂取が銅の状態に与える影響を調べる臨床試験が実施されている。評価項目として、摂取開始時及び 2、4、6 週目の血漿亜鉛濃度、血漿銅濃度、銅運搬タンパク質である血漿フェロキシダーゼ (セルロプラスミン)、及び赤血球スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) を測定した。

その結果、2 週、4 週、6 週時点で 2 群間の血漿銅濃度及びフェロキシダーゼ活性に有意差は認められなかったが、血漿亜鉛濃度は、亜鉛摂取群で 2 週目に有意に上昇し ($p < 0.01$)、4 週目 ($p < 0.05$)、6 週目 ($p < 0.05$) にも上昇が続いた。赤血球 SOD 活性は、亜鉛摂取群で 4 週目以降に低下し、6 週目までプラセボ群よりも有意に低かった ($p < 0.05$)。血漿亜鉛濃度は、6 週目において赤血球 SOD 活性と有意な逆相関を示した ($r = -0.50$ 、 $p < 0.05$)。

米国環境保護庁 (EPA) は、食事由来の亜鉛の摂取量を 15.92 mg/人/日、男性の体重を 70 kg として本試験の LOAEL を亜鉛として 0.94 mg/kg 体重/日と算出した。後述の Yadrick ら (1989)、Davis ら (2000) 及び Milne ら (2001) の試験から同様に算出した LOAEL を合わせ、3 つの LOAEL の平均値 0.91 mg/kg 体重/日を、前述の亜鉛の RfD 設定に使用している。(参照99) 【141 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 71)】

e. ランダム化二重盲検クロスオーバー試験 (Samman and Roberts (1987、1988))

オーストラリアにおいて、健康な成人 47 例 (男性 21 例、女性 26 例、うち女性 6 名は試験を中止、男性 21 例の平均年齢は 28.2 ± 2.0 歳、女性 20 例の平均年齢は 26.8 ± 1.6 歳) を 2 群に分けて二重盲検法により無作為に割り付け、1 群には硫酸亜鉛 660 mg/日 (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⁵⁾) を 1 日 3 回カプセルとして 6 週間摂取~~しさせ~~た後、引き続きプラセボを 6 週間摂取~~しさせ~~、もう 1 群には順番を入れ替えて摂取させ、亜鉛摂取が血漿リポタンパク質に及ぼす影響を調べるクロスオーバー臨床試験が実施されている。評価項目とし

⁵ NITE による換算。

て、血漿亜鉛濃度、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、また、銅の状態を示す指標として血漿銅濃度、ヘマトクリット、血清セルロプラスミン、赤血球 SOD 活性及び銅／亜鉛 SOD 活性を測定し、被験者とは毎週の連絡と 3 週間ごとの面談も実施した。

その結果、男女ともに亜鉛摂取により頭痛、吐き気、嘔吐、食欲不振及び腹部けいれんが見られ、低体重であるほど、すなわち体重あたりの亜鉛摂取量が増えるほど、症状を訴える被験者が多かった。血漿中亜鉛濃度は両群とも試験開始時と比較して有意に上昇し、その上昇幅は女性の方がわずかに大きかった。6 週間の亜鉛摂取後の総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロールは男性では変化がなかったが、女性では 20 例中 4 例で LDL コレステロールがわずかに上昇したものの、群全体では 9% 有意に低下した。血漿中亜鉛濃度と LDL コレステロールの回帰分析の結果、女性では直線関係が認められ、血漿中亜鉛濃度が増加すると LDL コレステロールが低下する傾向がみられたが、男性にはこのような関係は認められなかった。これは上記の体重に対する亜鉛投与量の差に起因すると考えられている。(参照100)【141 (硫酸亜鉛 34)】。

また、女性では銅の状態を表す高感度な指標であるセルロプラスミン、赤血球 SOD 活性、及び銅／亜鉛 SOD 活性にも有意な低下が認められたが、感度の低い血漿銅濃度やヘマトクリットには影響は認められなかった。

本知見は、国際機関における UL 等の根拠とはされていない。(参照101)

【143 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 73)】

朝倉専門委員：

36 ページ 8－20 行目：「1 群には硫酸亜鉛 660 mg/日（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 5）を 1 日 3 回カプセルとして 6 週間摂取させた後、」の記述はおかしくないか？ →Samman1988 の論文では、220mg の硫酸亜鉛カプセルを 1 日 3 回で 660mg と読める。文章のカッコの位置がおかしいのか？

事務局より：

220 mg の硫酸亜鉛カプセルであることが分かるよう、以下の通り修文案を作成しましたのでご確認ください。

「1 群には 220 mg の硫酸亜鉛のカプセルを 1 日 3 回合計 660 mg/日（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 5）を 6 週間摂取させた後、」

f. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (Black ら (1988) (厚生労働省 (2024) にて引用))

米国において、19～29 歳の健康な白人男性 31 例を、プラセボ摂取群 (9

例) 及びグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 50、75 mg/日 (0.71、1.1 mg/kg 体重/日相当⁴⁾) 摂取群 (13 例、9 例) に二重盲検法により無作為に割り付け、1 日 1 回、朝食後にカプセルとして 12 週間経口摂取~~しさせ~~、血清亜鉛濃度及び銅濃度、24 時間尿中亜鉛量、尿中クレアチニン、並びに血清総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール及びトリグリセリドを 2 週ごとに測定する臨床試験が実施されている。

その結果は表 11 のとおりであり、血清亜鉛濃度及び尿中亜鉛排泄量 (クレアチニン g 又は mol あたり) は、亜鉛 50 mg/日摂取群及び 75 mg/日摂取群ともに有意に増加したが、血清銅濃度には差がなかった。血清総コレステロールには亜鉛摂取による有意な影響は認められなかったが、血清 HDL コレステロールはプラセボ摂取群と比較して、亜鉛 75 mg/日摂取群では摂取 6、12 週目に、亜鉛 50 mg/日摂取群では 12 週目に有意な減少が認められた。食事由来の亜鉛の摂取量は、75 mg/日摂取群で 9.8 mg/日であり、これはプラセボ摂取群の 12.6 mg/日及び 50 mg/日摂取群の 14.1 mg/日と比較して有意に低かった。

表-11 HDL コレステロール濃度 (mmol/L) *

週	プラセボ群 (n=9)	50 mg/日群 (n=13)	75 mg/日群 (n=9)
ベースライン	1.44±0.09	1.54±0.07	1.60±0.07
2	1.75±0.19	1.61±0.08	1.62±0.09
4	1.56±0.08	1.55±0.04	1.51±0.07
6	1.56±0.13	1.53±0.07	1.38±0.06
8	1.31±0.07	1.41±0.05	1.36±0.07
10	1.50±0.09	1.44±0.04	1.48±0.07
12	1.64±0.14	1.38±0.05	1.39±0.08

* : 平均値±標準誤差

前述の厚生労働省 (2024) は、本試験及び下記の Yadrack らの試験結果より、通常食に含まれる亜鉛量 (10 mg/人/日) を加えた 60 mg/人/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。(参照 102) 【144 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 72)】

g. ランダム化単盲検並行群間比較試験 (Yadrack ら (1989) (IOM (2001)、EPA (2005) にて引用))

米国において、25～40 歳の成人女性 18 例を、グルコン酸亜鉛単独摂取群 (9 例) 又はグルコン酸亜鉛 + 硫酸第一鉄水和物摂取群 (9 例) (両群とも亜鉛投与量は亜鉛として 50 mg/日、0.83 mg/kg 体重/日相当⁶⁾) に無

1 作為に割り付け、1日2回、朝夕にカプセルとして10週間摂取させ、
2 生体の鉄、銅、亜鉛の状態への反応を調べる単盲検並行群間比較試験が実
3 施されている。評価項目として、摂取開始時、6週目、10週目にヘモグロ
4 ビン濃度、ヘマトクリット、血清フェリチン、赤血球 SOD 活性、血清セ
5 ルロプラスミン、血清亜鉛濃度、唾液沈渣中亜鉛含量を測定した。

6 その結果は表 12 のとおりであり、グルコン酸亜鉛単独摂取群では、亜
7 鉛摂取により血清亜鉛濃度の有意な増加、血清フェリチン、ヘマトクリッ
8 ト及び赤血球 SOD 活性の有意な低下が認められたが、ヘモグロビン濃度
9 及びセルロプラスミンには変化はなかった。唾液沈渣中の亜鉛はわずかに
10 上昇したが、有意な変化ではなかった。亜鉛と鉄の併用摂取群では、血清
11 フェリチンは増加したが、赤血球 SOD 活性、セルロプラスミン、血清亜
12 鉛濃度の変化は亜鉛単独摂取群と同様であった。

13
14 表-12 亜鉛単独摂取群の測定結果*

項目	摂取開始時	6週目	10週目
ヘモグロビン (g/L)	149±4	148±4	148±5
ヘマトクリット	0.437±0.009 ^a	0.431±0.009 ^{ab}	0.418±0.008 ^b
血清フェリチン (μg/L)	36.6±7.4 ^a	30.1±4.4 ^{ab}	28.2±5.6 ^b
赤血球SOD活性 (nmol/g RBC)	4.059±0.340 ^a	3.433±0.184 ^a	2.133±0.076 ^b
セルロプラスミン (mg/L)	294±20	297±13	319±28
血清亜鉛 (μg/L)	12.9±0.6 ^a	15.5±0.7 ^b	16.2±1.1 ^b
唾液沈渣中亜鉛 (μmol/g dry wt)	1.20±0.11	1.27±0.15	1.30±0.17

15 *

16 平均値に上付き文字が付いている場合、行内で異なる上付き文字を持つ値同士は有意差あり (P<0.05)

17
18 前述の IOM (2001) は本試験結果より、厚生労働省 (2024) は本試験
19 及び上述の Black らの試験結果より、それぞれ通常食に含まれる亜鉛量
20 (10 mg/人/日) を加えた 60 mg/人/日を LOAEL とし、その他の知見も踏
21 まえ亜鉛の UL を評価している。

22 EPA (2005) は、本試験の亜鉛としての投与量 50 mg/日に食事由来の
23 亜鉛の摂取量を 9.38 mg/人/日を加えた 59.38 mg/日から、本試験の
24 LOAEL を 0.99 mg/kg 体重/日と算出した上で、Fischer ら (1984)、
25 Davis ら (2000) 及び Milne ら (2001) の試験から同様に算出した
26 LOAEL を合わせ、3 つの LOAEL の平均値 0.91 mg/kg 体重/日を、前述
27 の亜鉛の RfD 設定に使用している。(参照103) 【60 (グルコン酸亜鉛 (第
28 2 版) 74)】

h. プラセボ対照試験 (Brandao - Neto ら (1990))

ブラジルにおいて、22～26 歳の健康な男女 36 例（男女各 18 例）を対象に、糖質代謝への影響を調べる臨床試験が実施されている。第 1 段階では、24 例を対照群（生理食塩水、男女各 4 例）又は硫酸亜鉛七水和物（亜鉛として 25、37.5、50 mg）摂取群（25 mg：男女各 5 例、37.5 mg：女性 3 例、50 mg：男性 3 例）に割り付け、朝 7 時から 12 時間絶食後、水溶液 20 mL として経口摂取し、摂取の 30 分前、摂取時、30、60、90、120、150、180、210、240 分後に採血して、血清亜鉛濃度、血漿グルコース、血漿インスリン及び血漿コルチゾールを測定した。第 2 段階では、12 例を対照群（生理食塩水）又は亜鉛 50 mg 摂取群にそれぞれ男女各 3 例を割り付け、摂取の 30 分前、摂取時、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120 分後に採血し、第 1 段階と同じ項目を測定した。

第 1 段階の結果、硫酸亜鉛摂取により血清亜鉛濃度が増加したが、血漿グルコース、血漿インスリンに変化はなく、糖代謝に影響は見られなかった。また血漿コルチゾールについては全群で低下が認められ、特に硫酸亜鉛摂取群では用量が高いほど低下が顕著であったことから、投与群の血漿中コルチゾールの低下には日内変動以外の影響もあったとされた。採血間隔を 10 分間とした第 2 段階でも、同様の結果を示し、亜鉛摂取による糖代謝への影響は確認されなかった。（参照104）【146（硫酸亜鉛 36）】。

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

i. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (Bonham ら (2003a、b) (CRN (2004)、SCF (2003) にて引用))

英国において、平均年齢 35.6±9.6 歳の健康な男性 38 例を、プラセボ摂取群（19 例）、又は亜鉛グリシンキレート（亜鉛として 30 mg /日）摂取群（19 例）に二重盲検法により無作為に割り付け、カプセルとして 14 週間経口摂取し、亜鉛摂取群にはその後 8 週間にわたり銅 3 mg/日を週 1 回投与する臨床試験が実施されている。被験者から 0 週（ベースライン）、2 週、14 週（亜鉛摂取期間終了時）、16 週、18 週、22 週（銅投与期間終了時）に採血を行い、評価項目として脂質プロファイル、血液凝固マーカー、セルロプラスミンタンパク質、全血プロファイル及びリンパ球サブセットを測定した。

その結果、亜鉛 30 mg/日の摂取は血中総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、LDL/HDL 比、トリグリセリドといった脂質プロファイル、血液凝固マーカーであるフィブリノーゲン、第 5 因子、

第 8 因子、また、血清銅濃度やセルロプラスミンオキシダーゼ活性、セルロプラスミン及び全血 SOD 活性といった銅代謝の指標、並びに免疫状態の指標であるリンパ球サブセットに影響を与えず、亜鉛摂取に続く銅の摂取によっても各指標に変化は認められなかった。プラセボ群及び亜鉛摂取群の食事からの亜鉛の推定平均摂取量は 9.56 mg/日及び 9.29 mg/日であった。Bonham ら (2003a、b) は、亜鉛摂取群の食事由来も含めた亜鉛総摂取量は約 40 mg/日となり、30 mg/日の亜鉛摂取が銅の状態、血液凝固、リポタンパク質代謝に関する種々のマーカーに影響しなかったことは、米国医学研究所食品栄養委員会による食事摂取基準の食事性亜鉛に設定された、安全な UL の 40 mg/日を裏付けるものであるとしている。(参照105、106)【62 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 82)、61 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 83)】。

前述の CRN (2014) は、本試験における NOAEL を亜鉛として 30 mg/日として亜鉛の ULS (サプリメントとしての UL) を評価している。なお、通常食に含まれる亜鉛量 (10 mg/日) も考慮すれば亜鉛として 40 mg/日になるとしている。(参照 41)【63】

前述の SCF (2003) は、本試験を含めた複数の知見から NOAEL を亜鉛として 50 mg/日とし、亜鉛の UL を評価している。(参照 31)【40 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 21)】

j. コホート研究 (Leitzmann ら (2003))

米国の 40～75 歳の男性医療従事者 46,974 例を対象に、病歴と疾患リスク要因について 14 年間の追跡コホート研究が実施されている。その結果、約 25%が亜鉛のサプリメントを摂取しており、2,901 例に前立腺がんの症例が見られ、434 例が進行性であった。前立腺がん進行のリスク比は、摂取量 100 mg (亜鉛として) 超群では 2.29 (95%信頼区間 [1.06, 4.95])、10 年以上の長期亜鉛摂取者では 2.37 (95%信頼区間[1.42, 3.95]) とされている。亜鉛サプリメントの摂取量区分ごとに、半定量的食品摂取頻度調査票で算出した食事由来の亜鉛量は、13.2～13.3 mg/日 (総エネルギー摂取量で補正後) であった。Leitzmann ら (2003) らは、亜鉛摂取と前立腺がん発生とを関連付ける特定の作用機序は不明で、亜鉛の過剰摂取と前立腺がん発生との関連についてはさらなる調査が必要であるとしている (参照107)【149 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 84)】。

本ワーキンググループは、亜鉛摂取以外の要因による影響を完全には排除できないこと、摂取量についての正確さが劣ることから、本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考えた。

②特定の集団に関する知見

a. 単群試験 (Greaves 及び Skillen (1970))

英国において、従来の薬物治療に反応せず、血漿亜鉛濃度が対照と比較して有意に低いことが確認されている慢性静脈性下腿潰瘍患者 20 例 (50～81 歳、女性 17 例、男性 3 例) に、硫酸亜鉛 220 mg を 1 日 3 回 (硫酸亜鉛 660 mg/日、亜鉛として約 150 mg/日)、毎食後に 16～26 週間にわたり経口投与する単群臨床試験が行われている。

試験を完了した 18 例の被験者全員において、患部にある程度の上皮再生が認められた。治癒の指標を上皮再生速度 (mm/週) としたとき、16 週投与後の被験者 15 例の平均血漿亜鉛濃度少なくとも 25% は増加したが、潰瘍の治癒速度は血漿亜鉛濃度とは関連がなかった。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、少なくとも 16 週間の硫酸亜鉛 660 mg/日の投与では血液毒性、肝毒性及び腎毒性を示す証拠は認められなかったが、より長期間の亜鉛摂取の影響は不明であるため、硫酸亜鉛療法は慎重に行う必要があるとされている。(参照108) 【135 (硫酸亜鉛 31)】

b. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (Walravens 及び Hambidge (1976) (IOM (2001) にて引用))

米国において、正期産児 68 例を対照群 (亜鉛濃度 1.8 mg/L の粉ミルク、男児 18 例、女児 16 例)、又は硫酸亜鉛添加群 (亜鉛として 4 mg/L が添加された最終亜鉛濃度 5.8 mg/L の粉ミルク、男児 19 例、女児 15 例) に二重盲検法により無作為に割り付け、粉ミルクを約 6 か月間経口摂取し、亜鉛添加の効果を調べる臨床試験が実施されている。試験期間中に対照群の男児 18 例のうち 6 例が 3 か月までに、さらに 5 例が 6 か月までに試験から脱落した。

3 か月の時点で、亜鉛添加群の乳児全体では体重・身長・頭囲を指標とした平均成長量が対照群より大きい傾向がみられたが、5% の水準では有意な差はなかった。6 か月時点での体重・身長・頭囲の増加分は、亜鉛添加群全体では対照群より有意に大きかったが、性別でみると男児は有意に増加していたが、女児では有意差はなかった。血漿亜鉛濃度は 3 か月時点では男女ともに対照群より有意に高かったが、6 か月時点では男児が対照群より有意に高かったのに対し、女児では有意な差はなかった。

その他に分析を実施した毛髪中亜鉛濃度、ヘマトクリット、血清総タンパク質、ビタミン A、尿素窒素、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、血漿銅濃度、血漿コレステロール濃度、赤血球炭酸脱水素酵素及び血清アルカリホスファターゼには両群に差は認められなかったとしている。(参照109) 【136 (グ

ルコン酸亜鉛（第2版）85）】

IOM（2001）は、乳児のミルク摂取量（0.78 L/日）を考慮し、本試験における NOAEL を 4.5 mg/人/日（亜鉛として）とし、この値に基づいて、亜鉛の乳児・小児（0 か月～18 歳）における UL を設定している。（参照 40）【59（グルコン酸亜鉛（第2版）19）】

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

c. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験（Mahomed ら（1989））

英国において、妊娠 20 週までの女性 494 例を、プラセボ摂取群（248 例、平均年齢 26.5 ± 4.7 歳）、又は硫酸亜鉛（亜鉛として 20 mg、0.3 mg/kg 体重/日³⁾ 摂取群（246 例、平均年齢 26.1 ± 4.7 歳）に二重盲検法により無作為に割り付け、カプセルとして出産まで経口摂取し、妊娠中の亜鉛摂取が母体及び胎児に及ぼす影響を調べる前向き研究が実施されている。

食事の記録から推定された亜鉛の平均摂取量はプラセボ群で 9.24 mg/日、亜鉛摂取群で 9.09 mg/日であり、両群に差はなく、妊婦の推奨摂取量（20 mg）の半分であった。両群の母親の体重、体重増加、血圧は同程度で、妊娠合併症の発生率にも有意差は認められなかった。亜鉛摂取群の母親で対照群よりもタンパク尿性高血圧が多いことが示唆された（対照群 3/238 例に対し 11/241 例）が、この地域のタンパク尿性高血圧発生率と変わらず、対照群がむしろ低かった。陣痛及び出産の面でも両群に差はなく、亜鉛摂取により早産、早期破水、異常分娩、産後出血、産後感染症のリスクが低減したわけではなかった。流産、周産期死亡にも両群に有意差はなかった。

被験者の食事からの亜鉛摂取は妊婦の推奨摂取量の半分以下であり、亜鉛サプリメント摂取が妊婦に有益な効果をもたらす可能性が期待されたが、本研究が妊娠中の亜鉛摂取の効果を評価した最大規模の研究であったにもかかわらず、亜鉛摂取と妊娠転帰の間に関連性を示すことはできなかった。（参照110）【145】

d. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験（Mossad ら（1996））

米国において、亜鉛の早期投与が風邪の症状の持続時間を短縮させる効果があるかどうかを調べるために、風邪の症状が発現してから 24 時間以内の成人患者にグルコン酸亜鉛含有トローチを、覚醒時に 2 時間ごとに、症状回復まで摂取し続けるランダム化二重盲検プラセボ対照試験が実施されている。プラセボ群 50 例（男性 11 例、女性 39 例）の平均年齢は

37.9±9.2 歳 (21.1~69.3 歳)、投与群 49 例の平均年齢は 37.5±7.5 歳 (22.3~54.6 歳) であった。被験者は咳、頭痛、嗄声、筋肉痛、鼻水、鼻づまり、喉のかゆみ、喉の痛み、くしゃみ、37.7℃超の口腔内温度の 10 の症状のうち 2 つ以上を有する者とし、毎日それぞれ 0 から 3 のスコアを申告した合計点で評価し、また、副作用についてはリスト化された亜鉛の一般的な副作用から該当するものを挙げる形とした。

服用したトローチの合計数は、プラセボ群で平均 49±30 個 (中央値 42 個)、亜鉛群で平均 36±22 個 (中央値 28 個)、また、1 日の平均服用数はプラセボ群で 5±2 個 (亜鉛として 66.5±26.6 mg/日、中央値 5 個)、亜鉛群で 6±2 個 (亜鉛として 79.8±26.6 mg/日、中央値 5 個) であった。全ての症状が治まるまでの期間の中央値はプラセボ群で 7.6 日、亜鉛投与群で 4.4 日であった。2 つ以上の副作用を報告した患者数は、プラセボ群の 5 名に対し亜鉛群は 25 名で有意に多く、吐き気はプラセボ群の 2 名に対し亜鉛群は 10 名、不快な味覚反応はプラセボ群の 15 名に対し亜鉛群は 39 名で、いずれも有意に多かった。その他の症状 (嘔吐、腹痛、下痢、便秘、口腔刺激症状、口腔乾燥) については、両群間で有意差は認められなかった。(参照111) 【155】

e. ランダム化比較試験 (Davis ら (2000))

米国において、50~76 歳 (平均年齢 64.9±6.7 歳) の健康な閉経後女性 25 例 (試験完了は 23 例) を無作為に 2 群に分け、10 日間の順化期間後、90 日間基礎食 (亜鉛として 3 mg/日、銅として 0.6 mg/日) を、続いて 2 回目の 10 日間の順化期間後、グルコン酸亜鉛添加食 (亜鉛として 53 mg/日) を、それぞれ低銅食 (硫酸銅を添加して銅として 1 mg/日、10 例) 又は高銅食 (硫酸銅を添加して銅として 3 mg/日、13 例) のいずれかとともに食事の際に飲料に添加して経口摂取~~するさせる~~臨床試験が実施されている。評価項目として、順化期間中及び食事期間中に毎月 2 回採血し、血漿・血小板・赤血球・赤血球膜中の亜鉛濃度、血漿・骨特異性・赤血球膜のアルカリホスファターゼ、血漿・単核球・赤血球膜の 5'ヌクレオチダーゼ、細胞外及び赤血球 SOD、遊離トリヨードサイロニン、遊離チロキシン、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、血小板中のアミロイド前駆体タンパク質を測定した。

その結果は表 13 のとおりであり、グルコン酸亜鉛摂取により細胞外 SOD 活性及び単核白血球 5'ヌクレオチダーゼ活性は有意に上昇した。低銅食群ではその傾向はより顕著で、高銅食群では細胞外 SOD が上昇した。また、循環血中甲状腺ホルモンに関しては、血漿中遊離チロキシンは、亜鉛高摂取期の方が低摂取期よりも有意に高く、血漿中遊離トリヨードサイロニンも高くなる傾向があったが、有意差はなかった。総チロキシン及び

総トリヨードサイロニンには有意な差はなかった。(参照112)【147 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 76)】。

表-13 亜鉛の食事由来の亜鉛及び銅が亜鉛状態の指標に及ぼす影響^a

	順化期間 食 (n=23)	低銅食 (n=10)		高銅食 (n=13)		Pooled SD	P ^b
		低亜鉛 (3 mg)	高亜鉛 (53 mg)	低亜鉛 (3 mg)	高亜鉛 (53 mg)		
亜鉛濃度							
血漿 (μmol/L)	13.1	13.4	18.1	14.8	18.0	1.66	0.0001
血小板 (nmol/10 ⁹)	3.53	3.97	4.37	3.91	4.41	0.52	0.08
赤血球 (μmol/L)	172	182	173	176	168	5.40	NS
赤血球膜 (mmol/mg protein)	3.43	3.19	2.99	3.52	3.23	0.51	NS
アルカリホスファターゼ							
血漿 (μkat/L)	1.57	1.56	1.65	1.54	1.63	0.09	NS
骨特異的 (μkat/L)	0.32	0.34	0.40	0.33	0.39	0.09	0.014
赤血球膜 (μkat/μg protein)	2.30	1.29	2.36	2.45	1.99	0.44	NS
5'スクレオチダーゼ							
血漿 (U/L)	6.1	5.4	3.9	7.3	5.2	0.90	0.0001
単核白血球 (U/L) ^c	18.7	12.4	13.0	11.9	22.9	7.27	0.015
赤血球膜 (U/L)	13.2	15.2	16.3	15.1	14.5	3.37	NS
SOD							
細胞外 (1000 U/L) ^d	27.3	25.8	31.3	28.8	31.2	1.82	0.0001
赤血球 (U/mg	61.1	59.3	57.5	62.7	59.3	4.71	NS

protein)							
甲状腺の状態							
遊離トリヨードサイロニン (pmol/L)	4.71	4.17	4.56	4.27	4.56	0.61	0.07
遊離チロキシン (pmol/L)	13.91	12.28	13.29	12.91	13.78	0.84	0.002
TSH (mU/L)	2.44	2.33	2.22	2.16	1.97	0.26	0.07

a：各食事期間の最終月に2回採血した平均値、ただし血漿亜鉛は3回の平均値。

順化期間食（銅2.9 mg、亜鉛9 mg）、低銅食（銅1 mg）、高銅食（銅3 mg）、低亜鉛食（亜鉛3 mg）、高亜鉛食（亜鉛53 mg）

b：二次元配置分散分析による食事由来亜鉛の摂取が低い場合と多い場合の差。銅単独での有意な影響は認められなかった。

c：亜鉛と銅の有意な相互作用（ $P<0.03$ ）

d：亜鉛と銅の有意な相互作用（ $P<0.01$ ）

NS：有意差なし

f. ランダム化比較試験（Milne ら（2001）（SCF（2003）、EPA（2005）にて引用））

上記の Davis らの閉経後女性被験者による臨床試験において、被験者21例（うち4例はデータを除外）は200日間代謝ユニットに収容され、それぞれの90日の食事期間の後半78日間は尿と糞便を採取して、食事とともに亜鉛及び銅の含有量を分析した。その他の評価項目として、週に1回採血し、血漿中の亜鉛及び銅濃度、銅代謝に関する指標である血清セルロプラスミン、赤血球 SOD、血小板シトクローム C オキシダーゼ活性、また、全血グルタチオン、赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ活性、血清総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールを測定した。

その結果、高亜鉛食（亜鉛として53 mg/日）によって、赤血球 SOD 活性の低下傾向が認められ、血清総コレステロール、LDL コレステロール、全血グルタチオン濃度及び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、血漿亜鉛濃度及び血小板シトクローム C オキシダーゼ活性は有意に上昇した。高亜鉛食により赤血球中の亜鉛濃度は影響を受けなかったが、銅濃度は有意に減少したとされている。（参照113）【148（グルコン酸亜鉛（第2版）77）】。

前述の SCF（2003）は、上記の Davis らの試験及び本試験を含めた複数の知見から NOAEL を50 mg/人/日（亜鉛として）とし、亜鉛の UL を評価している。（参照31）【40（グルコン酸亜鉛（第2版）21）】

EPA（2005）は、高亜鉛食の亜鉛総投与量53 mg/日に、論文に記載さ

れた平均体重 65.1 kg を適用して、下記の Milne らの試験と合わせて、本試験における LOAEL を亜鉛として 0.81 mg/kg 体重/日と算出した。Fischer ら（1984）及び Yadrick ら（1989）の試験から同様に算出した LOAEL を合わせ、3 つの LOAEL の平均値 0.91 mg/kg 体重/日を、前述の亜鉛の RfD 設定に使用している。（参照 46）【64（グルコン酸亜鉛（第2版）24）】

g. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験（Bahl ら（2002））

インドにおいて、急性下痢を有する 6～35 か月齢の小児を 3 群に分け、第 1 群（404 例）にはグルコン酸亜鉛含有シロップ（6～11 か月齢児には亜鉛として 15 mg/日、12～35 か月齢児には亜鉛として 30 mg/日）と経口補水液、第 2 群（402 例）にはプラセボシロップと亜鉛含有経口補水液（亜鉛として 40 mg/L）、第 3 群（401 例）にはプラセボシロップと経口補水液を投与するランダム化二重盲検プラセボ対照試験が実施されている。経口補水液は下痢の都度 10 mL/kg 体重を下痢が回復するまで投与、シロップは下痢が治まった後も 1 週間投与することとした。亜鉛含有経口補水液群の平均亜鉛摂取量は 17 mg/日（平均値+3SD は 58 mg/日）であった。

嘔吐を起こした子供の数は、プラセボ群と比較して亜鉛シロップ群で有意に増加した（オッズ比 1.72、95%信頼区間[1.12, 2.64]）が、亜鉛含有経口補水液群とプラセボ群との間には有意な差はなかった（オッズ比 0.84、95%信頼区間[0.54, 1.31]）。1 日あたりの平均嘔吐回数には、3 群の間で有意差はなかった。（参照114）【151】

h. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験（Strand ら（2002））

ネパールにおいて、急性下痢を有する 6～35 か月齢の小児 1,792 例を無作為に 4 群に分け、うち 3 群には二重盲検でプラセボシロップ（449 例）、亜鉛シロップ（442 例）、又は亜鉛シロップと大量のビタミン A（447 例）を投与し、残りの 1 群には非盲検で亜鉛シロップ（445 例）を投与する、ランダム化プラセボ対照試験が実施されている。ビタミン A はカプセルで投与開始日のみ投与され、ビタミン A を投与しない 3 群にはプラセボカプセルが投与された。各シロップは下痢の回復 7 日後まで投与され、平均投与期間はプラセボ群で 10.6 日、亜鉛のみの投与群で 9.9 日、亜鉛及びビタミン A 投与群で 10.0 日、非盲検の亜鉛投与群で 10.0 日であった。また亜鉛としての投与量は乳児が 1.9 mg/kg 体重/日、年長児が 3.1 mg/kg 体重/日であった。

亜鉛の影響として、プラセボ群と比較して、亜鉛を投与した群では逆流及び嘔吐を起こした子供の割合が増加し、逆流はプラセボ群の 6.1%に対し、亜鉛投与群で 18.6%、亜鉛+ビタミン A 投与群で 21.0%、非盲検亜鉛

投与群で 24.4%、嘔吐はプラセボ群の 18.9%に対し、亜鉛投与群で 32.7%、
亜鉛＋ビタミン A 投与群で 37.1%、非盲検亜鉛投与群で 38.8%であった。
その他には副作用は見られなかった。(参照115) 【152】

i. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (Bhandari ら (2002))

インドにおいて、日常の亜鉛補給が重度かつ再発性の下痢に有効かどうかを調べるために、6～30 か月齢の小児 2,482 例を 2 群 (試験開始時は各群 1,241 例) に分け、プラセボ又はグルコン酸亜鉛含有シロップを 4 か月間摂取~~するさせる~~ランダム化二重盲検プラセボ対照試験が実施された。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。

その結果、亜鉛投与群の下痢の発生率はプラセボ群に対して有意に低く、下痢の持続日数及び 1 日の下痢の回数も有意に減少し、4 か月の期間中に下痢を発症しなかった子供も有意に多かった。

副作用として、嘔吐を発現した日数がプラセボ群の 2.6 ± 3.9 日に対し、亜鉛投与群は 4.3 ± 5.8 日で、有意に増加した (平均値の差: 1.7 日、95%信頼区間[1.3, 2.1])。また、血漿銅濃度は試験開始時 (ベースライン) では両群に差はなかったが、試験終了時ではプラセボ群の 155.9 ± 31.6 $\mu\text{g/dL}$ に対し、亜鉛投与群は 140.4 ± 36.5 $\mu\text{g/dL}$ で、有意に低下した (平均値の差: -15.5 $\mu\text{g/dL}$ 、95%信頼区間[-19.9, -11.1])。なお、血漿銅濃度の低下の原因は亜鉛摂取以外にも、感染症の有病率の低下や急性期反応を示す子供の割合の低下による可能性もあると考察されている。(参照116) 【153】

j. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (Larson ら (2005))

バングラデシュにおいて、小児の下痢症管理のために投与される亜鉛が、初回投与後の嘔吐又は逆流のリスク増加と関連するかどうかを調べるために、下痢を発症した 3～59 か月齢の小児 1,600 例を 3 群に分け、非介入 (533 例)、プラセボ (533 例) 又は硫酸亜鉛 (亜鉛として 20 mg/日、534 例) を速崩性錠剤として単回投与するランダム化二重盲検プラセボ対照試験が実施され、投与後 60 分間の嘔吐と逆流が観察された。

その結果、子供全体の 15.6%が嘔吐、5.6%が逆流を起こし、亜鉛投与群で 71 例 (26.6%)、プラセボ群は 37 例 (13.9%)、非介入群は 23 例 (8.6%) であった。プラセボ群と比較した場合、亜鉛投与群は嘔吐の寄与リスクを 14% (95%信頼区間[9.0, 19.0]) 増加させ、リスク比は 2.17 (95%信頼区間[1.65, 2.84]) であった。逆流はそれほど起こらず、亜鉛投与群で 23 例 (8.6%)、プラセボ群は 11 例 (4.1%)、非介入群は 4 例 (1.5%) であり、亜鉛投与は逆流の寄与リスクを 5.2% (95%信頼区間[3.4, 7.0]) 増加させ、

リスク比は 1.72、95%信頼区間[1.11, 2.68]) であった。

Larson ら (2005) らは結論として、亜鉛 20 mg の投与は嘔吐と逆流のリスクを増加させ、たとえそれが一過性の副作用であったとしても、小児の治療の結果に影響を与えうるとしている。(参照117) 【154】

k. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (Hininger-Favier ら (2007))

フランス、英国及びイタリアから募集されたボランティア 387 例について、後期中年 (55~70 歳) 188 例及び高齢者 (70~85 歳) 199 例を、プラセボ摂取群 (130 例)、又はグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 15、30 mg/日) 摂取群 (126 例、131 例) に二重盲検法により無作為に割り付け、カプセルとして 6 か月間経口摂取し、必須微量元素の状態と脂質代謝への影響を調べる大規模多施設共同研究が実施されている。試験開始時及び終了時にそれぞれ 4 日間の食物摂取記録から推定した食事由来の亜鉛摂取量は、後期中年男性で 11.8 mg/日、高齢男性で 11.5~12.0 mg/日、後期中年女性で 8.9~9.3 mg/日、高齢女性で 9.4~10.5 mg/日であった。

摂取開始時 (ベースライン)、3 か月後及び 6 か月後の血清亜鉛濃度、赤血球亜鉛濃度、血清アルカリホスファターゼ、尿中亜鉛排泄量、ヘモグロビン、血清鉄濃度、フェリチン、トランスフェリン飽和度、血清銅濃度、赤血球 SOD 活性、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、LDL/HDL 比を測定した結果、グルコン酸亜鉛摂取群で有意な変化が認められたのは、血清亜鉛濃度と尿中亜鉛濃度の増加、及び赤血球 SOD 活性の変化であったが、赤血球 SOD 活性については摂取により増加したのか減少したのか判断がつかなかった (参照118) 【150 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 78)】。

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

l. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (López-Garcia ら (2009))

イラクにおいて、標準治療で効果のなかったウイルス性の疣贅を 5 個以上有する被験者 50 例を無作為に 2 群に分け、プラセボ群 (24 例) にはデンプンカプセル、亜鉛投与群 (22 例) には硫酸亜鉛含有カプセルを 2 か月間服用し、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験が実施されている。亜鉛投与群の摂取量は、亜鉛として 10 mg/kg 体重/日であった。

亜鉛投与に対する疣贅の反応はプラセボ群が 7 例 (28%)、亜鉛投与群が 6 例 (24%) で差がなかったが、有害事象として、消化不良の発生率はプラセボ群の 3 例 (12%) に対し、亜鉛群で 10 例 (40%)、嘔吐はプラセ

1 ボ群では発生がなかった一方、亜鉛群で 8 例（32%）に発生し、いずれも
2 有意に増加した。（参照119）【157】

3
4 **m. ランダム化二重盲検プラセボ対照試験（Hemilä ら（2020））**

5 フィンランドにおいて、市販の酢酸亜鉛含有トローチが風邪の治療に有
6 効かどうかを検証する目的で、風邪を発症した 18 歳以上の男女 87 例を 2
7 群に分け、プラセボ（男性 3 例、女性 39 例の計 42 例、年齢 48 ± 9 歳）又
8 は亜鉛として 13 mg を含む酢酸亜鉛含有トローチ（男性 6 例、女性 39 例
9 の計 45 例、年齢 46 ± 10 歳）を 1 日 6 回（亜鉛の投与量は 78 mg/日）、5
10 日間服用するランダム化二重盲検プラセボ対照試験が実施されている。

11 その結果、本試験の投与条件においては風邪の回復率に両群で差はなか
12 った。報告された副作用については、胃の不快感は両群間で差がなかった
13 が、味覚の問題やその他の副作用の報告が亜鉛投与群で有意に増加した。
14 （参照120）【156】

事務局より：

指定等要請者より、エビデンステーブルが提出されており、それをもとに評価書に記載しております。追加すべき知見や削除すべき知見がないかご確認お願いいたします。

また、「ヒトにおける影響の分類」及び「科学的水準」について、指針に基づきご判断いただけますと幸いです。

朝倉専門委員：

偶然性、バイアス、交絡因子の制御の度合いという点からは、A なのか B なのか判定の難しいところもありますが、研究デザインを優先すると現在の評価で良いと思います。

澤田専門委員：

主に、文献のヒトにおける影響の分類及び科学的水準について、3 か 1 の評価を迷いました。

特に、Brandao-Neto ら（1990）のコルチゾールの変化については、正常値についてネット検索したところ 4－18.3 などであったので、1 であり、変更なしと思いました。

他は、ご提案いただいた評価で良いように思いました。

事務局より：

なお、「ヒトにおける影響の分類及び科学的水準」について、「栄養成分関連添加物に関する-食品健康影響評価指針」（平成 29 年食品安全委員会）では、以下のように説明されております。

○ ヒトにおける影響の 1～7 の分類

- 1 恒常性の範囲内で後に続く有害影響が示唆されない生化学的変化
- 2 恒常性の範囲外だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的変化
- 3 恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオマーカーとなる生化学的変化
- 4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的特徴

- 5 重大であるが可逆的な影響の臨床的特徴
- 6 重大であるが可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴
- 7 不可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴

○科学的水準

A 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が適切に制御された試験デザインの研究（例：無作為割付比較介入試験（RCT：Randomized Controlled Trial）、二重盲検法等により実施された研究）

B 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が概ね制御された試験デザインの研究（例：コホート研究、症例対照研究）

C A 又は **B** に該当しない研究

1 表-14 介入研究

対象者の属性及び被験者数	被験物質及び亜鉛の投与形態	投与量及び投与期間	背景食由来の亜鉛摂取量及び摂取評価方法	試験結果（有害影響）	研究デザイン	交絡因子及び効果修飾因子	ヒトにおける影響の分類及び科学的水準	参考文献
成人に関する知見								
健康な成人男性、20～35歳、米国、20例	プラセボ及び硫酸亜鉛、カプセル投与	0（8例）、160（12例）mg/日、5週間	記載なし	亜鉛投与群のHDLコレステロールが一時的に有意に低下したが、5週間の摂取終了後16週目に回復	プラセボ対照試験	アルコール摂取、運動、喫煙の条件は群間で揃えられていない	3 A	Hooper ら（1980）（参照 96）【138（硫酸亜鉛 32）】
健康な女性、18～40歳、米国、32例	プラセボ及び酢酸亜鉛、カプセル投与	0、15、50、100 mg/日（8例/群）、60日間	試験開始時 8.5 mg/日、試験終了時 8.1 mg/日、被験者の食事記録及び米国農務省の食品成分データベ	・血漿亜鉛濃度が4週目をピークに用量依存的に増加し、その後減少 ・100 mg/日投与群においてHDLコレステロールの有意な低下	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	喫煙、妊婦、菜食主義者、経口避妊薬・ビタミン/ミネラルサプリメント使用者は除外	3 A	Freeland・Graves ら（1982）（参照 97）【139】

			ースより	が見られたが、摂取期間中に回復				
健康な成人男性、カナダ、11 例	硫酸亜鉛、投与形態不明	300 mg/日、6 週間	試験期間中 10.1 ± 2.7 mg/日、試験終了後 12.0 ± 3.8 mg/日 評価方法記載なし	下記の事象が認められたが、いずれも摂取終了後に回復 ・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 コレステロールの有意な低下 / LDL コレステロールの有意な上昇	単群試験	試験期間中の薬剤・サプリメント摂取なし	3 C	Chandra ら (1984) (参照 98) 【140 (硫酸亜鉛 33)】
健康な成人男性、カナダ、26 例	プラセボ及びグルコン酸亜鉛、カプセル投与	0、50 mg/日 (13 例/群)、6 週間	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	・血漿亜鉛濃度が有意に上昇 ・赤血球 SOD 活性が有意に低下	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	記載なし	3 A	Fischer ら (1984) (参照 99) 【141 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 71)】
健康成人男女 41 例 (平均年齢：女性 26.8 歳、男性 28.2 歳)	プラセボ及び硫酸亜鉛、カプセル投与	0、150 mg/日、6 週間	記載なし	・投与群男女に頭痛、腹部痙攣、吐き気、食欲不振、嘔吐 ・投与群の女性に LDL コレステロール、血清セルロプラスミン活性、赤血球 SOD 活性の低下	ランダム化二重盲検クロスオーバー試験	経口避妊薬その他薬剤を服用している被験者は除外	3 A	Samman 及び Roberts (1987、1988) (参照 100、101) 【142 (硫酸亜鉛 34)、143 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 73)】
健康な白人	プラセボ	0 (9 例)、50	プラセボ群：	亜鉛投与の両群にお	ランダム	喫煙者、処方	1	Black ら

男性、19～29 歳、米国、31 例	及びグルコン酸亜鉛、錠剤	(13 例)、75 (9 例) mg/日、12 週間	12.6 mg/日 50 mg/日 群 : 14.1 mg/日 75 mg/日 群 : 9.8 mg/日、被験者の食事記録	いて HDL コレステロールがプラセボ群と比較して有意に低下、さらに 75mg 群はベースラインと比べて 6、8、12 週目に有意に低下	化二重盲検プラセボ対照試験	薬・ビタミン・ミネラルサプリメント摂取者を除外	A	(1988) (参照 102) 【144 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 72)】
成人女性、25～40 歳、米国、18 例	グルコン酸亜鉛又はグルコン酸亜鉛＋硫酸第一鉄水和物、カプセル投与	50 mg/日 (鉄 50 mg/日) (9 例/群)、10 週間	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	亜鉛単独摂取群で血清フェリチン、ヘマトクリット及び赤血球 SOD 活性が摂取開始時から有意に低下	ランダム化単盲検並行群間比較試験	薬物、経口避妊薬、ミネラルサプリメント使用者は除外	3 A	Yadrick ら (1989) (参照 103) 【60 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 74)】
健康な成人男女、22～26 歳、ブラジル、36 例	プラセボ (生理食塩水) 及び硫酸亜鉛、水溶液にて投与	0 (4 例/性)、25 (5 例/性)、37.5 (女性 3 例)、50 mg/日 (男性 3 例)、単回	記載なし	全群で血漿コルチゾールが低下	プラセボ対照試験	薬物摂取者は除外	1 A	Brandao-Neto ら (1990) (参照 104) 【146 (硫酸亜鉛 36)】
健康な男性 35.6 ± 9.6 歳、英国、38 例	プラセボ及び亜鉛及びグリシネート、カプセル投与	0、30 mg/日 (19 例/群)、14 週間	プラセボ群 9.56 mg/日 亜鉛群 9.29 mg/日、栄養素データベース WISP と食事記録から算出	リポタンパク代謝、止血能、銅、免疫能の指標への影響なし	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	喫煙者、薬物・ビタミンサプリメント摂取者、BMI ≥ 30 kg/m ² の者は除外	1 A	Bonham ら (2003a、b) (参照 105、106) 【61、62 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 82、83)】
特定の集団に関する知見								
慢性静脈性下肢潰瘍を	硫酸亜鉛、カプ	150 mg/日、16～26 週間	記載なし	・ヘモグロビン、白血球、血小板、血清	単群試験	1 例は試験期間中に糖尿病が判	1 C	Greaves 及び Skillen

有する患者、50～81歳、英国、18例	セル投与			ビリルビン、血中尿素に変化なし ・血液毒性、肝毒性、腎毒性認められず		明、その他の交絡因子は記載なし		(1970) (参照 108) 【135 (硫酸亜鉛 31)】
正期産乳児、0 か月齢、米国、68例	硫酸亜鉛、ミルクに添加	0 (男児 18 例、女児 16 例)、3.1 mg/日 * (4 mg/L) (男児 19 例、女児 15 例)、6 か月間	ミルク中の亜鉛含量 1.4 mg/日* (1.8 mg/L)、発光分光分析法	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	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	交絡因子なし (在胎週数、出生時の体重・身長・頭囲、両親の身長、出生順位に差なし)	1 A	Walravens 及び Hambidge (1976) (参照 109) 【136 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 85)】
妊娠女性 平均年齢： プラセボ群 26.5 ± 4.7 歳、投与群 26.1 ± 4.7、 英国、494 例	プラセボ及び硫酸亜鉛、カプセル投与	0 (248 例)、20 mg/日 (246 例)、妊娠 20 週から出産まで	プラセボ群 9.24 mg/日 亜鉛群 9.09 mg/日、食事記録から算出	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	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	鉄分サプリメントの摂取あり (2 群間で摂取状況に差はなし)、アルコール・食事由来鉄及び総繊維は 2 群間で差なし	1 A	Mahomed ら (1989) (参照 110) 【145】
風邪を発症して 24 時間以内のクリニック従業員、21.1～69.3 歳、米国、99 例	プラセボ及びグルコン酸亜鉛、トローチ	0 (50 例)、79.8 ± 26.6 (49 例) mg/日、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)	記載なし	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	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	風邪薬の服用者は除外	4 A	Mossad ら (1996) (参照 111) 【155】
閉経後の健康な女性、	グルコン酸亜鉛、	0 (前半 90 日間)、50 mg/	基礎食中の亜鉛 3 mg/日 (銅 0.6	亜鉛摂取により、 ・赤血球 SOD 活性が	ランダム化比較試	全被験者にカルシウム 492 mg、	3 C	Davis ら (2000)

50～76 歳、 米国、25 例	硫酸銅、 食事の際 の飲料添 加、90 日 間	日（後半 90 日間）、それ ぞれ低銅食 1 mg/ 日（10 例）又は高銅 食 3 mg/ 日 （13 例）と組 み合わせ、90 日間	mg/日）、試験期 間中は低亜鉛食 3 日分をローテー ションで提供	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、単 核白血球 5'ヌクレオ チダーゼ活性が有意 に上昇	験	鉄 23 mg、マグ ネシウム 180 mg、コレカルシ フェロール 10 µg を食事により補 充		（参照 112） 【147（グル コン酸亜鉛 （第 2 版） 76）】
閉経後の健 康な女性、 50～76 歳、 米国、21 例	ランダム 化比較試 験	0（前半 90 日 間）、50 mg/ 日（後半 90 日間）、それ ぞれ低銅食 1 mg/ 日（10 例）又は高銅 食 3 mg/ 日 （13 例）と組 み合わせ 、90 日間	基礎食中の亜鉛 3 mg/日（銅 0.6 mg/日）、試験期 間中は低亜鉛食 3 日分をローテー ションで提供	亜鉛摂取により、 ・赤血球 SOD 活性が 低下傾向 ・セルロプラスミン の比活性、血清コレ ステロール、LDL コ レステロール、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 ・血漿亜鉛濃度、血 漿銅濃度、血小板シ トクローム c 酸化酵 素活性 （血小板数あたり） が有意に上昇	ランダム 化比較試 験	全被験者にカル シウム 492 mg、 鉄 23 mg、マグ ネシウム 180 mg、コレカルシ フェロール 10 µg を食事により補 充	3 C	Milne ら （2001） （参照 113） 【148（グル コン酸亜鉛 （第 2 版） 77）】
急性下痢の 小児、6～35 か月齢、イ ンド、1,207 例	プラセボ シロップ、 経口補水液、 グルコン 酸亜鉛含 有シロッ	グルコン酸亜 鉛シロップ 15 mg/日（6～11 か月齢）又は 30 mg/日（12 ～35 か月齢） 及び経口補水	記載なし	・亜鉛シロップ群で 嘔吐発生率がプラセ ボ群と比較して有意 に増加 ・亜鉛経口補水液群 の嘔吐発生率はプラ セボ群と同程度	ランダム 化二重盲 検プラセ ボ対照試 験	肺炎、急性中耳 炎、その他の細 菌感染症を発症 している被験者 には WHO のガ イドラインに従 い抗生物質を投	4 A	Bahl ら （2002） （参照 114） 【151】

	プ又は亜鉛含有経口補水液	液（404例）、プラセボシロップ及び亜鉛含有経口補水液 17 mg/日（402例）、プラセボシロップ及び経口補水液（401例）、下痢回復の7日後まで				与		
急性下痢の小児、6～35か月齢、ネパール、1,792例	亜鉛形態の記載なし、カプセル及びシロップ	0（449例）、亜鉛シロップ 1.9 mg/kg/日（乳児）又は 3.1 mg/kg/日（年長児）（442例）、亜鉛シロップ＋ビタミンA（447例）、非盲検亜鉛シロップ（445例）、平均投与期間 9.9～10.6日間	記載なし	亜鉛群、亜鉛＋ビタミンA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上昇	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	急性下気道感染症、赤痢、貧血、重度の栄養失調を呈する被験者はWHOガイドラインに従った処置を実施	4 A	Strand ら（2002）（参照 115）【152】
小児、6～30か月齢、インド、2,482例	プラセボ及びグルコン酸亜鉛、シロップ	0、10 mg/日（乳児）又は年長児 20 mg/日（年長児）（1,241例）	記載なし	亜鉛群で嘔吐の期間が有意に延長、血漿銅濃度が有意に低下	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	過去2か月以内にビタミンAを投与された被験者は除外、病気の被験者には	4 A	Bhandari ら（2002）（参照 116）【153】

		群)、4 か月間				WHO のガイドラインに従った治療を実施		
下痢を発症した小児、3～59 か月齢、バングラデシュ、1,600 例	プラセボ及び硫酸亜鉛、錠剤	非介入 (533 例)、0 (533 例)、20 (534 例) mg/日、単回	記載なし	亜鉛群はプラセボ群と比較して、嘔吐及び逆流の発生が有意に増加	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	記載なし	4 A	Larson ら (2005) (参照 117) 【154】
後期中年及び高齢者、55～85 歳、フランス、英国、イタリア、387 例	プラセボ及びグルコン酸亜鉛、カプセル	0 (130 例)、15 (126 例)、30 (131 例) mg/日、6 か月	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	・血清亜鉛濃度及び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	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	喫煙者 (≥10 g/日)、アルコール摂取者 (男性 ≥30 g/日、女性 ≥20 g/日)、3 種類/日以上 (55～70 歳) 又は 4 種類/日以上 (70～85 歳) の薬剤使用者、抗うつ薬・下剤・ホルモン補充療法の使用者、サプリメント摂取者、BMI<20, >30 kg/m ² の者は除外	1 A	Hininger-Favier ら (2007) (参照 118) 【150 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 78)】
ウイルス性の疣贅を有する者、イラク、46 例	プラセボ及び硫酸亜鉛、カプセル	0 (24 例)、10 (22 例) mg/kg 体重/日、2 か月間	記載なし	亜鉛群で消化不良及び嘔吐の発生率が有意に増加	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	記載なし	4 A	López-García ら (2009) (参照 119) 【157】

風邪を発症した18歳以上の男女、フィンランド、87例	プラセボ及び酢酸亜鉛、トローチ	0（42例）、78（45例）mg/日、5日間	記載なし	不快味や口腔内に關する副作用が顯著に増加、何らかの副作用を報告した被験者数が有意に増加	ランダム化二重盲検プラセボ対照試験	試験期間中の風邪市販薬服用は制限なし	4 A	Hemilä ら （2020） （参照 120 【156】）
----------------------------	-----------------	------------------------	------	---	-------------------	--------------------	--------	---

* : IOM（2001）の計算による

1 表-15 観察研究

対象者の属性及び被験者数	調査期間	亜鉛の摂取量及び摂取評価方法	試験結果	交絡因子及び効果修飾因子	研究デザイン	ヒトにおける影響の分類及び科学的水準	参考文献
男性医療従事者、40～75歳、米国、46,974例	14年間	11853例（対象者の約25%）が亜鉛サプリメントを摂取、平均13.2～13.3mg/日、0（非摂取者35,121例）、1-24（7,479例）、25-74（3,117例）、75-100（845例）、 ≥ 100 （412例）mg/日、判定量食物摂取頻度調査票で評価	・2,901名に前立腺がんが発生し、うち434名が進行性 ・亜鉛100mg/日超の摂取で前立腺がんが有意に増加（リスク比2.29、95%信頼区間[1.06, 4.95]）又は10年以上の摂取（リスク比2.37、95%信頼区間[1.42, 3.95]）	カルシウムサプリメント摂取、及びその他の特定できていない交絡因子の可能性あり	追跡コホート研究	7 B	Leitzmannら（2003）（参照107【149（グルコン酸亜鉛（第2版）84）】）

【ヒトにおける影響の分類】

- 1 恒常性の範囲内で後に続く有害影響(10)が示唆されない生化学的変化
- 2 恒常性の範囲外だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的変化
- 3 恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオマーカーとなる生化学的変化
- 4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的特徴
- 5 重大であるが可逆的な影響の臨床的特徴
- 6 重大であるが可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴
- 7 不可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴

【科学的水準】

- A 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が適切に制御された試験デザインの研究（例：無作為割付比較介入試験（RCT：Randomized Controlled Trial）、二重盲検法等により実施された研究）
- B 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が概ね制御された試験デザインの研究（例：コホート研究、症例対照研究）
- C A又はBに該当しない研究

1 (2) 症例報告等

2 ① 症例報告 (Porter ら (1977))

3 薬物療法に反応しないセリアック病²の 59 歳の女性患者に、硫酸亜鉛 660
4 mg/日 (亜鉛として約 150 mg/日⁶) を 1 年以上服用させ~~せ~~した結果、ヘモグロ
5 ビン濃度、赤血球数、血球容積、平均赤血球容積の低下、好中球の極度の減
6 少 (4%) を伴う白血球数減少、骨髄では正赤芽球性の造血はあるが、非常
7 に低形成を示す重度の貧血となり、血清鉄濃度及び銅濃度の低下が認められ
8 た。

9 低色素性大球性貧血の治療のため、赤血球の輸血とともに硫酸銅 4 mg/日
10 を服用させたところ、血清銅濃度は正常値まで上昇し、4 週間で貧血は回復
11 している。(参照121) 【158 (硫酸亜鉛 28) 】

12 ② 症例報告 (Moore (1978))

13 英国の 15 歳の少女がざ瘡を治療する目的で、硫酸亜鉛 440 mg/日 (亜鉛
14 として 100 mg/日⁶、2.6 mg/kg 体重/日相当⁴) を含むカプセル剤を服用し始
15 めたところ、服用するたびに心窩部の圧痛を覚え、その後タール便を 2 回排
16 泄して入院した。他の薬剤の服用はなく、消化不良の既往歴はなかった。入
17 院時はヘモグロビン濃度が 5.4 g/dL で貧血を呈し、入院 15 時間後の上部消
18 化管内視鏡検査では、食道及び十二指腸に異常はなかったが、胃の大弯の胃
19 炎及び消失しつつある出血性びらんが認められたとされている。

20 亜鉛の服用を中止し、輸血した上で、胃潰瘍治療剤であるシメチジン投与
21 後 1 か月で症状は回復し、ヘモグロビン濃度も増加している。Moore (1978)
22 は、本症例は亜鉛製剤による消化管出血の初めての報告であるとしている。

23 (参照122) 【159 (硫酸亜鉛 30) 】

24 ③ 症例報告 (Prasad ら (1978))

25 鎌状赤血球症の患者に亜鉛欠乏症が認められることがあり、また、*in*
26 *vitro* 試験で亜鉛が鎌状赤血球の形成を抑制する作用があることが示されて
27 いるため、鎌状赤血球症患者に亜鉛投与による治療が実施されてきた。26
28 歳の男性が鎌状赤血球貧血の治療目的で硫酸亜鉛を 660 mg/日 (亜鉛として
29 150 mg/日)、その後酢酸亜鉛を亜鉛として 150 mg/日 (40 日間の入院中は
30 亜鉛元素 200 mg/日)、計 2 年間以上服用したところ、治療終了時点で不可
31 逆性鎌状赤血球 (ISC) 数は最低値となったが、ヘモグロビン濃度及びヘマ
32 トクリットの低下、好中球減少を伴う白血球数減少、平均赤血球容積の低値、
33 平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値並びに血清銅濃度の低下が認められた。

34 小球性貧血及び白血球数減少の原因として亜鉛投与に伴う銅欠乏症が疑わ
35
36

⁶ 硫酸亜鉛七水和物の分子量 287.55 に基づく、指定等要請者による換算。

れたため、硫酸銅 1 mg/日を投与した結果、1 か月程度で正常値まで回復している。（参照123）【160（グルコン酸亜鉛（第2版）81）】

④ 症例報告（Hoffman ら（1988））

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、硫酸亜鉛 440～660 mg/日（亜鉛として 110～165 mg/日）と硫酸亜鉛 80 mg を含むビタミン剤を 10 か月間服用したところ、口腔内潰瘍は改善したが、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平均赤血球容積の低値を示す小球性低色素性貧血を発症し、服用中の数か月間に徐々に悪化した。白血球数も減少した。

血清銅濃度が低下し、血清セルロプラスミンは 0 mg/dL で、銅欠乏症が示唆されたため、亜鉛治療を中止して、元素銅 2 mg/日の経口投与を 2 か月間、その後塩化第二銅溶液（総投与量 10 mg）静脈内投与を 5 日間実施し、酢酸銅 2 mg/日の服用を続けたことにより、半年程で回復している。（参照124）【161（硫酸亜鉛 29）】。

⑤ 症例報告（Botash ら（1992）（IOM（2001）にて引用））

発熱のために入院した 13 か月女児の症例は、腸性肢端皮膚炎予防のため、生後 6 か月からグルコン酸亜鉛（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、骨髓検査で環状鉄芽球などの銅欠乏症を示唆する所見が認められた。血清セルロプラスミンは 20 mg/L（正常範囲：230～580 mg/L）、血清銅濃度は検出限界以下であり、軽度の骨粗鬆症も認められたため、亜鉛投与を中止し、塩化銅溶液 600 µg/日（約 70 µg/kg）を 4 日間静脈内投与したのち、退院後に塩化銅 600 µg/日を服用し続けた結果、症状は改善し、2 か月で服用は終了した。

前述の IOM は 2001 年の食事摂取基準において、小児及び思春期における亜鉛の有害事象はその時点では本知見のみであり、乳児の UL を設定するための情報が不足しているとしている。（参照125）【162（グルコン酸亜鉛（第2版）79）】

⑥ 症例報告（Ramadurai ら（1993））

36 歳の女性が~~健康食品店で購入した~~硫酸亜鉛 600 mg/日（亜鉛として約 136 mg/日¹¹⁾）を 3 年間服用した結果、2 週間続く易疲労感、呼吸困難、下肢の腫脹を主訴に来院した。臨床所見では顔面蒼白、軽度の眼窩周囲浮腫と軽度の圧痕性足部浮腫が認められ、血液検査ではヘモグロビン濃度、網状赤血球数の低下、重度の好中球減少を伴う白血球数減少、塗抹標本での低色素性赤血球、骨髓検査では赤血球系及び骨髓系細胞の細胞質空胞化及び環状鉄芽球・非環状鉄芽球の顕著な増加、並びに血清亜鉛濃度の高値及び血清銅濃

度の低下が認められ、亜鉛の過剰摂取による鉄芽球性貧血と診断された。
輸血の上、服用を中止したことでいずれも 4 か月以内に回復している（参
照126）【163】。

⑦ 症例報告（Lewis & Kokan（1998））

17 歳の男性がグルコン酸亜鉛含有の錠剤 80～85 錠（亜鉛として約 570
mg）を衝動的に経口摂取した結果、摂取後 20～30 分以内に激しい吐き気と
嘔吐症状が発現したが、下痢、食道熱傷、胃のびらん、ショック、神経機能
障害、貧血、肝炎などの後遺症は認められなかった。摂取約 5 時間後の血清
亜鉛濃度は 4,974 $\mu\text{g/dL}$ であった。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。なお、亜鉛含有製品の摂取後の毒性は、亜鉛
化合物の種類とばく露経路によって異なり、死亡した例も報告されていると
される。（参照127）【164（グルコン酸亜鉛（第 2 版）80）】

1 表-16 症例報告

対象者の属性	被験物質及び亜鉛の投与形態	投与量及び投与期間	背景食由来の亜鉛摂取量	有害影響	ヒトにおける影響の分類及び科学的水準	参考文献
セリアック病患者、59 歳、女性	硫酸亜鉛、サプリメント	約 150 mg/日、1 年間以上	記載なし	・ヘモグロビン濃度の低下 ・好中球、白血球数の減少 ・血清鉄及び銅濃度の低下	5 C	Porter ら (1977) (参照 121) 【158 (硫酸亜鉛 28)】
ざ瘡を有する少女、15 歳、体重 68 kg	硫酸亜鉛、カプセル投与	約 100 mg/日、記載なし (短期間)	記載なし	胃潰瘍及び貧血 (Hb 5.4 g/dL) を発症	6 C	Moore (1978) (参照 122) 【159 (硫酸亜鉛 30)】
鎌形赤血球症患者、26 歳、黒人男性	硫酸亜鉛、錠剤	150 mg/日 (40 日間の入院中は 200 mg/日)、2 年間以上	記載なし	・ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球色素濃度の低下 ・好中球減少を伴う白血球数の減少 ・血清銅濃度の低下	4 C	Prasad ら (1978) (参照 123) 【160 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 81)】
口腔内及び舌のアフタ性潰瘍を発症した患者、35 歳、白人女性	硫酸亜鉛、及び硫酸亜鉛を含むビタミン剤、サプリメント	計 190～245 mg/日、10 か月間	記載なし	・小球性低色素性貧血 (ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積の低下) ・白血球数の減少 ・血清銅濃度の低下	4 C	Hoffman ら (1988) (参照 124) 【161 (硫酸亜鉛 29)】

発熱のため入院した白人女児、13 か月齢	グルコン酸亜鉛、経口投与（投与形態記載なし）	16 mg/日を6か月間、その後 24 mg/日を 1 か月間、計 7 か月間	記載なし	・銅欠乏症（環状鉄芽球の出現） ・血清セルロプラスミンの低下 ・血清銅濃度の低下 ・軽度骨粗鬆症	4 C	Botash ら (1992) (参照 125) 【162 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 79)】
健康食品として亜鉛を服用した女性、36 歳	硫酸亜鉛、錠剤	約 136 mg/日、3 年間	記載なし	・眼窩周囲浮腫、圧痕性足部浮腫 ・ヘモグロビン濃度、網状赤血球数の低下、低色素性赤血球、鉄芽球増加などの貧血所見 ・好中球減少を伴う白血球数の減少 ・血清銅濃度の低下	5 C	Ramadurai ら (1993) (参照 126) 【163】
亜鉛錠剤を大量摂取した男性、17 歳	グルコン酸亜鉛、錠剤	約 570 mg/日、単回	記載なし	摂取後 20～30 分以内に激しい吐き気と嘔吐症状	4 C	Lewis 及び Kokan (1998) (参照 127) 【164 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 80)】

1 (3) メタアナリシス

2 指定等要請者から、亜鉛化合物の経口投与によるランダム化比較試験のシス
3 テマティックレビューのうち、有害事象についてメタアナリシスが実施された
4 論文が 8 報提出されている（表 17）。8 報のレビューの目的は様々であるが、
5 成人を対象とした 5 報（一部小児を含む）及び小児を対象とした 3 報に分けて、
6 以下に記載する。

7 ① 成人を対象としたメタアナリシス

8 a. メタアナリシス（Science ら（2012））

9 風邪の治療における亜鉛の有効性や安全性を評価する目的で、ランダム
10 化比較試験のシステマティックレビュー及びメタアナリシスが実施された。
11 症状が発現してから 3 日以内に亜鉛を経口投与し、プラセボ又は非介入群
12 と比較したランダム化比較試験を対象として、2011 年 9 月 30 日にデータ
13 ベース検索し、特定された情報から 17 件（2,121 例）の研究についてシス
14 テマティックレビューを実施し、うち 14 件を対象にメタアナリシスが実
15 施された。亜鉛としての投与量は、30～207 mg/日の範囲であった。安全
16 性については、風邪の症状の重症度、3 日後及び 7 日後の症状の有無、及
17 び有害事象が副次的アウトカムとして評価された。

18 有害事象の発現率は、9 件（1,487 例）の試験を統合した結果、亜鉛摂
19 取群では 342/879 例に有害事象が見られたのに対し、プラセボ摂取群では
20 234/608 例で、亜鉛投与群がプラセボ群より有意に高かった（リスク比
21 1.24、95%信頼区間[1.05, 1.46]）。亜鉛投与群では、味覚異常（8 試験 961
22 例、リスク比 1.65、95%信頼区間[1.27, 2.16]）及び吐き気（9 試験 973 例、
23 リスク比 1.64、95%信頼区間[1.19, 2.27]）の発現頻度が高かった。

24 一方、腹痛（7 試験 876 例、リスク比 1.19、95%信頼区間[0.83, 1.72]）、
25 下痢（7 試験 831 例、リスク比 1.88、95%信頼区間[0.95, 3.72]）、便秘（7
26 試験 876 例、リスク比 1.42、95%信頼区間[0.64, 3.12]）の発生率について
27 は、有意差は認められなかった（参照128）【171】。

28 b. メタアナリシス（Kumbargere（2017））

29 味覚障害に対する治療の有効性を評価することを目的として、介入研究
30 のシステマティックレビューが実施されている。味覚障害患者に対するあ
31 らゆる薬物療法又は非薬物療法と対照とのランダム化比較試験及びクロス
32 オーバー試験について、2017 年 7 月 4 日までの情報をデータベース検索
33 し、10 件（581 例）が特定された。鍼治療試験を除いた 9 件（544 例）の
34 亜鉛投与試験のうち、7 件は成人を対象としたもので、2 件は小児と青少
35 年であった。亜鉛の形態は硫酸亜鉛、酢酸亜鉛、ポラプレジック、ピコリ
36 ン酸亜鉛で、亜鉛としての投与量は、小児に 0.5～0.75 mg/kg 体重/日（6
37 か月間）又は 15 mg/日（6 週間）、成人には 50 mg/日（6 週間）、17～68
38

mg/日（12 週間）、45 mg/日（6 週間）、あるいは 86.7 mg/日（3 か月間）であった。安全性については、介入に関連する有害事象が副次的アウトカムとしてメタアナリシスが実施された。

有害事象は 9 件のうち 4 件で報告され、うち 3 件（335 例）における亜鉛投与群の発生率は、吐き気・腹痛・下痢などの胃腸障害 6/38 例（86.7 mg/日）、湿疹 1/108 例（34 mg/日）、吐き気及び嘔吐 1/21 例（50 mg/日）であり、この 3 件のデータを統合したメタアナリシスの結果はリスク比 5.20、95%信頼区間[0.90, 30.19]であった。残る 1 件ではプラセボを含む 17、34、及び 68 mg 投与の全群に胃の不快感・腹部膨満・便秘・血中鉄の減少・血中アルカリホスファターゼの上昇・血中トリグリセリドの軽度上昇が認められたが、詳細情報が不明であったため、この試験はメタアナリシスには含めなかった。

Kumbargere（2017）は、有害事象についてはデータの質が低く、亜鉛投与に関連する有害事象の予測に対して確かな結論を導き出すことはできなかったとしている。（参照129）【173】

c. メタアナリシス（Yee ら（2020））

尋常性ざ瘡治療に対する亜鉛の経口又は局所投与の有効性について、2020 年 4 月 28 日までに実施されたデータベース検索の結果、選択された 25 件の研究（2,445 例）について、システマティックレビュー及びメタアナリシスが実施された。25 件のうち、副作用の情報が得られた 5 件のランダム化比較試験では、吐き気、嘔吐、腹痛などの胃腸症状に関するデータがあり、プールされた発生率では亜鉛投与群で 82/345（23.8%）、比較対照群で 49/346（14.2%）となり、両者の副作用発生率に統計的な有意差は認められなかった（OR=2.03、95%信頼区間[0.732, 5.634]）。（参照130）【169】

d. メタアナリシス（Hunter（2021））

急性ウイルス性呼吸器感染症（RTIs）の予防又は治療における亜鉛投与の有効性とリスクについて、2020 年 4 月から 6 月までに実施されたデータベース検索、及び、対象を COVID-19 に絞って 2020 年 8 月に追加で実施されたデータベース検索の結果、基準を満たした 28 件のランダム化比較試験（5,446 例）のうち、25 試験についてメタアナリシスが実施された。解析対象症例は概ね健康で、軽度から中等度の RTIs に一致する臨床症状を呈し、ほとんどの症例は 65 歳未満で、2 試験は年長児や青少年も含まれていたが、平均年齢は約 37 歳であった。亜鉛の投与形態として、最も一般的な亜鉛製剤はトローチで、感染予防のための亜鉛投与量は 7 か月間の投与で 15 mg/日、又は 12 か月間の投与で 45 mg/日であり、予防又

は治療のための亜鉛投与量は、最大 2 週間までで 45 mg/日から 300 mg/日の範囲とされた。安全性については、重篤及び非重篤な有害事象を主要アウトカム、種々の有害事象の数を副次的アウトカムとした。

リスクについては、有害事象が報告された 19 試験において、重篤な有害事象は報告されなかった。亜鉛投与はプラセボと比較して、あらゆる種類の重篤でない有害事象のリスクが高く、舌下トローチを投与した 6 試験（514 例）では亜鉛投与群で有意に増加した（リスク比 1.41、95%信頼区間[1.17, 1.69]）。有害事象別では、12 試験（1015 例）で吐き気や胃痛（リスク比 1.46、95%信頼区間[1.03, 2.06]）、7 試験（505 例）で舌下トローチによる口腔の刺激や痛み（リスク比 1.55、95%信頼区間[1.05, 2.29]）及び 9 試験（719 例）で味覚嫌悪（リスク比 2.11、95%信頼区間[1.47, 3.04]）がそれぞれ有意に増加した。RTI の予防のために若年成人に 7 か月間 15 mg/日の亜鉛を経口投与した群、及び高齢者に 12 か月間 45 mg/日の亜鉛を経口投与した群では、プラセボ群と比較して血漿銅濃度に差は認められず、亜鉛による重篤でない有害事象のリスクにも差は認められなかった（IRR=1.63、95%信頼区間[0.81, 3.31]）。

亜鉛は重篤でない有害事象のリスクを高めることが分かっているが、重篤な有害事象は報告されていないためリスクは低いと考えられる。しかしながら Hunter（2021）は、特にサンプル数が少ないランダム化比較試験はまれな事象を特定するのに適していないため、リスクを否定することはできないと考察している。（参照131）【172】

e. メタアナリシス（Wang ら（2025））

ウイルス性疣贅の治療における硫酸亜鉛の経口投与の有効性に関して、2024 年 7 月 1 日にデータベース検索をし、特定された研究に対してシステマティックレビューを行って、最終的に選択された 7 件のランダム化比較試験（594 例）についてメタアナリシスが実施された。対象 594 症例の 73.6%が女性で、平均年齢は 31.64±12.49 歳であった。安全性については、治療に関する副作用が副次的アウトカムとして評価された。

有害事象発生率は、対象とした 7 件の研究のうち 3 件（177 例）についてデータがあり、最も多く報告された副作用は吐き気で、亜鉛投与は吐き気の発生率増加に有意に関連していた（リスク差=0.562、95%信頼区間[0.088, 1.036]）。2 番目に多く報告された副作用は嘔吐で、これも統計学的に有意であった（リスク差=0.205、95%信頼区間[0.092, 0.317]）。

本レビューに含まれた研究における亜鉛としての最高投与量は約 100～150 mg/日に相当し、これはクローン病や短腸症候群などの吸収不良症候群の患者に通常処方される 50 mg/日と比較すると高い用量である。亜鉛の摂取量が 50 mg/日を超えると吐き気や嘔吐、胃出血などの消化器系の副作

用を引き起こす可能性があり、150 mg/日を超えると脂質プロファイルや免疫機能に影響を与える可能性及び亜鉛の過剰摂取が銅の吸収阻害による銅欠乏症を引き起こす可能性がある」とコメントされている。(参照132)【170】

② 小児を対象としたメタアナリシス

a. メタアナリシス (Lukacik ら (2008))

小児の急性及び持続性下痢の治療における種々の亜鉛化合物の経口投与の効果と安全性を評価する目的で、2006 年までの情報をデータベースで検索し、選択基準に適合した 22 件のランダム化比較試験について、システマティックレビュー及びメタアナリシスが実施されている。22 件のうち、急性下痢への亜鉛の有効性を調査した研究は 16 件 (15,231 例、0 か月～18 歳) で、持続性下痢への亜鉛の有効性を調査した研究は 6 件 (2,968 例、3 か月～18 歳) であった。これらの試験に用いられた亜鉛としての投与量は、急性下痢の治療で 10～45 mg/日の範囲、持続性下痢の治療では 10～20 mg/日であった。安全性については、嘔吐頻度及び治療種別の嘔吐頻度が副次的アウトカムとして評価された。

有害事象に関しては、急性下痢を対象とした 11 試験 (4,438 例) において、初回投与後に嘔吐した患者の割合は亜鉛群 (278/2,196 例、12.7%) がプラセボ群 (171/2,242 例、7.6%) に比較して有意に高かった (リスク比 1.55、95%信頼区間[1.30, 1.84])。持続性下痢を対象とした 4 試験 (2,969 例) において、亜鉛群で嘔吐した患者の割合 (41/1,482 例、2.8%) はプラセボ群 (2/1487 例、0.001%) に比較して有意に高かった (リスク比 3.64、95%信頼区間[1.02, 13.02])。亜鉛の形態については、急性下痢を対象とした 3 試験において、グルコン酸亜鉛を投与された患者 (160/1,095 例、14.6%) では、硫酸亜鉛あるいは酢酸亜鉛を投与された患者 (118/1,101 例、10.7%) と比較して、嘔吐した患者の割合が有意に高かった (リスク比 1.18、95%信頼区間[1.05, 1.31])。持続性下痢を対象とした 4 試験においては、グルコン酸亜鉛を投与された患者 (41/1,367 例、3%) は、硫酸亜鉛あるいは酢酸亜鉛を投与された患者 (0/115 例、0%) と比較して、嘔吐した患者の割合が高かった (リスク比 1.09、95%信頼区間[0.94, 1.09])。(参照133)【166】

b. メタアナリシス (Galvao ら (2013))

5 歳以下の栄養失調集団の小児における急性下痢症状に対する亜鉛投与の効果と安全性を評価する目的で、2013 年 1 月までの情報をデータベース検索し、選択基準に適合した 18 件 (7,314 例) のランダム化比較試験について、システマティックレビュー及びメタアナリシスが実施されている。これらの

試験で使用された亜鉛としての投与量は、亜鉛摂取量 10～40 mg/日の範囲であった。安全性については、有害事象が副次的アウトカムとして評価された。

有害事象として唯一認められた事象は嘔吐であった。データが得られた 5 試験 (3,127 例) をプールした嘔吐の発生率は、亜鉛投与群で 305/1,549 例 (19.7%)、プラセボ群で 156/1,578 例 (9.9%) であり、亜鉛投与群で有意に高かった (リスク比 1.94、95%信頼区間[1.63, 2.31])。これらを、6 か月齢以上の患者を対象とした 3 試験、及び 6 か月齢未満を含む全年齢の患者を対象とした 2 試験のサブグループとして、それぞれ解析した結果も同様であった。(参照134) 【168】

c. メタアナリシス (Lazzerini & Wanzira (2016))

小児の急性又は持続性下痢の治療における亜鉛の経口投与を評価する目的で、1 か月齢から 5 歳までの小児を対象としたランダム化比較試験に関する 2016 年 9 月 30 日までの情報をデータベース検索し、選択基準を満たした 33 件 (10,841 例) について、システマティックレビュー及びメタアナリシスが実施されている。安全性については、入院、死亡及び有害事象が副次的アウトカムとして評価された。嘔吐についてメタアナリシスの対象とした急性下痢 13 試験の亜鉛の投与量は 5～30 mg/日、持続性下痢 2 試験では 20 mg/日であった。

入院について、2 つの試験においては亜鉛群では入院はなかったが、プラセボ群で 1 件の入院が報告された。死亡については例数が少なく、亜鉛群とプラセボ群との間に有意差はなかった。有害事象として、急性下痢を対象とした試験において、嘔吐は全年齢群において亜鉛投与群でより多く認められ、13 試験 (5,942 例) をプールした解析で有意に多かった (リスク比 1.54、95%信頼区間[1.28, 1.85])。これらを、6 か月齢未満の患者を対象とした 2 試験、6 か月齢以上の患者を対象とした 6 試験、6 か月齢未満を含む全年齢の患者を対象とした 5 試験のサブグループとして、それぞれ解析した結果も同様であった。持続性下痢を対象とした試験のうち、嘔吐について報告された、6 か月齢未満を含む全年齢の患者を対象とした 4 試験 (505 例) のうち 3 試験では、亜鉛群とプラセボ群のどちらにも嘔吐の発生は報告されておらず、4 試験をプールした解析では両群間に有意差は認められなかった (リスク比 1.97、95%信頼区間[0.37, 10.59])。(参照 135) 【167】

1 表-17 メタアナリシス

レビュー概要	データベース検索時期	研究タイプ	有害事象のメタアナリシス対象となった研究数及び症例数	亜鉛としての投与量	有害事象アウトカム	メタアナリシス結果	参照文献
成人を対象としたメタアナリシス							
風邪の治療における亜鉛の有効性及び安全性の評価	2011年9月30日	ランダム化比較試験	17件 2,121例	30 ～ 207 mg/日	①有害事象全体 ②味覚異常 ③吐き気 ④腹痛 ⑤便秘 ⑥下痢	①有意に増加（リスク比 1.24、95%信頼区間 [1.05, 1.46]） ②有意に増加（リスク比 1.65、95%信頼区間 [1.27, 2.16]） ③有意に増加（リスク比 1.64、95%信頼区間 [1.19, 2.27]） ④有意差なし（リスク比 1.19、95%信頼区間 [0.83, 1.72]） ⑤有意差なし（リスク比 1.42、95%信頼区間 [0.64, 3.12]） ⑥有意差なし（リスク比 1.88、95%信頼区間 [0.95, 3.72]）	Science ら (2012) (参照 128【171】)
尋常性ざ瘡治療に対する亜鉛製剤の有効性の評価	2020年4月28日	ランダム化比較試験	5件 691例	30 ～ 300 mg/日	胃腸症状（吐き気、嘔吐、腹痛）	有意差なし（オッズ比 2.03、95%信頼区間 [0.732, 5.634]）	Yee ら (2020) (参照 130【169】)
味覚障害に対する亜鉛治療の有効性の評価	2017年7月4日	ランダム化比較試験	3件 335例	15 mg/日（小児）、 18.3 mg/日 ～ 50 mg/日（成人）	胃腸障害（吐き気、嘔吐、腹痛、下痢）、湿疹	3件の研究における胃腸障害及び湿疹を合わせた解析で有意差なし（リスク比 5.20、95%信頼区間 [0.90, 30.19]）	Kumbargere (2017) (参照 129【173】)

急性ウイルス性呼吸器感染症の予防又は治療における亜鉛投与の有効性及びリスクの評価	2020年8月	ランダム化比較試験	28件 5,446例	15 ～ 300 mg/日	①全ての有害事象 ②吐き気 ③口腔刺激、痛み ④味覚嫌悪	①有意に増加（リスク比 1.41、95%信頼区間[1.17, 1.69]） ②有意に増加（リスク比 1.46、95%信頼区間[1.03, 2.06]） ③有意に増加（リスク比 1.55、95%信頼区間[1.05, 2.29]） ④有意に増加（リスク比 2.11、95%信頼区間[1.47, 3.04]）	Hunter ら (2021) (参照 131【172】)
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	2024年7月1日	ランダム化比較試験	7件 594例	10 mg/kg 体重/日、最大摂取量 100 ～ 150 mg/日	①吐き気 ②嘔吐	①有意に増加（リスク差 0.562、95%信頼区間[0.088, 1.036]） ②有意に増加（リスク差 0.205、95%信頼区間[0.092, 0.317]）	Wang ら (2025) (参照 132【170】)
小児を対象としたメタアナリシス							
急性及び持続性下痢の治療における亜鉛投与の有効性及び安全性の評価	2006年	ランダム化比較試験	急性下痢 11 件 4,438 例、持続性下痢 4 件 2,969 例	10～45 mg/日	①嘔吐（急性下痢） ②嘔吐（持続性下痢）	①有意に増加（リスク比 1.55、95%信頼区間[1.34, 1.84]） ②有意に増加（リスク比 3.64、95%信頼区間[1.02, 13.02]）	Lukacik ら (2008) (参照 133【166】)
5歳以下の栄養失調集団の小児における急性下痢に対する亜鉛投与の効果の評価	2013年1月	ランダム化比較試験	18件 7,314例	10～40 mg/日	嘔吐	有意に増加（リスク比 1.94、95%信頼区間[1.63, 2.31]）	Galvao ら (2013) (参照 134【168】)

1 か月齢から 5 歳までの小児の急性又は持続性下痢の治療における亜鉛投与の有効性の評価	2016 年 9 月 30 日	ランダム化比較試験	急性下痢 13 件 5,942 例、 持続性下痢 4 件 505 例	急性下痢： 5～30 mg/日 持続性下痢： 20 mg/日	①嘔吐（急性下痢） ②嘔吐（持続性下痢）	①有意に増加（リスク比 1.54、95%信頼区間 [1.28, 1.85]） ③有意差なし（リスク比 1.97、95%信頼区間 [0.37, 10.59]）	Lazzerini 及び Wanzira（2016）（参照 135 【167】）
--	-----------------	-----------	---------------------------------------	---	-------------------------	---	--

1 (4) ヒトにおける知見のまとめ

2 ヒトにおいて、亜鉛の過剰摂取による急性影響としては、消化器症状が認め
3 られた以下の 2 つの症例報告があった。570 mg の単回摂取の症例報告 (Lewis
4 及び Kokan 1998) では、摂取直後に激しい吐き気と嘔吐が発現したが、その他
5 の急性症状あるいは後遺症等は観察されなかった。別の 1 例の報告 (Moore
6 1978) では、摂取期間・回数が不明であるが、比較的短期間の亜鉛製剤服用に
7 による消化管出血が認められた。

8 亜鉛の持続性摂取による有害影響としては、銅欠乏性の貧血が認められた症
9 例の報告が複数ある。それらの報告における亜鉛としての摂取量は、成人で
10 150 mg/日、200 mg/日、110~165 mg/日、136 mg/日、小児 (6 か月齢から 13
11 か月齢になるまで) で 16 mg/日又は 24 mg/日であったが、亜鉛の摂取を中止し、
12 輸血や銅製剤の処方により回復している。

13 また、関連は不明とされるものの、男性を対象に病歴と疾患リスク要因を 14
14 年間の追跡により調査したコホート研究で、亜鉛サプリメントの摂取による前
15 立腺がんの進行リスクが、摂取量 100 mg/日超群及び摂取 10 年以上の長期摂取
16 群において有意に高かったとの報告がある (Leitzmann 2003)。

17 亜鉛の経口摂取による最も感受性の高い影響は、銅含有酵素 (赤血球 SOD)
18 活性の低下及び血漿 LDL コレステロールの変化であるとされる。赤血球 SOD
19 は分子内に銅と亜鉛を含み、亜鉛の過剰摂取は腸からの銅の吸収を阻害するこ
20 とから、ラットを使った実験では銅欠乏飼料又は高亜鉛飼料を与えられて銅欠
21 乏に陥ると、赤血球 SOD 活性の低下が、組織中や血中の銅濃度の変化よりも早
22 く、強く現れる (EPA 2005)。

23 健康な成人を対象とした介入研究では、亜鉛として 50 mg/日の用量で赤血球
24 SOD 活性の低下が認められている (Fischer 1984、Yadrick 1989)。亜鉛投与
25 による血清 HDL コレステロールの低下は複数の介入研究で観察されており、用
26 量としては、160 mg/日、100 mg/日、300 mg/日、50 mg/日及び 75 mg/日の摂
27 取でプラセボ群と比較して有意に低下が認められ、30 mg/日の摂取では低下が
28 認められなかった。したがって、亜鉛として 50 mg/日の用量は LOAEL、30
29 mg/日の用量は NOAEL であると判断できる。

30 亜鉛投与に関するシステマティックレビュー及びメタアナリシスは、風邪、
31 味覚障害、尋常性ざ瘡、急性ウイルス性呼吸器感染症、ウイルス性疣贅、小児
32 の急性及び持続性下痢といった、様々な疾患における亜鉛の介入研究について
33 実施されている。そのうち、有害事象に対するメタアナリシスの結果、プラセ
34 ボ群に対して有意差が認められたものは、吐き気、嘔吐、味覚異常、舌下トロ
35 ーチによる口腔の刺激及び痛みであった。一方、腹痛、便秘、下痢、湿疹につ
36 いてはプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。有害影響と亜鉛投与
37 量の関係については、ウイルス性疣贅の介入研究を対象としたメタアナリシス

1 において、亜鉛の摂取量が 50 mg/日を超えると吐き気や嘔吐、胃出血などの消
2 化器系の副作用を引き起こす可能性があり、150 mg/日を超えると脂質プロファ
3 イルや免疫機能に影響を与える可能性、及び亜鉛の過剰摂取が銅の吸収阻害に
4 よる銅欠乏症を引き起こす可能性がある」とコメントされている（Wang ら
5 2025）。

事務局より：

現時点の評価書案に基づき、（４）ヒトにおける知見のまとめを作成しております。新たに提出された知見等を踏まえ、盛り込むべき事項等があるかご確認ください。

なお、（１）～（３）の議論の結果を踏まえて追って修正する可能性がございます。

朝倉専門委員

これからの議論にもよりますが、現段階では現在の内容で良いのではないかと思います。

1 3. 毒性試験

事務局より：

毒性試験において、原著論文・報告書が非公開のため、当該原著を引用している評価書（EU RAR 等）を引用している知見として以下がございます。（本評価書では評価書中「原著論文未確認」又は「報告書未確認」と記載）

清涼飲料水評価書「亜鉛」や対象外物質評価書「亜鉛」の記載状況を踏まえて本評価書において記載していますが、評価に使用すべきかご検討ください。

○遺伝毒性試験

Litton Bionetics（1976）、薬物安全性試験センター（2019）、Cameron（1991）、Kada ら（1980）、Jones 及び Gant（1994）、Siebert ら（1970）
Litton Bionetics（1977b）、Adams 及び Kirkpatrick（1994）、Akhurst 及び Kitching（1994）、Litton Bionetics（1974）、Litton Bionetics（1974）、Windebank ら（1995）、Litton Bionetics（1974）、Carpenter and Ray（1969）

○反復投与毒性

Edwards 及び Buckley（1995）

○アレルギー性試験

薬物安全性試験センター（2019）

伊吹専門参考人：

EU RAR の資料で記載であるが原著が確認できないものを評価に使用すべきかどうかということですが、最終的なまとめの記載に、「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おり、、、」とあるので、清涼飲料水評価書「亜鉛」などで評価されているものを含んで対象とし、EU RAR（2004a、b、c、d、e）から引用のものも記載することによろしいのではと思います。

また、清涼飲料水評価書「亜鉛」の記載の様に、※1 EU RAR（2004a、b、c、d、e）から引用 とマークで表した方がすっきりして見やすいかと思います。

高須専門参考人：

信頼できる評価書に記載されている知見については、本評価書に記載すること自体は可能だと考えます。一方で、評価の過程で原著の確認が必要となる場合には、評価に用いないなどの判断が必要と考えます。このような資料の取扱いについては、ある程度統一した方針がある方が望ましいと考えます。

事務局より：

原著未確認論文の取扱いについて、第 192 回添加物専門調査会の審議結果は下記のとおりです。本 WG での取り扱いは明確化されていないため、現在下記のルールに従い対応しております。

～第 193 回添加物専門調査会資料 P.13 より抜粋～

1) 原著論文を確認できない場合、原著論文を引用している文献の内容を吟味し、本専門調査会での評価に使用するかを検討する。

2) 評価書への記載方法としては、初めに原著論文を引用している文献を示し、次いで丸括弧内で原著論文の著者名、年号、「原著論文未確認」の文言の順で記載する。

～ここまで～

本 WG グループにおける記載方法等についても、ご検討ください。

II. 安全性に係る知見の概要のとおり、添加物「酸化亜鉛」の毒性を評価するにあたっては、亜鉛イオン及び亜鉛化合物の毒性を併せて総合的に評価することが適切と考えた。

(1) 遺伝毒性

① 酸化亜鉛

酸化亜鉛を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 18 のとおりである。

表-18 酸化亜鉛に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vitro*)

試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	シリアンハムスター 胚細胞	0.3、1、3、10、30 µg/mL	1 µg/mL 以上で用量依存性に陽性	鈴木 (1987) (参照136) 【179 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 41)】
復帰突然変異試験	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> 3 strains)	不明	陰性	EU RAR (2004a、b、c、d、e) にて引用 ; Litton Bionetics (1976) 原著論文未確認 (参照137、138、139、140、141) 【追 9 (亜鉛 72)、追 10 (亜鉛 73)、追 11 (亜鉛 74)、追 12 (亜鉛 75)、追 13 (亜鉛 76)】
	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537)	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	Crebelli ら (1985) (参照142) 【181 (亜鉛 71)】

試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
	細菌 (<i>S. typhimurium</i> strain 不明)	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	Seifried ら (2006) (参照 143) 【180 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 42)】
	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、A1535、A1537)	最高用量 313 µg/plate (代謝活性化系無し : TA98、TA100、TA1535 株) 78.1 µg/plate (代謝活性化系無し : TA1537 株) 5,000 µg/plate (代謝活性化系有り)	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	体外物質評価書「酸化亜鉛」(2023) にて引用 ; 薬物安全性試験センター (2019) 報告書未確認 (参照 43) 【51】
	細菌 (<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	最高用量 1,250 µg/plate (代謝活性化系無し) 5,000 µg/plate (代謝活性化系有り)		
前進突然変異試験 (マウスリンフォーマアッセイ)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	1~31 µg/mL	陽性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	Seifried ら (2006) (参照 143) 【180 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 42)】
	マウスリンパ腫細胞	不明	陽性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	EU RAR (2004 a、b、c、d、e) にて引用 ; Cameron (1991) 原著論文未確認 (参照 137、138、139、140、141) 【追 9 (亜鉛 72)、追 10 (亜鉛 73)、追 11 (亜鉛 74)、追 12 (亜鉛 75)、追 13 (亜鉛 76)】
形質転換試験	シリアンハムスター胚細胞	0、1、3 µg/mL	陽性	鈴木 (1987) (参照 136) 【178 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 41)】
姉妹染色体交換試験	シリアンハムスター胚細胞	0、0.3、1、3、10、20 µg/mL	陽性	鈴木 (1987) (参照 136) 【178 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 41)】

② 他の亜鉛化合物

亜鉛化合物を被験物質とした遺伝毒性に関する提出された試験成績は、表 19 及び表 20 のとおりである。

表-19 亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vitro*)

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照
コメットアッセイ	ヒト口腔内角化細胞	硫酸亜鉛	0、0.4、4、16、32 μ M	0 μ MでTail moment (TM)、Tail intensity (TI) の増加、32 μ MでTM、TIの増加傾向	Sharifら (2012) (参照144) 【追14 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 39)】
復帰突然変異試験	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)	グルコン酸亜鉛	最高用量 0.08% (非 GLP)	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	Litton Bionetics (1977a) (参照145) 【追15 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 38)】
	細菌 (<i>S. typhimurium</i> 4 strains)	塩化亜鉛	不明	陰性	EU RAR (2004 a、b、c、d、e) にて引用； Kadaら (1980) 原著論文未確認 (参照137、138、139、140、141) 【追9 (亜鉛 72)、追10 (亜鉛73)、追11 (亜鉛 74)、追12 (亜鉛75)、追13 (亜鉛 76)】
	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	硫酸亜鉛	最高用量3,600 μ g/plate	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	Gockeら (1981) (参照146) 【追16 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 44)】

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照
	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA102)	硫酸亜鉛	最高用量3,000 nM/plate (代謝活性化系無し)	陰性	Marzin及びPhi (1985) (参照147) 【追17 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 45)】
	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA102、TA1535、TA1537)	塩化亜鉛	最高用量160 ppm	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	Wong (1988) (参照148) 【追18 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 43)】
	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	酢酸亜鉛	最高用量7,200 µg/plate	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	Thompsonら (1989) (参照149) 【追19 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 46)】
	細菌 (<i>S. typhimurium</i> 4 strains)	亜鉛モノグリセロラート	最高用量5,000 µg/plate OECD TG471	陰性	EU RAR (2004 a、b、c、d、e) にて引用； Jones及びGant (1994) 原著論文未確認 (参照137、138、139、140、141) 【追9 (亜鉛72)、追10 (亜鉛73)、追11 (亜鉛74)、追12 (亜鉛75)、追13 (亜鉛76)】
λ プロファージ誘導試験	細菌 (<i>E. coli</i> WP2s (λ))	塩化亜鉛	3.2 mM	疑陽性 (λ プロファージ誘導が2倍増加)	Rossmannら (1984) (参照150) 【追20 (亜鉛81)】
遺伝子突然変異試験	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7)	硫酸亜鉛	0.1 M (代謝活性化系無し、詳細情報なし)	弱陽性	Singh (1983) ※ (参照151) 【追21 (亜鉛82)】

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照
遺伝子突然変異試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D4)	硫酸亜鉛	最高用量 5,000ppm	陰性	EU RAR (2004 a、b、c、d、e) にて引用； Siebertら (1970) ※ 原著論文未確認 (参照137、138、139、140、141) 【追9 (亜鉛72)、追10 (亜鉛73)、追11 (亜鉛74)、追12 (亜鉛75)、追13 (亜鉛76)】
遺伝子突然変異試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i> , strain 不明)	ジステアリン酸亜鉛	不明	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	EU RAR (2004 a、b、c、d、e) にて引用； Litton Bionetics (1977b) 原著論文未確認 (参照137、138、139、140、141) 【追9 (亜鉛72)、追10 (亜鉛73)、追11 (亜鉛74)、追12 (亜鉛75)、追13 (亜鉛76)】
前進突然変異試験 (マウスリンフォーマアッセイ)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	塩化亜鉛	最高用量12.13 µg/mL	陰性 (代謝活性化系無しのみ)	Amacher及び Paillet (1980) (参照152) 【追22 (グルコン酸亜鉛47)】
	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	酢酸亜鉛	1.3、1.8、2.4、3.2、4.2、5.6、7.5、10、13 µg/mL (代謝活性化系無し) 4.2、5.6、	陽性 ^{注1}	Thompsonら (1989) (参照149) 【追19 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 46)】

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照
			7.5、10、13、18、24、32、42 µg/mL (代謝活性化系有り)		
	マウスリンパ腫細胞	亜鉛モノグリセロラート	1~15 µg/mL (代謝活性化系無し) 1~30 µg/mL (代謝活性化系有り) (それぞれ最高用量で生育阻害)	陽性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	EU RAR (2004 a、b、c、d、e) にて引用； Adams及び Kirkpatrick (1994) 原著論文未確認 (参照137、138、139、140、141) 【追9 (亜鉛72)、追10 (亜鉛73)、追11 (亜鉛74)、追12 (亜鉛75)、追13 (亜鉛76)】
体細胞組換え試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D4)	グルコン酸亜鉛	最高用量 5.00% ^{注2}	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	Litton Bionetics (1977a) (参照145) 【追15 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 38)】
染色体異常試験	ヒトリンパ球	塩化亜鉛	30、300 µM (代謝活性化系無し)	30 µMで陽性 ^{注3} (代謝活性化系非存在下で) 用量依存性が認められていない	Deknudt及び Deminatti (1978) (参照153) 【追23 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 48)】
	ヒトリンパ球	塩化亜鉛	0、20、200 µg/plate (代謝活性化系無し)	陽性	Deknudt (1982) (参照154) 【追24 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 49)】
	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)	酢酸亜鉛	25、34、45 µg/mL (代謝活性化系無し) 45、60、80 µg/mL (代謝活	陽性 ^{注1} (代謝活性化の有無にかかわらず)	Thompsonら (1989) (参照149) 【追19 グルコン酸亜鉛 (第2版)

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照
			性化系有り)		46) 】
	ヒトリンパ球	亜鉛モノグリセロラート	最高用量20 µg/mL (代謝活性化系無し) 10~40 µg/mL (代謝活性化系有り) OECD TG473 (40 µg/mL で細胞毒性)	陰性 (代謝活性化系無し) 陽性 (代謝活性化系有り)	EU RAR (2004 a、b、c、 d、 e) にて引用 ; Akhurst及び Kitching (1994) 原著論文未確認 (参照137、138、139、140、141) 【追9 (亜鉛72)、追10 (亜鉛73)、追11 (亜鉛74)、追12 (亜鉛75)、追13 (亜鉛76) 】
小核試験	ヒトリンパ球	塩化亜鉛	0.15、0.30 mM (代謝活性化系無し)	陽性 ^{注4}	Santraら (2002) (参照155) 【追25 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 50) 】
	ヒト口腔内角化細胞	硫酸亜鉛	0、0.4、4、16、32 µM	0、0.4 µM で小核増加	Sharifら (2012) (参照144) 【追14 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 39) 】
細胞遺伝学的試験	ヒト胎児肺由来細胞 (WI-38)	硫酸亜鉛	最高用量10 µg/plate (代謝活性化系無し、詳細情報無し)	陰性	EU RAR (2004 a、b、c、 d、 e) にて引用 ; Litton Bionetics (1974) ※ 原著論文未確認 (参照137、138、139、140、141) 【追9 (亜鉛72)、追10 (亜鉛73)、追11 (亜鉛74)、追12

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照
					(亜鉛75)、 追13 (亜鉛 76)】
形質転換試験	シリアンハムスター胚細胞	塩化亜鉛	20 µg/ml	陰性	DiPaolo及び Casto (1979) (参照156) 【追26 (亜鉛 89)】
	シリアンハムスター胚細胞	塩化亜鉛	0、0.04、 0.08、0.17、 0.34 mM	弱陽性	Castoら (1979) (参 照157) 【追27 (亜鉛91)】
	シリアンハムスター胚細胞	硫酸亜鉛	0、0.025、 0.05、0.10、 0.20 mM	弱陽性	Castoら (1979) (参 照157) 【追27 (亜鉛91)】
	シリアンハムスター胚細胞	塩化亜鉛	100 µM	陽性	Alexandreら (2003) (参照158) 【追28 (亜鉛 90)】

注1) 標準的ではない懸濁法による。また、代謝活性化系には、マウス、ラット及びサルが用いられている。

注2) 統計処理は行われていない。

注3) ただし、被験物質添加の時期を変えた試験では陰性とされている。

注4) 用量依存性は認められていない。

※ EU RAR (2004a、b、c、d、e) によれば、試験又は試験の記載に限界はあるが、亜鉛の遺伝毒性の評価に有用と考えられるとしている。

表-20 亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)

試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照	試験種類
コメットアッセイ	Swiss albino 雄マウス (末梢血リンパ球) 6匹/群	硫酸亜鉛	0、5.70、 8.55、11.40、 14.25、17.10、 19.95 mg/kg 体重、強制経口投与	陽性	Banuら (2001) (参 照159) 【追29 (グルコン酸亜 鉛 (第2版) 40)】
	SDラット (末梢血白血球、結腸上皮細胞) 雌雄5匹/群	炭酸亜鉛	38 (対照)、 250、500 ppm 2年間混餌投与 19日、3、6、 9、12か月採血 結腸上皮は12か月採材	低用量及び 高用量で投 与9、12か 月 (上皮細胞は12か 月) 時にテ ール延長	NTP technical report (2019) (参照10) 【5】
宿主経路試験	マウス	硫酸亜鉛	2.75、27.5、 275 mg/kg 体重/日、単回又	弱陽性	EU RAR (2004 a、b、c、d、

			は5日間強制経口投与		e) にて引用； Litton Bionetics (1974) 原著 論文未確認（参 照137、138、 139、140、 141） 【追9（亜鉛 72）、追10 （亜鉛73）、 追11（亜鉛 74）、追12 （亜鉛75）、 追13（亜鉛 76）】
染色体異常 試験	ラット	硫酸亜鉛	最高用量275 mg/kg 体重/ 日、単回又は5 日間強制経口投 与	陰性	EU RAR (2004 a、b、c、d、 e) にて引用； Litton Bionetics (1974) 原著論文未確認 （参照137、 138、139、 140、141） 【追9（亜鉛 72）、追10 （亜鉛73）、 追11（亜鉛 74）、追12 （亜鉛75）、 追13（亜鉛 76）】
	マウス (C57BL、10匹 ／群、骨髓)	塩化亜鉛	0.5%、30日間 混餌投与 注1	陰性	Deknudt (1982) (参 照154) 【追24 (グルコン酸亜 鉛 (第2版) 49)】
	マウス (Swiss albino、5 匹／ 群、骨髓)	塩化亜鉛	0、7.5、10、 15 mg/kg 体重、 腹腔内単回投与	陽性	Guptaら (1991) (参 照160) 【追30 (グルコン酸亜 鉛 (第2版) 51)】

	マウス (Swiss albino、5 匹／群、骨髄)	塩化亜鉛	2、3 mg/kg 体重/日、腹腔内反復投与 (隔日投与、8、16、24日目に 屠殺解剖)	陽性	Guptaら (1991) (参照160) 【追30 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 51) 】
小核試験	NMRI雌雄マウス (骨髄) 雌雄2匹／群	硫酸亜鉛	最高用量86.3 mg/kg 体重、2回腹腔内投与	陰性	Gockeら (1981) (参照146) 【追16 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 44) 】
	ラット	亜鉛モノグリセロラート	最高用量1% (精製飼料中濃度)、13 週間混餌投与 OECD TG474	陰性	EU RAR (2004 a、b、c、d、e) にて引用；Windebankら (1995) 原著論文未確認 (参照137、138、139、140、141) 【追9 (亜鉛72)、追10 (亜鉛73)、追11 (亜鉛74)、追12 (亜鉛75)、追13 (亜鉛76) 】
	Wistarラット (骨髄) 7匹／群	酢酸亜鉛	0、4、8 mg/kg 体重/日、隔日計7回腹腔内投与	陽性	Piaoら (2003) (参照161) 【追31 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 52) 】
	SDラット (末梢血赤血球) 雌雄5匹／群	炭酸亜鉛	最高用量500 ppm、2年間混餌投与 19日、3、6、9、12か月採血	陰性	NTP technical report (2019) (参照10) 【5】
優性致死試験	ラット	硫酸亜鉛	最高用量275 mg/kg 体重/日、単回又は 5 日間強制経口投与	陰性	EU RAR (2004) にて引用；Litton Bionetics (1974) 原著論文未確認 (参照137、138、139、140、141)

					【追9（亜鉛72）、追10（亜鉛73）、追11（亜鉛74）、追12（亜鉛75）、追13（亜鉛76）】
伴性劣性致死試験	キイロショウジョウバエ	硫酸亜鉛	5 mM、成虫に混餌投与	陰性	Gockeら（1981）（参照146146）（追16（グルコン酸亜鉛（第2版）44））
優性致死及び伴性劣性致死試験	キイロショウジョウバエ	塩化亜鉛	0.247 mg/mL、成虫に混餌投与	陰性	EU RAR（2004 a、b、c、d、e）にて引用；Carpenter and Ray（1969）※原著論文未確認（参照137、138、139、140、141）【追9（亜鉛72）、追10（亜鉛73）、追11（亜鉛74）、追12（亜鉛75）、追13（亜鉛76）】

注1）本報告においては、低カルシウム飼料及び標準飼料による試験が実施されているが、本評価書には、標準飼料の試験結果のみを記載している。

※ EU RAR（2004a、b、c、d、e）によれば、試験又は試験の記載に限界はあるが、亜鉛の遺伝毒性の評価に有用と考えられるとしている。

③ 遺伝毒性のまとめ

酸化亜鉛（原体）を被験物質とした復帰突然変異試験がガイドラインに準拠して実施され、陰性の結果となっている。加えて、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おり、同様の結論が体外物質評価書「酸化亜鉛」（2023年）（参照43）【51】においても明記されている。それ以降現在までに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提出されていない。

したがって、本ワーキンググループは、酸化亜鉛に、生体にとって特段問

題となる遺伝毒性はないものと判断した。

(2) 反復投与毒性

① 酸化亜鉛

酸化亜鉛の反復投与毒性に係る試験成績は認められなかった。

② 他の亜鉛化合物

添加物評価書「グルコン酸亜鉛（第2版）」（2015年）及び清涼飲料水評価書「亜鉛（2017）」において、亜鉛化合物を被験物質とした以下のa.～d.の知見が検討されている（参照17、44）【23、177】。それ以降の亜鉛化合物に関する知見として、指定等要請者よりe.の知見が提出されている。

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

ICR マウス及び Wistar ラット（いずれも各群雌雄各 12 匹）に硫酸亜鉛七水和物を表 21 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表-21 群設定

用量設定		0、300、3,000、30,000 ppm
(mg/kg 体重/日 として換算) ⁷	マウス	0、45、450、4,500
	ラット	0、30、300、3,000

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 22 のとおりである。（参照162）【186（グルコン酸亜鉛（第2版）53）】

表-22 毒性所見

動物	用量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
マウス	4,500 (30,000 ppm)	体重増加抑制、 摂餌量減少 、 脾臓腺房細胞の腫大及び壊死
ラット	3,000 (30,000 ppm)	

⁷ JECFA で用いられている換算値（IPCS: EHC240）による推定用量。なお、原著では週 2 回の摂餌量測定値に基づく用量が以下の通り算出されている。

マウス：0、42.7、458、4,927 mg/kg 体重/日（雄）および 0、46.4、479、4,878 mg/kg 体重/日（雌）、ラット：0、23.2、234、2,514 mg/kg 体重/日（雄）および 0、24.5、243、2,486 mg/kg 体重/日（雌）

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット（若）	0.1	10	100

本ワーキンググループとしては、本試験における NOAEL をマウスで硫酸亜鉛として 450 mg/kg 体重/日、ラットで硫酸亜鉛として 300 mg/kg 体重/日と判断した。

高橋専門委員：

摂餌量減少は毒性所見に入れる必要はないと思います。「脾臓腺房細胞の腫大」は「脾臓腺房細胞の核腫大」ですが、こちらも削除で良いのではないのでしょうか。

事務局より：

ご提出いただいた修正案を評価書案に反映しております。

b. ラット 21 か月混餌投与毒性試験 (Hagen ら (1953))

Osborne Mendel 離乳ラット (各群雌雄各 4 匹) に硫酸亜鉛七水和物を表 23 のような投与群を設定して、21 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表-23 用量設定

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

その結果、500 ppm 以上の雄の投与群で腎腫大が認められたとされている。(参照163)【追 32 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 54)】

本試験で認められた腎腫大について、腎重量は測定されていない。病理組織学検査の結果、雄の腎で対照群を含めた全群で軽度の腎炎が認められており、500 ppm 以上の雄 5 匹では腎炎の程度がより高度であったとしているがその詳細は不明であり、統計学的解析も実施されていない。本ワーキンググループとしては、これらの点から、本試験による NOAEL の判断はできないと考えた。

高橋専門委員：

腎炎と診断してはいますが、組織学的所見について具体的な記載は無いなど不明な点が多いことから、参考資料にはいかがでしょうか。

c. ラット 3 か月間飲水投与毒性試験 (Llobet ら (1988))

SD ラット (雌合計 40 匹、各群匹数不明) に酢酸亜鉛二水和物を表 24 の

ような投与群を設定して、3 か月間飲水投与する試験が実施されている。

表-24 用量設定

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

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 25 のとおりである。~~(参照 69) 【118 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 55)】~~

表-25 毒性所見

用量	毒性所見
640 mg/kg 体重/日	無関心 (apathy)、飲水量減少、血液中の尿素、クレアチニンの増加、ボウマン嚢上皮細胞の扁平化、近位尿細管上皮細胞の剥離と核濃縮
320 mg/kg 体重/日以上	尿量の減少、 肝臓、腎臓、心臓、骨、血液での亜鉛濃度の増加

Llobet ら (1988) は、本試験における NOAEL を酢酸亜鉛二水和物として 160 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 70) 【118 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 55)】

高橋専門委員：

臓器内における亜鉛濃度については毒性所見とは異なると思いますので、記載しなくても良いのではないのでしょうか。

高須専門参考人：

本試験では、病理組織学的検査が各群 3 例に限定されていることに加え、各所見の発生頻度や程度に関する結果が十分に記載されていないことから、NOAEL を判断するための試験としては適切ではないと考えます。

事務局より：

臓器内の亜鉛濃度に関する記載を削除いたしました。また、本ワーキンググループの判断として、以下の文面を当該知見の記述の末尾に追記することによっていかがでしょうか。

「本ワーキンググループとしては、本試験では、病理組織学的検査が各群 3 例に限定されていることに加え、各所見の発生頻度や程度に関する結果が十分に記載されていないことから、NOAEL を判断するための試験としては適切ではないと判断した。」

d. ラット 13 週間混餌投与毒性試験（NITE 評価書（2008）にて引用；
Edwards 及び Buckley（1995）報告書未確認）

SD ラット（各群雌雄各 20 匹）に亜鉛モノグリセロラートを表 26 のよう
な投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表-26 用量設定

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

※1%群は 58 日間投与後、一般状態の悪化により用量を 0.5%（雄/雌：632/759 mg kg/日（亜鉛として
265.8/319.2 mg/kg/日）相当）に変更したが、状態の回復が認められず、投与 64 日目に全例~~屠殺解剖~~し
た。

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 27 のとおりである以下の
所見が認められた。

表 27 毒性所見

用量	毒性所見
<u>1%</u> <u>（投与 64 日目に</u> <u>全例屠殺解剖）</u>	<u>雌雄：小球性低色素性貧血（ヘモグロビン濃度、ヘマトク リット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量の減少、 平均血球血色素濃度、赤血球数、白血球数の増加）、腸間膜 リンパ節の腫大、腎臓表面の小陥凹、脾臓の重度の変性、 脾臓、腎臓、切歯、眼、骨での組織学的変化</u> <u>雄：精細管の低形成、前立腺及び精のうの萎縮</u> <u>雌：子宮の萎縮</u>
<u>0.2%</u>	<u>雌雄：総コレステロールの減少、脾臓赤脾髄中の色素性マ クロファージ数の減少、脛骨、大腿骨の骨幹端柱数の減 少、脾臓細胞の壊死</u> <u>雄：血清 ALT、ALP 活性、クレアチンキナーゼ活性の増加</u> <u>雌：血清クレアチンキナーゼ活性の増加</u>
<u>0.05%以上</u>	<u>雄：脾臓赤脾髄中の色素性マクロファージ数の減少、腹部 脂肪量の減少、腸間膜リンパ節の腫大</u>

~~・1%投与群について、小球性低色素性貧血（ヘモグロビン（Ht）濃度、ヘ~~

~~マトクリット (Ht) 値、平均赤血球容積 (MCV) 及び平均赤血球血色素量 (MCH) の減少、平均血球血色素濃度 (MCHC) ならびに赤血球数及び白血球数の増加、腸間膜リンパ節の腫大、腎臓表面の小陥凹、脾臓の重度の変性、脾臓、腎臓、切歯、眼及び骨での組織学的変化~~
~~・1%投与群の雄において、精細管の低形成、前立腺及び精のうの萎縮~~
~~・1%投与群の雌において、子宮の萎縮~~
~~・0.2%投与群の雌雄において、総コレステロールの減少、脾臓赤脾髄中の色素性マクロファージ数の減少、脛骨及び大腿骨の骨幹端柱数の減少並びに脾臓細胞の壊死~~
~~・0.2%投与群の雄において、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性及びクレアチンキナーゼ (CK) 活性の上昇~~
~~・0.2%投与群の雌において、血清 CK 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~~

NITE (2008) は、本試験について、0.05%群で色素性マクロファージ数の減少はあるものの血液学的変化はみられていないことから NOAEL を 0.05% (31.52 mg/kg 体重/日、亜鉛として 13.26 mg/kg 体重/日) と判断している。(参照 9) 【4 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 23)】

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

高橋専門委員：

Edwards & Buckley の報告書を確認できないため、2014 年の添加物評価書「グルコン酸亜鉛」と同様の記載に留めておくことで良いと思います。

e. ラット 4 週間経口投与毒性試験 (Hitomi ら (2023) : OECD TG407 準拠)

SD ラット (雄、各群 5 匹) に亜鉛マルトールを表 28 のような投与群を設定して、4 週間強制経口投与する試験が実施されている。この試験では各群 3 匹のサテライトを設定し投与 1 日と 28 日の投与後 1、2、4、6 及び 24 時間の血漿中亜鉛濃度を測定している。

表-28 用量設定

用量設定	0、200、600、1000 mg/kg 体重/日
------	---------------------------

その結果、血漿亜鉛濃度は投与用量に依存して増加し、投与 28 日の 600 及び 1,000 mg/kg 投与群の AUC_{0-24h} は投与 1 日の 2 倍程度に増加した。また、以下の所見が各投与群に認められた毒性所見は表 29 のとおりであった。

表 29 毒性所見

用量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
1,000	・ <u>体重増加量の減少</u> ・ <u>ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量の減少、網状赤血球数・比率の増加、白血球数（好中球数、リンパ球数）の増加</u> ・ <u>血漿クレアチンキナーゼ、アルカリホスファターゼ活性の上昇</u> ・ <u>脾臓の脾炎（びまん性萎縮、腺房細胞の単細胞壊死及び有糸分裂像の増加、間質の線維化、単核細胞浸潤）</u> ・ <u>脾臓の髄外造血の増加</u>
600 以上	・ <u>大腿骨の骨梁及び成長版の減少</u>

- ・ ~~1,000 mg/kg 投与群で体重増加量減少（体重増加抑制）が認められた。~~
- ・ ~~血液学的検査では、1,000 mg/kg 投与群の Hb、Ht、MCV 及び MCH の減少、白血球数（好中球、リンパ球）の増加~~
- ・ ~~血液生化学検査では、1,000 mg/kg 投与群のクレアチンキナーゼ（CK）、アルカリフォスファターゼ（ALP）の増加。~~
- ・ ~~病理組織学的検査では、脾炎（腺房細胞の萎縮、有糸分裂像の増加、単細胞壊死。間質の線維化、単核細胞浸潤）、貧血に対応した脾臓の髄外造血、大腿骨の骨梁と成長板の減少が、1,000 mg/kg 投与群で観察されていた。~~

これらの所見は、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（2023）は結論している。（参照164）【190】

指定等要請者は、ラットに対する 4 週間の亜鉛マルツール 1,000 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ていることに加え、600 mg/kg 投与群においても局所的な腺房細胞委縮、大腿骨の骨梁や成長

1 板の減少といった所見が報告されていたことから（参照 174、Table2）、本
2 試験における亜鉛マルトールの NOAEL を 200 mg/kg 体重/日（指定等要請
3 者換算：亜鉛として 40 mg/kg 体重/日）としている。

4 本ワーキンググループとしては、本試験における NOAEL を亜鉛マルト
5 ールとして 200 mg/kg 体重/日と判断した。

高須専門参考人：

他の試験との記載方法を統一する観点から、毒性変化と判断した所見について
は、表にまとめて記載するのがよいと考えます。

この結論に同意します。

600 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で認められた変化については、有害影響と判断
します。一方、胃では、200 mg/kg 体重/日群の少数例に腺胃粘膜上皮細胞内の好
酸性硝子様物質の蓄積および粘液頸細胞の軽度な肥大が認められており、さらに
高用量群ではびまん性粘膜過形成が認められています。これらは、被験物質の刺
激性など、その物性に関連した変化である可能性が指摘されています。

200 mg/kg 体重/日群では、細胞傷害や炎症反応等を伴っていないことから、こ
れらの変化は有害影響には該当しないと判断します。したがって、著者らの判断
を容認し、亜鉛マルトールの NOAEL を 200 mg/kg 体重/日とする判断は妥当であ
ると考えます。

事務局より：

毒性所見について、表形式に修正いたしました。また、d. の Edwards 及び
Buckley (1995) の知見についても毒性所見を表形式に修正いたしました。

6 7 8 (3) 発がん性試験

9 ① 酸化亜鉛

10 酸化亜鉛の発がん性に係る試験成績は認められなかった。

11 12 ② 他の亜鉛化合物

13 a. ラット発がん性試験（NTP（2019）、GLP）

14 SD ラット（各群雌雄各 50 匹）に炭酸亜鉛を表 30 のような投与群を設定
15 し、104～106 週混餌投与する発がん性試験が実施されている。

16
17 表-30 群設定

投与用量（投与群）	3.5、7 ppm（亜鉛欠乏群）
-----------	------------------

	38 ppm（通常量群：対照） 250、500 ppm（亜鉛過剰群）
（mg/kg 体重/ 日：亜鉛として換算） ^{注）}	雄：0.1、0.3、1.4、8.7、17.6 雌：0.1、0.3、1.5、9.9、19.9

注）：NTP による換算値

その結果、雌雄ともに食餌性亜鉛の欠乏あるいは過剰摂取に関連した体重や摂餌量の有意な変化、臨床所見は観察されなかった。病理組織学的検査において、亜鉛欠乏群の雄で脾臓の腺房腺腫の発生率が増加し、3.5 ppm 群では有意であったが、雌では脾臓腫瘍の発生率に変化はなかった。亜鉛過剰群においては雌雄とも発がん性を示唆する所見は認められなかった。非腫瘍病変に関しては、亜鉛過剰群で雄雌とも脾臓の腺房萎縮の発生率の増加が、亜鉛欠乏（3.5ppm）群では雄の精巣の両側性に胚上皮萎縮の発生率の増加が認められた。以上の結果を受け、NTP は亜鉛過剰（250 及び 500 ppm）群においてラットに発がん性を示す証拠はなかったと結論している。（参照 10）【5】

高須専門参考人；

発がん性はないとの判断に同意します。

b. 参考資料

事務局より：

以下の文献について、添加物評価書「グルコン酸亜鉛（第2版）」では「発がん性評価に用いることはできない」としておりましたが、本評価書において参考資料でよいかご確認ください。また、参考資料とする理由についてもまとめて記載する様修正しておりますが問題ないかご確認ください。

高橋専門委員：

以下の2文献は参考資料でよいと思います。

高須専門参考人：

参考資料として掲載されているマウスの試験はいずれもデータの信頼性に課題があると考えられます。また、上記の NTP によるラット発がん性試験の結果が得られていることを踏まえると、これらのマウス試験を参考資料として掲載する意義は低いと考えますが、いかがでしょうか。

塩化亜鉛及び硫酸亜鉛七水和物について、以下のマウスを用いた経口経路の発がん性試験が実施されている。マウスの試験はいずれもデータの信

1 頼性に問題があるため発がん性評価には用いることはできないが、参考資
2 料としてそれぞれの試験の概要を記載する。

3
4 (a) マウス発がん性試験 (Halme (1961))

5 マウス (催腫瘍抵抗性、系統不明) に塩化亜鉛を亜鉛として 0、10、
6 20、100、200 mg/L の濃度で、5 世代にわたって飲水投与する試験が実
7 施されている。その結果、主に 10、20 mg/L 投与群で腫瘍の発生が認め
8 られ、発生率は、この系統の自然発生率が 0.004%であったのに対し、F₀
9 で 0.8%、F₁ で 2.5%、F₁-F₂ で 7.6%、F₃-F₄ で 25.7%であったとされてい
10 る。(参照165)【192 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 56)】

11
12 (b) マウス発がん性試験 (Halme (1961))

13 C3H マウスと A/Sn マウス (ともに腫瘍高感受性) に塩化亜鉛を亜鉛
14 として 0~29 mg/L の濃度で 2 年間飲水投与する試験が実施されている。
15 その結果、腫瘍の発生率は C3H で 43.4%、A/Sn マウスで 32.4%であり、
16 両系統の腫瘍自然発生率 15%と比較して増加したとされている。(参照
17 165)【192 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 56)】

18
19 上記 2 つの Halme の試験では、個別及び群ごとのデータがなく、発生
20 頻度に対する統計学的解析が行われていない。

21
22 (c) マウス混餌及び飲水投与発がん性試験 (Walters & Roe (1965))

23 Chester Beatty マウス (11~28 匹/群) に硫酸亜鉛七水和物を飲水中
24 に 0、4.4、22 g/L⁸の濃度で、また、オレイン酸亜鉛等⁹を飼料中に 0 又は
25 5,000 ppm から漸減させて 1,250 ppm¹⁰までの濃度で添加し、45~53 週
26 間飲水又は混餌投与する試験が実施されている。その結果、オレイン酸
27 亜鉛投与群で貧血が認められたが、腫瘍の発生率の増加は認められなか
28 ったとされている。(参照166)【追 33 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 57)】

29
30 NITE は、本試験において病理組織学的検査を実施した臓器が限定され
31 ていること、エクトロメリアウイルス感染により多数の死亡が認められ
32 たこと、試験開始時の匹数が不明であること等の問題を指摘している。
33 (参照 9)【4】

⁸ NITE (2008) による換算

⁹ 本試験では、硫酸亜鉛、オレイン酸亜鉛のほか、クロロ錫ナトリウム、オレイン酸錫を投与する群も設定されている。

¹⁰ 貧血による死亡例が認められたため、用量を漸減している。

(4) 生殖発生毒性試験

① 酸化亜鉛

酸化亜鉛の生殖発生毒性に係る試験成績は認められなかった。

② 他の亜鉛化合物

事務局より：

北條先生より「生殖発生毒性」及び「毒性まとめ」の生殖発生毒性に係る箇所について修正意見をいただいております、見え消しにて評価書案に反映しております。

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

SD ラット (雌雄各 25 匹 : F₀ 親動物) に塩化亜鉛を表 31 のような投与群を設定して、交配前 77 日間強制経口投与した後、同用量群内で雌雄を交配し、雄は交配期間 (21 日間) 終了時まで、雌は交配期間 (21 日間)、妊娠期間 (21 日間) 及び哺育期間 (21 日間) を通して投与を継続し、さらに、同用量群内で F₁ 児動物の雌雄各 25 匹を無作為に選抜して F₁ 親動物とし、交配期間、妊娠期間及び哺育期間を通じて投与を行う試験が実施されている。

表-31 用量設定

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

北條専門委員：

(表 ○について) 半角スペースがある書式で正しいですか？ (以下、同じ；本文中の表記についても同様)

事務局より：

「表○」の表番号について、半角スペースなしが正しい書式です。すべて修正いたします。

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 32 のとおりである。(参照167) 【195 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 59)】

表-32 毒性所見

用量	毒性所見
30.0 0 mg/kg 体重/日	F ₀ 、F ₁ <u>親動物の生殖能力</u> における妊娠率、産児数、児の生存率 (哺育 0 日) の低下

	F₀、F₁ 児動物 (F ₁ 、F ₂ <u>児動物</u>) で体重の低下
7.50 mg/kg 体重/日以上	F ₀ 、F ₁ 雌雄親動物で体重の低下

本ワーキンググループとしては、本試験に係る親動物の体重に及ぼす影響に関する LOAEL を塩化亜鉛として 7.50 mg/kg 体重/日、生殖能力及び児動物に及ぼす影響に関する NOAEL を塩化亜鉛として 15.00 mg/kg 体重/日と判断した。

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

SD ラット (各群雌雄 25 匹) に塩化亜鉛を表 33 のような投与群を設定して、交配前 84 日間強制経口投与した後、同用量群内で雌雄を交配し、雄は交配期間 (14 日間) 終了時まで、雌は交配期間 (14 日間)、妊娠期間 (21 日間) 及び哺育期間 (21 日間) を通して投与を継続する試験が実施されている。

表-33 用量設定

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

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 34 のとおりである。(参照 168) 【194 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 60)】

表-34 毒性所見

用量	毒性所見
30 mg/kg 体重/日	出生児—雄で肛門生殖器距離の増加
7.5 mg/kg 体重/日以上	親動物—雄親動物 の最終屠殺解剖時体重の低下減少 ——雌親動物 の哺育期間の体重の低下減少 ——雄親動物 の交配前期間 (投与第 8、10、11 週) の摂餌量の低下減少 ——雌親動物で の妊娠期間 (妊娠第 1 週) 及び哺育期間 (哺育第 3 週) の摂餌量の低下減少 産同腹児数/生存出生児数の低下

北條専門委員：

グルコン酸亜鉛 (第 2 版) では、「用量 (30mg/kg) ・ 毒性所見 (雄児動物での肛門生殖突起間距離の伸長)」の行は表記なし。

(雄児動物での肛門生殖突起間距離の伸長)は、毒性所見とは判断されない。
以上を踏まえ、当該行は削除が妥当です。

事務局より：

ご指摘を踏まえ当該行を削除いたします。

本ワーキンググループとしては、本試験に係る親動物の体重、摂餌量及び
生殖能力に及ぼす影響に関する LOAEL を塩化亜鉛として 7.5 mg/kg 体重/
日、児動物に及ぼす影響に関する NOAEL を塩化亜鉛として 30 mg/kg 体重
/日と判断した。

c. 参考資料

事務局より：

添加物評価書「グルコン酸亜鉛（第2版）」では参考資料としておりますが、本
評価書においても参考資料でよいご確認ください。

北條専門委員：

本評価書においても参考資料でよいと思います。

そのほか、酸化亜鉛及び亜鉛化合物（塩化亜鉛及び硫酸亜鉛）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、~~実験結果が信
頼性を欠いていることから、NOAEL の判断は困難でありできないことか
ら~~参考資料とする。（参照169、170、171、172、173、174、175、176）

【200（グルコン酸亜鉛（第2版）61）、201（グルコン酸亜鉛（第2版）
62）、202（グルコン酸亜鉛（第2版）63）、203（グルコン酸亜鉛（第2版）
64）、204（グルコン酸亜鉛（第2版）65）、205（グルコン酸亜鉛（第2版）
66）、196（グルコン酸亜鉛（第2版）67）、198（グルコン酸亜鉛（第2版）
68）】

(5) アレルゲン性試験

④ 酸化亜鉛

事務局より：

対象外物質評価書「酸化亜鉛」（2023）では製剤であることを理由に参考資料と
しておりますが、本評価書においても参考資料とすべきでしょうか。

高須専門参考人：

参考資料として扱うことは妥当だと考えます。

事務局より：

参考資料とする理由案を作成いたしましたのでご確認ください。

「対象外物質評価書「酸化亜鉛」(2023)において、酸化亜鉛製剤を被験物質としたアレルギー性試験～新たな知見は提出されていない。本評価書においても、酸化亜鉛そのものではなく、その他の成分を含む製剤を被験物質とした試験であることから、参考資料として記載する。」

対象外物質評価書「酸化亜鉛」(2023)において、酸化亜鉛を被験物質としたアレルギー性試験に係る以下の知見が参考資料として検討されている。同評価書以降の新たな知見は提出されていない。

a. モルモット皮膚感作試験 (Buehler 法) (対象外物質評価書「酸化亜鉛」(2023)にて引用；薬物安全性試験センター (2019) 報告書未確認：GLP)

Hartley モルモット (匹数不明) に酸化亜鉛 (製剤：97.0%水和剤) を感作、惹起して Buehler 法による皮膚感作性試験が実施されている。その結果、皮膚感作性は認められず、陰性と結論された。(参照 43) 【51】

④ 他の亜鉛化合物

他の亜鉛化合物のアレルギー性に係る試験成績は認められなかった。

(6) 毒性試験のまとめ

遺伝毒性について、酸化亜鉛 (原体) 及び亜鉛化合物の遺伝毒性試験の結果から、酸化亜鉛には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

反復投与毒性試験について、酸化亜鉛の反復投与毒性試験成績は得られなかった。情報があつた亜鉛化合物のマウスあるいはラットの反復投与毒性試験のうち、NOAEL が得られたものは、硫酸亜鉛七水和物の 13 週間混餌投与試験における 450 mg/kg 体重/日 (亜鉛として 102.31 mg/kg 体重/日、マウス) 及び 300 mg/kg 体重/日 (亜鉛として 68.20 mg/kg 体重/日、ラット)、酢酸亜鉛二水和物のラット 3 か月間飲水投与毒性試験における 160 mg/kg 体重/日 (亜鉛として 47.66 mg/kg 体重/日)、並びに亜鉛マルトールのラット 4 週間強制経口反復投与毒性試験における 200 mg/kg 体重/日 (亜鉛として 40 mg/kg

1 体重/日¹¹⁾であった。

2 亜鉛化合物を用いた発がん性試験はいくつか実施されているが、発がん性
3 を判断できる試験成績は得られなかった。

4 生殖発生毒性については、塩化亜鉛のラット二世代生殖毒性試験及びラッ
5 ト一世代生殖毒性試験の結果から、親動物の~~に対する~~一般毒性及び生殖~~毒性~~
6 に~~及ぼす影響がみられた~~に関する LOAEL を 7.5 mg/kg 体重/日（亜鉛として
7 3.60 mg/kg 体重/日）、~~を LOAEL、また、~~児動物に及ぼす影響に関する
8 NOAEL ~~を認められなかった~~ 15.0 mg/kg 体重/日（亜鉛として 7.2~~19~~ mg/kg
9 体重/日）~~を児の NOAEL~~と判断した。食品安全委員会は、添加物評価書「グ
10 ルコン酸亜鉛（第 2 版）」（2015）において、亜鉛化合物は、親動物に対す
11 る毒性影響がみられない~~状況用量~~においては、生殖~~能力~~に影響を及ぼさない
12 と~~考えた~~としている。

事務局より：

現時点の評価書案に基づき、（6）毒性のまとめを作成しております。新たに
提出された知見等を踏まえ、盛り込むべき事項等があるかご確認ください。

なお、（1）～（5）の議論の結果を踏まえて追って修正する可能性がござい
ます。

¹¹ リガンド群として、亜鉛マルトールの最高用量 1000 mg/kg 体重/日と等モルのマルトール 800 mg/kg 体重/日が投与されていることから、亜鉛マルトールの亜鉛含有量を計算した

1 4. 安全性に係る知見の概要のまとめ

事務局より：

「体内動態のまとめ」、「ヒトにおける知見のまとめ」及び「毒性試験のまとめ」を記載した後、作成いたします。

2

3

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

指定等要請者によれば、添加物「酸化亜鉛」は、今般の使用基準の指定等（以下「本指定等」という。）により特定保健用食品、栄養機能食品及び総合栄養食品（病院食の代替）に使用されることが想定されるとしている。本指定等により、一般のヒトにおける亜鉛の一日摂取量と病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する亜鉛の一日摂取量についてそれぞれまとめた。

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・栄養調査報告」によれば、食事から摂取される亜鉛の一日摂取量の平均値は、8.2 mg/人/日である。（参照177）【25】

（２）特定保健用食品又は栄養機能食品由来の亜鉛摂取量

① 酸化亜鉛由来の亜鉛摂取量

指定等要請者は、表 2 の使用基準（案）に基づき、添加物「酸化亜鉛」由来の特定保健用食品又は栄養機能食品由来の摂取量は、亜鉛として 15 mg/人/日と推計している。（参照 1）【概要書】

② その他の亜鉛化合物由来の亜鉛摂取量

指定等要請者は、その他の亜鉛化合物由来の摂取量を以下の様に推計している。（参照 1）【概要書】

添加物「グルコン酸亜鉛」は、栄養強化剤の用途で、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とされており、「グルコン酸亜鉛」由来の特定保健用食品又は栄養機能食品中の亜鉛は①に含まれる¹²。⁴³また、指定等要請書者は、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ため、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したとしている。

添加物「硫酸亜鉛」は、強化剤又は製造用剤（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ており、「硫酸亜鉛」由来の発泡酒類中の亜鉛は（１）に含まれる。また、指定等要請者は、母乳代替食

¹² 添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準において、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。

⁴³ 添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準において、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。

品は、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としており、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したとしている。

(3) その他の亜鉛摂取量

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

また、飲料水からの亜鉛の摂取量については、2003 年度の日本水道協会による浄水中の調査による浄水中の濃度の 95 パーセンタイル値 ($50 \mu\text{g}/\text{L}$) 及び成人の飲料水摂取量 ($2 \text{ L}/\text{人}/\text{日}$) に基づき、 $100 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ としている。(参照 9)

【4 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 23)】

これらを合計して、大気中及び飲料水中からのヒト成人の亜鉛の一日摂取量は、 $0.10 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ とした。

以上から、本ワーキンググループは一般のヒトの亜鉛の一日摂取量について、(1) ～ (3) を合計し、 $23.3 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ とした。

2. 通常の食事摂取が不十分な者の食事代用品として摂取される総合栄養食品に由来する亜鉛の一日摂取量

事務局より：

現在、継続審議中の「グルコン酸銅」において、第 21 回会合の議論を踏まえ、総合栄養食品の用途や使用実態を把握するために補足資料要求をしております。

～要求内容～

一日摂取量の推計等に関し、一日の摂取エネルギーのすべてを総合栄養食品から摂取する患者等がどの程度いるのか、通常の食事に加えて総合栄養食品を摂取する患者等がどの程度いるのかなど、総合栄養食品の現場での使用及び流通実態の情報を収集し、補足資料として提出すること。

また、上述の情報を踏まえ、最大量としてどの程度のグルコン酸銅が使用される可能性があるか、知見を収集し、要請者としての考察と合わせて提出すること。

～～

指定等要請者は、「グルコン酸銅」の現在の評価書案と同じ推計方法である、病院食の代替として熱摂取量 $2,000 \text{ kcal}$ 摂取するとして推計されております。「グルコン酸銅」の要請者の回答作成状況を踏まえて、その回答を待つ又は「グルコン酸銅」と同様に総合栄養食品の使用実態等について「酸化亜鉛」指定等要請者に対し補足資料要求することはいかがでしょうか。

朝倉専門委員：

その方向で良いと思います。

その他、酸化亜鉛と他の亜鉛（グルコン酸亜鉛、硫酸亜鉛）は併用されない（重複して添加されない）ということは確実でしょうか。“同一食品中に併用されない”ということは明記されていないようです。

石見専門委員：

指定等要請者は、総合栄養食品に使用するとき「亜鉛として 1.73 mg/100 kcal を超える量を含むしないように使用しなければならない」という使用基準案を提示しています。これは、グルコン酸亜鉛及び硫酸亜鉛の LOAEL から算出した「平均的な日本人の一日摂取上限 34.7 mg を、中村らの報告にある病院食からの熱摂取量 2,000 kcal で除して、1.73 mg/100 kcal としたものです。一方、現在の総合栄養食品の亜鉛は、内閣府令において、「100kcal 当たり、0.28 mg 以上、2.2 mg 以下」と基準が設定されています。この上限は 2019 年に開催された消費者庁の特別用途食品の許可等に関する委員会です承されたものです。その際、総合栄養食品の栄養成分量設定の基本的な考え方として、「静脈経腸栄養ガイドライン（第 3 版）」に基づくこと、ビタミン・ミネラルは「日本人の食事摂取基準」による一日推奨量を基本とすることとされています。この中で亜鉛の上限は、食事摂取基準で示された体重当たりの UL（0.66 mg/kg 体重/日）を採用しており、100kcal 当たりに換算する際には、静脈経腸栄養ガイドラインの中で示されている「kg 体重当たりのエネルギーの目安量 30 kcal」を採用して、0.66/kg 体重/日を 30 kcal/kg 体重/日で除し、100 kcal を掛けて 2.2mg/100kcal を算出しています。また、静脈経腸栄養ガイドラインでは、摂取する方の平均体重を 40 kg と仮定し、通常の食形態では経口摂取が難しい方の摂取エネルギーの目安を、30 kcal/kg 体重/日 x 40 kg = 1,200kcal/日としています。（平成 30 年 11 月 9 日開催委員会資料 3-3 別表 2 https://warp.ndl.go.jp/web/20220301225240/http://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/other/review_meeting_011/pdf/review_meeting_011_181109_0008.pdf）。本申請では、2015 年に評価されたグルコン酸亜鉛を参考に、総合栄養食品の摂取対象者の摂取エネルギーを 2,000 kcal と想定して試算されています。したがって、概要書及び評価書案にある使用基準案は、安全性の観点からは問題ないと考えますが、総合栄養食品に使用するときの使用基準案は、現行の内閣府令に規定された基準値とは、設定根拠の相違から、齟齬があることに留意する必要があると考えます。なお、グルコン酸銅については、経腸栄養に関する記載がなかったため、申請者に見解と実態を尋ねたものと理解しています。

事務局より：

消費者庁に対し、解釈を確認した結果以下の通りです。

諮問時の使用基準案では、酸化亜鉛についてはグルコン酸亜鉛との併用を禁ずる使用基準は設けておりません。そのため、併用は可能です。

一方で、諮問時の使用基準案には「100 kcalにつき、亜鉛として1.73 mgを超える量を含むしないように使用しなければならない」とあるとおり、併用する場合にはグルコン酸亜鉛に含まれる亜鉛と、酸化亜鉛に含まれる亜鉛の総量として、この基準値（100 kcalにつき、亜鉛として1.73 mg）を超えないように使用しなければいけません。

なお、硫酸亜鉛が添加可能な食品は発泡性酒類及び母乳代替食品のみで、酸化亜鉛とは異なります。

上記解釈を含めて、摂取量推計についてご審議いただけますと幸いです。

中村ら（2001）の報告において、病院食から熱摂取量は一日あたり 2,000 kcal とされており（参照178）【追 34（グルコン酸亜鉛 89）】、酸化亜鉛を使用した場合、総合栄養食品における亜鉛の使用量の上限は使用基準案より 100 kcal 当たり 1.73 mg とされていることから、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 34.6 mg/人/日となると考えられる。

3. 摂取量推計等のまとめ

本ワーキンググループは、添加物「酸化亜鉛」の使用基準設定等に係る亜鉛の推定一日摂取量は、一般のヒトの摂取量として 23.6 mg/人/日（0.43 mg/kg 体重/日）、病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒトにおいて酸化亜鉛を使用した場合、最大で 34.6 mg/人/日（0.63 mg/kg 体重/日）となると判断した。

1 IV. 食品健康影響評估

事務局より：

追って、作成いたします。

1 <別紙：略称>

略称	名称等
ALP	Alkaline Phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
CK	Creatine Kinase：クレアチニンキナーゼ
CRN	Council for Responsible Nutrition：米国栄養評議会
DTPA	Diethylene Triamine Pentaacetic Acid：ジエチレントリアミン五酢酸
EDTA	Ethylenediamine Tetraacetic Acid：エチレンジアミン四酢酸
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：米国生物実験科学連合
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機関
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：食品添加物に関するコーデックス一般規格
Hb	Hemoglobin：ヘモグロビン
HDL	High Density Lipoprotein：高比重リポタンパク
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット
IOM	Institute Of Medicine：米国医学研究所
ISC	Irreversible Sickle Cell：不可逆性鎌状赤血球
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
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration：平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean Corpuscular Volume：平均赤血球容積
NITE	National Institute of Technology and Evaluation：独立行政法人 製品評価技術基盤機構
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
PHA	Phytohaemagglutinin：フィトヘマグルチニン

PMN	Polymorphonuclear Leukocytes : 多形核白血球
PMTDI	Provisional Maximum Tolerable Daily Intake : 暫定最大耐容一日摂取量
RDI	Recommended Dietary Intake : 推奨 食事 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
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
SOD	Superoxide Dismutase : スーパーオキシドジスムターゼ
TSH	Thyroid Stimulating Hormone : 甲状腺刺激ホルモン
UL	Tolerable Upper Intake Level : 耐容上限量
ULS	Upper Level for Supplements
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

1 < 参照 >

- 1 【概要書】 太陽化学株式会社：酸化亜鉛の食品添加物新規指定のための概要書，2026
- 2 【委員会資料】 消費者庁：「酸化亜鉛」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康影響評価について，第 1032 回食品安全委員会，2026
- 3 ~~【1】~~ **【追 35】** 第十~~九~~**八**改正日本薬局方，令和~~8~~**3**年~~4~~**6**月~~10~~**7**日厚生労働省告示第~~193220~~**193220**-号
- 4 【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）
- 5 【66】 13700 の化学商品，化学工業日報社，2000
- 6 【70】 太陽化学株式会社：酸化亜鉛の保存試験結果.
- 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.
- 8 【3】 滝本羊三：亜鉛華. 色材協会誌 1964; 37(8): 308-11
- 9 【4（グルコン酸亜鉛（第 2 版）23）】 独立行政法人 製品評価技術基盤機構，財団法人 化学物質評価研究機構：化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.131 亜鉛の水溶性化合物 Zinc compounds (water-soluble). 2008 年 9 月
- 10 【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
- 11 【6】 Mintel Group Ltd: Global New Product Database. <https://www.gnprd.com/>, (検索 2023-10-13)
- 12 【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)
- 13 【8】 株式会社 QLife：QLife お薬検索. <https://www.qlife.jp/meds/>, (検索 2023-11-02)
- 14 【9】 Mintel Group Ltd: Global New Product Database. <https://www.gnprd.com/>, (検索 2023-10-13)
- 15 【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
- 16 【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
- 17 【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
- 18 ~~【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 6 年 10 月~~
- 19 【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)
- 20 【31】 Codex Alimentarius Commission: CODEX GUIDELINES ON NUTRITION LABELLING CAC/GL 2-1985(Rev.1-1993). 1993
- 21 【32】 Codex Alimentarius Commission: GUIDELINES FOR VITAMIN AND

MINERAL FOOD SUPPLEMENTS CAC/GL 55-2005. 2005

- ²² 【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.
- ²³ 【41】 U.S. FDA: 21CFR182 § 182.8991 Zinc oxide (As at 2023-10-31)
- ²⁴ 【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
- ²⁵ 【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
- ²⁶ 【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
- ²⁷ 【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
- ²⁸ 【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
- 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
- ³⁰ 【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
- ³¹ 【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
- ³² 【43】 FSANZ: Australia New Zealand Food Standards Code-Standard 1.3.2- Vitamins and minerals. (As at 2021-03-26)
- ³³ 【44】 FSANZ: Australia New Zealand Food Standards Code-Schedule 17- Vitamins and minerals. (As at 2021-03-26)
- ³⁴ 【45】 FSANZ: Australia New Zealand Food Standards Code-Schedule 1- RDIs and ESADDIs. (As at 2018-11-29)
- ³⁵ 【137】 食品安全委員会：添加物評価書「硫酸亜鉛」。2015年9月
- ³⁶ 【52（グルコン酸亜鉛（第2版）15）】 Zinc. In: WHO (ed.), Food Additives Series 17, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, prepared by the 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on

-
- Food Additives (JECFA), Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982
- ³⁷ 【53 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 16)】 Zinc. In: WHO (ed.), Food Additives Series 17, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, prepared by the 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982
- ³⁸ 【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
- ³⁹ 【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6年10月
- ⁴⁰ 【59 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 19)】 Institute of Medicine (US) 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
- ⁴¹ 【63】 Council for Responsible Nutrition(CRN): Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition, 2014
- ⁴² 【65】 FSANZ: Attachment 6 Risk assessment-micronutrients. Application A470-formulated beverages. 2005
- ⁴³ 【51】 食品安全委員会：対象外物質評価書「酸化亜鉛」。2023年3月
- ⁴⁴ 【177】 食品安全委員会：清涼飲料水評価書「亜鉛」。2017年4月
- ⁴⁵ 【追1】 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について，平成30年2月13日府食第66号食品安全委員会通知
- ⁴⁶ 【64 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 24)】 U.S. EPA (Environmental Protection Agency): Toxicological Review of Zinc and Compounds (CAS No. 7440-66-6) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information Systems(IRIS), July 2005.
- ⁴⁷ 【94】 Li CH, Shen CC, Cheng YW, Huang SH, Wu CC, Kao CC, Liao JW, Kang JJ: Organ biodistribution, clearance, and genotoxicity of orally administered zinc oxide nanoparticles in mice. Nanotoxicology 2012; 6(7): 746-56
- ⁴⁸ 【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. Int. J. Mol. Sci 2021; 22: 1698
- ⁴⁹ 【92】 Liang C, Fang J, Hu J, Geng X, Liu H, Feng Y, Wang W, Cui W, Yu Z, Jia X: Toxicokinetics of zinc oxide nanoparticles and food grade bulk-sized zinc oxide in rats after oral dosages. Nanoimpact 2022; 100368
- ⁵⁰ 【93】 Srivastav AK, Kumar M, Ansari NG, Jain AK, Shankar J, Arjaria N, Jagdale P, Singh D: A comprehensive toxicity study of zinc oxide nanoparticles versus their bulk in Wistar rats: Toxicity study of zinc oxide nanoparticles. Hum. Exp. Toxicol 2016; 35(12): 1286-304
- ⁵¹ 【追2 (硫酸亜鉛 22)】 Fujimura T, Matui T and Funaba M. Regulatory responses to excess zinc ingestion in growing rats. British J of Nutrition 2011; 107: 1655-63
- ⁵² 【15】 Henderson LM, Brewer GJ, Dressman JB, Swidan SZ, DuRoss DJ, Adair CH, Barnett JL, Berardi RR: Effect of Intragastric pH on the Absorption of Oral Zinc Acetate and Zinc Oxide in Young Healthy Volunteers. J Parenter Enteral Nutr 1995; 19(5): 393-7

-
- ⁵³ 【96 (グルコン酸亜鉛 28)】 Wegmüller R, Tay F, Zeder C, Brnić M, Hurrell RF: Zinc Absorption by Young Adults from Supplemental Zinc Citrate Is Comparable with That from Zinc Gluconate and Higher than from Zinc Oxide. *J Nutr* 2014; 144: 132-6
- ⁵⁴ 【97 (硫酸亜鉛 21)】 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; 6: 109-15
- ⁵⁵ 【98】 López de Romaña D, Lönnerdal B, Brownnet KH: Absorption of zinc from wheat products fortified with iron and either zinc sulfate or zinc oxide. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 279-83
- ⁵⁶ 【80】 Herman S, Griffin IJ, Suwanti S, Ernawati F, Permaesih D, Pambudi D, Abrams SA: Cofortification of iron-fortified flour with zinc sulfate, but not zinc oxide, decreases iron absorption in Indonesian children. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 813-7
- ⁵⁷ 【99】 Brown KH, Wessells KR, Hess SY: Zinc Bioavailability from Zinc-Fortified Foods. *Int J Vitam Nutr Res* 2007; 77: 174-81
- ⁵⁸ 【28】 Rosado JL: Zinc and Copper: Proposed Fortification Levels and Recommended Zinc Compounds. *ASNS* 2003; 133: 2985-9S
- ⁵⁹ 【102】 Flanagan PR, Haist J, Valberg LS: Zinc absorption, intraluminal zinc and intestinal metallothionein levels in zinc-deficient and zinc-repleted rodents. *J Nutr* 1983; 113: 962-72
- ⁶⁰ 【101】 Antonson D, Vanderhoof A: Effect of chronic ethanol ingestion on zinc absorption in rat small intestine. *Digest Dis Sci* 1983; 28: 604-8
- ⁶¹ 【100 (グルコン酸亜鉛 29)】 Yasuno T, Okamoto H, Nagai M, Kimura S, Yamamoto T, Nagano K, Furubayashi T, Yoshikawa Y, Yasui H, Katsumi H, Sakane T, Yamamoto A: The disposition and intestinal absorption of zinc in rats. *Eur J Pharm Sci* 2011; 44: 410-15
- ⁶² 【123】 Richards MP, Cousins RJ: Mammalian zinc homeostasis: requirement for RNA and metallothionein synthesis. *Biochem Biophys Res Co* 1975; 64: 1215-23
- ⁶³ 【103 (グルコン酸亜鉛 27)】 Nève J, Hanocq M, Peretz A, Khalil FA, Pelen F: Absorption and metabolism of oral zinc gluconate in humans in fasting state, during, after a meal. *Biol Trace Elem Res* 1992; 32: 201-12
- ⁶⁴ 【104 (硫酸亜鉛 20)】 Nève J, Hanocq M, Peretz A, Khalil FA, Pelen F, Famaey JP, Fontaine J: Pharmacokinetic study of orally administered zinc in humans. Evidence for an enteral re-circulation. *Eur J Drug Metab Ph* 1991; 16: 315-23
- ⁶⁵ 【追 3 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 26)】 Dreno B, Stalder JF, Pecquet C, Boiteau HL, Barrière H: Variations in cutaneous zinc concentrations after oral administration of zinc gluconate. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 341-4
- ⁶⁶ 【105】 Payton KB, Flanagan PR, Stinson EA, Chodirker DP, Chamberlain MJ, Valberg LS: Technique for determination of human zinc absorption from measurement of radioactivity in a fecal sample or the body. *Gastroenterol* 1982; 83: 1264-70
- ⁶⁷ 【106】 Aamodt RL, Rumble WF, Babcock AK, Foster DM, Henkin RI: Effects of oral zinc loading on zinc metabolism in humans - I. Experimental studies. *Metabolism* 1982; 31: 326-34

-
- 68 【117】 Liu-Sheng H, Xiao-Shan Y and De-Chang W: Age-dependent variation of zinc-65 metabolism in LACA mice. *Int J Radiat Biol* 1991; 60: 907-16
- 69 【115】 Kossakowski S, Grosicki A: Effect of mercuric chloride upon zinc distribution in the rat. *B Vet I Pulawy* 1983; 26: 67-76
- 70 【118 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 55)】 Llobet JM, Domingo JL, Colomina MT, Mayayo E, Corbella J: Subchronic oral toxicity of zinc in rats. *B Environ Contam Tox* 1988; 41: 36-43
- 71 【116】 Bentley PJ, Grubb BR: Experimental dietary hyperzincemia tissue disposition of excess zinc rabbits. *Trace Elem Med* 1991; 8: 202-7
- 72 【127】 Galvez-Morros M, Garcia-Martinez O, Wright AJA, Southon S: 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 Chem* 1992; 43: 377-81
- 73 【129】 Wastney ME, Aamodt RL, Rumble WF, Henkin RI: Kinetic analysis of zinc metabolism and its regulation in normal humans. *Am J Physiol* 1986; 251: 398-408
- 74 【133】 Babcock AK, Henkin RI, Aamodt RL, Foster DM, Berman M: Effects of oral zinc loading on zinc metabolism in humans. II: In vivo kinetics. *Metabolism* 1982; 31: 335-47
- 75 【107】 Sandström B, Sandberg AS: Inhibitory effects of isolated inositol phosphates on zinc absorption in humans. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1992; 6: 99-103
- 76 【108】 Solomons NW, Jacob RA, Pineda O, Viteri FE: Studies on the bioavailability of zinc in man. II Absorption of zinc from organic and inorganic sources. *J Lab Clin Med* 1979; 94: 335-43
- 77 【109】 Solomons NW: The iron: zinc interaction in the human intestine. Does it exist? An affirmative view. In: Prasad AS (ed.), *Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease*. Alan R. Liss, Inc., New York, 1988; 509-18
- 78 【134】 Spencer H, Rosoff B, Lewin I, Samachson J: Chapter 19 Studies of zinc-65 metabolism in man. In: Prasad AS (ed.), *Zinc Metabolism*. Springfield, Illinois, 1966; 339-62
- 79 【111】 Luo YW, Li J: Synergistic promoting influence of citric acid, spinach and garlic on the bioavailability of iron and zinc from legumes. *Legum Res* 2016; 39: 419-26
- 80 【112】 Desrosiers T, Clydesdale FM: Effectiveness of organic chelators in solubilizing calcium and zinc in fortified cereals under simulated gastrointestinal pH conditions. *J. Food Process Preserv* 1989; 13: 307-19
- 81 【113】 Sandström B, Arvidsson B, Cederblad A, Rasmussen EB: 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; 33: 739-45
- 82 【114】 Cunnane SC: Zinc homeostasis. In: Cunnane SC (ed.), *ZINC: CLINICAL and BIOCHEMICAL SIGNIFICANCE*. CRC Press, Boca Raton, 1988; 69-78
- 83 【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
- 84 【122 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 37)】 Lowe NM, Fekete K, Decsi T: Methods

-
- of assessment of zinc status in humans a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 2040S-51S
- ⁸⁵ 【121】 Cleven RFMJ, Janus JA, Annema JA, Slooff: report no.710401028 INTEGRATED CRITERIA DOCUMENT ZINC. August 1993
- ⁸⁶ 【124】 Gordon EF, Gordon RC, Passal DB: Zinc metabolism: Basic, clinical, and behavioral aspects. *J Pediatr* 1981; 99: 341-9
- ⁸⁷ 【128】 Spencer H, Osis D, Kramer L, Norris C: Intake, excretion, and retention of zinc in man. In: Prasad AS (ed.), *Trace Elements in Human Health and Disease. Volume I Zinc and copper*. Academic Press, New York, 1976; 345-61
- ⁸⁸ 【追 4 (硫酸亜鉛 27)】 Hambidge KM, Miller LV, Westcott JE, Sheng X and Krebs NF. Zinc bioavailability and homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1478-83
- ⁸⁹ 【125 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 30)】 Jeong J, Eide DJ: The SLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 612-9
- ⁹⁰ 【126 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 31)】 Cousins RJ: Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res* 2010; 80: 243-8
- ⁹¹ 【追 5 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 32)】 Couzy F, Keen C, Gershwin ME, Mareschi JP: Nutritional implications of the interactions between minerals. *Progress in Food and Nutrition Science* 1993; 17: 65-87
- ⁹² 【110 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 33)】 O'Dell BL: Mineral interactions relevant to nutrient requirements, upper limits of nutrients in infant formulas. *J Nutr* 1989; 119: 1832-38
- ⁹³ 【追 6 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 34)】 Petering HG: Some observations on the interaction of zinc, copper, and iron metabolism in lead and cadmium toxicity. *Environmental Health Perspectives* 1978; 25: 141-5
- ⁹⁴ 【追 7 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 35)】 Chowdhury BA, Chandra RK: Biological and health implications of toxic heavy metal and essential trace element interactions, *Progr Food Nutr Sci* 1987; 11: 57-113
- ⁹⁵ 【追 8 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 36)】 Flodin NW: Micronutrient supplements: Toxicity and drug interactions. *Prog Food Nutr Sci* 1990; 14: 277-331
- ⁹⁶ 【138 (硫酸亜鉛 32)】 Hooper PL, Visconti L, Garry PJ, Johnson GE: Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. *JAMA* 1980; 244: 1960-1
- ⁹⁷ 【139】 Freeland-Graves JH, Friedman BJ, Han WH, Shorey RL, Young R: Effect of zinc supplementation on plasma high-density lipoprotein cholesterol and zinc. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 988-92
- ⁹⁸ 【140 (硫酸亜鉛 33)】 Chandra RK: Excessive intake of zinc impairs immune responses. *JAMA* 1984; 252: 1443-6
- ⁹⁹ 【141 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 71)】 Fischer PWF, Giroux A, L'Abbe MR: Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 743-6
- ¹⁰⁰ 【142 (硫酸亜鉛 34)】 Samman S, Roberts DCK: The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers. *Med J Aust* 1987; 146: 246-9
- ¹⁰¹ 【143 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 73)】 Samman S, Roberts DCK: The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status. *Atherosclerosis*. 1988;

-
- 70: 247-52
- ¹⁰² 【144 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 72)】 Black MR, Medeiros DM, Brunett E, Welke R: Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 970-5
- ¹⁰³ 【60 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 74)】 Yadrick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA: Iron, copper, and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 145-50
- ¹⁰⁴ 【146 (硫酸亜鉛 36)】 Brandão-Neto J, Vieira JGH, Shuhama T, Russo EMK, Piesco RV, Curi PR: Interrelationships of zinc with glucose and insulin metabolism in humans. *Biol Trace Elem Res* 1990; 24: 73-82
- ¹⁰⁵ 【62 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 82)】 Bonham M, O'Connor JM, McAnena LB, Walsh PM, Downes CS, Hannigan BM, Strain JJ: Zinc supplementation has no effect on lipoprotein metabolism, hemostasis and putative indices of copper status in healthy men. *Biol Trace Elem Res* 2003; 93: 75-86
- ¹⁰⁶ 【61 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 83)】 Bonham M, O'Connor JM, Alexander HD, Coulter J, Walsh PM, McAnena LB, et al.: Zinc supplementation has no effect on circulating levels of peripheral blood leucocytes and lymphocyte subsets in healthy adult men. *Br J Nutr* 2003; 89: 695-703
- ¹⁰⁷ 【149 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 84)】 Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL: Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(13): 1004-7
- ¹⁰⁸ 【135 (硫酸亜鉛 31)】 Greaves MW and Skillen AW: Effects of Long-Continued Ingestion of Zinc Sulphate in Patients with Venous Leg Ulceration, *Lancet* 1970; 2(7679): 889-91
- ¹⁰⁹ 【136 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 85)】 Walravens PA and Hambidge KM: Growth of infants fed a zinc supplemented formula. *Am J Clin Nutr.* 1976 ;29(10):1114-21.
- ¹¹⁰ 【145】 Mahomed K, James DK, Golding J and McCabe R: Zinc supplementation during pregnancy: A double blind randomized trial. *Br Med J* 1989; 299: 826-30
- ¹¹¹ 【155】 Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV and Mason P: Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med*, 1996 July;125(2):81-8.
- ¹¹² 【147 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 76)】 Davis CD, Milne DB, Nielsen FH: Changes in dietary zinc and copper affect zinc-status indicators of postmenopausal women, notably, extracellular superoxide dismutase and amyloid precursor proteins. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 781-8
- ¹¹³ 【148 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 77)】 Milne DB, Davis CD, Nielsen FH: Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women. *Nutrition* 2001; 17: 701-8
- ¹¹⁴ 【151】 Bahl R, Bhandari N, Saksena M, Strand T, Kumar GT, Bhan MK, et al.: Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6- to 35-month-old children with acute diarrhea. *J Pediatr*, 2002;141(5):677-82.
- ¹¹⁵ 【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.
- ¹¹⁶ 【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.
- ¹¹⁷ 【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.
- ¹¹⁸ 【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.
- ¹¹⁹ 【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.
- ¹²⁰ 【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.
- ¹²¹ 【158 (硫酸亜鉛 28)】 Porter KG, McMaster D, Elmes ME, et al. Anaemia and low serum-copper during zinc therapy. *Lancet*. 1977 Oct;2(8041):774.
- ¹²² 【159 (硫酸亜鉛 30)】 Moore R. Bleeding gastric erosion after oral zinc sulphate. *Br Med J*. 1978 Mar;1(6115):754.
- ¹²³ 【160 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 81)】 Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, et al. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA*. 1978 Nov;240(20):2166–8.
- ¹²⁴ 【161 (硫酸亜鉛 29)】 Hoffman HN, Phylly RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology*. 1988 Feb;94(2):508–12.
- ¹²⁵ 【162 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 79)】 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.
- ¹²⁶ 【163】 Ramadurai J, Shapiro C, Kozloff M, et al. Zinc abuse and sideroblastic anemia. *Am J Hematol*. 1993 Feb;42(2):227–8.
- ¹²⁷ 【164 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 80)】 Lewis MR, Kokan L. Zinc gluconate: acute ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36(1–2):99–101.
- ¹²⁸ 【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.
- ¹²⁹ 【173】 Kumbargere Nagraj S, George RP, Shetty N, et al. Interventions for managing taste disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec;12(12):CD010470.
- ¹³⁰ 【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.
- ¹³¹ 【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.
- ¹³² 【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.
- ¹³³ 【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.
- ¹³⁴ 【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.
- ¹³⁵ 【167】 Lazzerini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec;12(12):CD005436.
- ¹³⁶ 【179（グルコン酸亜鉛（第2版）41）】 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
- ¹³⁷ 【追9（亜鉛72）】 EU RAR: (European Union Risk Assessment Report). Zinc oxide. Addendum to the Part II (Human Health). CAS No: 1314-13-2. EINECS No: 215-222-5. Risk assessment. Vol. 43. 2004a
- ¹³⁸ 【追10（亜鉛73）】 EU RAR: (European Union Risk Assessment Report). Zinc distearate. Part II -Human Health. CAS No: 557-05-01 & 91051-01-3. EINECS No: 209-151-9 & 293-049-4. Risk assessment. Vol. 44. 2004b
- ¹³⁹ 【追11（亜鉛74）】 EU RAR: (European Union Risk Assessment Report). Zinc chloride. Part II -Human Health. CAS No: 7646-85-7. EINECS No: 231-592-0.
- ¹⁴⁰ 【追12（亜鉛75）】 EU RAR: (European Union Risk Assessment Report). Zinc sulphate. Part II -Human Health. CAS No: 7733-02-0. EINECS No: 231-793-3. Risk assessment. Vol.46. 2004d
- ¹⁴¹ 【追13（亜鉛76）】 EU RAR: European Union Risk Assessment Report. Trizinc bis(orthophosphate). Part II -Human Health. CAS No: 7779-90-0. EINECS No: 231-944-3. Risk assessment. Vol.47. 2004e
- ¹⁴² 【181（亜鉛71）】 Crebelli R, Paoletti A, Falcone E, Aquilina G, Fabri G, and Carere A: Mutagenicity studies in a tyre plant: in vitro activity of workers' urinary concentrates and raw materials. *Br J Ind Med* 1985; 42: 481-487
- ¹⁴³ 【180（グルコン酸亜鉛（第2版）42）】 Seifried HE, Sifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, San RHC: A complication of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. *Chem Res Toxicol* 2006; 19: 627-44
- ¹⁴⁴ 【追14（グルコン酸亜鉛（第2版）39）】 Sharif R, Thomas P, Zalewski P, Fenech M: Zinc deficiency or excess within the physiological range increases genome instability and cytotoxicity, respectively, in human oral keratinocyte cells. *Genes Nutr* 2012; 7: 139-54
- ¹⁴⁵ 【追15（グルコン酸亜鉛（第2版）38）】 Litton Bionetics: Mutagenic Evaluation of Compound. FDA 75-67 Zinc Gluconate. 1977a
- ¹⁴⁶ 【追16（グルコン酸亜鉛（第2版）44）】 Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D: Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European communities. *Mutat Res* 1981; 90: 91-109
- ¹⁴⁷ 【追17（グルコン酸亜鉛（第2版）45）】 Marzin DR, Phi HV: Study of the mutagenicity of metal derivatives with Salmonella typhimurium TA102. *Mutat Res* 1985; 155: 49-51
- ¹⁴⁸ 【追18（グルコン酸亜鉛（第2版）43）】 Wong PK: Mutagenicity of Heavy

-
- metals. Bull Environ Contam Toxicol 1988;40: 597-603
- 149 【追 19 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 46)】 Thompson ED, McDermott JA, Zerkle TB, Skare JA, Evans BLB, Cody DB: Genotoxicity of zinc in 4 short-term mutagenicity assays. Mutat Res 1989; 223: 267-72
- 150 【追 20 (亜鉛 81)】 Rossman TG, Molina M, and Meyer LW: The genetic toxicology of metal compounds: I. Induction of lambda prophage in E coli WP2s(lambda). Environ Mutagen 1984; 6: 59-69
- 151 【追 21 (亜鉛 82)】 Singh I: Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutat Res 1983; 117: 149-152
- 152 【追 22 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 47)】 Amacher DE, Paillet SC: Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK+/- Cells. Mutat Res 1980; 78:279-88
- 153 【追 23 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 48)】 Deknudt GH, Deminatti M: Chromosome studies in human lymphocytes after in vitro exposure to metal salts. Toxicology 1978; 10: 67-75
- 154 【追 24 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 49)】 Deknudt PG: Etude des effets clastogéniques du zinc chez les mammifères. C R Soc Biol 1982; 176: 563-7
- 155 【追 25 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 50)】 Santra M, Das SK, Talukder G, Sharma A: Induction of micronuclei by zinc in human leukocytes. Biol Trace Elem Res 2002; 88: 139-4
- 156 【追 26 (亜鉛 89)】 DiPaolo J A and Casto B C: Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. Cancer Res 1979; 39: 1008-1013
- 157 【追 27 (亜鉛 91)】 Casto B C, Meyers J, and DiPaolo J A: Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. Cancer Res 1979; 39: 193-198
- 158 【追 28 (亜鉛 90)】 Alexandre S, Rast C, Maire M A, Orfila L, and Vasseur P: ZnCl₂ induces Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation. Toxicol Lett 2003; 142: 77-87
- 159 【追 29 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 40)】 Banu BS, Devi KD, Mahboob M and Jamil K: In vivo genotoxic effect of zinc sulfate in mouse peripheral blood leukocytes using Comet assay. Drug Chem Toxicol 2001; 24: 63-73
- 160 【追 30 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 51)】 Gupta T, Talukder G, Sharma A: Cytotoxicity of zinc chloride in mice in vivo. Biol Trace Elem Res 1991; 30: 95-101
- 161 【追 31 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 52)】 Piao F, Yokoyama K, Ma N, Yamauchi T: Subacute toxic effects of zinc on various tissues and organs of rats. Toxicol Lett 2003; 145: 28-35
- 162 【追 32 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 53)】 Maita K, Hirano M, Mitsumori K, Takahashi K, Shirasu Y: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats. J pesticide sci 1981; 6: 327-36
- 163 【追 32 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 54)】 Hagen EC, Radomski JL, Nelson AA: Blood and bone marrow effects of feeding zinc sulfate to rats and dogs. J Am Pharm Assoc (Scient Ed) 1953; 42: 700-2
- 164 【追 190】 Hitomi M, Akizawa F, Kondo S, Dogishi K, Fujiwara S, Kimoto H, Moroki T: Four-week repeated oral dose toxicity study of zinc maltol in rats.

-
- FCT 2023; 175: 113755
- ¹⁶⁵ 【192 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 56)】 Halme VE: Über die cancerogene Wirkung von zinkhaltigem trinkwasser: Vitalstoffe 1961; 6: 59-66
- ¹⁶⁶ 【追 33 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 56)】 Walters M and Roe FJC: A study of the effects of zinc and tin administered orally to mice over a prolonged period. Food Cosmet Toxicol 1965; 3: 271-6
- ¹⁶⁷ 【195 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 59)】 Khan A T, Graham T C, Ogden L, Ali S, Salwa, Thompson S J, Shireen K F, Mahboob M: A two-generational reproductive toxicity study of zinc in rats. J Environ Sci Health B 2007; 42: 403-415
- ¹⁶⁸ 【194 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 60)】 Johnson F O, Gilbreath E T, Ogden L, Graham T C, Gorham S: Reproductive and developmental toxicities of zinc supplemented rats. Reprod Toxicol 2011; 31: 134-143
- ¹⁶⁹ 【200 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 61)】 Khan, AT, Atkinson A, Graham TC, Thompson SJ: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of mice. Environ Sci 2003; 10: 279-290
- ¹⁷⁰ 【201 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 62)】 Khan AT, Atkinson A, Graham TC: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats. Environ Sci 2001; 8: 367-81
- ¹⁷¹ 【202 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 63)】 Samanta K, Pal B: Zinc feeding and fertility of male rats. Internat J Vit Nutr Res 1986; 56: 105-7
- ¹⁷² 【203 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 64)】 Pal N, Pal B: Zinc feeding and Conception in the rats. Internat J Vit Nutr Res 1987; 57: 437-40
- ¹⁷³ 【204 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 65)】 Kumar S: Effect of zinc supplementation on rats during pregnancy. Nutr Rep Int 1976; 13: 33-6
- ¹⁷⁴ 【205 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 66)】 Campbell JK, Mills CF: The toxicity of zinc to pregnant sheep. Environ Res 1979; 20: 1-13
- ¹⁷⁵ 【196 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 67)】 Schlicker SA, Cox DH: Maternal dietary zinc, and development and zinc, iron, and copper content of the rat fetus. J Nutr 1968; 95: 287-94
- ¹⁷⁶ 【198 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 68)】 Ketcheson MR, Barron GP, Cox DH: Relationship of maternal dietary zinc during gestation and lactation to development and zinc, iron, and copper content of the prenatal rat. J Nutr 1998; 98: 303-11
- ¹⁷⁷ 【25】厚生労働省：令和5年国民健康・栄養調査報告。第1部 栄養素等摂取状況調査の結果。令和7年3月
- ¹⁷⁸ 【追 34 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 89)】中村丁次，戸田和正，足立香代子，本田佳子，宮下実，川島由起子：病院食における微量ミネラル含有量の検討，栄養－評価と治療 2001; 18(4):511-5