

グルコン酸亜鉛に関する追加資料

(1) グルコン酸亜鉛の病理的な膵臓の異常に関する原著論文

マウス及びラットに 0, 300, 3,000 及び 30,000 ppm の硫酸亜鉛を含む餌を投与し, 13 週間の亜急性毒性試験を行ったところ, 30,000 ppm 投与群のマウス及びラットともに体重増加抑制, 摂餌量の低下がみられ, 膵臓の外分泌腺に退行性病変が認められている^{追補1)}。

アヒルに濃度 2,500 ppm の亜鉛 (硫酸亜鉛) を含む餌を投与し, 膵臓組織の病理学的変化を検討したところ, 投与後 3 日から 17 日で, 膵臓の腺房細胞に空胞が形成され, 19 日以降, 膵臓には, 最小の炎症性の細胞反応と共に線維性の結合組織中に導管状構造が認められた。これらの導管状構造は, 菲薄化ないし, 立方状の萎縮した腺房細胞であった。また, 多くの細胞は, 過去の細胞損傷の指標とされる, 電子密度の高い (electron-dense) 顆粒状の細胞質の破片を含んでいたとの報告がある^{追補2)}。

(参考: 原著サマリーの該当部分)

After day 19, the pancreas consisted of ductlike structures embedded in fibrous connective tissue with a minimal inflammatory cell response. These ductlike structures were lined by attenuated to cuboidal, atrophic acinar cells. Many cells contained granular, electron-dense cytoplasmic debris that served as a marker of previous cell damage^{追補2)}。

(2) 評価の参考となるグルコン酸亜鉛の動物試験成績

JECFA 等の評価から動物を用いた亜鉛の毒性評価の知見は以下の表 1 に示す通りである。これらの実験より得られた値から, 仮にヒトに対する NOAEL 等を推定すると表 2 に示す結果となった。しかし, 動物の体重や摂餌量等を推定で算出した場合が多く, これらの数値は参考程度であることは否めない。また, 亜鉛に関してはヒトにおける知見が豊富であり, この値を優先すべきであると考えられる。

表 1 動物を用いた亜鉛の毒性評価

	試験期間	投与物質	動物種	投与量等	結果	文献
1	単回	グルコン酸亜鉛	マウス		LD ₅₀ : ♂ 3,420 mg/kg ♀ 2,630 mg/kg	1) (1982)
2	短期毒性 (10 日)	硫酸亜鉛	ラット	経口投与 (飲水) 20~40 mg/kg	毒性を認めず	1) (1970)
3	短期毒性 (14 週)	硫酸亜鉛	ラット	経口投与 (混餌) 飼料中 1,000 ppm* (66.7mg/kg 相当)	毒性を認めず	1) (1953)
4	短期毒性 (70 週)	硫酸亜鉛	イヌ	経口投与 (カプセル) 50~200 mg/kg	骨髄に軽度の過形成	1, 3) (1953)
5	短期毒性 (35-53 週)	酸化亜鉛懸濁液, 酢酸亜鉛・クエン 酸亜鉛・マロン酸 亜鉛溶液	ラット	経口投与 0.5~34.4 mg/日** (1.7~115 mg/kg 相当)	毒性を認めず	3) (1927)
6	短期毒性 (15 ヶ月 (最高用量 群は 6 ヶ 月))	塩化亜鉛	ラット	経口投与 0, 60, 120, 600 mg/日** (0, 200, 400, 2,000 mg/kg 相当)	600 mg/日投与群では 2 週間後に体重の減少が みられ, その後 10 日間 で 13 匹が死亡し, 消化 管のびらんと腎臓の充 血がみられた	3) (1948)

	試験期間	投与物質	動物種	投与量等	結果	文献
7	短期毒性 (3,15 or 19 週間)	酸化亜鉛	イヌ	経口投与 36.1, 59.9, 76.5mg/kg	全体的所見に亜鉛投与に 起因する影響を認めず	3) (1927)
8	短期毒性 (13週間)	硫酸亜鉛	マウス	経口投与 (混餌) 飼料中 0, 300, 3,000, 30,000 ppm	30,000 ppm 投与群で体 重増加抑制, 摂餌量の低 下が見られ, 膵臓の外分 泌腺に退行性病変が見 られた	追補1) (1981)
			ラット			
9	短期毒性 (56日)	硫酸亜鉛	アヒル	経口投与 (混餌) 飼料中 2,500 ppm	投与後 3~7日 で, 膵臓 腺房細胞に空胞が形成 され, その後, 膵臓の 線維性の結合組織中に 導管状構造が認めら れ, また, 多くの細胞 は, 過去の細胞損傷の 指標とされる, 電子密 度の高い (electron- dense) 顆粒状の細胞質 の破片を含んでいた	追補2) (1989)
10	長期毒性 (21ヶ月)	硫酸亜鉛	ラット	経口投与 (混餌) 飼料中 100, 500, 1,000 ppm*** (6, 30 及び 60 mg/kg 相当)	・ 体重, 摂餌量への影 響なし ・ 500 及び 1,000 ppm 投 与群で腎肥大	1, 3) (1953)
11	長期毒性 (14ヶ月)	硫酸亜鉛	マウス	経口投与 (飲水) 500 ppm**** (100 mg/kg 相当)	副腎皮質及び膵臓ラ氏島 の肥大, 下垂体の機能亢 進に伴う変化がみられた	3) (1977)

* 餌中の Zn は 1 g/kg, 体重を 300 g と仮定し, 摂餌量を 20g で算出

** 体重を 300 g と仮定し算出

*** 餌中の Zn は 0.1, 0.5 及び 1 g/kg, 体重を 500 g と仮定し, 摂餌量を 30g で算出

**** 飲水中の Zn は 500 mg/kg, 体重を 50 g と仮定し, 飲水量を 10g で算出

表2 亜鉛のヒトに対する NOAEL の推定 (動物実験結果からの推定値)

前表 No.	試験期間	投与物質	動物種	亜鉛の量	所見	推定 NOAEL (人/日)
2	短期毒性 (10日)	硫酸亜鉛	ラット	20~40 mg /kg	毒性を認めず	240 mg/kg 以上
3	短期毒性 (14週)	硫酸亜鉛	ラット	66.7mg/kg	毒性を認めず	400 mg/kg 以上
4	短期毒性 (70週)	硫酸亜鉛	イヌ	50~200 mg /kg	骨髄に軽度の過形成	LOAEL ≤ 300 mg
5	短期毒性 (35-53 週)	酸化亜鉛懸濁 液, 酢酸亜鉛・ク エン酸亜鉛・マロ ン酸亜鉛溶液	ラット	経口投与 1.7~115 mg /kg	毒性を認めず	690 mg 以上

前表 No.	試験期間	投与物質	動物種	亜鉛の量	所見	推定 NOAEL (人/日)
6	短期毒性 (15 ヶ月 (最高用量群は 6 ヶ月))	塩化亜鉛	ラット	経口投与 0, 200, 400, 2,000 mg/kg	2,000mg/kg 投与群では 2 週間後に体重の減少がみられ, その後 10 日間で 13 匹が死亡し, 消化管のびらんと腎臓の充血がみられた	2,400mg 以上
7	短期毒性 (3, 15 or 19 週間)	酸化亜鉛	イヌ	経口投与 36.1, 59.9, 76.5 mg/kg	全体的所見に亜鉛投与に起因する影響を認めず	459 mg 以上
10	長期毒性 (21 ヶ月)	硫酸亜鉛	ラット	6, 30, 60 mg /kg	30 及び 60 mg/kg 投与群で腎肥大	36 mg/kg 以上 LOAEL ≤ 180 mg
11	長期毒性 (14 ヶ月)	硫酸亜鉛	マウス	100 mg/kg	副腎皮質及び膵臓ラ氏島の肥大, 下垂体の機能亢進に伴う変化がみられた	LOAEL ≤ 600 mg

NOAEL 及び LOAEL の算出は, 実験動物で得られた値にヒトに対する感受性を 10 倍として算出した。ヒトの体重は 60 kg を採用した。

追補 1) Maita K., Hirano M., Mitsumori K., Takahashi K. and Shirasu Y., Subacute Toxicity Studies with Zinc Sulfate in Mice and Rats, *J. Pestic. Sci.*, 6, 327-336 (1981).

追補 2) Kazacos E. A. and Van Vleet J. F., Sequential Ultrastructural Changes of the Pancreas in Zinc Toxicosis in Ducklings, *Am. J. Pathol.*, 134 (3), 581-595 (1989).