

【別添】

グルコン酸亜鉛の使用基準拡大に係る要請資料

目 次

1. 資料概要	1
2. 起源又は発見の経緯	
(1) 起源又は発見の経緯	3
(2) 外国における使用状況	3
3. 物理化学的性質及び成分規格に関する資料	
(1) 食品添加物の安定性	4
(2) 食品中の食品添加物の分析法	4
4. 有効性に関する資料	
(1) 食品添加物としての有効性	4
(2) 食品中での安定性	5
(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響	6
5. 安全性に関する資料	
(1) 体内動態に関する資料	6
(2) 他のミネラルとの相互作用及びそれぞれの安全性について	6
(3) 毒性に関する資料	7
(4) 食品添加物の一日摂取量に関する資料	8
6. 使用基準案に関する資料	
(1) 対象品目の制限	8
(2) 使用量の制限	9
(3) その他	9
7. 添付資料	9

1. 資料概要

(1) 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

グルコン酸亜鉛は亜鉛塩類の一つとして、人工栄養児の亜鉛強化の目的で 1983 年食品添加物に指定された¹⁾。現在、使用基準においてグルコン酸亜鉛は、母乳代替食品以外の食品への使用が認められていない。また、その他のグルコン酸及びその塩類として、グルコノデルタラクトン、グルコン酸、グルコン酸カリウム、グルコン酸カルシウム、グルコン酸第一鉄、グルコン酸銅及びグルコン酸ナトリウムが食品添加物として指定されている。

JECFA では、亜鉛に関して一日摂取許容量 (ADI) を設定していないが²⁾、1982 年に亜鉛の最大耐容一日摂取量 (MTDI) を、暫定値として 0.3~1.0 mg/kg と評価している³⁾。一方、グルコン酸に関して、同様 JECFA では、1998 年にグルコン酸類の ADI に関しては「特定せず」と評価している⁴⁾。

米国においてグルコン酸亜鉛は、一般に安全と認められる物質 (GRAS 物質) として取り扱われ⁵⁻⁷⁾、栄養強化剤として、サプリメント類、あめ類、飲料等に用いられており、使用量の制限は設定されていない。

EU においては、グルコン酸亜鉛等の栄養強化剤は、食品添加物に分類されず、食品成分扱いとなっている⁸⁾。指令等⁹⁻¹⁸⁾により、栄養強化剤の使用法等が策定されつつあるが、亜鉛の使用量の制限は調製乳に設定されるのみ¹²⁾、他の食品に関しては制限されていない。

諸外国においてグルコン酸亜鉛は、サプリメント類の栄養強化剤として使用されていると共に、あめ類やチューインガム等に使用されている¹⁹⁾。

(2) 物理化学的性質及び成分規格に関する資料

グルコン酸亜鉛の食品中での安定性について、使用基準拡大を要請する食品中において検討したところ、当該食品中で安定に存在することを確認した (本資料 P6, 表 6 参照)。また、当該食品中のグルコン酸亜鉛の分析法を検討したところ、既に報告された分析法²⁰⁾で、添加したグルコン酸亜鉛に係る亜鉛は効率よく回収されていることを確認した。

(3) 有効性に関する資料

亜鉛は成長及び発育に欠くことのできない元素であり、亜鉛欠乏時の症状等の報告は多数存在する^{7, 21-23)}。平成 13 年国民栄養調査結果等によると、亜鉛の摂取量は小児に関しては所要量を満たしている可能性があるが、成人においては不足している²⁴⁻²⁷⁾。また、第 6 次改定日本人の栄養所要量—食事摂取基準の活用—によると、ミネラルに係る栄養指導事項は、カルシウム、鉄及びナトリウムのみで、亜鉛は食事摂取基準活用上において考慮されていない²⁹⁾。

グルコン酸亜鉛は母乳代替食品への使用が認められている。母乳代替食品にはタンパク質、脂質、糖質や亜鉛以外の無機質及びビタミン等ほとんどの栄養成分が含まれており、この中でグルコン酸亜鉛が他の栄養成分に対して影響を及ぼさないことより、今回要請する食品中においても、他の栄養成分に対して影響を及ぼさないことが推察される。

(4) 安全性に関する資料

① 体内動態に関する資料

Dreno らはグルコン酸亜鉛を経口投与した後の皮膚における亜鉛濃度の変化を検討し、投与後 72 時間で亜鉛が皮膚に到達したことを述べている³⁰⁾。Neve らは食事状態の違いが、亜鉛の吸収に影響を与える旨を報告している³¹⁾。

② 他のミネラルとの相互作用について

カルシウムは亜鉛の吸収に関して拮抗関係があり³³⁾、亜鉛は銅及び鉄と吸収が拮抗することが報告されている^{33, 34)}。有害金属との相互作用について、動物実験等において亜鉛はカドミウム及び鉛の毒性を軽減することが報告されている^{35, 36)}。その他、亜鉛は実験動物において、セレンと拮抗し、セレンの抗癌作用を低減させることが報告されている³⁷⁾。

③ 毒性に関する資料

経口摂取による亜鉛の過剰症の報告はほとんど無いとされている³⁸⁾。強いて記述すれば、銅や鉄の吸収阻害による銅欠乏、鉄欠乏症状の発現である^{39, 40)}。胃腸の刺激及び免疫機能への影響は、亜鉛として100 mg/日以上を経口投与で見られ、病理的な膵臓の異常は通常摂取量の100倍以上でのみ見られているが、肝臓、腎臓への障害に関しては報告がない³⁸⁾。また、Matthewらは、グルコン酸亜鉛を亜鉛として約570 mg 経口摂取した男性の症状及び経過を報じており、摂取直後、激しいおう吐症状が発現するも、下痢、消化管の損傷等の症状は無かったことを報告している³²⁾。従って、亜鉛の過剰摂取において問題になる症状は、銅及び鉄の欠乏症であるとされている³⁸⁾。

米国栄養評議会は、亜鉛の無毒性量 (NOAEL) を 30 mg/人/日、最低副作用発現量 (LOAEL) を 60 mg/人/日と評価している⁴¹⁾。JECFAはADIを設定していないが、亜鉛としての最大耐容一日摂取量 (MTDI) を暫定値として0.3~1.0 mg/kgと評価している^{2, 3)}。米国においては、環境保護庁 (EPA) 等によって亜鉛の経口暴露について評価が行われ^{42, 43, 48)}、EPAは1日許容暴露量 (RfD) を20 mg/人/日と評価し、米国医学学会は許容上限摂取量 (UL) を40 mg/人/日と算出している。EUにおいて亜鉛のULは25 mg/人/日が推奨されている⁴⁴⁾。我が国における亜鉛のULは30 mg/人/日と算出されている^{24, 54)}。

④ 食品添加物の一日摂取量に関する資料

今回要請の使用基準改正案の使用対象食品は、栄養機能食品であって通常の食品の形態をしていないものであり、その摂取は消費者の判断によるため、亜鉛の摂取量がその他の食品から摂取する量と併せてUL以下となる様、使用基準の量的制限を設定する必要があると共に、推奨摂取量等の情報を当該商品に示すことが必要である。

(5) 使用基準案に関する資料

亜鉛は摂取量 (所要量) とNOAELもしくはULの幅 (安全域) が狭いため、使用基準として対象食品を限定することが望ましいと考えた。すなわち、グルコン酸亜鉛は、消費者が自ら欲して能動的に摂取する可能性の高い食品である栄養機能食品であって、通常の食品の形態をしていない液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末に限り使用出来るよう、対象食品を限定することが望ましいと考える。

使用量の制限も併せて亜鉛の過剰症を防止する目的で望ましいと考え、「当該食品の一日当たりの摂取量を勘案し、亜鉛の当該食品を通じての一日当たりの摂取量が15 mgを超えないように」とした。この15 mgの根拠は、我が国においてULと考えられている30 mg/人/日²⁴⁾から、平成13年厚生労働省国民栄養調査結果⁴⁶⁾から算出された成人の亜鉛の最大摂取量と考えられる14.7 mg (18~29歳男性の90パーセントイル) を差し引いて算出した。また、前記ULを基に算出した亜鉛の使用量の制限は、成人に関するもので、小児の亜鉛摂取に関しては、何らかの注意喚起が必要であると考えられる^{44, 45)}。

2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

(1) 起源又は発見の経緯

グルコン酸亜鉛は亜鉛塩類のひとつとして、人工栄養児の亜鉛強化の目的で 1983 年食品添加物に指定された¹⁾。現在、使用基準においてグルコン酸亜鉛は、母乳代替食品以外の食品への使用が認められていない。また、その他のグルコン酸及びその塩類として、グルコノデルタラクトン、グルコン酸、グルコン酸カリウム、グルコン酸カルシウム、グルコン酸第一鉄、グルコン酸銅及びグルコン酸ナトリウムが食品添加物として指定されている。この中で、グルコン酸カルシウム、グルコン酸第一鉄及びグルコン酸銅に使用基準が設定されている。

(2) 外国における使用状況

JECFA では、亜鉛に関して、一日摂取許容量 (ADI) を設定していないが²⁾、1982 年に亜鉛の最大耐容一日摂取量 (MTDI) を、暫定値として、0.3~1.0 mg/kg と評価している³⁾。一方、グルコン酸類に関して、同様 JECFA では、1998 年にグルコン酸類 (グルコノデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸カリウム及びグルコン酸ナトリウムのグループとして) の ADI に関しては「特定せず」と評価している⁴⁾。

米国においてグルコン酸亜鉛は、一般に安全と認められる物質 (GRAS 物質) として取り扱われ^{5, 6)}、その有用性、毒性などについて多くの議論がなされ、他の亜鉛塩類と共に、評価・再評価が行われてきた物質である^{1, 7)}。また、米国においてグルコン酸亜鉛は、栄養強化剤として、錠剤・カプセル等の形態をしたサプリメント類、あめ類、飲料等に用いられており、使用量の制限は設定されていない。

EU においては、グルコン酸亜鉛等の栄養強化剤は、食品添加物に分類されず、食品成分扱いとなっている⁸⁾。1989 年の EEC 指令⁹⁾により、乳幼児用ミルク、離乳食、乳児食品、減量のための低カロリー食品及び医療用栄養食品等の 9 品目に関して、栄養強化剤の使用法等に関する規格が今後策定される予定とされ、その後、1996 年及び 1999 年の指令により、手続きの進め方が追加された^{10, 11)}。また、幼児及び小児用食品に関しては 1991 年の EEC 指令¹²⁾が (表 1)、減量のための低カロリー食品に関しては 1996 年の EC 指令¹³⁾が、特別用途食品 (Foods for particular nutritional uses) に関しては 2001 年の EC 指令¹⁴⁾が、フードサプリメントに関しては 2002 年の EC 指令¹⁵⁾がそれぞれ発表されている。更に、食品に関しては指令案¹⁶⁾

表 1 EEC 指令に基づく調製乳の亜鉛の最大量と最小量

	亜鉛の量* (mg/100 kcal)			
	乳児用調製乳		幼児用調製乳	
	牛乳	牛乳+大豆	牛乳	牛乳+大豆
最小量	0.5	0.75	0.5	0.75
最大量	1.5	2.4	-	-

*1996 年¹⁷⁾ 及び 1999 年¹⁸⁾ に一部改訂あり

が公表されている。使用量の上限値及び下限値は表 1 に示す調製乳に制限されるのみで¹²⁾、その他の食品 (乳幼児用食品及び離乳食からサプリメントまで) に関しては使用量の制限は設定されていない。

諸外国におけるグルコン酸亜鉛を使用した具体的な食品の一例を添付資料に示すが¹⁹⁾、グルコン酸亜鉛は、サプリメント類の亜鉛の栄養強化剤として使用されていると共に、チューインガムへ等にも使用されている。

3. 物理化学的性質及び成分規格に関する資料

(1) 食品添加物の安定性

グルコン酸亜鉛の使用基準拡大を要請する食品中における亜鉛の安定性を、室温及び温度40℃、相対湿度75%の条件下で検討したところ、当該食品中で、添加された亜鉛は安定に存在することを確認した(本資料P6, 表6参照)。

(2) 食品中の食品添加物の分析法

液剤及び粉末について、グルコン酸亜鉛を添加した際の食品中の食品添加物の分析法を検討した。

「食品中の食品添加物分析法・解説書」²⁰⁾に記載の亜鉛塩類を母乳代替食品へ添加した場合の分析法を適用したところ、表2に示す

結果のように、添加したグルコン酸亜鉛に係る亜鉛の回収率は97及び86%と、効率よく回収されることを確認した。なお、食品中の食品添加物(グルコン酸亜鉛)の分析法検討のために、液剤及び粉末を製造した際の原材料等の配合処方は表3のとおりである。

表2 食品中のグルコン酸亜鉛の分析結果 (n=3)

	亜鉛の量 (mg/kg Zn として)				回収率 (%)
	添加前	添加量	理論量	分析値	
液剤	0*	10	10	9.7±0.09	97
粉末	0*	50	50	43±1.2	86

*約 2.5 mg/kg 以下

表3 各食品の処方 (配合)

	液 剤		粉 末	
処 方	砂 糖	10.0%	砂 糖	80.0%
	クエン酸	2.5%	クエン酸	20.0%
	グルコン酸亜鉛	0.0077%	グルコン酸亜鉛	0.0385%
	水	適 量		
	合 計	100%	合 計	100%

4. 有効性に関する資料

(1) 食品添加物としての有効性

亜鉛は、アルコール脱水素酵素、炭酸脱水酵素、アルカリホスファターゼ等20種以上の酵素を活性化することや核酸代謝、タンパク合成、インスリン合成に関与していることが明らかにされており、ヒトの成長及び発育に欠くことのできない元素であることが報告されている²¹⁾。亜鉛が欠乏すると、①味覚障害、②子供の成長障害、③生殖機能の障害、④免疫機能の低下、⑤糖尿病になりやすい等の報告がある^{7, 21)}。我が国において、富田ら^{22, 23)}は味覚障害や舌痛症等が現れた患者に、亜鉛を経口投与し、その症状の改善並びに血清亜鉛の増加が見られたことにより、食事性の亜鉛欠乏症が存在することを報告し、亜鉛の欠乏状態を知るために、味覚検査の実施を積極的に行うべきであると提言している。

表4は平成13年国民栄養調査結果の亜鉛に係る部分を抜粋したもので、年齢別更に男女別に亜鉛の摂取量を示すと共に、第6次改定日本人の栄養所要量²⁴⁾より抜粋した亜鉛の所要量との

比較を示している。更に、要請者は「マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査」²⁵⁾で集計された年齢別食品喫食量に日本食品標準成分表²⁶⁾に示されているそれぞれの食品に含まれる亜鉛の含量を乗じ、1日1人当たりの平均的な亜鉛摂取量を推定し²⁷⁾、その結果のまとめを表5に示した。

表4 亜鉛の摂取量及び所要量

		亜鉛の摂取量*及び所要量** (mg/人/日)									
年齢 (歳)		総数	1-6	7-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-
男女計	摂取量	8.5	5.7	9.0	9.9	8.4	8.4	8.5	9.2	9.0	7.8
	所要量	-	5-6	6-8	10-11	11	12	12	11	11	10
男性	摂取量	9.3	5.9	9.7	11.2	9.6	9.6	9.3	9.9	10.0	8.3
	所要量	-	5-6	6-8	10-11	11	12	12	11	11	10
女性	摂取量	7.8	5.5	8.4	8.4	7.5	7.5	7.8	8.5	8.2	7.4
	所要量	-	5-6	6-8	9	9	10	10	10	10	9

* 亜鉛の摂取量は平成13年国民栄養調査結果⁴⁶⁾より抜粋

**亜鉛の所要量は第6次改定日本人の栄養所要量²⁴⁾より抜粋

亜鉛の摂取量及び同推定量は、小児に関しては所要量を満たしている可能性があるが、成人において亜鉛は不足している結果となった。また、第6次改定日本人の栄養所要量—食事摂取基準の活用—²⁹⁾によると、ミネラルに係る栄養指導事項は、カルシウム、鉄及びナトリウムのみで、不足が考えられる亜鉛は食事摂取基準活用上において考慮されていない。

以上より、亜鉛は小児を除く幅広い年齢層で不足していることが明らかであり、一部の食品に食品添加物として亜鉛を強化する必要があることが明らかとなった。

表5 亜鉛の摂取量推定値及び所要量

		亜鉛の摂取量*及び所要量** (mg/人/日)				
年齢 (歳)		1-6	7-14	15-19	20-64	65-
推定摂取量		6.2	7.3	7.9	7.4	6.6
所要量	男性	5-6	6-8	10-11	11-12	10-11
	女性	5-6	6-8	9	9-10	9-10

* 亜鉛の摂取量はマーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査から算出

**亜鉛の所要量は第6次改定日本人の栄養所要量²⁴⁾より抜粋

(2) 食品中での安定性

液剤及び粉末にグルコン酸亜鉛を添加した際の食品中での安定性を検討した。食品の処方、本要請書3. (2)として「食品中の食品添加物の分析法」において、前述したものと同試料を本検討に供した。包装容器はポリエチレン製の商品類似包装を使用し、室温で6ヶ月及び温度40℃、相対湿度75%の恒温恒湿槽で8週間保存した際の亜鉛残存率を測定した。

表6に示す結果のように、各食品に添加した亜鉛の残存率は室温6ヶ月保存時99~107%、温度40℃、相対湿度75%で8週間保存時97~105%であり、添加された亜鉛は食品中で安定的

に存在することが確認された。なお、分析法は現行の母乳代替食品へ添加した場合の分析法²⁰⁾を適用した。

表6 食品添加物の食品中での安定性検討結果 (n=3)

	亜鉛含有量 (mg Zn/kg) / 残存率 (%)			
	開始時	4週間後*	8週間後*	6ヶ月後**
液剤	9.7/100	9.6±0.09/99	9.4±0.11/97	9.6±0.08/99
粉末	43/100	49±0.41/114	45±0.81/105	46±1.33/107

* 温度 40℃, 相対湿度 75%の恒温恒湿槽にて保存

**室温で保存

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

現状、グルコン酸亜鉛は母乳代替食品への使用が認められているが、母乳代替食品には、タンパク質、脂質、糖質や亜鉛以外の無機質及びビタミン等、ほとんどの栄養成分が含まれている。この中でグルコン酸亜鉛が他の栄養成分に対して影響を及ぼさないことより、今回の要請する食品中においても、他の栄養成分に対して影響を及ぼさないことは容易に推察される。

5. 安全性に関する資料

(1) 体内動態に関する資料

ヒトにおいてグルコン酸亜鉛の経口投与後の検討例がある³⁰⁻³²⁾。Dreno らはグルコン酸亜鉛を経口投与した後の皮膚における亜鉛濃度の変化を検討し、投与後 72 時間で亜鉛が皮膚に到達したことを述べている³⁰⁾。Neve らはグルコン酸亜鉛を、一晚断食した後に経口投与した場合と、通常的に食事を摂取した後に経口投与した場合等における亜鉛の生物学的利用率への影響等を比較検討し、食事状態の違いが、亜鉛の吸収に影響を与える旨を報告している³¹⁾。

(2) 他のミネラルとの相互作用及びそれぞれの安全性について

他のミネラルとの相互作用として、カルシウムは亜鉛の吸収に関して拮抗関係がある³³⁾。また、亜鉛は銅及び鉄と吸収が拮抗することが報告されている^{33, 34)}。従って、食品中のミネラルのバランスとして、カルシウムを強化した食品には亜鉛の強化を、亜鉛を強化した食品には、銅及び鉄の強化が必要であることを示唆している。

次に有害金属との相互作用であるが、動物実験等において、亜鉛はカドミウム及び鉛の毒性を軽減することが報告されている^{35, 36)}。そのメカニズムは、吸収阻害及びメタロチオネインによる解毒作用である。その他、亜鉛は、実験動物において、セレンと拮抗し、セレンの抗ガン作用を低減させる報告も存在する³⁷⁾。しかし、亜鉛は一般に他の重金属の毒性を軽減させると考えられている^{35, 36)}。