

(案)

添加物評価書

グルコン酸亜鉛 (第二版)

2014年7月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	3
要 約	4
I. 評価対象品目の概要	5
1. 用途.....	5
2. 主成分の名称	5
3. 分子式及び構造式	5
4. 分子量	5
5. 性状等	5
6. 起源又は発見の経緯等	6
7. 我が国及び諸外国における使用状況	7
(1) 我が国における使用状況	7
(2) 諸外国における使用状況	7
8. 国際機関等における評価	8
(1) 添加物としての評価	8
(2) 亜鉛の耐容上限量 (UL) 等について	9
(3) その他	10
9. 評価要請の経緯	10
II. 安全性に係る知見の概要	12
1. 体内動態	12
2. 毒性.....	15
(1) 遺伝毒性	16
(2) 急性毒性	21
(3) 反復投与毒性	22
(4) 発がん性	25
(5) 生殖発生毒性	31
(6) ヒトにおける知見	35
III. 一日摂取量の推計等	43
1. 一般のヒトの亜鉛の一日摂取量	43
2. 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	44
VI. 食品健康影響評価	45
<別紙1：略称>	46
<参照>	47

1 <審議の経緯>

2 第1版（使用基準改正に係る食品健康影響評価）

3 2003年12月2日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に
4 ついて要請（厚生労働省発食安第1202004号）、関係書類
5 の接受

6 2003年12月11日 第23回食品安全委員会（要請事項説明）

7 2004年3月3日 第5回添加物専門調査会

8 2004年4月1日 第39回食品安全委員会（報告）

9 2004年4月1日から2004年4月28日まで 国民からの御意見・情報の募集

10 2004年5月20日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

11 2004年5月27日 第46回食品安全委員会（報告）

12 （同日付け厚生労働大臣に通知）

13 2004年12月24日 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成16
14 年厚生労働省告示第449号）公布、施行

15
16 第2版（添加物の使用基準改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

17 2014年4月17日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に
18 ついて要請（厚生労働省発食安0415第1号）、関係書類の
19 接受

20 2014年4月22日 第512回食品安全委員会（要請事項説明）

21 2014年5月22日 第130回添加物専門調査会

22 2014年6月30日 第131回添加物専門調査会

23 2014年7月24日 第132回添加物専門調査会

24
25 <食品安全委員会委員名簿>

（2006年6月30日まで）

寺田 雅昭（委員長）

寺尾 允男（委員長代理）

小泉 直子

坂本 元子

中村 靖彦

本間 清一

見上 彪

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）

佐藤 洋（委員長代理）

山添 康（委員長代理）

三森 国敏（委員長代理）

上安平 冽子

石井 克枝

村田 容常

1 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2005年9月30日まで)

福島 昭治(座長)
山添 康(座長代理)
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2013年10月1日から)

梅村 隆志(座長)
頭金 正博(座長代理)
穂山 浩
今井田 克己
宇佐見 誠
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
久保田 紀久枝
祖父江 友孝
高橋 智
塚本 徹哉
戸塚 ゆ加里
中江 大
北條 仁
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

高須 伸二

要 約

栄養強化剤として使用される添加物「グルコン酸亜鉛」(CAS登録番号 82139-35-3 (グルコン酸亜鉛無水物として)) 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。

評価に供した試験成績は、グルコン酸亜鉛等を被験物質とした遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

I. 評価対象品目の概要

久保田専門委員、穂山専門委員：
この案で問題ありません。

1. 用途

栄養強化剤（亜鉛として）（参照 1、2）【委員会資料、本体】

2. 主成分の名称

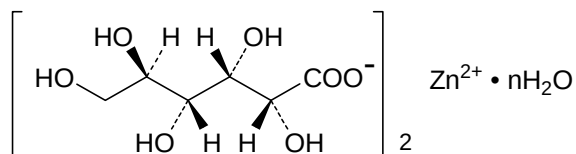
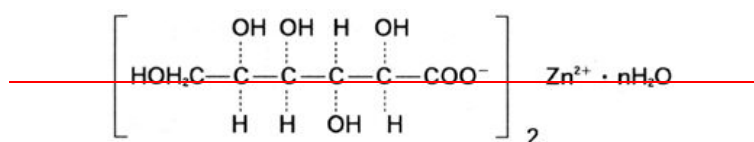
和名：グルコン酸亜鉛

英名：Zinc Gluconate

CAS 登録番号：~~4468-02-482139-35-3~~（グルコン酸亜鉛無水物として）（参照 3）【5】

3. 分子式及び構造式

$C_{12}H_{22}O_{14}Zn \cdot nH_2O$ （ $n=3$ 又は 0）（参照）【5】



$n = 3$ 又は 0

穂山専門委員：

CAS 登録番号が更新されたため、新しい番号といたしました。

構造式について、第一版で記載されたものがそのまま記載されていましたが、参照文献に記載されたものといたしました。

4. 分子量

（1）グルコン酸亜鉛 3 水和物

509.75（参照 4）【5】

（2）グルコン酸亜鉛無水物

455.70（参照 4）【5】

5. 性状等

我が国において現在使用が認められている添加物「グルコン酸亜鉛」の成分

規格において、含量として、「本品は、無水物換算したものは、グルコン酸亜鉛（ $C_{12}H_{22}O_{14}Zn$ ）97.0~102.0 %を含む。」、性状として、「本品は、白色の結晶性の粉末又は粒である。」とされている。本品目の規格基準の改正を要請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）による今般の成分規格改正案における含量及び性状の規定は、以上の現行規定から変更されていない。（参照 4）【5】

6. 起源又は発見の経緯等

亜鉛は、亜鉛含有酵素（DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、アルコール脱水素酵素等）などの構造成分として、種々の生理機能に重要な役割を果たしている。欠乏症としては、皮膚炎や味覚障害等が知られている。（参照 5）【18】

Maret（2013）の報告によれば、亜鉛は様々な酵素の補因子となり、また、Zinc Finger たん白質の構成成分として生体内因子との相互作用に関与しているとされている。（参照 6）【追加 20】

Haase ら（2008）の報告によれば、亜鉛の補給によって、複数の疾患の治療に寄与するという報告が複数認められているとされている。Plum（2010）の報告によれば、亜鉛の欠乏、あるいは過剰によって複数の疾患が認められているとされている。（参照 7、8）【追加 1、追加 2】

「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書によれば、亜鉛の推定平均必要量、推奨量、目安量について、表 1 のとおり 0~11 か月の乳児の目安量は男女ともに 2~3 mg/人/日、1~17 歳の推定平均必要量は男性 3~9 mg/人/日、女性 3~6 mg/人/日（妊婦で+1 mg/人/日、授乳婦で+3 mg/人/日）、推奨量は男性 3~10 mg/人/日、女性 3~8 mg/人/日（妊婦で+2 mg/人/日、授乳婦で+3 mg/人/日）、18 歳以上の推定平均必要量は男性 8 mg/人/日、女性 6 mg/人/日（妊婦で+1 mg/人/日、授乳婦で+3 mg/人/日）、推奨量は、男性 9~10 mg/日、女性 7~8 mg/日（妊婦で+2 mg/人/日、授乳婦で+3 mg/人/日）、とされている。（参照 9）【60】

表 1 亜鉛の推定平均摂取量、推奨量、目安量（mg/人/日）

性別	男性			女性		
年齢等	推定平均 必要量	推奨量	目安量	推定平均 必要量	推奨量	目安量
<u>0~5（月）</u>	⋮	⋮	<u>2</u>	⋮	⋮	<u>2</u>
<u>6~11（月）</u>	⋮	⋮	<u>3</u>	⋮	⋮	<u>3</u>

<u>1～2（歳）</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>：</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>：</u>
<u>3～5（歳）</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>：</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>：</u>
<u>6～7（歳）</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>：</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>：</u>
<u>8～9（歳）</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>：</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>：</u>
<u>10～11（歳）</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>：</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>：</u>
<u>12～14（歳）</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>：</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>：</u>
<u>15～17（歳）</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>：</u>	<u>6</u>	<u>8</u>	<u>：</u>
<u>18～29（歳）</u>	<u>8</u>	<u>10</u>	<u>：</u>	<u>6</u>	<u>8</u>	<u>：</u>
<u>30～49（歳）</u>	<u>8</u>	<u>10</u>	<u>：</u>	<u>6</u>	<u>8</u>	<u>：</u>
<u>50～69（歳）</u>	<u>8</u>	<u>10</u>	<u>：</u>	<u>6</u>	<u>8</u>	<u>：</u>
<u>70 以上（歳）</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>：</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>：</u>
<u>妊婦（付加量）</u>				<u>+1</u>	<u>+2</u>	<u>：</u>
<u>授乳婦（付加量）</u>				<u>+3</u>	<u>+3</u>	<u>：</u>

事務局より：

第 131 回専門調査会でのご審議を踏まえ表形式といたしました。

7. 我が国及び諸外国における使用状況

（１）我が国における使用状況

グルコン酸亜鉛は、人工栄養児の亜鉛強化の目的で、1983 年に食品添加物として指定された。（参照 1 0）【第一版 1】

2004 年 12 月の使用基準改正により、使用基準は「グルコン酸亜鉛は、母乳代替食品及び保健機能食品以外の食品に使用してはならない。グルコン酸亜鉛は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の二 乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の部(五) 乳等の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規格又は基準の款(5)の規定による厚生労働大臣の承認を受けて調製粉乳に使用する場合を除き、母乳代替食品を標準調乳濃度に調乳したとき、その 1L につき、亜鉛として 6.0mg 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。グルコン酸亜鉛は、保健機能食品に使用するとき、当該食品の 1 日当たりの摂取目安量に含まれる亜鉛の量が 15mg を超えないようにしなければならない。」とされている。（参照 1）

【委員会資料】

（２）諸外国における使用状況

① 米国における使用状況

米国では、添加物「グルコン酸亜鉛」は一般に安全と認められる物質

(GRAS 物質) として取り扱われ、栄養強化剤として、サプリメント類、
あめ類、飲料等に用いられており、使用量の制限は設定されていない。(参
照 1 1) 【第一版 2】

② EU における使用状況

欧州連合 (EU) では、グルコン酸亜鉛等の栄養強化剤は、添加物では
なく、食品成分扱いとなっており、調製乳についてのみ使用量の制限があ
り、その他の食品への使用量は制限されていない。(参照 1 2、1 3) 【第
一版 3、4】

8. 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

2003 年 12 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、2004 年 5 月、食品安全委員会は、「グ
ルコン酸亜鉛の許容上限摂取量 (UL) を亜鉛として 30 mg/ヒト/日と設定
する。なお、今回評価を行った UL は成人を対象としたものであり、乳幼
児～小児が過剰に亜鉛を摂取することがないように、適切な注意喚起が行わ
れるべきである。」と食品健康影響評価を取りまとめている。(参照 1 4)
【2】

② JECFA における評価

a. 亜鉛 (汚染物質を含む) の評価

1982 年の第 26 回会合において、FAO/WHO 合同食品添加物専門家
会議 (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) を数か月間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基に、最大耐容一日摂取量 (MTDI) を暫定的に
0.3~1.0 mg/kg 体重/日としている。(参照 1 5、1 6) 【第一版 5、6】

b. グルコン酸塩類の評価

1998 年の第 51 回会合において、JECFA は、グルコン酸塩類 (グル
コノデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、
グルコン酸カリウム及びグルコン酸ナトリウム) について評価し、「グ
ループ ADI を特定しない (Group ADI “not specified”) 」としている。
(参照 1 7) 【第一版 7】

③ 米国における評価

1978 年、米国実験生物学会連合 (FASEB) は、添加物「グルコン酸亜

鉛」を含むグルコン酸塩類¹⁾について、「現在又は今後想定される摂取量でヒトに有害影響を示す合理的な根拠はない」としている。(参照 18)【11】

(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

2014 年、「日本人の食事摂取基準 (2015 年) 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 を不確実性係数 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 (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、授乳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 9)【60】

② IOM/FNB における評価

2001 年、米国医学研究所/食品栄養委員会 (IOM/FNB) 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 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 19)【第 1 版 30】

③ CRN における評価

2004 年、米国 Council for Responsible Nutrition (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 ULS (サプリメントとしての UL) 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 20)【14】

④ SCF における評価

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 21)【第 1 版 31】

¹ グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸亜鉛の評価が実施されている。

1
2 (3) その他

3 2001 年、WHO が亜鉛について毒性等の試験成績をまとめ、人体、環境へ
4 の影響を評価している。(参照 2 2) 【8】

5
6 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
7 ついて毒性等の試験成績をまとめ、報告している。(参照 2 3) 【6】

8
9 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績
10 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る
11 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 とし
12 て参照用量 (RfD) を 0.3 mg/kg 体重/日、発がん性については、評価に適切
13 な試験成績が認められないとしている。(参照 2 4、2 5) 【13、追加 3】

14
15 9. 評価要請の経緯

16 規格基準改正要請者によれば、現在、国内では母乳代替食品及び保健機能食
17 品 (栄養機能食品及び特定保健用食品) のみにグルコン酸亜鉛の使用が認めら
18 れており、亜鉛補給の目的に使われている。しかし、病者の食事代替として使
19 用される総合栄養食品 (特別用途表示の許可又は承認を受けたものに限る。)
20 においても亜鉛の補給が重要であるとされている。

21
22 今般、添加物「グルコン酸亜鉛」について、厚生労働省に表 2 のとおり使用
23 基準改正の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基
24 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
25 康影響評価の依頼がなされたものである。(参照 1、2) 【委員会資料、本体】

26
27 厚生労働省は、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、
28 添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準について、表 2 のとおり改正を検討する
29 ものとしている。(参照 1、2) 【委員会資料、本体】

事務局より：

表 1 の使用基準案の改正について、対象食品の考え方は以下のとおりです。

現行		改正案
母乳代替食品	変更なし	母乳代替食品
保健機能食品 (栄養機能食品)	変更なし	栄養機能食品
保健機能食品 (特定保健用食品)	変更なし	特別用途表示の許可又は承認を受けた食品 (特定の保健の用途)
	<u>今回の改正による追加</u>	<u>特別用途表示の許可又は承認を受けた食品 (病者用)</u>

1

表 2 添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改定案

現行基準	グルコン酸亜鉛は、 <u>母乳代替食品及び保健機能食品</u> 以外の食品に使用してはならない。グルコン酸亜鉛は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和26 年厚生省令第52 号）別表二乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の部（五）乳糖の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規定又は基準の款(5)の規定による厚生労働大臣の承認を受けて調整粉乳に使用する場合を除き、母乳代替食品を標準調乳濃度に調整したとき、その1 L につき、亜鉛として6.0mg 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。グルコン酸亜鉛は、保健機能食品に使用したとき、当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる亜鉛の量が15mg を超えないようにしなければならない。
改正案	グルコン酸亜鉛は、 <u>母乳代替食品、栄養機能食品及び特別用途表示の許可又は承認を受けた食品（病者用又は特定の保健の用途のものに限る。）</u> 以外の食品に使用してはならない。グルコン酸亜鉛は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和26 年厚生省令第52 号）別表二乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の部（五）乳糖の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規定又は基準の款(5)の規定による厚生労働大臣の承認を受けて調整粉乳に使用する場合を除き、母乳代替食品を標準調乳濃度に調整したとき、その1 L につき、亜鉛として6.0mg 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。グルコン酸亜鉛は、保健機能食品に使用したとき、当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる亜鉛の量が15mg を超えないようにしなければならない。

1
2
3
4
5
6

II. 安全性に係る知見の概要

事務局より（第131回と同内容です。）：
規格基準要請者からは、NITE（2008）の報告で引用された知見を中心に資料が提出されています。

2004年に決定された第一版評価書においては、ヒトにおける知見で得られたLOAELをもとに食品健康影響評価結果を得ており、動物試験の結果は内容の確認に留め、個々のNOAELの判断をしておりません。

森田専門委員（第 131 回と同内容です。）：
今回の評価においては、ヒトにおける知見のみから判断するのではなく、動物試験の結果も踏まえるべきと考えます。特に遺伝毒性、発がん性についてはヒトにおける知見ではカバーできないため、動物試験の結果が重要です。反復投与毒性、生殖発生毒性については、ヒトのLOAELが低いため、重要度は低いと考えます。

添加物「グルコン酸亜鉛」について、亜鉛が生物学的に必須で、~~特定量の摂取が健康にいい影響を与えることが立証されている~~な栄養成分であることに留意しつつ、安全性について検討を行なった。

事務局より：
第 130 回調査会における審議に基づき、グルコン酸塩類について、「JECFA でADIが特定されていない」とどまらず、各項において JECFA が引用した知見を記載することとしました。評価の方針については、第 130 回調査会における石井専門委員のご発言に基づき、体内動態の知見を踏まえ、毒性の最初に記載を移しました。

7
8

1. 体内動態

事務局より（第131回と同内容です。）：
本評価書案では、第1版で検討された知見に加え、体内動態担当の専門委員から提出いただいた知見を整理しました。第1版で検討された知見については、表題に「（第一版で審議済み）」と記載しております。「（第一版で審議済み）」は、評価書の最終決定時に削除いたします。

伊藤専門委員、石井専門委員：
この案で問題ありません。

9 (1) グルコン酸亜鉛

① ヒト経口投与試験 (第一版で審議済み) (Dreno (1984)、GCP 不明)

健康人にグルコン酸亜鉛 (100 mg) を経口投与する試験が実施されている。

その結果、投与後 24 時間で血漿中亜鉛濃度の上昇が認められ、投与後 72 時間で亜鉛が皮膚に到達したとされている。(参照 2 6) 【第一版 8】

② ヒト経口投与試験 (第一版で審議済み) (N'ève (1992)、GCP 不明)

ヒトにグルコン酸亜鉛を経口投与する試験が実施されている。

その結果、絶食状態では亜鉛の吸収が速くなり、最高血中濃度 (C_{max}) も高くなる等、食事状態の違いにより、亜鉛の吸収が影響されたとされている。(参照 2 7) 【第一版 9】

③ ヒト経口投与試験 (Wegmüller (2014)、GCP 不明))

健康な成人 (15 例) にグルコン酸亜鉛、クエン酸亜鉛、酸化亜鉛 (それぞれ亜鉛として 10 mg/人) を経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、各亜鉛化合物の平均吸収率は、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%であったとされている。(参照) 【追加 18】

(2) 亜鉛

① ラット経口投与試験等 (Yasuno ら (2011))

Wistar ラット (各群雄 3~4 匹) を通常飼育又は 18 時間絶食させ、⁶⁸Zn 硫酸亜鉛 (1、5 ~~ppm~~ mg/kg 体重) を強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、亜鉛の吸収率について、絶食群で通常飼育群より高値が認められたとされ、絶食群においては、1 mg/kg 体重投与群に比較して 5 mg/kg 体重 ppm 投与群で 1 ppm 投与群より低い吸収率が低下する傾向が認められたとされている。Yasuno らは、飼料中の 成分因子 が亜鉛の吸収を阻害 ~~している~~ する 可能性 や、亜鉛の吸収に輸送担体が関与する ~~ものである~~ 可能性を指摘している。(参照 2 8) 【追加 4】

② 亜鉛トランスポーター (Jeong ら (2013)、Cousins (2010))

ヒト体内において、二種類の亜鉛トランスポーター (SLC30 (ZnT)、SLC39 (ZIP)) が細胞内の亜鉛濃度の調節を行なっているとされている。

消化管には ZIP のサブタイプの一つである ZIP4 が発現しており、主として食品中の亜鉛の腸刷毛細胞を介した取込みを主に制御に関与しているとされている。(参照 29、30)【追加 5、追加 6】

③ 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について (第一版で審議済み) (Couzy ら (1993) 及び O'Dell ら (1988)、GLP 不明)

亜鉛の吸収に関して、カルシウム、銅及び鉄と吸収が拮抗するとされている。(参照 31、32)【第一版 10、11】

④ 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について (第一版で審議済み) (Petering ら (1978) 及び Chowdhury ら (1987)、Flodin ら (1990)、GLP 不明)

亜鉛はカドミウム及び鉛の毒性を軽減するとされ (参照 33、34)【第一版 12、13】、その他、セレンと拮抗し、セレンの抗癌作用を低減させるとされている。(参照 35)【第一版 14】

⑤ 亜鉛のホメオスタシス (Lowe (2009))

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%、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謝回転は活発的ではなく、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換される「functional pool」を形成し、亜鉛欠乏症の原因は「functional pool」の枯渇によるものとされている。(参照 36)【追加 14】

事務局より：

第 131 回専門調査会では「ヒトにおける知見」の項目に記載のあったものですが、審議を踏まえ、体内動態の項目に移すとともに、記載を追記いたしました。

(3) グルコン酸塩類

① グルコン酸塩の特性について (FASEB (1978) で引用 (Sawyer (1964)))

グルコン酸塩類には、種々の金属と可溶性の塩又は錯体を形成し、それら金属の経口摂取時の腸管からの吸収率を増加させる作用があるとされている。(参照 18)【11】

② ヒト経口投与試験 (JECFA (1998) で引用 (Chenoweth ら (1941)))

ヒト（3例）にグルコノ-δ-ラクトン（84、167、500mg/kg 体重）を単回経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、167 mg/kg 体重摂取群で摂取 24 時間以内に摂取量の 7.7～15%が排泄されたとされている。排泄の大部分は摂取 7 時間以内で、尿中に毒性の代謝物は認められなかったとされている。また、84 mg/kg 体重投与群では被験物質の尿中排泄は認められなかったとされている²⁾。（参照 17）【第一版 7】

③ グルコン酸の生成について（FASEB（1978））

グルコン酸は、哺乳類のグルコースの酸化によって生成される通常の代謝産物であり、その生成は脂質合成や炭水化物摂取の際に増加し、飢餓、衰弱時に減少するとされている。（参照 18）【11】

（4）体内動態のまとめ

グルコン酸亜鉛は、弱酸塩であることから、pH が低い胃液中においてはグルコン酸亜鉛として存在するが、pH の高い腸液においてグルコン酸と亜鉛に解離し、体内に取り込まれると考えられる。

各亜鉛化合物の平均吸収率は 61.3%～49.9%であると報告されているが、グルコン酸亜鉛として摂取すると、食物と亜鉛との結合が抑制され、亜鉛イオンとして存在する量が増加し、その結果、他の化学形と比べてよりクエン酸塩とともに吸収率が 60%程度と酸化亜鉛等と比べて高い亜鉛の吸収がおこるものと考えた。

石井専門委員：

Wegmüller（2014）によれば、クエン酸亜鉛とグルコン酸亜鉛の吸収率が同等であると思われますが、今回はクエン酸亜鉛の知見が提出されていないことから、グルコン酸亜鉛の知見を主に確認することで問題ないと考えます。

中江専門委員：

「酸化亜鉛等」の吸収率がおおよそどれくらいであるのかを記載しておくべきです。

2. 毒性

体内動態のまとめに基づき、添加物「グルコン酸亜鉛」の毒性を評価するにあたっては、グルコン酸類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。

² 500 mg/kg 体重投与群については結果の記載は認められなかった。

一方で、亜鉛化合物の毒性については、グルコン酸亜鉛が亜鉛化合物の中でも高い亜鉛の吸収がおこるものであることを踏まえ、グルコン酸亜鉛を被験物質とした毒性試験成績を中心に評価を行い、他の亜鉛化合物を被験物質とした毒性試験成績も併せて参照した。

事務局より：

第 131 回専門調査会において、亜鉛化合物については、化合物の NOAEL を判断することとし、亜鉛としての NOAEL は判断しないこととされましたので、その方針にしたがって整理いたしました。

(1) 遺伝毒性

事務局より：

本評価書案では、以下に該当するものを整理しました。

- 評価指針において標準的組合せとしている試験
 - ・ 「微生物を用いる復帰突然変異試験」
 - ・ 「ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」及び「げっ歯類を用いる小核試験」で亜鉛化合物の試験成績のうち、原著論文が得られているもの
- その他、原著論文が得られているものであって、陽性所見が認められている等の理由から遺伝毒性担当の専門委員から引用すべきとのご判断を頂いたもの

戸塚専門委員、山田専門委員：

この案で問題ありません。

グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩及び亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験成績は、表 3、表 4、表 5 のとおりである。

表 3 グルコン酸亜鉛に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
----	------	------	------	-----	--------	----

遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> , GLP 非対応)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)、 酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	グルコン酸 亜鉛	最高用量 0.08% (細菌) 5.00% (酵母) ⁽³⁾	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	Litton Bionetics (1977) (参照 37) 【12】
---------	--	--	-------------	---	---------------------	--------------------------------------

1

2表 4 グルコン酸塩類に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> , GLP 非対応)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、) 酵母 <i>S. cerevisiae</i> D4)	グルコノ-δ-ラクトン	0.25、0.5%	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	JECFA (1998) で引用 (Litton Bionetics (1974)) (参照 17) 【第一版 7】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>S. cerevisiae</i> D4)	グルコン酸マンガン	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無に関わらず)	JECFA (1998) で引用 (Prival (1991)) (参照 17) 【第一版 7】

3

4表 5 亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	<u>コメット試験 (<i>in vitro</i>, GLP 不明)</u>	<u>ヒト口腔内角化細胞</u>	<u>硫酸亜鉛</u>	<u>0、0.4、4、16、32 μM</u>	<u>0 μM で Tail moment (TM)、Tail intensity (TI) の増加。32μM で TM、TI の増加傾向</u>	<u>Sharif ら (2014) (参照 38) 【追加 21】</u>
	コメット試験 (<i>in vivo</i> , GLP 不明) 末梢血リンパ球	マウス (Swiss albino、各群雄 6 匹)	無水硫酸亜鉛	0、5.70～19.95 mg/kg 体重 強制経口投与	用量依存的な陽性	Banu ら (2001) (参照 39) 【59】

³ 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、サルが用いられている。

	UDS 試験 (<i>in vitro</i> , GLP 不明)	シリアンハム スター胎児細胞	酸化亜鉛	0.3、1、3、 10、30 μg/mL	1 μg/mL 以上 で用量依存的 な陽性	鈴木 (1987) (参 照) 【52】
遺伝子突然変 異	復帰突然変 異試験 (<i>in vitro</i> , GLP 非対 応)	細菌 (<u><i>S.</i></u> <u><i>typhimurium</i></u> <u>strain 不明菌</u> <u>種不明</u>)	酸化亜鉛	最高用量 10,000 μg/plate	陰性	Seifried (2006) (参照 4 0)【追 加 7】
		細菌 (<u><i>S.</i></u> <u><i>typhimurium</i></u> <u>TA98、</u> <u>TA102、</u> <u>TA1535、</u> <u>TA1537)</u>	塩化亜鉛	不明	陰性 (代謝活 性化系の有無 に関わらず)	<u>Wong ら (1988)</u> <u>(参照 4 1)</u> <u>【43】</u>
		細菌 (<u><i>S.</i></u> <u><i>typhimurium</i></u> <u>TA98、</u> <u>TA100、</u> <u>TA1535、</u> <u>TA1537、</u> <u>TA1538)</u>	硫酸亜鉛	<u>3,600</u> <u>μg/plate</u>	陰性 (代謝活 性化系の有無 に関わらず)	<u>Gocke ら</u> <u>(1981) (参照</u> <u>4 2) 【40】</u>
		細菌 (<u><i>S.</i></u> <u><i>typhimurium</i></u> <u>TA102)</u>	硫酸亜鉛	<u>3,000</u> <u>nmol/plate</u>	陰性 (代謝活 性化系非存在 下)	<u>Marzin & Vo</u> <u>(1985) (参照</u> <u>4 3) 【41】</u>
		細菌 (<u><i>S.</i></u> <u><i>typhimurium</i></u> <u>TA98、</u> <u>TA100、</u> <u>TA1535、</u> <u>TA1537、</u> <u>TA1538)</u>	酸化亜鉛	最高用量 <u>1.6%</u>	陰性 (代謝活 性化系の有無 に関わらず)	<u>Thompson ら</u> <u>(1989) (参照</u> <u>4 4) 【42】</u>
	遺伝子突然 変異試験 (<i>in vitro</i> , GLP 非対 応)	<u><i>Escherichia</i></u> <u><i>coli</i> WP2</u>	塩化亜鉛	<u>3.2 μM</u>	疑陽性 (代謝 活性化系非存在 下)	<u>Rossmann ら</u> <u>(1984) (参照</u> <u>4 5) 【44】</u>
		<u>酵母</u> <u>(<i>S.</i></u> <u><i>cerevisiae</i>)</u>	硫酸亜鉛	<u>0.1 M</u>	弱い陽性 (代謝 活性化系非存在 下)	<u>Singh (1983)</u> <u>(参照 4 6)</u> <u>【46】</u>
			硫酸亜鉛	最高用量 <u>5,000 ppm</u>	陰性 (代謝活 性化系非存在 下)	<u>Siebert ら</u> <u>(1970) (参照</u> <u>4 7) 【45】</u>
	マウスリン フォーマ TK 試験 (<i>in</i> <i>vitro</i> , GLP 不明)	マウスリンパ 腫細胞	塩化亜鉛	最高用量 <u>12.13</u> <u>μg/mL</u>	陰性 (代謝活 性化系非存在 下)	<u>Amacher &</u> <u>Paillet (1980)</u> <u>(参照 4 8)</u> <u>【47】</u>
		マウスリンパ 腫細胞 (L5178Y)	酸化亜鉛	<u>1~31</u> <u>μg/mL</u>	陽性	<u>Seifried (2006)</u> <u>(参照 4 0)【追</u> <u>加 7】</u>
			酢酸亜鉛	<u>1.3~13</u> <u>μg/mL (代謝</u> <u>活性化系存在下)</u> <u>4.2~42</u> <u>μg/mL (代謝</u> <u>活性化系非存在下)</u>	用量相関的な 陽性数の増加 ⑥ (代謝活性化 系の有無に関 わらず)	<u>Thompson ら</u> <u>(1989) (参照</u> <u>5 1) 【42】</u>

染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i> 、GLP 不明)	ヒトリンパ球	塩化亜鉛	30、300 μ M	30 μ M で陽性 ⁴ (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。	Deknuddt and Deminatti (1978) (参照 4 9) 【49】
		ヒトリンパ球	塩化亜鉛	0、20、200 μ g/culture	陽性	Deknuddt (1982) ⁽⁵⁾ (NITE (2008) で引用) (参照 2 3、5 0) 【6、48】
		ほ乳類培養細胞 (CHO)	酢酸亜鉛	25、34、45 μ g/mL (代謝活性化系存在下) 45、60、80 μ g/mL (代謝活性化系非存在下)	用量相関的な陽性数の増加 ⁶ (代謝活性化系の有無に関わらず)	Thompson ら (1989) (参照 5 1) 【42】
	マウスリンパ腫細胞 TK 試験 (<i>in vitro</i>、GLP 不明)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	酸化亜鉛	1~31 μg/mL	陽性	Seifried (2006) (参照 3 7) 【追加 7】
			酢酸亜鉛	1.3~13 μg/mL (代謝活性化系存在下) 4.2~42 μg/mL (代謝活性化系非存在下)	用量相関的な陽性数の増加⁶(代謝活性化系の有無に関わらず)	Thompson ら (1989) (参照 4 0) 【42】
	SCE 試験 (<i>in vitro</i> 、GLP 不明)	シリアンハムスター胎児細胞	酸化亜鉛	0~20 μ g/mL	陽性	鈴木 (1987) (参照 5 2) 【52】
	小核試験 (<i>in vitro</i> 、GLP 不明)	ヒトリンパ球	塩化亜鉛	0.15、0.30 mM	陽性 (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。	Santra (2002) (参照 5 3) 【50】
	染色体異常試験 (<i>in vivo</i> 、GLP 不明)	マウス (C57BL、匹数不明、骨髄)	塩化亜鉛	0.5%低カルシウム飼料 (0.03%) として 30 日間	弱い陽性 (死亡例 50% 発生、体重減少)	NITE (2008) で引用 (Deknuddt (1982) ⁽⁵⁾ (NITE (2008)

⁴ ただし、被験物質添加のタイミングを変化させた試験では陰性とされている。

⁵ ~~原著論文はフランス語によるものであるが、ここでは英語による abstract のみを参照した。~~

⁶ 統計処理は行なわれていない。

				0.5% 標準飼料 -(1.1%)と して30日 間標準飼料 中混餌投与	陰性	で引用) (参照 2 3、5 0)【6、48】
		マウス (Swiss albino、各群 5 匹、骨髄)	塩化亜鉛	0、7.5、10、 15 mg/kg 体重 腹腔内単回 投与	陽性 (7.5 mg/kg 体重以 上)	Gupta ら (1991) (参照 5 4) 【57】
		マウス (Swiss albino、各群 5 匹、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 日間)	陽性 (2 mg/kg 体重/日以上)	
	小核試験 (<i>in vivo</i> 、 GLP 不明)	マウス (NMRI、各群 4 匹、骨髄)	硫酸亜鉛	0、28.8、 57.5、86.3 mg/kg 体重 を 24 時間 間隔で 2 回 腹腔内投与	陰性	Gocke ら (1981) (参照 5 5)【40】
		ラット (Wistar、各 群 14 匹)	酢酸亜鉛	0、4.0、8.0 mg/kg 体重 隔日、2 週 間腹腔内投 与	陽性	Piao (2003) (参 照 5 6)【追加 8】

1

戸塚専門委員、山田専門委員：

グルコン酸亜鉛、亜鉛化合物とも、復帰突然変異試験の結果が陰性であることが重要で、このことから変異原性が認められないと判断できます。

また、遺伝子突然変異試験では *E.coli* による試験で疑陽性、酵母による試験の一つで弱い陽性が認められます。

E.coli による試験の疑陽性は、増殖阻害濃度と同じ濃度で認められたものなので問題ないと思います。

酵母による試験は、分子量計算を行なうと 16 g/L で弱い陽性、5 g/L で陰性の結果です。2 つの試験で、片方が弱い陰性、もう片方が陰性であること、酵母の試験が OECD ガイドラインから削除されたことも踏まえると、特に問題ないものと考えます。

2

3

4

5

6

以上のとおり、グルコン酸亜鉛及び、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物に
ついては、遺伝子突然変異を指標とした復帰突然変異試験で陰性の結果が
得られている。従って本専門調査会としては、
本専門調査会としては、グルコン酸亜鉛及びグルコン酸塩類を被験物質

とした遺伝子突然変異を指標とした試験がいずれも陰性であったことから、グルコン酸亜鉛に直接的な DNA 損傷や遺伝子突然変異に基づく変異原性は認められないと判断した。

一方、亜鉛化合物については、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された DNA 損傷を指標とした試験、遺伝子突然変異を指標としたマウスリンフォーマ TK 試験、染色体異常試験、小核試験等の一部で陽性が認められた。特に *in vivo* では、強制経口投与によるコメット試験、腹腔内投与による染色体異常試験及び小核試験で陽性が認められた。

しかし、変異原性が認められないこと、標準飼料中の混餌投与で実施された *in vivo* 染色体異常試験の結果が陰性であったことを考慮すると、が、そのメカニズムは間接的な DNA 傷害に基づくものである可能性が高く、閾値が存在することが推定できることから、添加物として亜鉛を経口摂取する場合に、特段の懸念をもたらすものではないと考えた。

以上を総合的に判断すると、本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。

~~そのメカニズムや亜鉛化合物の化学形による影響が明らかでなく、確認できる資料からは遺伝毒性の有無は判断できないと考えた。~~

~~しかしながら、*in vivo* で実施された染色体異常試験、小核試験では、標準飼料の混餌投与による染色体異常試験の結果が陰性、腹腔内投与による試験の結果が陽性であったことを鑑みると、認められた陽性所見は、亜鉛の細胞への直接的な高濃度暴露によるものであり、経口投与による遺伝毒性は認められないものと考えた。~~

~~したがって、グルコン酸亜鉛そのものでは遺伝子突然変異を指標とした試験において変異原性が認められなかったことから DNA 損傷等の直接的な遺伝毒性があるとはいえず、仮にグルコン酸亜鉛に由来する一般毒性があったとしても、それは閾値が設定できるものであり、ヒトにおける知見等で得られた NOAEL/LOAEL から ADI を設定することを妨げるものではないと判断した。~~

(2) 急性毒性

高橋専門委員：高須専門参考人：
この案で問題ありません。

① マウス急性毒性試験 (第一版で審議済み) (佐藤と小林 (1982) (仲本ら (1983)))

マウスにグルコン酸亜鉛を経口投与する試験の結果、LD₅₀ は雄で 3,420 mg/kg、雌で 2,630 mg/kg であったとされている。(参照 10) 【第一版

1】

(3) 反復投与毒性

事務局より（第131回と同内容です。）：

本評価書案では、第1版で検討された知見に加え、グルコン酸塩類の試験成績、山添委員、三森委員から提出いただいた知見を整理しました。第1版で検討された知見については、表題に「（第一版で審議済み）」と記載しております。「（第一版で審議済み）」は、評価書の最終決定時に削除いたします。

事務局より：

第131回専門調査会において、亜鉛化合物については、化合物のNOAELを判断することとし、亜鉛としてのNOAELは判断しないこととされましたので、その方針にしたがって整理いたしました。

高橋専門委員、高須専門参考人：

この案で問題ありません。

① グルコン酸亜鉛

グルコン酸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 グルコン酸塩類

a. グルコン酸ナトリウムのラット4週間強制経口投与試験(JECFA(1998)で引用(Mochizuki(1995)))

SDラット（各群雌雄各12匹）にグルコン酸ナトリウムを表6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。

表6 用量設定

用量設定	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日
------	------------------------------

その結果、2,000 mg/kg 体重/日投与群で尿中ナトリウム量の増加等の所見が認められ、MochizukiはNOELをグルコン酸ナトリウムとして1,000 mg/kg 体重/日としているが、JECFAは動物数の少ないこと、手技に問題があること等の理由によりNOELを判断できないとしている。（参照17）【第一版7】

b. グルコン酸ナトリウムのラット28日間混餌投与試験(JECFA(1998)で引用(Mochizuki(1997)))

SDラット（各群雌雄各10匹）にグルコン酸ナトリウムを表7のよ

うな投与群を設定して 28 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 7 用量設定

用量設定	0、1.25、2.5、5%
mg/kg 体重/日	0、1,000、2,000、4,100（雄） mg/kg 体重/日
として換算	0、1,000、2,000、4,400（雌） mg/kg 体重/日

その結果、用量依存性の認められる所見はなく、Mochizuki は NOEL を グルコン酸ナトリウムとして 4,100 mg/kg 体重/日としているが、JECFA は動物数の少ないこと、手技に問題があること等の理由により NOEL を判断できないとしている。（参照 1 7）【第一版 7】

c. グルコン酸のイヌ、ネコ 14 日間強制経口投与試験（JECFA（1998）で引用（Chenoweth（1941）））

ネコ（5 匹）又はイヌ（3 匹）にグルコン酸（1 g/動物/日）を 14 日間強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、毒性所見は認められなかったとされている。（参照 1 7）【第一版 7】

d. グルコノ-δ-ラク톤のラット 29 か月間混餌投与試験（JECFA（1998）で引用（van Logten（1972）））

ラット（雌雄各 20 匹）にグルコノ-δ-ラクトン（0.4%）を 29 か月間日間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、毒性所見は認められなかったとされている。（参照 1 7）【第一版 7】

③ 亜鉛化合物

a. マウス及びラット 13 週間混餌投与毒性試験 （第一版で審議済み）（Maita ら（1981）、GLP 不明）

マウス及びラットに硫酸亜鉛を表 8-1 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 8-1 用量設定

用量設定	0、300、3,000、30,000 ppm
（mg/kg 体重/日）	0、45、450、4,500 mg/kg 体重/日（マウス）

として換算) ⁽⁷⁾	0、30、300、3,000 mg/kg 体重/日 (ラット)
-----------------------	---------------------------------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 8-2 のとおりである。
(参照 5 7) 【第一版 16】

表 8-2 毒性所見

用量	毒性所見
4,500 (mg/kg 体重/日) (マウス)	体重増加抑制、摂餌量の低下及び脾臓腺房細胞の壊死、腫大
3,000 (mg/kg 体重/日) (ラット)	

本専門調査会としては、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。

b. ラット 21 か月混餌投与毒性試験 (第一版で審議済み) (Hagen ら (1953)、GLP 不明)

ラット (各群雌雄各 4 匹) に硫酸亜鉛を表 9 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 9 群設定

用量設定 (亜鉛として)	0, 100、500、1,000 ppm
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽⁷⁾	0、10、50、100 mg/kg 体重/日

その結果、以下の所見が認められたとされている。

- 500 ppm 以上 の雄 で腎腫大 (参照 1 0、5 8) 【第一版 1、15】

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、500ppm 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、統計学的処理も実施されていない。
本専門調査会としては、これらの点から、本試験による NOAEL の判断

⁷ JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC70) を用いて摂取量を推定。

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)	0.4	20	100

1

はできないと考えた。

事務局より：

第 131 回の審議に基づき、用量設定等において、「亜鉛として」の値ではなく、硫酸亜鉛としての値を記載するよう修正しました。

2

事務局より（第 131 回と同内容です。）：

その他、以下の様な知見も認められています。

ラット 3 か月混餌投与毒性試験（Batra（1998）、GLP 不明）

Portan ラット（各群雄 5～6 匹）に表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 群設定

群番号	投与方法
対照群	通常飼育
1	酢酸鉛 50 mg/kg 体重/日（鉛として）
2	酢酸鉛 50 mg/kg 体重/日（鉛として） +硫酸亜鉛 1 mg/kg 体重/日（亜鉛として）

その結果、以下の所見が認められたとされている。

- ・ 1 群で、対照群と比べて精巣中 δ -ALAD、スーパーオキシドディスムターゼ（SOD）、カタラーゼ活性の減少
- ・ 2 群で、1 群と比べて鉛の沈着、精巣中 δ -ALAD、SOD、カタラーゼ活性の減少抑制（参照 5 9）【追加 9】

高橋専門委員、高須専門参考人（第 131 回と同内容です。）：

この知見は、亜鉛による鉛毒性の軽減に関する知見であり、亜鉛単独投与群のデータがないため、添加物の安全性評価には使用できず、引用する必要はないと考えます。

3

事務局より（第 131 回と同内容です。）：

反復投与毒性のまとめは、一日摂取量やヒトにおける知見、食経験等も考慮して、食品健康影響評価の項目でまとめて検討していただいておりますので、ここには記載いたしません。

4

5

（4）発がん性

事務局より（第 131 回と同内容です。）：

本評価書案では、吸入試験（Marrs ら（1988））を除いた申請者提出資料及び山添委員、三森委員から提出いただいた知見を整理いたしました。

高橋専門委員（第 131 回と同内容です。）：

吸入暴露試験や亜鉛によるカドミウムの毒性軽減の知見も認められましたが、添加物としてのグルコン酸亜鉛の評価に用いるべき知見ではないと判断したため、引用しておりません。

高橋専門委員、高須専門参考人：

この案で問題ありません。

① グルコン酸亜鉛

グルコン酸亜鉛の発がん性に係る試験成績は認められなかった。

② グルコン酸塩類

グルコン酸塩類の発がん性に係る試験成績は認められなかった。

③ 亜鉛化合物

上述（p10）のとおり、亜鉛の発がん性について、EPA は評価に適切な資料が認められないとしている。（参照 2 4、2 5）【13、追加 3】

a. マウス発がん性試験（NITE（2008）で引用（Halme（1961）、GLP 不明））

マウス（催腫瘍抵抗性、系統不明）に塩化亜鉛を表 10 のような投与群を設定し、5 世代にわたって飲水投与（約 180～900 日）する試験が実施されている。

表 10 用量設定

用量設定（亜鉛として）	0、10、20、100、200 mg/L
-------------	----------------------

その結果、主に 10、20 mg/L 投与群で腫瘍の発生が認められ、発生率は、自然発生率が 0.004%であったのに対し、F₀ 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る。

NITE は、本試験では、個別および群ごとのデータがなく、発生頻度に対する統計処理が行われていないとしている。（参照 2 3、6 0）【6、34】

本専門調査会としては、本試験は結果に対する統計処理が行われておらず、詳細が不明であることから、発がん性を判断できる所見ではないと考えた。

b. マウス発がん性試験（NITE で引用（Halme（1961）、GLP 不明））

C3H マウスと A/Sn マウス（ともに腫瘍高感受性）に塩化亜鉛を表 11 のような投与群を設定して飲水投与（約 70～640 日）する試験が実施されている。

表 11 用量設定

用量設定（亜鉛として）	10～29 mg/L
-------------	------------

その結果、腫瘍の発生率は C3H で 43.4%、A/Sn マウスで 32.4%であったとされている。

NITE は、本試験では、統計処理が実施されておらず、また、個々の腫瘍タイプのデータがない等、信頼性に問題があるとしている。（参照 23、60）【6、34】

本専門調査会としては、本試験は対照群が設定されていないこと、結果に対する統計処理が行われていないこと、詳細が不明であることから、発がん性を判断できる所見ではないと考えた。

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

Chester Beatty マウスに硫酸亜鉛七水和物、オレイン酸亜鉛等を、表 12 のような投与群を設定して、45～53 週間飲水又は混餌投与する試験が実施されている。

表 12 投与群設定⁽⁸⁾

被験物質	匹数	投与方法	用量設定
硫酸亜鉛	22	飲水	200mg/kg 体重（亜鉛として） 4.4 g/L ⁽⁹⁾
	28	飲水	22 g/L 1,000 mg/kg 体重（亜鉛として） ⁽⁹⁾

⁸ 本試験では、硫酸亜鉛、オレイン酸亜鉛の他、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。

⁹ NITE（2008）による換算

オレイン酸 亜鉛	11 追加 12 ⁽¹⁰⁾	混餌	5,000 ppm から 1,250 ppm まで漸減 (11)
対照群	19 追加 5 ⁽¹⁰⁾		

その結果、以下の所見が認められたとされている。なお、癌の発生率の増加は認められなかったとされている。

- ・ オレイン酸亜鉛投与群で貧血

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ていること、エクトメリアウィルス感染により多数の死亡が認められたこと、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。
(参照 6 1) 【35】

本専門調査会としては、NITE (2008) の指摘を是認し、本試験は発がん性を判断できる所見ではないと考えた。

事務局より：

第 131 回の審議に基づき、用量設定等において、「亜鉛として」の値ではなく、硫酸亜鉛としての値を記載するよう修正しました。

高須専門参考人 (第 131 回と同内容です。)：

肝臓癌の発生率は有意な増加はしていないと思います。

エクトメリアウィルス感染による死亡例が多発していることから、発がん性を評価する試験としての信頼性は乏しいと思いますので、本試験における発がん性の判断はできないとの考えに同意致します。

また、ウィルス感染により実験自体の信頼性が乏しく、おそらく統計学的に有意な上昇でない肝臓癌の発生率増加を所見として記載するのは適切でないと考えます。

高橋専門委員 (第 131 回と同内容です。)：

この試験では、(1)全身諸臓器の系統的な検討はされずに肉眼的に腫瘍

¹⁰ 投与開始 8 週間の間に、エクトメリアウィルス感染により多数の死亡が認められたため、試験途中で追加
されたとされている。

¹¹ 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。

と思われる組織のみを検索対象としていること、(2)エクトロメリアウイルス感染によって多数の死亡例が出ていることから、発がん性試験としての信憑性は乏しいものと思われます。従って、本試験における発がん性の判断はすべきではないと考えます。

また、肝細胞癌発生率が対照群（3/24 例）に比較してオレイン酸亜鉛投与群（7/23 例）で増加していると報告されているが、エクトロメリアウイルス感染による死亡を回避して生存した動物における発生率は対照群 1/19 例、オレイン酸亜鉛投与群 1/11 例、追加した動物においても対照群 2/5 例、オレイン酸亜鉛投与群 6/12 例と有意な増加はみられていません。従って、オレイン酸亜鉛投与群で肝臓癌の発生率増加があるとは言い難く、文中におけるこの記載は削除すべきと考えます。（念のために 3/24 vs 7/23 について検定してみましたが、有意差はありませんでした。）

d. ラット二段階前立腺発がん試験（Ko ら（2011））

SD ラット（各群 60 匹）に、cyproterone acetate、testosterone propionate、methyl nitrosourea（イニシエーション処置）、硫酸亜鉛を表 13 の様な投与群を設定し、20 週間飲水投与する試験が実施されている。

表 13 投与群設定

群番号	投与方法
1	イニシエーション処置のみ
2	硫酸亜鉛 227 mg/L 飲水投与
3	イニシエーション処置+硫酸亜鉛 227 mg/L 飲水投与
4	対照群（1.65 ppm 炭素炭酸亜鉛含有基礎食）

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 2 群で 4 群と比べて前立腺上皮内腫瘍の発生率増加（参照 6 2）【追加 10】

本専門調査会としては、前立腺病変の評価法（過形成、異形成、前立腺上皮内腫瘍の定義等）に関する情報が限定的であるため、評価データとして用いないこととした。

高橋専門委員（第 131 回と同内容です。）：

イニシエーション処置のない亜鉛単独投与群（2 群）がありますので記載する必要があると考えます。しかしながら内容的に疑問点が多々あり、

評価対象とするには問題があるように思われます。

高須専門参考人（第 131 回と同内容です。）：

高橋先生のご意見に同意致します。高橋先生の仰るような記載法をもって評価データとして用いないこととしたと記載するのがするのがよいかと思えます。

1

事務局より（第 131 回と同内容です。）：

その他、以下の様な知見も認められています。

マウス二段階前胃発がん試験（Sun ら（2011））

複数の系統のマウス（各群 24～34 匹）に、N-ニトロソメチルベンジルアミン（2 mg/kg 体重）を週に 2 回、3 週間投与してイニシエーション処置を行った後、グルコン酸亜鉛（0.086 mg/動物/日¹²）を表 14 の様な群を設定し、20 週間飲水投与する試験が実施されている。

表 14 投与群設定

系統	グルコン酸亜鉛の投与	匹数
C57BL/6	なし/あり	24/29
<i>Fhit</i> ^{-/-}	なし/あり	34/29
<i>Fhit</i> ^{-/-} <i>nit1</i> ^{-/-}	なし/あり	24/26
<i>Fhit</i> ^{-/-} <i>Rassfla</i> ^{-/-}	なし/あり	26/27

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 全系統において、グルコン酸亜鉛投与群で非投与群と比べて個体当たりの前胃腫瘍数の減少
- ・ C57BL/6、*Fhit*^{-/-}*nit1*^{-/-}マウスにおいて、前胃過形成、異形成の発生率減少（参照 6 3）【追加 11】

高橋専門委員（第 131 回と同内容です。）：

NMBA による前胃発がんに対する修飾作用を述べた論文であり、亜鉛単独投与群は設定されておらず、毒性評価に用いる事ができる内容は記載されていません。従って、評価書に記載を残す必要性はないものと思います。

高須専門参考人（第 131 回と同内容です。）：

¹² ヒトでは 200 mg/ヒト/日に相当するとされている。

NMBA 前胃発がんに対する修飾作用に限定された論文であり、亜鉛単独群の結果もないため、亜鉛の毒性評価に用いる事ができる内容は記載されていないとの高橋先生の意見に同意致します。

事務局より（第 131 回と同内容です。）：

発がん性のまとめは、一日摂取量やヒトにおける知見、食経験も考慮して、食品健康影響評価の項目でまとめて検討していただいておりますので、ここには記載いたしません。

（５）生殖発生毒性

事務局より（第131回と同内容です。）：

本評価書案では、規格基準改正要請者提出資料のうち、原著論文が確認でき、適切な用量設定がされた経口投与による試験、生殖発生毒性担当の専門委員から提出いただいた知見を引用しております。

事務局より：

第131回専門調査会において、亜鉛化合物については、化合物のNOAELを判断することとし、亜鉛としてのNOAELは判断しないこととされましたので、その方針にしたがって整理いたしました。

① グルコン酸亜鉛

グルコン酸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 グルコン酸塩類

グルコン酸塩類の生殖発生毒性に係る試験成績は認められなかった。

③ 亜鉛化合物

~~a. マウス生殖毒性試験（Khanら（2003）、GLP不明）~~

~~ICRマウス（各群雌雄各 10 匹）に塩化亜鉛を表 15 のような投与群を設定して交配前 49 日間強制経口投与した後、同試験群（対照群、低用量群、中間用量群、または高用量群）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）・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 15 用量設定~~

用量設定（雄）（亜鉛として）	0、0.75、1.5、3.0 mg/kg 体重/日
用量設定（雌）（亜鉛として）	0、1.5、3.0、6.0 mg/kg 体重/日

~~その結果、以下の所見が認められたとされている。~~

- ~~・高用量の雄(3.0 mg/kg 体重/日)で飼料効率の低下~~
- ~~・中間用量以上の雄(1.5 mg/kg 体重/日)で体重の低下、雌(3.0 mg/kg 体重/日)で腎臓重量の低下、飼料効率の低下~~
- ~~・中間用量以上で、児の生存率（哺育14日）の低下~~
- ~~・低用量以上の雄(0.75 mg/kg 体重/日)で死亡、雌(1.5 mg/kg 体重/日)で死亡、体重の低下、肝臓重量・脾臓重量の低下、妊娠率・産児数・出生率の低下（参照6-4）【24】~~

北條専門委員、宇佐見専門委員：

本試験は実験で使用された匹数が少なく、データに誤りがある（Table 1 と Table 2 で生存出生児数に整合性が認められない）など実験結果の信頼性を欠いていることから、評価書から記載を削除し、この文献は参考資料に列挙した方がよいと思われました。

~~a-b~~. 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 15-1 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）・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、哺育期間を通じて投与を行なう試験が実施されている。

表 15-1 用量設定

用量設定 （亜鉛として）	0、 3.6 <u>7.5</u> 、 7.2 <u>15.0</u> 、 14.4 <u>30.0</u> 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 15-2 のとおりである。

表 15-2 毒性所見

用量	毒性所見
14.4 <u>30.0</u> mg/kg 体重/日	F ₀ 、F ₁ における妊娠率、産児数、児の生存率（哺育 0 日）の低下 F ₀ 、F ₁ 児動物（F ₁ 、F ₂ 動物）で体重の低下
3.6 <u>7.5</u> -mg/kg 体重/日以上	F ₀ 、F ₁ 雌雄親動物で体重の低下

その他、以下の所見が認められたとされている。

- ・ 全投与群の F₀ 雄親動物と F₁ 親動物で 2～5 匹／群の死亡
- ・ 3.67.5 mg/kg 体重/日以上投与群の F₀、F₁ 親動物で攻撃性、多動性の出現頻度の増加
- ・ 3.67.5 mg/kg 体重/日以上投与群の F₁ 及び 14.4 mg/kg 体重/日投与群の F₀ 雌雄親動物で用量依存性のない脾臓重量の低下
- ・ 14.430.0 mg/kg 体重/日投与群の F₀、F₁ 親動物で消化管、リンパ系、造血系、生殖器系の肉眼的病変（参照 6 5）【追加 12】

本専門調査会としては、本試験に係る親動物の一般状態や体重等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、生殖および児動物に及ぼす影響に関する NOAEL を塩化亜鉛として 15.0 mg/kg 体重/日と判断した。

事務局より：

第 131 回の審議に基づき、用量設定等において、「亜鉛として」の値ではなく、塩化亜鉛としての値を記載するよう修正しました。

b-e. ラット一世代生殖発生毒性試験（Johnson ら（2011））

SD ラット（各群雌雄 25 匹）に塩化亜鉛を表 16-1 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）・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 16-1 用量設定

用量設定 （亜鉛として）	0、 <u>3.67.5</u> 、 <u>7.215</u> 、 <u>14.430</u> 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 16-2 のとおりである。

表 16-2 毒性所見

用量	毒性所見
<u>3.67.5</u> mg/kg 体重/日以上	<u>雄親動物で最終屠殺時の体重の低下</u> <u>雌親動物で哺育期間の体重の低下</u> <u>雄親動物で交配前期間（投与第 8・10・11</u>

	<u>週)の摂餌量の低下</u> <u>雌親動物で妊娠期間(妊娠第1週)と哺育期間(哺育第3週)の摂餌量の低下</u> <u>雌雄親動物で体重の低下</u> <u>雌雄親動物で摂餌量の低下</u> <u>雌親動物で子宮と肝臓の相対重量の増加</u> <u>産児数/生存児数の低下</u>
--	--

宇佐見専門委員：

「雌親動物で妊娠期間(妊娠第1週)と哺育期間(哺育第3週)の摂餌量の低下」について、本試験は強制経口投与なので、摂餌量の低下は、混餌投与で見られる忌避とは異なると考えられます

その他、以下の所見が認められたとされている。

- ・ 7.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌親動物で子宮と肝臓の相対重量の増加

北條専門委員、宇佐見専門委員：

子宮と肝臓の相対重量の増加については、絶対重量に関する記載が無かったため、毒性とは判断しませんでした。

- ・ 7.215 mg/kg 体重/日以上投与群の雄親動物で肝臓の相対重量の増加と腎臓、精囊の相対重量の低下
- ・ 3.67.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄親動物でトリグリセリドの減少、7.215 mg/kg 体重/日以上投与群の雄親動物でγ-グルタミルトランスフェラーゼの増加、3.67.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌親動物でアルカリホスファターゼと塩素イオンの減少、14.430 mg/kg 体重/日投与群の雌親動物でグルコースの増加
- ・ 7.215 mg/kg 体重/日以上投与群の雌親動物で白血球数の増加
- ・ 3.67.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌児動物で切歯萌出の早期化、14.430 mg/kg 体重/日投与群の雄児動物で肛門生殖突起間距離の伸長と切歯萌出の早期化、14.430 mg/kg 体重/日投与群の雌雄児動物で開眼の早期化(参照66)【追加13】

本専門調査会としては、本試験に係る親動物の体重・摂餌量と生殖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。

事務局より：

第 131 回の審議に基づき、用量設定等において、「亜鉛として」の値ではなく、塩化亜鉛としての値を記載するよう修正しました。

宇佐見専門委員、北條専門委員（第 131 回と同内容です。）：

ヒツジなどの反芻動物は消化管の構造及び機能がヒトとは大きく異なるので、経口投与による毒性評価には適していないと思います。」したがって、ヒツジ生殖発生毒性試験（Campbell and Mills（1979））の記載は削除しました。

c-d. 参考資料

その他、亜鉛化合物（塩化亜鉛、硫酸亜鉛、酸化亜鉛）の経口混餌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~~の~~3.60.75～300 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ものであり、NOAEL の判断はできないことから参考資料とする。（参照6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4）【24、25、26、27、28、29、30、31】

宇佐見専門委員（第 131 回と同内容です。）：

生殖発生毒性については、亜鉛化合物は、化学形によって毒性量が異なると考えられます。この状況で、生殖発生毒性の NOAEL を判断する意味があるのかどうか、検討が必要です。

事務局より（第 131 回と同内容です。）：

生殖発生毒性のまとめは、一日摂取量やヒトにおける知見、食経験等も考慮して、食品健康影響評価の項目でまとめて検討していただいておりますので、ここには記載いたしません。

（6）ヒトにおける知見

事務局より（第131回と同内容です。）：

本評価書案では、第1版で引用された知見、先生方からあらたに提出いただいた知見に加え、規格基準改正要請者提出資料のうち、第1版を決定した2003年以降に報告された追跡コホート研究1報及び耐容摂取上限量の根拠となった文献を追加で引用しております。

また、日本人の食事摂取基準策定検討会報告書(2014)及び各国のULの根

拠となった知見については、その旨を追記しております。

第1版で検討された知見については、表題に「(第一版で審議済み)」と記載しております。「(第一版で審議済み)」は、評価書の最終決定時に削除いたします。

森田専門委員、祖父江専門委員：

この案で問題有りません。

1 亜鉛のヒトにおける知見については、成人を被験者とした介入試験成績の
2 他に、特に~~高齢者又は~~小児、乳児を被験者とした介入試験成績が認められた。
3 ここでは、被験者の年代ごとに試験成績をまとめた。

4
5 ① 亜鉛過剰症について (第一版で審議済み) (和田 (1981)、和田及び柳
6 沢 (1997) 並びに Botash ら (1992) の報告)

7 亜鉛の経口摂取による過剰症の報告は少ないが、銅や鉄の吸収阻害に
8 よる銅欠乏、鉄欠乏に起因する諸症状の発現が報告されている。胃腸の
9 刺激やアミラーゼの増加は、ヒトでは亜鉛として 100 mg/日以上を経口投
10 与で認められているとされている。血清脂質に対する影響が確認されて
11 いるが、銅の吸収阻害による影響と考えられている。免疫能に関して 100
12 mg/日以上の多量の亜鉛投与で影響が認められているが、亜鉛欠乏時にも
13 免疫能は低下するとされている。亜鉛の過剰摂取における最も問題にな
14 る症状は、銅及び鉄の欠乏症とされている。(参照 7 5、7 6、7 7) 【第
15 一版 17、18、19】

16
17 ② グルコン酸亜鉛

18 a. 成人に関する知見

19 (a) 介入研究 (第一版で審議済み) (Fischer ら (1984))

20 成人男性 (26 例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 50 mg/ヒト/日) を
21 6 週間摂取させる試験が実施されている。その結果、4 週間後に赤血
22 球 SOD の減少傾向、6 週間後には有意な減少が認められたとしている。
23 (参照 7 8) 【第一版 22】

24 前述の EPA (2005) は、本試験における LOAEL を 0.94 mg/kg 体
25 重/日とし、その他の知見も踏まえ亜鉛の RfD を評価している。(参照
26 2 4) 【13】

27
28 (b) 介入研究 (Black ら (1988))

29 米国の 19~29 歳の成人男性 (各群 9~13 例) にグルコン酸亜鉛 (亜
30 鉛として 0、50、75 mg/人/日) を 12 週間摂取させる二重盲検試験が

実施されている。その結果、50 mg/人/日以上摂取群で HDL コレステロールの減少が認められたとされている。(参照 7 9) 【66】

前述の厚生労働省 (2014) は、本試験の結果を踏まえ、通常食に含まれる亜鉛量 (10 mg/人/日) を考慮して LOAEL を 60 mg/kg 体重/日とし、その他の知見も踏まえ亜鉛の UL を評価している。(参照 9) 【60】

(c) 介入研究 (Samman & Roberts (1988)、EPA (2005) で引用 (Samman & Roberts)、Boder ら (2005))

成人 (女性 26 例、男性 21 例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 150 mg/ヒト/日、女性 2.5 mg/kg 体重/日、男性 2.0 mg/kg 体重/日) を 6 週間摂取させる二重盲検試験が実施されている。

その結果、投与群の男女ともに腹痛、嘔吐、嘔気が認められたとされている。投与群の女性で LDL コレステロールの低下、HDL₂ の上昇及び HDL₃ の低下、血中セルロプラスミン中のフェ ロキシダーゼ の減少、赤血球 SOD の減少が認められたとされている。

~~Samman & Roberts は、男女で結果が異なっていたことについて、男女の体重差があったことを指摘している。~~ (参照 8 0) 【追加 15】

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。

(d) 介入研究 (第一版で審議済み) (Yadrick ら (1989)、Fosmire (1990))

米国の 25~40 歳の成人女性 18 例にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 50 mg/人/日) を 10 週間摂取させる試験が実施されている。その結果、血清鉄、ヘマトクリット及び赤血球 SOD の有意な減少が認められたとしている。(参照 8 1、8 2) 【第一版 21、65】

前述の IOM (2001)、厚生労働省 (2014) は、本試験の結果を踏まえ、通常食に含まれる亜鉛量 (10 mg/人/日) を考慮して LOAEL を 60 mg/kg 体重/日とし、その他の知見も踏まえ亜鉛の UL を評価している。(参照 1 9) 【第一版 30】

EPA (2005) は、本試験における LOAEL を 0.99 mg/kg 体重/日とし、その他の知見も踏まえ亜鉛の RfD を評価している。(参照 2 4) 【13】

(e) 介入研究 (第一版で審議済み) (Davis ら (2000))

閉経後女性 (25 例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 53 mg/人/日) を 90 日間摂取させる試験が実施されている。その結果、赤血球 (SOD) を除く細胞外 SOD 活性、血清亜鉛、遊離チロキシン濃度等が上昇し

たとしている。(参照 8 3)【第一版 25】

前述の SCF (2003) は、本試験を含めた複数の知見から NOAEL を 50 mg/人/日とし、亜鉛の UL を評価している。(参照 2 1)【第一版 31】

EPA (2005) は、本試験における LOAEL を 0.81 mg/kg 体重/日とし、その他の知見も踏まえ亜鉛の RfD を評価している。(参照 2 4)【13】

(f) 介入研究 (第一版で審議済み) (Milne ら (2001))

閉経後の女性 (21 例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 53 mg/人/日) を 90 日間摂取させる試験が実施されている。その結果、全血グルタチオン濃度及び赤血球グルタチオンパーオキシダーゼ活性が低下したとしている。(参照 8 4)【第一版 26】

前述の SCF (2003) は、本試験を含めた複数の知見から NOAEL を 50 mg/人/日とし、亜鉛の UL を評価している。(参照 2 1)【第一版 31】

EPA (2005) は、本試験における LOAEL を 0.81 mg/kg 体重/日とし、その他の知見も踏まえ亜鉛の RfD を評価している。(参照 2 4)【13】

~~b. 高齢者に関する知見~~

~~(a.g)~~ 介入研究 (Hininger-Favier ら (2006))

成人 (55~70 歳 188 例、70~85 歳 199 例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 0、15、30 mg/人/日) を 6 か月間週間 摂取させる二重盲検試験が実施されている。その結果、30 mg/人/日投与群で血中鉄濃度、LDL コレステロール濃度の増加、ヘモグロビンの減少が認められたとされている。Hininger-Favier らは、15 mg/人/日を lipid profile に無影響の量としている。(参照 8 5)【追加 17】

本専門調査会としては、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と尿中亜鉛濃度の増加のみで、赤血球 SOD について有意な変化は認められるものの、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 の判断を行なうことは適切でないと考えた。

祖父江専門委員：

Abstract だけを見ると、30 mg/人/日で毒性が認められ、15 mg/人/日が NOAEL と考えられます。

しかし、本文では、対照群と比べて投与群で確認できる変化は血清亜鉛濃度と尿中亜鉛濃度の増加のみです。赤血球 SOD について、有意な変化はあるようですが、増加か減少かわからず、詳細が不明です。

以上より、この報告から NOAEL を判断することは出来ないと考えました。

森田専門委員：

祖父江先生の指摘のとおり、赤血球 SOD の変化について、統計処理 (ANOVA) では有意差が認められていますが、投与量によって数値が上下しており、悪影響かどうかははっきりしません。よって、これをもって NOAEL を判断することは出来ないと考えます。

「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書で引用されている上述 (p36) の Black ら (1988) の報告についても、Hininger-Favier ら (2006) の報告と同様に数値の上下変動があります。しかし、Black ら (1988) の報告は、傾向として量反応関係が見られており、悪影響が認められていることが、この 2 つの報告の違いと考えます。

c. 小児、乳児への影響

(a) 症例報告 (第一版で審議済み) (Botash ら (1992))

13 歳の女性にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 120 mg/ヒト/日、6 ヶ月後からは 180 mg/ヒト/日) を 7 ヶ月間摂取させる試験が実施されている。その結果、骨髓検査で環状鉄芽球がみられ、銅の欠乏が示唆されたとしている。(参照 7 7) 【第一版 19】

前述の IOM (2001) は、小児、青年期における亜鉛の有害事象の報告は本知見のみとしている。(参照 1 9) 【第一版 30】

(b) 症例報告 (第一版で審議済み) (Matthew ら (1998))

7 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時の症状及び経過について報告されている。その結果、摂取直後、激しいおう吐症状が発現したが、吐血、胸部痛、下痢等の症状はなかったとされている。(参照 8 6) 【第一版 20】

d. 妊婦、授乳婦への影響

亜鉛の妊婦、授乳婦への影響に係る知見は認められなかった。前述の

IOM (2001) は、妊婦、授乳婦については、非妊婦、非授乳婦と同じ UL を適用するとしている。(参照 19) 【第一版 30】

事務局より：

第 130 回調査会における審議に基づき、厚生労働省 (2014) の UL の妥当性を確認するという方針を削除しました。

③ その他の亜鉛 (化学形が不明なものを含む)

~~a. システムチックレビュー (Lowe (2009))~~

~~亜鉛をヒトに摂取させた介入試験に関する公表文献 46 報のシステムチックレビューが実施されている。~~

~~その結果、血中亜鉛濃度や尿中亜鉛濃度に用量依存的な増加が認められたとされている。(参照 87) 【追加 14】~~

~~a-b.~~ 成人に関する知見

(a) 症例報告 (Prasad ら (1978))

鎌状赤血球症治療のために亜鉛 (150 mg/人/日) を 2 年間摂取した 26 歳の男性症例において、低炭酸ガス血症、小赤血球症、好中球減少症が認められたとされている。(参照 88) 【64】

(b) 介入研究 (第一版で審議済み) (Bonham ら (2003a, b))

成人男性 (19 例) に亜鉛グリシンキレート (亜鉛として 30 mg/人/日) を 14 週間摂取させる試験が実施されている。その結果、銅の指標、リポタンパク代謝及び恒常性、免疫能の指標に有害影響は認められなかったとしている。(参照 89、90) 【第一版 23、24】

前述の CRN (2004) は、本試験における NOAEL を 30 mg/人/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/人/日) も考慮すれば 40 mg/人/日となるとしている。(参照 20) 【14】

前述の SCF (2003) は、本試験を含めた複数の知見から NOAEL を 50 mg/人/日とし、亜鉛の UL を評価している。(参照 21) 【第一版 31】

(c) 追跡コホート研究 (Leitzmann ら (2003))

1 米国の男性 46,974 例について 14 年間の追跡コホート研究が実施さ
2 れている。その結果、調査対象のうち約 25% が亜鉛のサプリメントを
3 摂取しており、2,901 例に前立腺がんの発生があり、434 例が進行性
4 であったとされている。前立腺がんの相対危険度は、100mg 超群では
5 2.29 (95%CI=1.06~4.95)、10 年以上長期にわたって摂取した者では
6 2.37 (95%CI=1.42~3.95) とされている。Leitzmann ら亜鉛摂取と
7 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
8 摂取と前立腺がん発生についてはさらなる調査が必要であるとしてい
9 る。(参照 9 1) 【追加 16】

10
11 本専門調査会としては、亜鉛摂取以外の要因による影響を完全には
12 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、本試験
13 に基づき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
14 考えた。

15
祖父江専門委員（第 131 回と同内容です。）：

確かに、前立腺がんが統計的有意差をもって増加していますが、こうし
た観察研究は、単一の研究で結論が出るわけではなく、Zn Supplement 摂
取に関連する他の要因の影響を完全には排除できないため、複数の研究で
確認する必要があると考えます。

また、本人への質問票による摂取量の把握の場合、摂取量についての正
確さが劣るので、用量の絶対値を決めるためのデータとしては、やや弱い
点があります。

森田専門委員（第 131 回と同内容です。）：

この知見から、因果関係を結論付けることはできないと考えます。

16
17 **b-e. 乳児に関する知見**

18 (a) 介入研究 (~~IOM (2001) で引用~~ (Walravens & Hambidge (1976)
19 ~~(IOM (2001) で引用)~~))

20 正常な乳児 (68 例) に 硫酸亜鉛⁴⁹⁾ (亜鉛として 1.8、5.8 mg/L) を
21 含有するミルクを 6 か月間摂取させる試験が実施されている。その結
22 果、検査が実施された 42 例について、血中亜鉛、銅、コレステロール
23 濃度その他の悪影響は認められなかったとされている。

24
25 前述の IOM (2001) は、乳児のミルク摂取量 (0.78 L/日) を考慮

⁴⁹⁾ ~~化学形については、不明である。~~

し、本試験における NOAEL を 4.5 mg/人/日とし、この値を基に、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 19、92）【第一版 30、追加 19】

本専門調査会としては、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 の判断を行なうことは適切でないと考えた。

事務局より：

IOM による UL は、乳児・小児（0 か月～18 歳）：4～34 mg/人/日、成人（18 歳以上）：40 mg/人/日と設定されています。

④ 参考資料

以降の知見については、点鼻薬の投与によるものであることから、グルコン酸亜鉛のヒトにおける知見を検討する資料には適当ではないが、参考資料として記載する。

FDA（2009）によれば、1999 年にグルコン酸亜鉛を有効成分とする鼻炎用点鼻薬に販売されて以来、130 件以上の嗅覚消失の報告が届けられたとされている。FDA はそれらの報告を受け、グルコン酸亜鉛を有効成分とする鼻炎用点鼻薬の投与を中止する旨の警告を行なっている。

なお、FDA は、亜鉛の経口投与については、この警告には含まないとし、食事からの亜鉛の摂取について有効性を強調している。（参照 93）【追加 URL】

⑤ ヒトにおける知見のまとめ

グルコン酸亜鉛の経口摂取に関するヒトにおける知見を確認した結果、複数の報告において、共通して約 50 mg/人/日の摂取で血液学的検査値の変化（赤血球 SOD の減少等）が認められた。

また、上述（p9）のとおり、我が国及び IOM/FNB における耐容上限量の評価においては、各試験が実施された地域における食事由来の亜鉛摂取量の平均値は 10 mg/人/日とされている。

本専門調査会としては、これらの値を合計した 60 mg/人/日を、食事由来、添加物由来を合わせた亜鉛の LOAEL と判断した。

亜鉛グリシンキレート 30 mg/人/日の摂取で有害影響が認められなかったとの報告もあるが、体内動態において吸収率が良好と判断したグルコン酸亜

鉛による試験成績ではないことから、本報告は評価に用いないこととした。

なお、我が国における耐容上限量の評価と同様、乳児、小児、妊婦、授乳婦については、十分な情報が認められないと考えた。

III. 一日摂取量の推計等

森田専門委員：

この案で問題ありません。

規格基準改正要請者によれば、添加物「グルコン酸亜鉛」は、今般の使用基準改正（以下「本改正」という。）により総合栄養食品（病院食の代替）に使用されることが想定されるため、本改正は、一般のヒトにおける亜鉛の摂取量に変更を及ぼすものではなく、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のみ摂取量の変更が生じうるものと考えた。

本項では、一般のヒトにおける亜鉛の一日摂取量とともに、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⁽¹⁴⁾。

1. 一般のヒトの亜鉛の一日摂取量

「平成 24 年国民健康・栄養調査の結果」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、8.0 mg/人/日であるとされている。（参照 9 4）【追加】

「平成 17 年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について」によれば、マーケットバスケット方式による摂取量調査の結果、栄養強化剤としての亜鉛（添加物「グルコン酸亜鉛」及び添加物「硫酸亜鉛」に由来するもの）の推定一日摂取量は、2005 年度で 2.7 mg/人/日であったとされている。（参照 9 5）【22】

NITE（2008）は、大気からの亜鉛の摂取量について、2002 年度の大阪府の調査による大気中の亜鉛濃度の 95 パーセンタイル値（0.16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）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。

飲料水からの亜鉛の摂取量について、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

¹⁴ 2004 年 5 月の食品安全委員会の食品健康影響評価においては、亜鉛の一日摂取量について、栄養機能食品であって液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末の形態をした食品を摂取するヒトを対象に、当時の食事の亜鉛量（8.5 mg/人/日）、グルコン酸亜鉛の最大使用量（15 mg/人/日）を加えて 24 mg/人/日程度としている。

水摂取量（2 L/人/日）に基づき、100 µg/人/日としている。

食品からの亜鉛の摂取量について、「平成 14 年国民健康・栄養調査の結果」による 18～19 歳の男性の摂取量の 95 パーセンタイル値（16.3 mg/人/日）としている。

以上より、NITE（2008）はヒト成人の亜鉛の一日摂取量を大気中、飲料水中、食事中からの亜鉛の一日摂取量を合計し、16.4 mg/人/日、0.33 mg/kg 体重/日としている。（参照 2 3）【6】

2. 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

中村ら（2001）の報告によれば、病院食からの熱摂取量は 2,000 kcal とされており（参照 9 6）【21】、総合栄養食品における亜鉛の使用量の標準範囲は 100 kcal 当たり 0.35～1.5 mg とされている（参照 9 7）【19】ことから、添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改正により、病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒトにおける亜鉛の一日摂取量は、最大で 2,000（kcal/人/日） $\times 1.5/100$ （mg /kcal）＝ 30 mg/人/日となると考えられる。

以上より、本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改正に係る亜鉛の推計一日摂取量は、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最大で 30 mg/人/日 （0.54 mg/kg 体重/日¹⁵） となると判断した。

事務局より：

今回の評価依頼は、グルコン酸亜鉛の「病院食の代替となる総合栄養食品」への使用拡大についてなされたものです。

申請者より、使用拡大の対象以外（一般のヒト）に対する亜鉛の摂取量推計についても関連資料が提出されたため、評価書案に記載いたしました。

しかし、今回の評価依頼により摂取量に変更される集団は、一般のヒトではなく、病院食の代替となる総合栄養食品を摂取する集団のみになりますので、摂取量については、「最大で 30 mg/人/日」という案とさせていただきます。

人当たりの摂取量（30 mg/人/日）から kg 体重当たりの摂取量（0.54 mg/kg 体重/日）を算出するにあたっては、食品健康影響評価に用いる平均体重の変更に「（平成 26 年 3 月 31 日食品安全委員会決定）に基づき、国民の平均体重 55.1 kg として計算しております。

¹⁵ 国民の平均体重を 55.1 kg として計算している。

VI. 食品健康影響評価

本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」については、亜鉛としての摂取を評価することが適当であり、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意する必要があると考えた。

亜鉛については、2014年に報告された「日本人の食事摂取基準（2015年）策定検討会」報告書において、LOAEL 60 mg/人/日を基に、耐容上限量（0.66 mg/kg 体重/日（35～45 mg/人/日、年齢、性別によって異なる））が設定されている。本専門調査会としては、耐容上限量の根拠となったヒトにおける知見及びグルコン酸亜鉛等の遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等の試験成績を確認し、この耐容上限量を妥当と判断した。

以上を踏まえ、本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」の一日摂取量は、亜鉛として、耐容上限量（0.66 mg/kg 体重/日）の範囲内とする必要があると評価した。

なお、亜鉛の耐容上限量は 18 歳以上の成人を対象としたものである。亜鉛は生物学的に必須な栄養成分ではあるが、小児、乳児、妊婦、授乳婦が過剰に亜鉛を摂取することがないよう、適切な注意喚起が行なわれるべきである。

森田専門委員：

食品健康影響評価案では、「日本人の食事摂取基準（2015年）策定検討会」報告書による耐容上限量を妥当と判断する。」という案になっています。

「日本人の食事摂取基準」では、この評価書案の「ヒトにおける知見」で引用した介入研究（Black ら（1988））等を基に、LOAEL を 60 mg/人/日（負荷量 50 mg/人/日、通常食 10 mg/人/日）、安全係数 1.5、被験者の体重 61 kg として 0.66 mg/kg 体重/日としているところであり、この考え方は妥当と考えます。

また、この耐容上限量は「成人を対象としたもの」とされています。

11 歳以下の小児については、「日本人の食事摂取基準」によれば、亜鉛の排泄経路（亜鉛は特に成人の場合は精液、月経血への排泄経路があるため）を別に考える必要があるため成人の値が使えないとされています。この判断は妥当と考えます。

また、12 歳から 18 歳未満については、亜鉛が成長に必要な因子であり、成人よりも必要量が高い時期があります。よって、耐容上限量についても、成人の体重当たりの上限値を小児の体重で換算して当てはめるのは適切でなく、この判断は妥当と考えます。

- 1 <別紙 1 : 略称>
- 2 (略)
- 3
- 4

1 <参照>

- ¹ 厚生労働省, 「グルコン酸亜鉛」の規格基準の改正に関する食品健康影響評価について, 第 512 回食品安全委員会 (平成 26 年 4 月 22 日) 【委員会資料】
- ² 日本流動食協会, グルコン酸亜鉛の使用基準拡大に係る要請資料, 2014 年 4 月【本体】
- ³ [American Chemical Society, SciFinder 検索結果, CAS Registry Number: 4468-02-4, C12 H22 O14 Zn, Zinc, bis\(D-gluconato-kO1,kO2\)-, \(T-4\)- 2014. 【追加 22】](#)
- ⁴ 食品, 添加物等の規格基準 (昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号) 【5】
- ⁵ 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準 (2010 年版), 平成 21 年 5 月 ; 227-30, 269【18】
- ⁶ [Maret W: Zinc biochemistry: From a single Zinc enzyme to a key element of life. Adv Nutr 2013; 4:82-91 【追加 20】](#)
- ⁷ Haase H, Overbeck S, Rink L: Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease: Current status and future perspectives. Exp Gerontol 2008; 43: 394-408 【追加 1】
- ⁸ Plum LM, Rink L, Haase H: The essential toxin: Impact on human health. Int J. Environ Res Public Health 2010; 7: 1342-65 【追加 2】
- ⁹ 厚生労働省, 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書. II 各論 1-7 ミネラル (2) 微量ミネラル②亜鉛 (Zn). 平成 26 年 3 月 ; 296-9, 324-5, 336 【60】
- ¹⁰ 仲本典正, 平山佳伸, 松田勉, 山本芳子: 亜鉛塩類及び銅塩類について. 食品衛生研究 1983; 33: 833-51 【第一版 1】
- ¹¹ Food and Drug Administration, 21CFR Ch.I (4-1-97 Edition) HHS. § 182, 1997 【第一版 2】
- ¹² Commission of the European Economic Communities: Council Directive of 21 December 1988 on the Approximation of the Laws of the Member States Concerning Food Additives Authorized for Use in Foodstuffs Intended for Human Consumption. 21 Dec 1988 【第一版 3】
- ¹³ Commission of the European Economic Communities: on Infant Formulae and Follow-on Formulae, 14 May 1991. 【第一版 4】
- ¹⁴ 食品安全委員会, 添加物 グルコン酸亜鉛の使用基準改正に係る食品健康影響

- ^{1 5} Zinc. In WHO (ed.), Technical Report Series No.683 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982; pp. 32-3, 320-39 【第一版 5】
- ^{1 6} 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. 【第一版 6】
- ^{1 7} World Health Organization: 51st Meeting for Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva June 1998: 9-18 【第一版 7】
- ^{1 8} LSRO/FASEB Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Sodium, Potassium, Magnesium and Zinc Gluconates as Food Ingredients, 1978 【11】
- ^{1 9} IOM Food and Nutrition Board (FNB): A Report of the panel on micronutrients, subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and use of dietary reference intakes, and the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes, Institute of Medicine, Washington D.C. 2001; 12 【第一版 30】
- ^{2 0} Council for Responsible Nutrition(CRN): Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, 2004 【14】
- ^{2 1} European Commission: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc, Health and Consumer Production Directorate-General, 19 March 2003 【第一版 31】
- ^{2 2} Zinc, In WHO(ed.), Environmental Health Criteria 221. World Health Organization Geneva, 2001 【8】
- ^{2 3} 独立行政法人 製品評価技術基盤機構，化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.131 亜鉛の水溶性化合物 Zinc compounds (water-soluble)， 2008 年 9 月 【6】
- ^{2 4} US 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. 【13】
- ^{2 5} US EPA(Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information Systems(IRIS). Zinc and Compounds(CASRN7440-66-6), Last updated on 2012 年 8 月 9 日 【追加 3】

-
- ^{2 6} Dreno B, Stalder JF, Pecquet C, Boiteau HL, Barri`ere H: Variations in cutaneous zinc concentrations after oral administration of zinc gluconate. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 341-4 【第一版 8】
- ^{2 7} N`eve 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 【第一版 9】
- ^{2 8} Yasuno T, Okamoto H, Nagai M, Kimura S, Yamamoto T, Nagano K et al.: The disposition and intestinal absorption of zinc in rats. *Eur J Pharm Sci* 2011; 44: 410-5 【追加 4】
- ^{2 9} Jeong J, Eide DJ: TheSLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 612-9 【追加 5】
- ^{3 0} Cousins RJ: Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res* 2010; 80(0): 243-8 【追加 6】
- ^{3 1} 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 【第一版 10】
- ^{3 2} O'Dell BL: Mineral interactions relevant to nutrient requirements, upper limits of nutrients in infant formulas. *J Nutr* 1989; 119: 1832-8 (Symposium), November 7-8, 1988, Iowa, IA, USA. 【第一版 11】
- ^{3 3} 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 【第一版 12】
- ^{3 4} 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 【第一版 13】
- ^{3 5} Flodin NW: Micronutrient supplements: Toxicity and drug interactions. *Prog Food Nutr Sci* 1990; 14: 277-331 【第一版 14】
- ^{3 6} Lowe NM, Fekete K, Decsi T: Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Med* 2009; 89: 2040-51 【追加 14】
- ^{3 7} Mutagenic Evaluation of Compound. FDA 75-67 Zinc Gluconate. 1977 【12】
- ^{3 8} 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 【追加 21】

-
- ^{3 9} 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 【59】
- ^{4 0} 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 【追加 7】
- ^{4 1} Wong PK: Mutagenicity of Heavy metals. *Bull Environ Contam Toxicol* 1988;40: 597-603 【43】
- ^{4 2} Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D: Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European communities. *Mutat Res* 1981; 90: 91-109 【40】
- ^{4 3} Marzin DR, Phi HV: Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat Res* 1985; 155: 49-51 【41】
- ^{4 4} 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 【42】
- ^{4 5} Rossman TG, Molina M, Meyer LW: The genetic toxicology of metal compounds: I. induction of λ prophage in *E coli* WP2s(λ). *Environ Mutagen* 1984; 6: 59-69 【44】
- ^{4 6} Singh I: Induction of reverse mutation and mitotic geneconversion by somemetal compounds in *saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1983; 117: 149-52 【46】
- ^{4 7} Siebert D, Zimmermann FK, Lemperle E: Genetic effectsof gungicides. *Mutat Res* 1970; 10: 533-43 【45】
- ^{4 8} Amacher DE, Paillet SC: Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK⁺ Cells. *Mutat Res* 1980; 78:279-88 【47】
- ^{4 9} Samanta K, and Pal B: Zinc feeding and fertility of male rats, *Int J Vitam Nutr Res* 1986; 56: 105-7 【49】
- ^{5 0} Deknudt PG: Etude des effetsclastofeniques du zinc chez les mammiferes. *C R Soc Biol* 1982, 176: 563-7 【48】
- ^{5 1} Thompson ED McDermott JA, Zerkle TB, Skare JA, Evans BLB, Cody DB: Genotoxicity of zinc in 4 short-term mutagenicity assays. *Mutat Res* 1989;

233: 267-72 【42】

- ^{5 2} 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 【52】
- ^{5 3} Santra M, Das SK, Talukder G, Sharma A: Induction of micronuclei by zinc
in human leukocytes. Biol Trace Elem Res 2002; 88: 139-4 【50】
- ^{5 4} Kumar S: Effect of zinc supplementation on rats during pregnancy. Nutr Rep
Int 1976; 13: 33-6 【57】
- ^{5 5} Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D: Mutagenicity of cosmetics
ingredients licensed by the European Communities. Mutat Res 1981; 90:
91-109 【40】
- ^{5 6} 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 【追加 8】
- ^{5 7} 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 【第
一版 16】
- ^{5 8} 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 【第一版 15】
- ~~^{5 9} Batra N, Nehru B, Bansal MP: The effect of Zinc supplementation on the
effects of lead on the rat testis. Reprod Toxicol 1998; 12(5): 535-40 【追加 9】~~
- ^{6 0} Halme VE: Uberdiecancerogene Wirkung von zinkhaltigem trinkwasser:
Vitalstoffe 1961; 6: 59-66 【34】
- ^{6 1} 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
【35】
- ^{6 2} Ko YH, Woo YJ, Kim JW, Choi H, Kang H, Jeong et al.: Asian J Androl
2010; ~~12~~; 164-70 【追加 10】
- ^{6 3} Sum J, Liu J, Pan X, Quimby D, Zanesi N, Druck T et al.: Effect of zinc
supplementation on N-nitrosomethylbenzylamine-induced forestomach
tumor development and progression in tumor suppressor-deficient mouse
strains. Carcinogenesis 2011; 32(3); ~~351-8~~ 【追加 11】
- ~~^{6 4} Khan AT, Atkinson A, Graham TC, Thompson SJ: Effects of low levels of zinc
on reproductive performance of mice. Environ Sci 2003; 10: 279-90 【24】~~

-
- ^{6 5} Khan AT, Graham TC, Ogden L, Salwa SA, Thompson SJ, Shireen KF et al.: A two-generational reproductive toxicity study of zinc in rats. *J Environ Sci Health B* 2007; 42: 403-15 【追加 12】
- ^{6 6} Johnson FO, Gilbreath ET, Ogden L, Graham TC, Gorham S: Reproductive and developmental toxicities of zinc supplemented rats. *Reprod Toxicol* 2011; 31: 134-43 【追加 13】
- ^{6 8} Khan AT, Atkinson A, Graham TC: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats. *Environ Sci* 2001; 8: 367-81 【25】
- ^{6 9} Samanta K, Pal B: Zinc feeding and fertility of male rats. *Internat J Vit Nutr Res* 1986; 56: 105-7 【26】
- ^{7 0} Pal N, Pal B: Zinc feeding and Conception in the rats. *Internat J Vit Nutr Res* 1987; 57: 437-40 【27】
- ^{7 1} Kumar S: Effect of zinc supplementation on rats during pregnancy. *Nutr Rep Internal* 1976; 13(1): 33-36 【28】
- ^{7 2} Campbell JK, Mills CF: The toxicity of zinc to pregnant sheep. *Environ Res* 1979; 20: 1-13 【29】
- ^{7 3} 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 【30】
- ^{7 4} 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 【31】
- ^{7 5} 和田攻: 必須微量元素の毒性. 月間フードケミカル 1995; 11: 48-54【第一版 17】
- ^{7 6} 和田攻, 柳沢裕之. 微量元素, 特に亜鉛の有用性と安全性. 医療ジャーナル 1997; 33: 3004-12 【第一版 18】
- ^{7 7} Botash AS, Nasca J, Dubowy R, Weinbeger L, Oliphant M: Zinc-induced copper deficiency in an infant. *Am J Dis Childr* 1992; 146: 709-11【第一版 19】
- ^{7 8} 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 【第一版 22】
- ^{7 9} 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 【66】

-
- ^{8 0} Samman S, Roberts DCK: The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status. *Atherosclerosis* 1988; 70: 247-52 【追加 15】
- ^{8 1} 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 【第一版 21】
- ^{8 2} Fosmire G: Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 225-7 【65】
- ^{8 3} 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 【第一版 25】
- ^{8 4} Milne DB, Davis CD, Nielsen FH: Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women. *Nutrition* 2001; 17: 701-8 【第一版 26】
- ^{8 5} Hininger-Favier I, Andriollo-Sanchez M, Arnaud J, Meunier N, Bord S, Graham C 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* 2006; 97: 569-78 【追加 17】
- ^{8 6} Matthew RL, Lada K: Zinc gluconate: Acute ingestion. *Clin Toxicol* 1998; 36: 99-101 【第一版 20】
- ~~^{8 7} Lowe NM, Fekete K, Deesi T: Methodsof assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Med* 2009; 89: 2040-51 【追加 14】~~
- ^{8 8} Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, Rabbani P: Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA* 1978; 24: 2166-8 【64】
- ^{8 9} 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 【第一版 23】
- ^{9 0} 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 【第一版 24】
- ^{9 1} 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 【追加 16】

^{9 2} Walravens PA and Hambidge KM: Growth of infants fed a zinc supplemented formula. Am J Clin Nutr 1976; 29: 1114-21 【追加 19】

^{9 3} U.S. Food and Drug Administration, Public Health Advisory: Loss of Sense of Smell with Intranasal Cold Remedies Containing Zinc, 2006, June, 16 【追加 URL
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm166059.htm>
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm166931.htm>】

^{9 4} 厚生労働省, 平成 24 年国民健康・栄養調査の結果: 平成 25 年 12 月
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h24-houkoku.html> 【追加 23】

^{9 5} 厚生労働省, 平成 17 年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について, 平成 17 年 【22】

^{9 6} 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 【21】

^{9 7} 消費者庁食品表示課長, 特別用途食品の表示許可等について, 消食表第 277 号 14-6, 平成 23 年 6 月 23 日 【19】