

「硫酸亜鉛」の
使用基準改正に関する概要書

ビール酒造組合

2015年 1月

目次

序 硫酸亜鉛の使用基準改正の必要性

I. 評価対象品目の概要

1. 用途
2. 起源または発見の経緯
3. 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
 - (2) 諸外国における使用状況
 - ①米国における使用状況
 - ②カナダにおける使用状況
 - ③欧州連合における使用状況
 - ④世界で上市された飲食品
 - ⑤ビール醸造業界
4. 国際機関等による安全性評価
 - (1) 我が国における評価
 - (2) J E C F Aにおける評価
 - (3) 米国 F D Aにおける評価
 - (4) 欧州連合における評価
5. 対象品目の物理化学的性質
 - (1) 物理化学的性状
 - ①名称
 - ②化学式及び分子量
 - ③性状及び性質
 - ④製造方法
 - ⑤安定性
 - (2) 成分規格（案）および設定の根拠

II 有効性に関する知見

1. 有効性及び必要性
 - (1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較
 - (2) 食品中での安定性
 - (3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

Ⅲ. 安全性に関わる知見

1. 体内動態
 - (1) 吸収
 - (2) 分布
 - (3) 代謝
 - (4) 排泄
 - (5) グルコン酸亜鉛評価書による知見
2. 毒性試験
 - (1) 急性毒性
 - (2) 反復投与毒性
 - (3) 発がん性
 - (4) 生殖・発生毒性
 - (5) 遺伝毒性
3. ヒトにおける知見
4. 使用基準（案）
 - (1) 対象食品及び使用基準
 - ①使用基準案
 - ②食品中の食品添加物の分析方法
 - (2) 本申請の指定食品に対する使用案設定の根拠
5. 一日摂取量の推定
 - (1) 食品および添加物由来の亜鉛
 - (2) 対象食品を含む亜鉛の推定一日摂取量と過剰摂取リスク

(参考文献)

序. 硫酸亜鉛の使用基準改正の必要性

本申請の対象食品の製造において硫酸亜鉛を使用する目的は、亜鉛が当該食品製造の発酵工程を担う酵母の必須な栄養源として使用され、酵母の活性、つまり発酵工程を著しく左右する重要な働きをもっているためである。例えば、ビール醸造における麦汁中の亜鉛含量が欠乏すると発酵が緩慢となることが知られている（資料1）。

亜鉛は本申請の対象食品の製造時に、酒類の原料から供給されるものの、製造工程中の損失、使用酵母による亜鉛要求性の違いにより、健全な発酵に必要な亜鉛の量に対して供給量のばらつきが生じる。このため、海外では亜鉛の塩をビールの製造工程中に添加して調整することが行われている（資料2）。

国内では硫酸亜鉛を使用できる食品が、強化剤として母乳代替食品に限定されているため、発酵改善のための手段が諸外国に比べ限られている。

また現在、欧米では既に硫酸亜鉛を始め、幾つかの亜鉛の塩について添加物としての使用が認められており（資料3,4）、ビールの製造においても上述のような調整が行われていることから、食品添加物規制の国際的整合性を図るためにも、食品添加物としての使用用途の拡大を検討する必要がある。

なお、日本国内のビール製造業界においても同様の酵母の亜鉛強化が出来るようになることにより、品質、工程が安定化することが期待されている。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

栄養強化剤（母乳代替食品に限る。）、製造用剤（イーストフード）

2. 起源または発見の経緯

硫酸亜鉛は、硫酸と亜鉛の塩で水によく溶け、繊維工業における媒染剤、医薬品における点眼薬等の用途で使用されている（資料5）。また、食品分野では日本国内において母乳代替食品の栄養強化の目的で使用される食品添加物として、昭和58年に指定されている。

また、亜鉛の生理的な側面としては、添加物評価書グルコン酸亜鉛に以下の様な記述がある。

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）

（資料6）P7,8より引用

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

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。

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。「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書（資料7）によれば、亜鉛の推定平均必要量、推奨量及び目安量については、表1のとおりとされている。」

表1. 亜鉛の推定平均必要量、推奨量、目安量（mg/人/日） 性別より引用

年齢等	男性			女性		
	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
0～5（月）	-	-	2	-	-	2
6～11（月）	-	-	3	-	-	3
1～2（歳）	3	3	-	3	3	-
3～5（歳）	3	4	-	3	4	-
6～7（歳）	4	5	-	4	5	-
8～9（歳）	5	6	-	5	5	-
10～11（歳）	6	7	-	6	7	-
12～14（歳）	8	9	-	7	8	-
15～17（歳）	9	10	-	6	8	-
18～29（歳）	8	10	-	6	8	-
30～49（歳）	8	10	-	6	8	-
50～69（歳）	8	10	-	6	8	-
70以上（歳）	8	9	-	6	7	-
妊婦（付加量）				+1	+2	-
授乳婦（付加量）				+3	+3	-

（引用終わり）

3. 我が国および諸外国の使用状況

(1) 我が国における使用状況

添加物「硫酸亜鉛」は母乳代替食品への添加に限り使用可能であり、亜鉛として 6.0mg/L を超えないように使用することが認められている。

その他の亜鉛強化目的の添加物として「グルコン酸亜鉛」が使用可能であり、母乳代替食品への添加が亜鉛として 6.0mg/L を超えないように使用することが認められている他、栄養機能食品および特別用途表示の許可を受けた食品（病者用または特定の保険の用途の物に限る）に対して、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 15 mg を超えないように使用することが認められている。国内ではグルコン酸亜鉛を含有する亜鉛サプリメント等が販売されている。

(2) 諸外国における使用状況

硫酸亜鉛は以下の例の通り、イーストフード等の食品の製造加工、亜鉛摂取を目的とする栄養補助食品や一般の飲食品等の用途として、欧米を始め、世界各地で使用されている食品添加物である。

①コーデックス委員会

コーデックス委員会の第 37 回会合食品部会（2014 年）の時点では、硫酸亜鉛は G S F A（General Standard for Food Additives）に記載されていない。（GSFA Online Updated up to the 37th Session of the Codex Alimentarius Commission (2014)）

②米国における使用状況

硫酸亜鉛は、FDA により、GMP 管理下で Generally Recognized As Safe (GRAS) 物質として認められている（資料 3）。

食品市場では乳幼児の栄養強化品の他、フレーバー飲料、シリアル、スナック、ヨーグルト、卵製品等に用いられている（資料 8）

※GRAS の用途として、栄養強化かイーストフードとしての使用が明確な記載はないが、市販の製品には栄養強化の目的で使用されていると推定されるものがある。

例えば、パン類等、酵母を用いて当該食品の加工のために「発酵させる食品」についてはイーストフードとして使用されていることが考えられるが、フレーバー飲料（甘味料、酸味料、香料等の調合）、シリアル（原材料の加熱、成型等）、スナック（原材料の成型、フライ、調味等）、ヨーグルト（乳酸菌による発酵等）、卵製品（乾燥等）については、これらの食品の主な製造工程には酵母による発酵工程が含まれていないことから、イーストフードの用途ではなく、栄養強化の目的で添加されていると推定される。

③カナダにおける使用状況

カナダでは、硫酸亜鉛は食品・医薬品法 により食品カテゴリーに包含され、食品・医薬品規制において定義されている。

食品添加物は目的用途別に使用できる物品が定められており、カナダ保健省の Food and Drug Regulations（資料 9）には、ビールの原料として扱う物品としてイーストフードが、また、亜鉛はイーストフードとして使用できることが記載されている。

また、カナダ保健省の編纂している Food Additive Dictionary（資料 10）は、法的な書類ではなく、一般情報と断りながらも、硫酸亜鉛は使用基準として「Yf : Yeast Food」に分類され、ビールやパンの製造の際に酵母の栄養源として使用される、と説明している。また、カナダ国内では、ミネラル強化、低アレルギーを訴求した成人向けの流動食が 2013 年に市販されている（資料 8）。

④欧州連合における使用状況

欧州連合において硫酸亜鉛は、EU 規則 No 1925/2006 により、Annex 1 に記載されたミネラル類

が Annex2 に記載された化合物として食品に添加することが認められている。Annex2 には硫酸亜鉛が記載されており、飲食品への添加が認められている(資料 4)。

欧州連合では、乳幼児の栄養強化品の他、フレーバー飲料、乳製品等が 2013 年に市販されている。(資料 8)。

※欧州連合では硫酸亜鉛の食品添加物としての指定はあるが、使用目的、使用基準等は設定されていない。

⑤世界で上市された飲食品

世界 49 ヶ国で上市された一般商品を現地スタッフにより購入し、写真とラベル記載情報を収録した新商品データベース(英国 Mintel 社 Global New Products Database)によると、硫酸亜鉛を添加物として使用した食品は、2013 年に登録された商品だけでも乳児の栄養強化食品を中心に 75 品目あり、一般向けの飲料では果汁飲料、ミネラルウォーター等に採用され、ミネラル強化を訴求している(資料 8)。

⑥ビール醸造業界での使用状況

良好な発酵のためには、麦汁中の亜鉛イオン濃度は 0.10~0.15mg/L が最低限必要であるとの文献があり(資料 11)、カナダではイーストフードとしてビールの製造に用いられている〔3. (2) ②カナダにおける使用状況の項参照〕

4. 国際機関等における安全性評価

(1) 我が国における評価

①亜鉛について

2003 年 12 月、食品安全委員会は、添加物「グルコン酸亜鉛」(第 1 版)において、以下の通り評価している。添加物「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(資料 6) P9 より引用

「(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。(引用終わり)」

2014 年 1 月、厚生労働省は、「日本人の食事摂取基準(2015 年)策定委員会」において、以下の通り評価している。添加物「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(資料 6) P10 より引用

「(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、妊婦及び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。(引用終わり)」

2015 年 1 月、食品安全委員会は、添加物「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)において、以下の通り評価している。添加物「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(資料 6) P37 より引用

「VI. 食品健康影響評価

本委員会としては、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。「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、成人に対する亜鉛の推奨量は、7～10 mg/人（国民の平均体重を55.1 kgとすると0.13～0.18 mg/kg 体重/日）とされている。

今回の添加物「グルコン酸亜鉛」に係る評価要請は、病院食の代替としての総合栄養食品への亜鉛の補給を目的とした使用基準の拡大であるが、現在、添加物「グルコン酸亜鉛」は、保健機能食品についても、一日当たりの亜鉛の摂取目安量として15 mgまでの使用が認められている。したがって、亜鉛としての評価に当たっては、病者用総合栄養食品摂取者（添加物「グルコン酸亜鉛」を添加した病者用の総合栄養食品のみから亜鉛を摂取する人）のみならず、一般摂取者（食事のみから亜鉛を摂取している一般の人又は食事及び保健機能食品から亜鉛を摂取している人）も考慮して評価することとした。

体内動態における知見を検討した結果、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は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た。

また、各亜鉛化合物の平均吸収率は49.9%～61.3%であると報告されているが、グルコン酸塩又はクエン酸塩として摂取すると、消化管内における食物成分と亜鉛との結合が抑制される結果、これら亜鉛化合物の吸収率は60%程度となり、49.9%の酸化亜鉛と比べて高値を示すものと考えた。

本委員会としては、体内動態における検討の結果を踏まえ、亜鉛としての摂取を評価するに当たっては、亜鉛化合物のうちグルコン酸亜鉛の知見を基に評価することが適当と考えた。

本委員会としては、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。

本委員会としては、グルコン酸亜鉛について急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及びヒトにおける知見の試験成績を検討した結果、ヒト介入研究において亜鉛として65.92 mg/人/日（0.94 mg/kg 体重/日）で認められた赤血球SOD活性の低下について、直ちに臨床症状に直結するとは考えにくい、ヒトの知見に関する複数の報告において生体影響として認められたことは毒性学的に意義があると判断し、この所見を摂取に起因する変化と考え、亜鉛として65.92 mg/人/日（0.94 mg/kg 体重/日）をグルコン酸亜鉛の毒性に係るLOELと考えた。また、発がん性について判断できる知見は認められなかった。

本委員会としては、認められた毒性所見及び我が国において総合栄養食品への使用が認められた場合の添加物「グルコン酸亜鉛」の推定一日摂取量（亜鉛として30 mg/人/日（0.54 mg/kg 体重/日））を勘案すると、添加物「グルコン酸亜鉛」について、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特定することが必要と判断した。本委員会としては、ヒト介入研究のLOEL 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）を添加物「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とした。なお、「日本人の食事摂取基準（2015年）策定検討会」報告書及びIOMにおいて耐容上限量を設定する際にも、不確実性因子の1.5が用いられている。

また、一般摂取者に対しては、通常の食事から摂取されている亜鉛の量を考慮し、亜鉛の摂取が過剰にならないよう、適切な注意喚起が行われるべきである。

なお、病者用総合栄養食品摂取者及び一般摂取者の両者に対する亜鉛の摂取量に関する上限値は、18歳以上の成人を対象としたものである。亜鉛は生物学的に必須な栄養成分ではあるが、小児、乳児、妊婦及び授乳婦の亜鉛の摂取が過剰にならないよう、適切な注意喚起が行われるべきである。（引用終わり）」

②硫酸について

2013年1月、食品安全委員会は、添加物「硫酸カリウム」について、以下の通り評価している。

「硫酸カリウム評価書」（2013年1月）（資料12） P33より引用

「V. 食品健康影響評価

硫酸カリウムを被験物質とした十分な試験成績は確認することができなかった。しかしながら、強酸と強塩基との塩である硫酸カリウムは、添加物としての使用時においてはその他の硫酸塩類、カリウム

塩類と同様に胃液中で硫酸イオンとカリウムイオンに解離すると推定されることから、本委員会としては、添加物「硫酸カリウム」の評価において、硫酸塩類及びカリウム塩類を被験物質とした試験成績全般を用いて総合的に検討を行うことは可能であると判断した。

本委員会としては、硫酸塩類及びカリウム塩類で構成される物質の試験成績を検討した結果、添加物「硫酸カリウム」については、遺伝毒性、発がん性及び発生毒性の懸念はないと判断した。

硫酸アンモニウムを被験物質としたラットの13週間反復経口投与試験の結果、雄の3.0%投与群で見られた下痢を投与に起因する毒性と考え、硫酸アンモニウムの反復投与毒性に係るNOAELを1.5%（硫酸イオンとして650 mg/kg 体重/日）と考えたが、添加物「硫酸カリウム」からの硫酸イオンの推定一日摂取量が41.0mgと少ないことを考慮し、添加物として適切に使用される場合、添加物「硫酸カリウム」に由来する硫酸イオンは安全性に懸念がないと判断した。

入手したカリウム塩を被験物質とした毒性試験成績からは、NOAELを得られる知見はないと判断したが、カリウムがヒトの血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質であること、多くのカリウム塩が既に添加物として指定され、長い食経験があること、ヒトに塩化カリウムを投与した試験において特段の有害影響が認められなかったこと、栄養素として摂取すべき目標量（18歳以上の男女で2,700~3,000 mg/人/日）が定められていること及び添加物「硫酸カリウム」からのカリウムの推定一日摂取量（カリウムとして33.4 mg）が、現在のカリウムの一日摂取量（2,200 mg）の約1.5%と非常に少ないことを総合的に評価し、添加物として適切に使用される場合、添加物「硫酸カリウム」に由来するカリウムは安全性に懸念がないと判断した。

以上から、本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、添加物「硫酸カリウム」のADIを特定する必要はないと評価した。（引用終わり）

（2）FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会（JECFA）における評価

硫酸亜鉛はFAO/WHOの合同食品添加物専門家会議（JECFA）における評価は実施されていないが、硫酸亜鉛を構成する硫酸及び亜鉛のJECFAによる評価は以下の通りである。

硫酸は1976年の第20回会合において、食品添加物の酸として分類されている。（資料13）

亜鉛に関して、一日摂取許容量（ADI）を設定していないが、1982年に、暫定値として食事からの必要摂取量を0.3 mg/kg・体重/日、最大耐容一日摂取量（MTDI）を1.0mg/kg・体重/日と評価している（資料14）。

（3）米国における評価

1973年FDAのSelect Committee on GRAS Substance(SCOGS)により評価されており、硫酸亜鉛その他の亜鉛の塩類に、公衆への危害の疑いのある合理的な理由を示す証拠は何もないとの見解が示されている（資料15）。

米国ではこの他、米国医学研究所/食品栄養委員会（IOM/FNB）およびCRN並びにEPAにより以下のように評価されている。

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）（資料6）

P10, 11より引用

「（2）亜鉛の耐容上限量（UL）等について

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、不確か係数を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。

③ CRNI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。（引用終わり）」

④EPAにおける評価

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）（資料6）

P11より引用

「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、評価に適切な試験成績が認められないとしている。（引用終わり）」

関連資料：EPA TOXICOLOGICAL REVIEW OF ZINC AND COMPOUNDS（資料16）

（4）欧州連合における評価

欧州では、欧州食品科学委員会により以下の様に評価されている。

食品安全委員会添加物専門委員会 添加物評価書 グルコン酸亜鉛（第2版）（2015年1月）

（資料6）P11より引用

「（2）亜鉛の耐容上限量（UL）等について

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。（引用終わり）」

5. 対象品目の物理化学的性質

（1）物理化学的性質

①名称

硫酸亜鉛（Zinc sulfate）

CAS 番号 7446-20-0

②化学式及び分子量

化学式：ZnSO₄・7H₂O、分子量：287.58

③性状及び性質

無水物のほか数種類の水和物が知られているが、一般には七水和物が流通している。水に溶けやすく（無水物：0°C、42g/100ml；100°C、61g/100ml）、エタノールに溶けにくく、グリセリンには可溶である（資料17）。

七水和物は無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、においが無い（資料18）。

④製造方法

無水塩は、天然にzincositeとして産する。工業的には硫化亜鉛を適当にか焼するか、または亜鉛クズを希硫酸に溶解して得られる。実験室では金属亜鉛または酸化亜鉛が炭酸亜鉛を希硫酸に溶解しこれを濃縮冷却して得られる七水塩の結晶を240～280°Cに加熱脱水する（資料17）。

⑤安定性

予期される通常の保管および取扱いの条件で安定であると考えられる（資料19）。

(2) 成分規格（案）及び設定の根拠

本品は、母乳代替食品の用途に限定して既に日本国内において食品添加物として指定されているので、成分規格はこれに準拠することとする（資料18）。

<現行の成分規格>

含量 本品を無水物換算したものは、硫酸亜鉛($ZnSO_4=161.47$) 98.0%以上を含む。

性状 本品は、無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、においが無い。

確認試験 本品は、亜鉛塩の反応及び硫酸塩の反応を呈する。

純度試験

(1) 遊離酸 本品 0.25g を量り、水 5ml を加えて溶かし、メチルオレンジ試液 1 滴を加えるとき、液は、赤色を呈さない。

(2) 鉛 Pb として $10\mu g/g$ 以下

本品 1.00g を量り、硝酸 1ml 及び水 20ml を加えて溶かし、水を加えて 100ml とし、検液とする。

鉛試験法第 2 法により試験を行う。

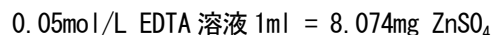
(3) アルカリ金属及びアルカリ土類金属 0.50%以下

本品 2.0g を量り、水 150ml を加えて溶かし、沈殿が生じなくなるまで硫化アンモニウム試液を加え、水を加えて 200ml とし、乾燥ろ紙でろ過する。初めのろ液 20ml を捨て、次のろ液 100ml をとり、蒸発乾固し、 $450\sim 550^\circ C$ で恒量になるまで強熱し、残留物の質量を量る。

(4) ヒ素 AS_2O_3 として $4.0\mu g/g$ 以下 (0.50g, 第 1 法, 装置 B)

水分 43.5%以下 (0.1g, 直接滴定)

定量法 本品約 0.4g を精密に量り、水 100ml を加え、必要があれば加温して溶かし、アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液 (pH10.7) 5ml を加え、0.05mol/L EDTA 溶液で滴定する (指示薬 エリオクロムブラック T 試液 0.1ml)。終点は、液が青色を呈するときとする。更に無水物換算を行う。



II. 有効性に関する知見

1. 有効性及び必要性

(1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

硫酸亜鉛を酵母、仕込工程や発酵工程等の製造工程中に添加することにより、発酵工程に使用する酵母の栄養状態を良好に維持し、健全な発酵（遅延のない発酵、製品ビール類の良好な香味）となる効果が確認されている（資料1、20）。

また、欧州のビール醸造学会では幾つかの亜鉛の塩について、良好な発酵に適した亜鉛濃度に関する検討結果が報告されており、当該文献によると、硫酸亜鉛では亜鉛濃度 0.6mg/L で最大の発酵促進効果となったことが示されている（資料21）。

(2) 食品中での安定性

硫酸亜鉛は比較的水によく溶け、水中ではよく乖離し、水溶液中では硫酸イオン及び亜鉛イオンとして存在することから、対象食品の製造中においても、硫酸イオンと亜鉛イオンに分離し、酵母により利用される（資料20）。

(3) 食品中の栄養成分（亜鉛）に及ぼす影響

前項の通り、硫酸亜鉛は対象食品の製造中の仕込水中で乖離し、また、基準案の通り使用される限

りは、亜鉛イオンは大部分が酵母によって消費される（後述Ⅲ.4.使用基準案（2）②の項参照）ので、食品中の栄養成分（亜鉛）にほとんど影響を与えない。

Ⅲ. 安全性に係る知見

1. 体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）

硫酸亜鉛を被験物質とした体内動態に関する試験成績は一部の項目でしか確認することは出来なかったが、硫酸亜鉛は比較的水によく溶け、水中ではよく乖離し、水溶液中では硫酸イオン及び亜鉛イオンとして存在することから、添加物「硫酸亜鉛」の体内動態については、経口投与された際に、体内で硫酸イオンまたは亜鉛イオンを生じると予想される硫酸塩類および亜鉛塩類に関する知見を引用した。

なお、硫酸塩類に関しては、食品安全委員会の「硫酸カリウム評価書」(2013年1月)(資料12)で記載された以降の新しい知見を確認することができなかったため、当該報告書の評価を最新の知見として採用した。また、亜鉛塩類に関しては、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)（資料6）および（独）新エネルギー・産業技術総合開発機構の委託により、（独）製品評価技術基盤機構および（財）化学物質評価研究機構によって評価された、「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)(資料22)を確認したので、亜鉛の塩類に関する情報は当該報告書から引用した。

(1) 吸収

①硫酸塩類

食品安全委員会の「硫酸カリウム評価書」(2013年1月)(資料12)以降の新しい知見はない。

②亜鉛および亜鉛の塩類

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(資料22)

Zinc compounds (water-soluble)p39より引用

「ヒトでの亜鉛の吸収率については、かなりの範囲のバラツキ（8～80%）が報告されている。

これは、摂取した食物の量や種類に依存していると考えられている (Hunt et al., 1991; Reinhold et al., 1991; Sandstrom and Sandberg, 1992)。十分な栄養下では亜鉛摂取量の約20～30%を吸収するが、亜鉛欠乏下では亜鉛の吸収率は上がり、過剰な亜鉛を摂取した場合、胃腸管での吸収は低下する (Babcock et al., 1982; Johnson et al., 1988; Spencer et al., 1985)。

亜鉛の吸収は小腸全体で行われるが、特に空腸での吸収が多く、濃度依存的である (Lee et al., 1989)。胃内 pHが増加すると、亜鉛の吸収が減少する (Sturniolo et al., 1991)。腸での亜鉛の吸収は、能動的拡散と担体を介する2つの経路がある (Tacnet et al., 1990)。低濃度の場合、吸収にシステムリッチ小腸タンパク質 (GRIP)が関与する。このタンパク質は小腸全域で亜鉛と結合するが、これは飽和的な反応である。濃度が高い場合、メタロチオネインもこの過程に関与する (Gunshin et al., 1991; Hempe and Cousins, 1992; Sturniolo et al., 1991)。亜鉛は、小腸粘膜細胞でのメタロチオネインの産生を誘導する (Richards and Cousins, 1975)。投与前日に絶食した6グループ(5人/グループ)のボランティアに[65Zn]塩化亜鉛 18、45、90 $\mu\text{mol/L}$ を単回経口投与した結果、投与量の約55%が吸収された。しかし、投与量が増加すると吸収率が低下し、180、450、900 $\mu\text{mol/L}$ では、吸収率はそれぞれ51、40、25%であった (Payton et al., 1982)。水溶性の硫酸亜鉛、酢酸亜鉛と非水溶性の酸化亜鉛の吸収について調べるために、10人のボランティアにそれぞれの化合物50 mg Zn/日相当のカプセルを2週間間隔で2回経口摂取させ、血漿中の亜鉛濃度を測定したところ、ピークは投与約2.5時間後にみられ、最大濃度は硫酸亜鉛、酢酸亜鉛、酸化亜鉛がそれぞれ221、225、159 $\mu\text{g/dL}$ であった

(Prasad et al., 1993) (資料 23)。10 人の健常者にゼラチンカプセルで硫酸亜鉛として 45 mg Zn を摂取させた時の吸収半減期は 0.4 時間であった。血清中の亜鉛濃度を投与後 8 時間にわたり測定したところ、平均最大濃度は投与 2.3 時間後で、 $8.2 \mu\text{mol Zn/L}$ であった (Neve et al., 1991) (資料 25)。 Zn^{2+} の胃腸管からの吸収はリガンドにより影響される。植物タンパクである大豆やフィチン酸塩 (Sandstrom and Sandberg, 1992) ないしアルコール (Antonson and Vanderhoff, 1983) 摂取、EDTA の使用 (Solomons et al., 1979; Spencer et al., 1966) や他の微量元素 (Solomons, 1988) により亜鉛の吸収は低下する。体内での亜鉛の状態、小腸管腔への亜鉛の排泄、胆汁や唾液への分泌、細胞内移送もまた胃腸管からの亜鉛吸収に影響する (Cunnane, 1988; Flanagan et al., 1983)。亜鉛の小腸粘膜微絨毛表面への移行についての機序は不明である (Cousins, 1989)。(引用終わり)」

(2) 分布

① 硫酸塩類

食品安全委員会の「硫酸カリウム評価書」(2013 年 1 月)(資料 12)以降の新しい知見はない。

② 亜鉛および亜鉛の塩類

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(資料 22)

Zinc compounds (water-soluble)p42 より引用

「ヒトでの血漿中の正常亜鉛濃度は、約 1 mg/L で、体内 (70 kg) には約 1,500~2,000 mg の亜鉛が存在する (ATSDR, 1994)。体内に吸収された亜鉛は全身に広く分布する (ATSDR, 2005)。亜鉛の主な貯蔵器官は筋肉及び骨で、それぞれ約 60、30%であり、他に皮膚、毛、肝臓、胃腸管、膵臓等に存在する (Aggett, 1994; Wastney et al., 1986)。正常状態では器官重量あたり最亜鉛濃度の高い器官は、骨、毛髪、前立腺である (Cleven et al., 1993)。ヒトでは年齢が亜鉛の体内分布に影響を及ぼす。すなわち、年齢の増加とともに肝臓、膵臓前立腺で増加し、子宮、大動脈で減少する。腎臓、心臓の亜鉛濃度のピークは 40~50 歳代で、その後減少する。大動脈では 30 歳代以降減少する (Schroeder et al., 1967)。

(引用終わり)」

(3) 代謝

① 硫酸塩類

食品安全委員会の「硫酸カリウム評価書」(2013 年 1 月)(資料 12)以降の新しい知見はない。

② 亜鉛および亜鉛の塩類

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 (資料 22)

Zinc compounds (water-soluble)p42 より引用

「亜鉛は、血漿を介して能動輸送される (Cousins, 1985)。亜鉛は、陽イオンとして遊離しているのではなく、大部分が生体内の有機リガンドと結合して種々な形態をとっている (Gordon et al., 1981)。亜鉛は、血中では拡散性の形態及び非拡散性の形態をとっている (NAS/NRC, 1979)。拡散性の形態では、約 2/3 の血漿中亜鉛は自由に変化することができ、アルブミンと緩やかに結合している (Cousins, 1985)。拡散性の形態の亜鉛は、アミノ酸 (主にヒスチジンとシステイン)とも結合する。亜鉛-アルブミン複合体は、亜鉛-アミノ酸複合体と平衡化している (Henkin, 1974)。亜鉛-アミノ酸複合体は、能動的に器官の細胞膜を通過し、細胞内の種々のタンパク質と結合することができる。肝臓や腎臓での重要な亜鉛結合タンパク質はメタロチオネインである。メタロチオネインに対する亜鉛の結合性は比較的強く、このタンパク質が体内で過剰な亜鉛の吸収を阻害していると考えられる (Foulkes and McMullen, 1987)。一方、非拡散性の形態の亜鉛は、少量が血漿中で $\alpha 2$ マクログロブリンと強固に

結合しており、肝臓内でのみ $\alpha 2$ マクログロブリンから分離することができる (Henkin, 1974)。

(引用終わり)」

(4) 排泄

①硫酸塩類

食品安全委員会の「硫酸カリウム評価書」(2013年1月)(資料12)以降の新しい知見はない。

②亜鉛および亜鉛の塩類

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(資料22)

Zinc compounds (water-soluble)p43より引用)

「ヒト大便中にみられる亜鉛は、食物中の未吸収分、胆汁や腓液からの成分、及び他の分泌物に由来する。摂取した全亜鉛の約70~80%は大便中、約10%が尿中に排泄される(Reinhold et al., 1991; Spencer et al., 1976; Venugopal and Lucky, 1978; Wastney et al., 1986)。尿からの排泄速度は、亜鉛の状態によって変化するようである(Aamodt et al., 1982; Babcock et al., 1982)。他の排泄経路としては、唾液、毛髪、母乳、汗がある。熱帯気候では、約2~3 mg Zn/日が汗から排泄される(Henkin et al., 1975; Prasad et al., 1963; Rivlin, 1983; Rossowka and Nakamoto, 1992; Venugopal and Luckey, 1978)。過剰な亜鉛摂取がない場合、吸収された 65Zn^{2+} の半減期は162~500日であった(Elinder, 1986)。16人の健常なボランティアに $92\mu\text{mol/L}$ の $[65\text{Zn}]$ 塩化亜鉛を経口投与した後、7~10日間の体内での放射能について検討した結果、吸収量の約10%は投与後10日以内に排泄された。また、他の30人のボランティアに $18\sim 900\mu\text{mol/L}$ を経口投与した結果では、投与後10~60日間に排泄された。 $18\sim 450\mu\text{mol/L}$ まで排泄率に差異はみられなかったが、 $900\mu\text{mol/L}$ では排泄率が増加した(Payton et al., 1982)。味覚と嗅覚に障害のある50人の患者について 65Zn の排泄を検討するため、最初24時間絶食後 $3\sim 18\mu\text{Ci}$ の $[65\text{Zn}]$ 塩化亜鉛($0.4\sim 1.2\text{ ng Zn}$)を単回投与した後20日間観察し、その後21日後から50人の患者全員に290~440日間(平均336日間)偽薬を投与した。その結果、吸収された約1/3放射能の半減期は約19日であり、残りの半減期は380日であった(Aamodt et al., 1982)。小腸管腔に分泌された亜鉛は小腸で再吸収される。ヒトでは硫酸亜鉛として投与された亜鉛の70%が再吸収された(Neve et al., 1991(資料25))。(引用終わり)」

(5)グルコン酸亜鉛評価書における体内動態の評価

グルコン酸亜鉛評価書では、体内動態について以下のような記述がある。

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)(資料6)

P12, 13より引用

「(1) グルコン酸亜鉛

① ヒト経口投与試験(Dreno (1984)、GCP不明)

健康人にグルコン酸亜鉛(100 mg)を経口摂取させ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、摂取後72時間で亜鉛が皮膚に到達したとされている。

② ヒト経口投与試験(Nève (1992)、GCP不明)(資料24)

ヒトにグルコン酸亜鉛を経口摂取させ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。

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、クエン酸亜鉛又は酸化亜鉛(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。(引用終わり)」

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)

(資料6)P13, 14より引用

「(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、[硫酸亜鉛⁶⁸Zn](1、5 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体重投与群と比較して5 mg/kg体重投与群で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。

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っていると考えられている。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、主として亜鉛の刷子縁膜を介した取込みに関与していると考えられている。

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

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(資料90、91)。

④亜鉛と他のミネラルとの相互作用について(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、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。

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考えられている。これら組織内亜鉛の代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。(引用終わり)」

(5) 体内動態のまとめ

①硫酸塩類(「硫酸カリウム評価書」(資料12)P17より引用)

「硫酸イオンは人の血中、尿中及び各器官中において広く分布する物質の一つである。経口投与された硫酸イオンは、消化管からその一部が吸収される。吸収された場合においても、腎臓からの排泄機構により、血漿中の硫酸イオン濃度の恒常性が維持されている。体内では、軟骨ムコ多糖類の硫酸化、外来異物の硫酸抱合化等に利用されている。(引用終わり)」

②亜鉛および亜鉛の塩類

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(資料22)

Zinc compounds (water-soluble)p46、47より引用)

「以上のように、亜鉛及びその化合物は、摂取後亜鉛イオンとなり、この陽イオンが亜鉛化合物の生物活性を決定すると考えられる。ほ乳類は、限度はあるが、低あるいは高濃度の亜鉛を含む食物の摂取に拘わらず、体内の亜鉛含量を生理的に必要なレベルに維持できる。しかし、体全体での亜鉛のホメオスタシスにも拘わらず、器官間の亜鉛の交換に限度があることから、生理的に必要なレベルの維持には定期的な外的供給が必要である。経口経路で摂取による亜鉛の吸収は、食物中のリガンドや亜鉛の状態などの要素により影響される。十分な栄養条件下では、ヒトは20~30%、動物は40~50%の亜鉛を吸収する。しかし、亜鉛欠乏下での吸収はこれより多く、過剰亜鉛下ではこれより少ない。吸入経路では、定量的なデータは得られていないが、ヒト及び実験動物の報告で肺において酸化亜鉛が保持され、一部は体内への吸収される可能性を示している。経皮経路では、ヒトへの適用により水疱の発生がみられ、体内へ

の吸収については不明である。動物試験によると、無傷の皮膚において皮膚組織への移行はみられるものの、体内への吸収率はあまり高くはないと考えられる。亜鉛は、胃腸管から吸収された後血漿中のアルブミンと結合し、肝臓に移送され、全身に分布する。亜鉛の主な貯蔵器官は筋肉及び骨である。亜鉛は、血中では拡散性の形態及び非拡散性の形態をとっている。拡散性の形態では、約2/3の血漿中亜鉛は自由に変化することができ、アルブミンやアミノ酸と緩やかに結合している。非拡散性の形態では、少量の亜鉛が血漿中で $\alpha 2$ マクログロブリンと強固に結合している。ラットでは、亜鉛の胆汁への排泄はグルタチオンに依存していることが示唆されている。

ヒトでは、摂取した全亜鉛の約70~80%は大便中、約10%が尿中に排泄される。その他、唾液、毛髪、母乳、汗等に排泄されることがある。(引用終わり)」

③グルコン酸亜鉛評価書における体内動態のまとめ

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) (資料6)

P15より引用

「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は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49.9%~61.3%であると報告されているが、グルコン酸塩又はクエン酸塩として摂取すると、消化管内における食物成分と亜鉛との結合が抑制される結果、これら亜鉛化合物の吸収率は60%程度となり、49.9%の酸化亜鉛と比べて高値を示すものと考えた。(引用終わり)」

2. 毒性

既に食品添加物の指定を受けている硫酸亜鉛については、当該物質を被験物質とした毒性試験に関する試験成績が食品添加物公定書に記載されているが、以降の知見として、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) (資料6) および (独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構の委託により、(独) 製品評価技術基盤機構および (財) 化学物質評価研究機構によって評価された、「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) (資料22)を確認したので、亜鉛の塩類に関する情報は当該報告書から引用した。

(1) 急性毒性

①硫酸塩類

食品安全委員会の「硫酸カリウム評価書」(2013年1月) (資料12)以降の新しい知見はない。

②亜鉛及び亜鉛の塩類

硫酸亜鉛は、実験動物に対しては以下の所見が見られた。

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(資料22)

Zinc compounds (water-soluble) p61-62より引用

「<硫酸亜鉛>

経口経路では、LD₅₀はマウスで307~766 mg Zn/kg、ラットで227~1,194 mg Zn/kgであり、症状として、立毛、呼吸困難、下痢、縮瞳、結膜炎、尾部の出血及び血腫などがみられ、剖検所見として、肺出血、胃粘膜の肥厚、小腸出血などがみられた (Courtois et al. (資料26), 1978; Domingo et al., 1988 (資料27); Sanders, 2001b)。

経皮経路では、ラットへの硫酸亜鉛七水和物の適用でLD₅₀は454 mg Zn/kg 超であった (Van Huygevoort, 1999c)。

その他、5%の硫酸亜鉛50 μ Lを雌のSwiss-Websterマウスの鼻孔に滴下した試験で、一過性の嗅覚の消失がみられた (McBride et al., 2003)。(引用終わり)」

③グルコン酸亜鉛評価書における評価

P20 より引用

亜鉛化合物 単回経口投与試験におけるLD₅₀

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg体重)
硫酸亜鉛	マウス	1,180
硫酸亜鉛	マウス	611
硫酸亜鉛	ラット	1,374
硫酸亜鉛	ラット	750

（2）反復投与毒性

①硫酸塩類

食品安全委員会の「硫酸カリウム評価書」(2013年1月)(資料12)以降の新しい知見はない。

②亜鉛および亜鉛の塩類

硫酸亜鉛は、実験動物に対しては以下の所見が得られた。

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（資料22）

Zinc compounds (water-soluble) p66, 67 より引用)

「雌雄ICRマウスに硫酸亜鉛七水和物の0、300、3,000、30,000 ppm含有飼料（雄：0、42.7、458、4,927 mg ZnSO₄·7H₂O/kg/日（0、9.7、104、1,118 mg Zn/kg/日）相当、雌：0、46.4、479、4,878 mg、ZnSO₄·7H₂O/kg/日（0、10.5、109、1,107 mg Zn/kg/日）相当）を13週間与えた試験で、30,000 ppmの雌雄に死亡ないし瀕死がみられた。これらの動物では、尿管の障害及び膵臓の外分泌腺の退行性変化がみられた。さらにこの用量の他の動物では、雌雄で体重増加抑制、甲状腺の絶対・相対重量の増加、腎臓皮質の退行性変化、膵臓の変化（腺房細胞の変性、壊死、核の淡明化）、胃潰瘍、腸管粘膜カタル、脾臓赤脾髄の幼若赤血球増加がみられ、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度が低下した。また、雄では総タンパク質、糖及びコレステロール値の低下、ALP活性及び尿素窒素の増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性の増加、雌では腎臓の絶対・相対重量の増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性及びカルシウム濃度の低下がみられた（Maita et al., 1981）（資料28）。雌雄Wistarラットに硫酸亜鉛七水和物の0、300、3,000、30,000 ppm含有飼料（雄：0、23.2、234、2,514 mg ZnSO₄·7H₂O/kg/日（0、5.3、53、571 mg Zn/kg/日）相当、雌：0、24.5、243、2,486 mg ZnSO₄·7H₂O/kg/日（0、5.6、55、564 mg Zn/kg/日）相当）を13週間投与した試験で、30,000 ppm群の雌雄で白血球数の減少、雄で体重増加抑制、肝臓の絶対・相対重量の増加、脾臓の絶対・相対重量及び腎臓の絶対重量の減少、膵臓の変化（腺房細胞の変性、壊死、中心腺房細胞の核の淡明化）、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、総タンパク質量、コレステロール値の低下がみられた（Maita et al., 1981）（資料28）。

雌雄C3Hマウスに硫酸亜鉛（水和物か不明）水溶液0、500 mg/Lを1年間飲水投与し、血漿中の亜鉛、糖、インシュリン濃度と皮膚、肝臓及び脾臓中の亜鉛濃度を測定し、副腎、膵臓、下垂体の組織化学的及び組織学的検査を実施した試験で、甲状腺の過形成、膵島の空胞化、副腎皮質の肥大と束状帯細胞の空胞化、下垂体前葉の細胞肥大がみられた（Aughey et al., 1977）（資料29）。

Wistarラット離乳児の雄に硫酸亜鉛（水和物か不明）15、30、60、120、240 ppm（亜鉛濃度として）を含む飼料を6週間混餌投与した試験で、60 ppm以上で血清セルロプラスミン濃度の低値例が用量依存的に増加し、120 ppm以上で肝臓の銅/亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ活性と心臓のシトクロムc酸化酵素活性が低下した（L' Abbe and Fischer, 1984）（資料30）。

雌雄ICRマウスに塩化亜鉛を、雄には0、1.560、3.125、6.250 mg ZnCl₂/kg/日（0、0.75、1.5、3.0 mg Zn/kg/日）、雌には0、3.125、6.250、12.500 mg ZnCl₂/kg/日（0、1.5、3.0、6.0 mg Zn/kg/日）、交配前49日間強制経口投与し、雄の0 mg群と雌の0 mg群、雄の1.560 mg群と雌の3.125 mg群、雄の3.125 mg群と雌の6.250 mg群、雄の6.250 mg群と雌の12.500 mg群とをそれぞれ交配させ、交配期間及び雌は妊娠期間、哺育期間まで投与した試験で、3.125 mg以上の雌親で肝臓及び脾臓の絶対・相対重量の減少がみられた（Khan. A. T. Environmental Sciences, 2003（資料31）, Khan. A. T. Environmental

③グルコン酸亜鉛評価書における評価

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) (資料6)

P24より引用

「④ 反復投与毒性のまとめ

グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物の反復投与毒性試験成績のうち、グルコン酸亜鉛の試験成績は認められなかったが、亜鉛化合物については、硫酸亜鉛のマウス及びラット13週間混餌投与試験において、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。また、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いて、NOAELを酢酸亜鉛二水和物として160 mg/kg体重/日と判断した。(引用終わり)」

(3) 発がん性

①硫酸塩類

食品安全委員会の「硫酸カリウム評価書」(2013年1月)(資料12)以降の新しい知見はない。

②亜鉛および亜鉛の塩類

発がん性の有無については結論付けることは出来ないとの見解がある。

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(資料22)

Zinc compounds (water-soluble) p84より引用)

「発がん性については、マウスにおいて、塩化亜鉛の飲水投与や酸化亜鉛の吸入暴露でがんの出現率が増加するとの報告はあるが、これらは信頼できるデータではない。また、亜鉛やその化合物に発がん性を明確に示す疫学的報告も得られておらず、現時点では亜鉛及びその化合物の発がん性の有無について結論づけることはできない。国際機関等では、亜鉛及びその化合物の発がん性について評価していない。(引用終わり)」

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(資料22)

Zinc compounds (water-soluble) p81より引用)

「亜鉛及びその化合物の実験動物に対する発がん性試験結果を表8-8に示す。ただし、これらの試験は、いずれもデータの信頼性に問題があるため亜鉛及び亜鉛化合物の発がん性評価には用いることはできないが、参考としてそれぞれの試験の概要を以下に記載する。

催腫瘍抵抗性マウス(系統不明)に0、10、20、100、200 mg Zn/Lとして塩化亜鉛を5世代にわたって飲水投与した結果、腫瘍の発生率がF0は0.8%、F1は3.5%、F2は7.6%、F3及びF4は25.7%に増加(この系統の腫瘍の自然発生率0.0004%)した。腫瘍の発生は、主に10 mg Zn/L及び20 mg Zn/L群であった(Halme, 1961資料33)。本試験では、個別及び群ごとのデータがなく、発生頻度に対する統計処理が実施されていない。腫瘍高感受性系統であるC3HマウスとAマウスに塩化亜鉛10~29 mg Zn/Lを2年間飲水投与した結果、C3Hマウスで43.4%、Aマウスで32.4%(両系統の腫瘍自然発生率15%)と腫瘍の発生は増加した(Halme, 1961資料33)。本試験でも統計処理は実施しておらず、個々の腫瘍のタイプのデータがない等、信頼性に問題がある。Chester Beattyマウスに硫酸亜鉛七水和物の0、1,000、5,000 ppm(0、4.4、22 g ZnSO₄·7H₂O/L、0、200、1,000 mg Zn/kg相当)を45~53週間飲水投与した試験で、腫瘍の増加はみられなかった。しかし、この試験では、組織学的検査が腫瘍の可能性のある変化のみられたものに限定されており、またエクトロメリアウィルス感染により多数の死亡がみられた(Walters and Roe, 1965(資料34)。本試験では試験開始時の匹数が不明である等の問題がある。

雌Portonマウスに酸化亜鉛0、1.3、12.8、121.7 mg Zn/m³及びヘキサクロロエタンの混合蒸気を1時間/日、5日間/週の頻度で、20週間吸入暴露した試験で、肺での肺胞上皮由来のがんの出現頻度が増加した(0 mg/m³: 8%、121.7 mg/m³群: 30%)。モルモット及びラットについても同様に試験を実施したが、がんの増加はみられなかった(Marrs et al., 1988資料35)。しかし、この蒸気には発がん性を有すると

考えられる他の物質が含まれており、雌のみを使用していること、暴露時間が短いなどの問題がある。以上、マウスにおいて、塩化亜鉛の飲水投与や酸化亜鉛の吸入暴露でがんの出現率が増加するとの報告はあるが、これらは信頼できるデータではない。また、亜鉛やその化合物に発がん性を明確に示す疫学的報告も得られておらず、現時点では亜鉛及びその化合物の発がん性の有無について結論づけることはできない。

国際機関等では、亜鉛及びその化合物の発がん性を評価していない（ACGIH, 2005; IARC, 2005, U. S. EPA, 2005資料16, U. S. NTP, 2005, 日本産業衛生学会, 2005資料36）。（引用終わり）」

③グルコン酸亜鉛評価書における評価

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）（資料6）

P27より引用

「④ 発がん性のまとめ

グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類、亜鉛化合物の発がん性試験成績のうち、グルコン酸亜鉛及びグルコン酸塩類の試験成績は認められず、亜鉛化合物の試験成績については、発がん性を判断できるものは得られなかった。（引用終わり）」

（4）生殖・発生毒性試験

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（資料22）

Zinc compounds (water-soluble) p72 より引用)

「亜鉛は次世代の正常な発生や発達にとって必須であり、亜鉛の不足が胎児に悪影響を及ぼす（Walsh, C. T Environ Health Perspect, 1994, 22 WHO, Geneva (1996)（資料37））。また、亜鉛の不足はヒト及び動物にとって性成熟の遅延や生殖能に悪影響を及ぼす（WHO, 1996）（資料38）（引用終わり）」

①硫酸塩類

食品安全委員会の「硫酸カリウム評価書」（2013年1月）（資料12）以降の新しい知見はない。

②亜鉛及び亜鉛の塩類

実験動物に対しては経口投与において妊娠率の低下、着床数や産児数減少などが見られた。

ヒトの疫学調査において、亜鉛の過剰摂取と発生毒性とを関連付けるデータは得られていない。

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（資料22）

Zinc compounds (water-soluble) p53, 84 より引用)

「ヒトの疫学調査では、亜鉛の過剰摂取と発生毒性とを関連付けるデータは得られていない。2重盲検で、妊娠女性 494 人のうち 246 人に亜鉛の栄養補助食品を、248 人に偽薬をそれぞれ摂取させ、分娩まで追跡調査した。栄養補助食品摂取者は 20 mg Zn の硫酸亜鉛 (0.3 mg Zn/kg/日) を 1 回/日、妊娠の最初の 6 か月間摂取した結果、母体及び出生児に異常はみられず (Mahomed et al., 1989)、クエン酸亜鉛 22.5 mg/日 (0.3 mg Zn/kg/日) (Simmer et al., 1991) ないしアスパラギン酸亜鉛 20 mg/日 (0.06 mg Zn/kg/日) を妊娠終了前の 6 か月間摂取した妊娠 女性から生まれた児にも異常はみられなかった (Kynast and Saling, 1986)。

以上、0.3 mg Zn/kg/日程度の過剰な亜鉛摂取においては異常がないとの報告が得られている。生殖毒性（の動物試験）については、塩化亜鉛及び硫酸亜鉛の経口投与において妊娠率の低下、着床数や産児数減少などがみられる。これらの影響は、雄単独や雌単独投与でもみられており、亜鉛投与による両性の生殖能への影響が認められる。これらの影響が亜鉛の精子、胎児または子宮機能への直接的影響によるものなのかあるいは他の生理的機能阻害による間接的なものなのかは不明である。生殖・発生毒性では、塩化亜鉛をマウスに経口投与した試験において低用量の投与で生殖能に影響がみられ

ているが、各投与群の親動物に死亡例が発生する等、データの信頼性に疑問があり、NOAEL を設定することはできない。(引用終わり)」

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(資料 22)

Zinc compounds (water-soluble) p 72~74より引用

「a. 生殖毒性

雄Charles-Foster ラットに硫酸亜鉛一水和物の0、4,000 ppm (0、200 mg Zn/kg/日相当) 含有飼料を交配前30~32 日間投与し無処置の雌と交配した試験で、妊娠率が低下し、生存出生児数が減少した。雄では精子の運動性が低下し、精子及び精巣での亜鉛濃度が増加していた。ただし、精嚢腺、前立腺、精巣上体では亜鉛濃度の増加はみられなかった (Samanta and Pal, 1986 (資料39))。

雌Charles-Foster ラットに硫酸亜鉛一水和物の0、4,000 ppm (0、200 mg Zn/kg/日相当) 含有飼料を交尾後1~18 日まで投与した試験で、着床痕数が減少した。しかし、同じ用量を交配前21~26 日から交尾後18 日まで投与した試験では、このような影響はみられなかった。このことから、著者は、前者の試験では着床過程に影響を与えたが、後者では交尾前の高濃度の投与が亜鉛への適応反応となり、そのために影響があらわれなかったのではないかと考察している (Pal and Pal, 1987 (資料40))。

b. 発生毒性

雌ICR マウスに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0、0.3、1.4、6.5、30 mg/kg/日を妊娠6~15 日に経口投与し、妊娠17 日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響はみられなかった (Food and Drug Research Labs, 1973 (資料41))。雌Wistar ラットに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0、0.4、2.0、9.1、42.5 mg/kg/日を妊娠6~15 日に経口投与し、妊娠20 日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響はみられなかった (Food and Drug Research Labs, 1973 (資料41))。

低タンパク質 (10%) で30 ppm のZn 含有飼料で飼育した雌ラットに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 濃度が0、150 ppm になるように調製した飼料 (0、7.5 mg Zn/kg 相当) を妊娠1~18 日まで与え、妊娠18 日目に帝王切開した試験 (対照群として、同一飼料で飼育した妊娠雌を使用) で、着床数の減少がみられた (Kumar, 1976 (資料42))。

雌Dutch ウサギに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0、0.6、2.8、13、60 mg/kg/日を妊娠6~18 日に経口投与し、妊娠29 日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響はみられなかった (Food and Drug Research Labs, 1974 (資料43))。雌シリアンハムスターに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0、0.9、4.1、19、88 mg/kg/日を妊娠6~10 日に経口投与し、妊娠14 日目に帝王切開した試験で、母動物及び胎児に影響はみられなかった。 (Food and Drug Research Labs, 1973 (資料41))。雌Cheviot ヒツジに硫酸亜鉛 (水和物か不明) 0、30、150、750 ppm (亜鉛濃度として) を含む飼料を妊娠から分娩まで与えた試験で、750 ppm 群で母動物の体重増加抑制、摂餌量減少、血漿中亜鉛濃度の増加がみられ、吸収胚及び死産児が増加した。死産児では肝臓の亜鉛濃度が高く、また、長骨の発育不良もみられた。この用量群への銅の補充 (2.5、10 ppm) は、銅不足を解消したが、摂餌量の減少や児の死亡の改善にはならなかった (Campbell and Mills, 1979 (資料44))。

雌SD ラットに酸化亜鉛0、0.4% (0、200 mg Zn/kg/日相当) を交配21 日前から妊娠15 あるいは16 日まで混餌投与し、投与最終日に帝王切開した試験の酸化亜鉛投与群ですべての胚が吸収された。同様に、雌SD ラットに酸化亜鉛0、0.4% (0、200 mg Zn/kg/日相当) を妊娠0 日から妊娠15、16、18 あるいは20 日まで混餌投与し、投与最終日に帝王切開した試験では、酸化亜鉛投与群で胚吸収の増加と胎児体重の減少がみられたが、奇形はなかった。これらの試験では、投与群の母動物及び胎児において肝臓での亜鉛濃度の増加と銅濃度の低下がみられた (Schlicker and Cox, 1968 (資料45))。

雌SD ラットに酸化亜鉛0、2,000、5,000 ppm (0、150、375 mg Zn/kg/日、0、120、300 mg Zn/kg/日に相当) を含む飼料を妊娠0 日目から分娩後14 日に与えた試験 (対照群は、基礎飼料に含まれる亜鉛濃度9 ppm を摂取) で、母動物に影響はみられなかったが、2,000 ppm 以上の群で死産児がみられ、5,000 ppm 群の児で体重増加抑制、肝臓重量の減少がみられた。また、児で用量依存的な亜鉛濃度の増加、鉄、銅濃度の減少もみられた (Ketcheson et al., 1998 (資料46))。

雌雄ミンクに基礎飼料 (亜鉛濃度が雌: 20.2 ppm、雄: 3.1 ppm) ないし酸化亜鉛1,000 ppm を含む飼料を与えた試験 (投与期間不明) で、母動物に影響はみられなかったが、亜鉛添加群で死亡児がみられた。亜鉛添加飼料で飼育された児では体重増加抑制及びヘマトクリット値の低下がみられ、雌児では慢性的銅不足によると思われる皮膚病、粗毛及び毛色の灰色化がみられた (Bleavins et al., 1983

(資料47))。

以上のように、生殖毒性については、塩化亜鉛及び硫酸亜鉛の経口投与において妊娠率の低下、着床数や産児数減少などがみられる。これらの影響は、雄単独や雌単独投与でもみられており、亜鉛投与による両性の生殖能への影響が認められる。これらの影響が亜鉛の精子、胎児または子宮機能への直接的影響によるものなのかあるいは他の生理的機能障害による間接的なものなのかは不明である。生殖・発生毒性では、塩化亜鉛をマウスに経口投与した試験において低用量の投与で生殖能に影響がみられているが、各投与群の親動物に死亡例が発生する等、データの信頼性に疑問があり、NOAEL を設定することはできない。発生毒性については、硫酸亜鉛の経口投与では、催奇形性試験において母動物や胎児に影響はみられず、酸化亜鉛の経口投与では、胚吸収や胎児の発育遅延などが報告されているが、奇形はみられていない。また、これらの試験では、母動物及び次世代の銅ホメオスタシスが乱されることが示唆されている。なお、調査した範囲内では、亜鉛化合物の吸入暴露での生殖・発生毒性に関する試験報告は得られていない。また、化合物ごとの毒性の違いの有無を明確に評価できるようなデータは得られていない。(引用終わり) 」

(5) 遺伝毒性

①硫酸塩類

食品安全委員会の「硫酸カリウム評価書」(2013年1月)(資料12)以降の新しい知見はない。

②亜鉛及び亜鉛の塩類

遺伝毒性の有無については明確に判断できないとの見解がある。

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(資料22)

Zinc compounds (water-soluble)p84 より引用)

「遺伝毒性については、in vitro 系の復帰突然変異試験で主に陰性の結果が得られているが、染色体異常試験及び DNA 損傷試験では陰性と陽性の両方の結果が得られている。in vivo 系では小核試験及び優性致死試験では陰性であるが、染色体異常試験及び DNA 損傷試験で陽性もしくは弱い陽性と陰性の両方の結果が得られている。よって、亜鉛及びその化合物における遺伝毒性の有無については明確に判断できない。(引用終わり)」

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(資料22)

Zinc compounds (water-soluble)p 77、78より引用)

「*in vitro*

a. 突然変異

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験は、塩化亜鉛、硫酸亜鉛、酸化亜鉛、酢酸亜鉛のいずれの化合物においても陰性であった (Crebelli et al., 1985 (資料48), Gocke et al., 1981 (資料49), Litton Bionetics Bionetics, 1976 (資料50), Marzin and Vo Phi, 1985 (資料51), Thompson et al., 1989 (資料52), Wong et al., 1988 (資料53))。大腸菌や酵母を用いた遺伝子突然変異試験では陰性もしくは弱い陽性であった (Rossman et al., 1984 (資料54), Siebert et al., 1970 (資料55), Singh, 1983 (資料56))。マウスリンフォーマ試験では、塩化亜鉛で陰性 (Amacher and Paillet, 1980 (資料57)、酸化亜鉛及び酢酸亜鉛では陽性 (Cameron, 1991, Thompson et al., 1989 (資料52)) の結果が得られている。

b. 染色体異常

ヒトリンパ球細胞、ヒト胎児肺細胞株を用いた染色体異常試験は陰性もしくは疑陽性であった (Deknudt, 1982 (資料58), Deknudt and Deminatti, 1978 (資料59), Litton Bionetics, 1974 (資料60))。チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞 (CHO細胞) を用いた染色体異常試験では酢酸亜鉛で陽性であった (Thompson et al., 1989 (資料52))。ヒトリンパ球細胞を用いた小核試験では塩化亜鉛で陽性であった (Santra et al., 2002 (資料61))。

c. DNA 損傷

酵母を用いたRec-assay は、塩化亜鉛で陰性であった (Nishioka, 1975 (資料62))。シリアンハムス

ター胚細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験は酸化亜鉛で疑陽性、不定期DNA 合成 (UDS) 試験は酸化亜鉛で陽性であった (Suzuki, 1987 (資料63))。ラット肝細胞を用いたUDS 試験は酢酸亜鉛で陰性であった (Thompson et al., 1989 (資料52))。

d. その他

シリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験で、多くで陽性もしくは疑陽性であった (Suzuki, 1987 (資料63), Alexandre et al., 2003 (資料64), Casto et al., 1979 (資料65), Casto and Paola, Cancer Res March 1979 (資料66))。

in vivo

a. 突然変異

ショウジョウバエに対する伴性劣性致死試験では塩化亜鉛で高用量のみ陽性、硫酸亜鉛で陰性であった (Carpenter and Ray, 1969 (資料67), Gocke et al., 1981 (資料49))。

b. 染色体異常

飼料中のカルシウム濃度を調整して投与しているC57BL マウスに塩化亜鉛を30日間混餌投与した実験で、カルシウム濃度が低い群に骨髄細胞に弱い染色体異常がみられたが、当該群では50%に死亡例が発生した (Deknudt, 1982 (資料58))。Swiss マウスに塩化亜鉛0、7.5、10、15 mg/kg を腹腔内単回投与した実験、2、3 mg/kg/日を8、16、24日間腹腔内投与した実験では、いずれにも骨髄細胞に染色体異常がみられた (Gupta et al., 1991 (資料68))。ラットに硫酸亜鉛 (水和物が不明) 0、2.75、27.5、275 mg/kg/日を5日間経口投与した試験で、染色体異常は認められず、同じ試験で優勢致死もみられなかった (Litton Bionetics Inc, 1974 (資料60))。雌ラットに酸化亜鉛0.1~0.5 mg/m³ を5か月間吸入暴露した試験で骨髄細胞に弱い染色体異常ならびに倍数体異常がみられた (Voroshilin et al., 1978 (資料69))。マウスに硫酸亜鉛 (水和物が不明) 0、28.8、57.5、86.3 mg/kg/日を0、24時間の2回腹腔内投与した試験で小核は認められなかった (Gocke et al., 1981 (資料49))。

c. DNA 損傷

雄マウスに硫酸亜鉛無水物5.70、8.55、11.40、14.25、17.10、19.95 mg/kg/日を強制経口投与し、投与24、48、72、96時間後及び1週間後に全血を採集してコメットアッセイ法を行ったところ、用量依存性のある陽性であった (Banu et al., 2001 (資料70))。

以上、亜鉛及びその化合物は、*in vitro*系の復帰突然変異試験で主に陰性の結果が得られているが、染色体異常試験及びDNA損傷試験では陰性と陽性の両方の結果が得られている。*in vivo*系では小核試験及び優性致死試験では陰性であるが、染色体異常試験及びDNA損傷試験で陽性もしくは弱い陽性と陰性の両方の結果が得られている。よって、亜鉛及びその化合物における遺伝毒性の有無については明確に判断できない。なお、化合物ごとの毒性の違いの有無を明確に評価できるようなデータは得られていない。(引用終わり)」

③グルコン酸亜鉛評価書における評価

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) (資料6)

P16 表5より引用

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
DNA損傷	コメット試験 (<i>in vitro</i> 、GLP不明)	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

(引用終わり)

3. ヒトにおける知見

(1) 急性影響

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 (資料22)

Zinc compounds (water-soluble)p47 急性影響の項より引用)

「b-1. 急性影響

経口経路

〈硫酸亜鉛〉

15歳の女子がざ瘡の治療のために、220 mgの硫酸亜鉛の錠剤を2回/日(440 mg ZnSO₄、2.6 mg Zn/kg/日相当)摂取した結果、胃上部に不快感があり、下血がみられ、ヘモグロビン濃度は485.4 g/dLであった(Moore, 1978)(資料71)。

20~27歳の健常な男女12人に12時間絶食後に硫酸亜鉛25、37.5、50 mgを脱イオン水に溶解した水溶液20 mLを経口投与し(対照として14人に生理食塩水20 mL)、投与30分前、投与直前及び投与4時間後まで血液を採取して調べたところ、投与群で血漿中コルチゾール濃度が低下した(Brandao-Neto et al., 1990)(資料72)。(引用終わり)」

(2)慢性影響

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(資料22)

Zinc compounds (water-soluble)p50 慢性影響の項より引用)

「b-4. 慢性影響

○事例・症例

35才の白人女性が口腔内及び舌のアフタ性潰瘍を治す目的で硫酸亜鉛80 mgを含むビタミン剤と硫酸亜鉛440~660 mg/日(110~165 mg Zn/日)を10か月間服用したところ、服用中の数か月間、胃腸管からの出血はないにもかかわらずヘモグロビン濃度の低下、MCV 低値がみられ、小球性低色素性貧血が悪化した。その他にも、白血球数が減少、血清中フェリチン濃度及び銅濃度が低下しており、血清中セルロプラスミン濃度は0 mg/dLであった。その後、塩化銅溶液を静脈内注射し、酢酸銅2 mg/日を服用し続けたことにより、半年程で回復した(Hoffman et al., 1988)(資料73)。その他にも、治療目的や健康食品として高用量の亜鉛化合物を長期間摂取した事例では銅欠乏によると考えられる小球性低色素性貧血や鉄芽球形貧血等がみられているが、いずれも亜鉛化合物の服用中止や銅化合物の摂取によって回復している(Gyorffy et al., 1992; Patterson et al., 1985(資料74); Porter et al., 1977(資料75); Prasad et al., 1978; Ramadurai et al., 1993)。

○調査研究

〈硫酸亜鉛〉

健常な47人(女性26人、男性21人)のボランティアに2重盲検で、硫酸亜鉛220 mgを含むカプセル(男性2.0 mg Zn/kg/日、女性2.4 mg Zn/kg/日相当)を3回/日、6週間食物と一緒に摂取させ、血漿中の亜鉛、銅、コレステロール、低比重リポタンパク質(LDL)、高比重リポタンパク質(HDL)濃度、血清中のセルロプラスミン、赤血球スーパーオキシドジスムターゼ(ESOD、代謝的に利用可能な銅の指標)活性を測定した。その結果、女性の84%、男性の18%で頭痛、吐き気、嘔吐、食欲不振、腹部けいれん、体重減少がみられた。亜鉛濃度は男性で36%、女性で57%増加したが、銅濃度、総コレステロール、HDLに有意な変化はみられなかった。女性では、LDL、セルロプラスミンが減少し、ESOD活性が低下した(Samman and Roberts, 1987, 1988)(資料76, 77)。

健常な12人の男性に硫酸亜鉛440 mg/日(2.3 mg Zn/kg/日相当)を含むカプセルを35日間食物と一緒に摂取させ、血中の脂質濃度を摂取中止後16週目まで測定した。その結果、HDLが7週目に減少したが、16週目には回復していた。総コレステロール、トリグリセリド、LDLについては変化がみられなかった(Hooper et al., 1980)(資料78)。

成人男性11人に硫酸亜鉛150 mg Znを1日2回、300 mg Zn/日(4.3 mg Zn/kg/日相当)を6週間摂取させたところ、摂取4、6週目に血清中の亜鉛濃度が増加し、フィトヘマグルチニン(PHA)へのリンパ球の刺激反応が低下した。また、HDLが減少し、LDLはわずかに増加した(Chandra, 1984)(資料79)。

18人に3回/日、220 mg/回の硫酸亜鉛(約150 mg Zn)を16~26週間摂取させ、血液学的検査及び血液生化学的検査を行ったところ、血液毒性、肝毒性、腎毒性を示す徴候はみられなかった(Greaves and Skillen, 1970)(資料80)。(引用終わり)」

(3) グルコン酸亜鉛評価書における評価

グルコン酸亜鉛評価書ではヒトにおける知見について、以下のような記述がある。

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) (資料6)

P30~36より引用

「(6) ヒトにおける知見

① 亜鉛過剰症について (和田 (1995)、和田及び柳沢 (1997) の報告)

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/日以上の経口投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 mg/日以上多量の亜鉛投与で影響が認められているが、亜鉛欠乏時にも免疫能は低下するとされている。亜鉛の過剰摂取において最も問題になる症状は、銅及び鉄の欠乏症とされている。

② グルコン酸亜鉛

a. 成人に関する知見

(a) 介入研究 (Fischerら (1984))

成人男性 (26例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として0 (プラセボ)、50 mg/人/日) を6週間摂取させる試験が実施されている。その結果、4週間後に赤血球スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性の低下傾向、6週間後には有意な低下が認められたとしている (資料92)。

前述のEPA (2005) は、本試験において、食事由来の亜鉛の摂取量を15.92mg亜鉛/人/日、男性の体重を70kgとしてLOAELを0.94 mg/kg体重/日 (亜鉛として) とし、最終的にその他の知見も踏まえ亜鉛のRfDを評価している。

(b) 介入研究 (Blackら (1988))

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 (亜鉛として) 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 (資料93)。

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/人/日 (亜鉛として) とし、その他の知見も踏まえ亜鉛のULを評価している。

(c) 介入研究 (Samman & Roberts (1988))

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/人/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、嘔吐及び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及び

赤血球SOD活性の低下が認められたとされている。

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 (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活性の低下が認められたとしている (資料94)。

前述のIOM (2001) 及び厚生労働省 (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/人/日 (亜鉛として) とし、その他の知見も踏まえ亜鉛のULを評価している。

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

(e) 介入研究 (Davisら (2000))

閉経後女性 (25例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として3 (対照群)、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活性の低下傾向が認められ、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。))

16 被験者の銅の摂取量について、1mg銅/人/日と3 mg銅/人/日の2群に分けて実施。

17 銅の摂取量の異なる2群について、それぞれ、亜鉛について、食事由来の3mg亜鉛/人/日を90日間摂

取させた後、10日間の平衡期間を設け、グルコン酸亜鉛50mg/人/日を追加した53mg亜鉛/人/日を90日間摂取。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（亜鉛として）とし、亜鉛のULを評価している。

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

(f) 介入研究（Milneら（2001））

閉経後の女性（21例）にグルコン酸亜鉛（亜鉛として3（対照群）、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活性の低下傾向が認められ、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。

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（亜鉛として）とし、亜鉛のULを評価している。

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

(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か月間摂取させる二重盲検試験が実施されている。

本委員会としては、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。

b. 小児、乳児への影響

(a) 症例報告（Botashら（1992））

13か月の女兒にグルコン酸亜鉛（亜鉛として、120 mg/ヒト/日を6か月間、その後180 mg/ヒト/日を1か月間）を7か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。

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。

(b) 症例報告（Matthewら（1998））

7歳の男児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。

c. 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。

③ その他の亜鉛（化学形が不明なものを含む）

a. 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。

(b) 介入研究（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。

前述のCRN（2004）は、本試験におけるNOAELを30 mg/人/日（亜鉛として）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（亜鉛として）となるとしている。

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（亜鉛として）とし、亜鉛のULを評価している。

(c) 追跡コホート研究（Leitzmannら（2003））

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例が進行性であったとされている。前立腺がんの相対危険度は、100 mg（亜鉛として）超群では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2.37（95%CI=1.42～3.95）とされ

ている。Leitzmann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。

本委員会としては、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、本試験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考えた。

b. 乳児に関する知見

(a) 介入研究 (Walravens & Hambidge (1976))

正常な乳児 (68例) に硫酸亜鉛 (亜鉛として1.8、5.8 mg/L) を含有するミルクを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、コレステロール濃度その他の悪影響は認められなかったとされている。

前述の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。

本委員会としては、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の判断を行うことは適切でないと考えた。

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。

アメリカ食品医薬品局 (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が販売されて以来、130件以上の嗅覚消失の報告が届け出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。

⑤ ヒトにおける知見のまとめ

ヒトにおける知見については、グルコン酸亜鉛以外の亜鉛化合物による報告もあるが、本委員会としては、体内動態において他の亜鉛化合物より吸収率が高いと判断したグルコン酸亜鉛による試験成績を用いて評価することとした。

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、Fischerら (1984) 、Samman & Roberts (1988) 、Yadrickら (1989) 、Davisら (2000) 及びMilneら (2001) といった複数の報告において、共通して血液学的検査値の変化 (赤血球SOD活性の低下) が認められた。本委員会としては、赤血球SOD活性の低下は、直ちに臨床症状に直結するとは考えにくい、ヒトの知見に関する複数の報告において生体影響として認められたことは毒性学的に意義があると判断し、赤血球SOD活性の低下をエンドポイントとして用いることとした。なお、Blackら (1988) で認められたHDLコレステロールの減少については、複数の報告に共通する所見ではないことから、エンドポイントとして用いないこととした。

本委員会としては、Davisら (2000) 及びMilneら (2001) の報告は、食事の銅の量をコントロールした試験方法であり3mg銅/日の摂取は日本人の摂取量より高いこと、対照群の亜鉛の量が3mg亜鉛/日と日本人の摂取量より少ない量であること及び閉経後の女性を対象とした報告であるが亜鉛の排泄経路として月経血があるため成人に外挿できないことから、これらの知見については、エンドポイントの判断に用いる知見としては重要であるものの、LOAELの判断に用いることは適当でないと考えた。

赤血球SOD活性の低下をエンドポイントとするFischerら (1984) 、Samman & Roberts (1988) 及びYadrickら (1989) の知見のうち、Fischerら (1984) 及びYadrickら (1989) の知見において、50 mg/人/日 (亜鉛として) の摂取で赤血球SOD活性の低下が認められたため、この2つの知見を基にLOAELの判断を行うこととした。

Fischerら (1984) の知見については、前述のEPA (2005) において、試験が実施された地域における食事由来の亜鉛摂取量を15.92 mg/人/日とし、これらの値を合計した65.92 mg/人/日 (男性の体重を70 kgとして0.94 mg/kg 体重/日) (亜鉛として) を、食事由来、添加物由来を合わせた亜鉛のLOAELと判断されている。本委員会としては、EPA (2005) の判断を是認することが適当と考えた。

Yadrickら (1989) の知見については、上述 (p9) のとおり、厚生労働省 (2014) 及びIOM/FNB (2001)

における耐容上限量の評価において、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を10 mg/人/日とし、これらの値を合計した60 mg/人/日（米国・カナダ人女性の体重を61 kgとして0.98 mg/kg 体重/日）（亜鉛として）を、食事由来、添加物由来を合わせた亜鉛のLOAELと判断されている。本委員会としては、厚生労働省（2014）及びIOM/FNB（2001）の判断を是認することが適当と考えた。

以上より、Fischerら（1984）又はYadrickら（1989）の知見から得られたLOAEL（kg体重に換算した値）は、それぞれ亜鉛として0.94 mg/kg 体重/日又は0.98 mg/kg 体重/日であり、あまり差がなかった。本委員会としては、ヒトにおける知見のLOAELを、kg体重に換算した値が低い65.92 mg/人/日（0.94 mg/kg 体重/日）（亜鉛として）と判断した。

なお、乳児に関する知見の検討も踏まえ、上述（p9）の我が国における耐容上限量の評価と同様に、小児、乳児、妊婦及び授乳婦については、十分な情報が認められないと考えた。（引用終わり）」

4. 使用基準（案）

（1）対象食品および使用基準

硫酸亜鉛について、主に酒税法（昭和28年法律第6号）に定められている発泡性酒類に対する使用基準拡大を要請するものであり、使用基準（案）は以下のとおりである。

①使用基準（案）

現行	改正後
<p>硫酸亜鉛は、母乳代替食品以外の食品に使用してはならない。</p> <p>硫酸亜鉛は、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を超える量を含むないように使用しなければならない。</p>	<p>硫酸亜鉛は、<u>母乳代替食品及び発泡性酒類</u>※以外の食品に使用してはならない。</p> <p>硫酸亜鉛は、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（6）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を超える量を含むないように使用しなければならない。</p> <p><u>硫酸亜鉛は、発泡性酒類に使用するとき、亜鉛として、その1kgにつき0.0010gを超えないようにしなければならない。</u></p>

※発泡性酒類とは平成18年改訂の酒税法における、発泡性酒類に分類される酒類を指す。

②食品中の食品添加物の分析方法

食品中の当該物質の分析方法は、母乳代替食品については食品衛生検査指針（資料81）を適用する。また、本申請の指定食品についてはBCOJビール分析法（資料82）の麦汁中の亜鉛分析法に準じて操作を行い、試料液をICP発光分析法で分析することも出来る。また、得られた亜鉛含量から硫酸亜鉛（七水塩）含量として表すために次式を用いる。

$$\text{硫酸亜鉛（七水塩）含量 (g/kg)} = \text{亜鉛含量 (g/kg)} \times 4.398 \text{（資料81）}$$

(2) 使用基準案の設定根拠

本要請の指定食品への硫酸亜鉛の使用基準案の設定根拠については以下のとおりである。

①酵母の活性改善に有効な濃度であること

発泡性酒類は一般に原料穀物からエキス（麦汁）を抽出する仕込（糖化・煮沸）工程、得られたエキスから酵母の発酵によりアルコールや香気成分を生産する発酵工程、酵母や滓等を除去して清澄な液を得るろ過工程、そしてこれらを容器に詰めて製品とするパッケージ工程を経て生産される。硫酸亜鉛を発泡性酒類の製造工程に適用する場合、主に穀物原料を投入する仕込工程を想定しているが、麦汁煮沸釜に添加した亜鉛は、麦汁中のたんぱく質やポリフェノール等の凝固分に取り込まれて沈降する等の損失があるため、仕込工程終了時の麦汁には添加量の60%しか残らないことが示されていることから（資料2, 83）、製造工程中の減少分を考慮する必要がある。

そこで、文献による亜鉛の最大効果発揮濃度0.6mg/L（資料21）と製造工程中での亜鉛の歩留り60%を考慮して、使用案は亜鉛として1mg/kg^{*1}*^{*2}を上限とする。これを、硫酸亜鉛（無水物）に換算すると2.5 mg/kg、7水和物では4.4mg/kgとなる。

*1 基準案の単位はCODEXに準拠しmg/kgとする。尚、ビール類の比重は1近傍である。

*2 亜鉛設定濃度＝最大の発酵促進効果濃度（資料21）/工程歩留り%（資料84）*100

$$=0.6\text{mg/kg} / 60\% * 100$$

$$=1.0\text{mg/kg}$$

②栄養成分（亜鉛）の過剰摂取とならないこと

仕込工程において、原料から麦汁に抽出された亜鉛イオンは、発酵工程での酵母による亜鉛消費等により、麦汁（仕込工程終了時）から製品への移行率が約10%であるとの報告がある（資料84）。

前項で説明の通り、仕込時の歩留りが約6割、発酵によりその9割が消費されることから、製品への残存は添加した亜鉛の約6%程度となる（1mg/kg 添加→約0.06mg/kg 残存）。

従って、後述する対象食品の摂取量（1500ml≒1.5kg）を加味しても、対象食品を由来とする実質的な摂取量は約0.1mg/kg程度の上乗せに過ぎず、亜鉛の1日摂取量に対して大きく影響する因子ではないと推察される。

なお、次項では最大リスクを見積もる為に、添加した亜鉛が全て製品に移行すると仮定して1人一日摂取量の推定を実施している。

5. 一日摂取量の推定

(1) 食品、添加物由来の亜鉛

①添加物（硫酸亜鉛）由来の亜鉛の摂取量

硫酸亜鉛は、現在母乳代替食品に対してのみ使用が認められており、基準値が設定されている。

本使用基準拡大申請で取り扱う発泡性酒類は、母乳代替食品とは対象年齢が異なるという食品の性格上、通常は一人の摂取者が両方の食品を摂取することがないと考えられるため、成人の1日当たりの摂取量の設定にあたっては発泡性酒類のみを考慮することとした。

②食事からの亜鉛摂取量

平成25年度国民栄養調査の結果の概要（資料85）の栄養素等摂取量によると、成人男女平均で1日1人当たり8.0mgの亜鉛を摂取していることが示されている。

③栄養機能食品由来の亜鉛の摂取量

亜鉛を含有する食品添加物としてグルコン酸亜鉛があり、サプリメントなどの栄養機能食品に対して亜鉛として15mgの1日摂取目安量が認められている（資料86）。

④総合栄養食品（病院食の代替）由来の亜鉛の摂取量

患者用食品向けの濃厚流動食に対して、30mg/人/日の使用が想定されている（グルコン酸亜鉛評価書（資料6）が、対象食品と総合栄養食品の利用者は一般に重複しないので、成人の1日当たりの摂取量の設定にあたっては考慮しないこととした。

⑤その他の亜鉛摂取量

亜鉛の摂取は食事由来のほか、飲料水からの摂取も考えられるが、平成12年の水道統計調査によると、水道水（浄水中）の亜鉛濃度は5,525調査地点中5,165地点（約93.5%）で0.02mg/L以下、同5,481地点（約99.2%）で0.1mg/Lであることが報告されている。仮に、1日3Lの飲用を仮定しても、水道水からの亜鉛の摂取量は0.3mg以下であり、亜鉛の1日摂取量に対して大きく影響する因子ではないと推察される（資料87）。

⑥対象食品由来の亜鉛摂取量

厚生労働省による健康日本21のアルコールに関する取り組みでは、全ての酒類を対象として純アルコール換算で60gを越える人を多量飲酒者と定義して、多量飲酒者を減少させることを目標としている（資料88）ことから、発泡性酒類の1日摂取量の設定にあたっては、より対象食品の摂取量が多く、本申請の対象物質である硫酸亜鉛の過剰摂取リスクの高い多量飲酒者を基準として、以下のとおり摂取量を推計した。

この飲酒量を発泡性酒類（平均アルコール濃度：5V/V%）に換算すると約1500ml^{※3}の摂取ということになる。

※3 多飲者のビール摂取量/日

＝多飲者のアルコール摂取量g/日 /（ビール中のアルコール濃度V/V% * アルコール比重）* 100

＝60g/日 /（5V/V% * 0.7947）* 100

＝1500ml

アルコールの比重（資料89）

使用基準案として設定した通り、硫酸亜鉛中の亜鉛が、対象食品（発泡性酒類）中に最大1.0mg/kg残存すると考え、上記で定義した発泡性酒類の1日摂取量である1500mlを摂取した場合、通常の食事摂取に上乗せされる亜鉛量は1.5mg^{※4}となる。

※4 対象品目の摂取による亜鉛の摂取量

＝使用基準案 * 対象食品（発泡性酒類）の一日摂取量

＝1.0mg/kg * 1.5L（≒kg）

＝1.5mg

なお、アルコール濃度1V/V%程度の極端に低いアルコール濃度の商品を想定して、上記と同様に、アルコール多飲者のアルコール摂取量に基づいて計算した場合、対象食品である発泡性飲料の摂取量は7500ml、亜鉛換算で7.5mgとなる。

一方、平成25年度国民健康・栄養調査（資料85）によると、水以外の嗜好飲料（アルコール、非アルコールを含む。）の摂取量が最も多い60代男性の1日あたりの摂取量は859.5mlであることから、1500mlの発泡性酒類の摂取を想定した上記推定により、過剰摂取のリスクを十分加味していると考えられる。

参考として、欧米における一日摂取量に関する推計について確認したところ、EFSA（European Food Safety Authority）および米国FDAの関連ページでは、推定一日摂取量（EDI：Estimated Daily Intake）についての情報は得られなかった。

（2）対象食品を含む亜鉛の推定一日摂取量と過剰摂取リスク

上記①～⑥より、本基準案を適用した発泡性酒類からの亜鉛の摂取量が一日当たり最大で約1.5mg、通常の食品からの摂取量（成人男女平均）が8.0mg（資料85）、栄養機能食品からの摂取が最大で約15.0mg（資料86）であり、これらを合計すると約24.5mgとなる。

一方、亜鉛の一日当たりの摂取量上限は、2015年1月の食品安全委員会のグルコン酸亜鉛における食品健康影響評価の結果として、亜鉛として0.63mg/kg体重/日を添加物「グルコン酸亜鉛」の患者用総合栄養食品摂取者およ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としたことから、これに基

づき算出すると、平均的な日本人の一日摂取量上限は34.7mgとなる。

$$\begin{aligned}\text{一日摂取量上限} &= \text{亜鉛の摂取量上限/体重/日} * \text{食品健康栄養評価に用いる日本人の平均体重kg} \\ &= 0.63\text{mg/kg 体重/日} * 55.1\text{kg} \\ &= 34.7\text{mg}\end{aligned}$$

従って、本基準案に基づき対象食品由来の亜鉛を摂取したとしても、一日摂取量上限を超えないことから亜鉛による過剰摂取のリスクはないと考えられる。

【参考文献】

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
1	Manager H. J.	Technology Brewing and Malting 3th(英語版)	P225 Release of zinc
2	Eyben D., Iserentant D. and van den Eynde E.	MALT COMPOSITION AND BEER QUALITY	Brew. Guardian, Aug. 1988, 117(8), 14, 20-21
3	食品医薬品局 Food and Drug Administration	PART 182 — SUBSTANCES GENERALLY RECOGNIZED AS SAFE Subpart I—Nutrients Sec. 182.8997 Zinc sulfate. Sec. 182.8985 Zinc chloride. Sec. 182.8988 Zinc gluconate. Sec. 182.8991 Zinc oxide. Sec. 182.8994 Zinc stearate.	TITLE 21—FOOD AND DRUGS CHAPTER I—FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES SUBCHAPTER B—FOOD FOR HUMAN CONSUMPTION
4	英国食品安全管理局 Food Standards Agency	EUROPEAN REGULATION (EC) NO 1925/2006 ON THE ADDITION OF VITAMINS AND MINERALS AND OF CERTAIN OTHER SUBSTANCES TO FOODS DRAFT FOOD STANDARDS AGENCY GUIDANCE TO COMPLIANCE L404/35, L404/37	http://www.food.gov.uk/multi-media/pdfs/avmguideuk07.pdf
5	参天製薬株式会社	サンチンク点眼液 0.2%	医療用医薬品の添付文書情報 http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1319716Q4035_1_02/ 医
6	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	内閣府食品安全委員会
7	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	厚生労働省 HP
8	Mintel	表示成分に硫酸亜鉛の記載がある食品および飲料の商品数と過去1年間の商品一覧	Global New Product Database 世界49ヶ国の消費者用包装商品の新製品とその動向をモニタリングする会員専用データベース(1996年6月以降を収録)
9	Health Canada	Food and Drug Regulations C.R.C., c. 870	http://laws-lois.justice.gc.ca
10	Health Canada	Food Additive Dictionary	http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/securit/dict_add-eng.pdf p7, 19
11	Bromberg S.K., Bower P.A., Duncombe G.R., Fehring J., Gerber L., Lau V.K. and Tata M.	Requirement for Zinc, Manganese, Calcium, and Magnesium in Wort	J. Am. Soc. Brew. Chem. 55(3) p123-128, 1997, p123
12	食品安全委員会	添加物評価書 硫酸カリウム	内閣府食品安全委員会
13	国際連合食糧農業機関 (FAO)	Additive-449 (FAO 硫酸)	FAO

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
14	World Health Organization Geneva, 1982	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants	Technical Report Series 683, <u>p32-33</u> Technical Report Series 683, <u>p43</u>
15	Fed of American Societies for Experimental Biology	Evaluation of the Health Aspects of Certain Zinc Salts as Food Ingredients	Technical Report Series PB266879 November 1973
16	U.S. EPA, Environmental Protection Agency	Integrated Risk Information System	Toxicological Review of zinc and compounds July 2005
17	化学大辞典編集委員会	物理化学的性質	2003年共立出版発行 化学大辞典
18	厚生労働省	食品添加物公定書（第8版）	2007年
19	ナカライテスク（株）	製品安全データシート 硫酸亜鉛七水和物	2006年12月5日作成
20	Kreder G.C.	Yeast Assimilation of Trub-Bound Zinc	J. Am. Soc. Brew. Chem. 57(4) p129-132, 1999, <u>p130</u>
21	Mandl B., Heyse K.U. and Piendl A.	EFFECT OF ADDING ZINC SALTS TO WORT ON FERMENTATION	Proc. Eur. Brew. Conv. Amsterdam, p483-494 1977, p483
22	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)	独立行政法人 新エネルギー・産業 技術総合開発機構
23	Prasad A. S., Beck, F.W. J., Nowak. J.	Comparison of Absorption of Five Zinc Preparations in Humans Using Oral Zinc Tolerance Test	J. Trace. Elem. Exp. Med., 6, 109- 115(1993)
24	Neve J., Hanocq M., Peretz A., Khall F. A. and Pelen F.	Absorption and Metabolism of Oral Zinc Gluconate in Humans in Fasting state, During, and After a Meal	Biological trace Element Research 1991 32 p201-212
25	Neve J., Hanocq M., Peretz A., Khall F. A., Pelen F., Famaey J. P. and Fontaine J.	Pharmacokinetic study of orally administe red zinc in humans: Evidence for an enteral recirculation	Eur. J. Drug Metabolism and pharmacokinetics 1991 16(4) p315-323
26	Crotios P., Gullard M., Pouyollon M., Piriou A. and Warnet J. M.	動物における硫酸亜鉛とパントテン酸亜鉛の単 回投与毒性及び潰瘍原性の比較	Toxicological European Research 1978 1(6) p1-7
27	Domingo J.L., Llobet J.M. and Paternain J.L.	Zinc Intoxication: Comparison of the Antidotal Efficacy of Several Chelating Agents	Vet. Hum. Toxicology 1988 30(3) p224-228
28	Maita K., Hirano M., Mitsumori K., Takahashi K. and Shirasu Y.	Subacute Toxicity Studies with Zinc Sulfate in Mice and Rats	J. Pesticide Sci., 1981 6(3) p327-336
29	Augley E., Grant L., Furman B. L. and Dryden W. F.	The Effects of Oral Zinc Supplementation in the Mouse	J. Comp. Path. 1977 87 p1-14
30	L' Abbe' M. R. and Fischer P. W. F.	The Effects of Dietary Zinc on the Activity of Copper-Requiring Metalloenzyme in the Rat	The Journal of Nutrition 1984 114 p823-828
31	Khan A. T., Atkinson A. and Graham T. C.	Effects of Low Levels of Zinc on Reproductive Performance of Mice	Environmental Sciences, 10, 5 (2003) p279- 290

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
32	Khan A. T., Atkinson A. and Graham T. C.	Effects of Low Levels of Zinc on Reproductive Performance of Rats	Environmental Sciences, 8, 4 (2001) p367-381
33	Halme E.	On the carcinogenic effect of drinking water containing zinc	Vitalstoffe 1961, 6 p59-66. [German with English translation]
34	Walters M. and Roe F. J. C.	A study of the effects of zinc and tin administered orally to mice over a prolonged period	Food and Cosmetics Toxicology 1965 Aug;3(2) p271- 276 (EU 2004a, b, c, d から引用)
35	Marrs T. C., Colgrave H. F., Edginton J. A., Brown R. F. and Cross N. L.	The repeated dose toxicity of a zinc oxide/hexachloroethane smoke	Archives of Toxicology 1988, Volume 62, Issue 2-3, p123-132
36	日本産業衛生学会	許容濃度等の勧告(2005年度)	産業衛生学雑誌 2005, 47 p150-177
37	Walsh C. T., Sandstead H. H., Prasad A. S., Newbeme P. M. and Fraker P. J.	Zinc: health effects and research priorities for the 1990s	Environ Health Perspect. Jun 1994, 102(Suppl 2) p5- 46 (EU 2004 a, b, c, d から引用)
38	WHO, World Health Organization	Trace elements in human nutrition and health	WHO, Geneva (1996) Chapter5 (EU 2004a, b, c, d から引用)
39	Samanta K. and Pal B.	Zinc feeding and fertility of male rats	Int J Vitam Nutr Res. 1986, 56(1) p105-108
40	Pal N1. and Pal B.	Zinc feeding and conception in the rats	Int J Vitam Nutr Res. 1987, 57(4) p437-440
41	Maspeth N. Y.	Teratologic Evaluation of FDA 71-49 (Zinc sulfate)	Food and Drug Research Labs., 1973 Feb, PB-221 805/5 (EU 2004 a, b, c, d から引用)
42	Kumar S.	Effect of zinc supplementation on rats during pregnancy	Nutr. Rep. Int., 1976, vol. 13, p33-36
43	Waverly N. Y.	Teratologic Evaluation of Compound. FDA 71-49. Zinc Sulfate in Rabbits	Food and Drug Research Labs., 1974 Jun, PB-267 191/5 (EU 2004 a, b, c, d から引用)
44	Campbell J. K. and Mills C. F.	The toxicity of zinc to pregnant sheep	Environ Res. 1979 Oct, 20(1) p1-13
45	Schlicker S. A. and Cox D. H.	Maternal dietary zinc, and development and zinc, iron, and copper content of the rat fetus	J Nutr. 1968, Jun 95(2) p287-94
46	Ketcheson M. R., Barron G. P. and Cox D. H.	Relationship of maternal dietary zinc during gestation and lactation to development and zinc, iron and copper content of the postnatal rat	J Nutr. 1969, Jul 98(3) p303-11
47	Bleavins M. R., Aulerich R. J., Hochstein J. R., Hornshaw T. C. and Napolitano A. C.	Effects of excessive dietary zinc on the intrauterine and postnatal development of mink	The Journal of Nutrition 1983, 113(11) p2360-2367

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
48	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. Jul 1985; 42(7) p481- 487 (EU 2004a, b, c, d から引用)
49	Gocke. E., King M.T., Eckhardt K. and Wild. D.	Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities	Mutation Research/Genetic Toxicology 90(2), October 1981, p91- 109 (EU 2004a, b, c, d から引用)
50	Litton Bionetics, Inc.	Mutagenic evaluation of compound FDA 75-14.001314-13-2. Zinc oxide USP	NTIS PB257880 27th Feb. 1976 (EU から引用)
51	Marzin D.R. and Phi H.V.	Study of the mutagenicity of metal derivatives with Salmonella typhimurium TA102	Mutat Res. 1985 Jan-Feb;155(1-2) p49-51 (EU 2004a, b, c, d から引用)
52	Thompson ED1, McDermott J.A., Zerkle T.B., Skare J.A., Evans B.L. and Cody D.B.	Genotoxicity of zinc in 4 short-term mutagenicity assays	Mutat Res. 1989 Jul;223(3) p267-272
53	Wong P.K.	Mutagenicity of heavy metals	Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology April 1988, 40(4) p597-603
54	Rossmann T.G., Molina M. and Meyer L.W.	The genetic toxicology of metal compounds: I. Induction of lambda prophage in E coli WP2s (lambda)	Environ Mutagen. 1984;6(1) p59-69
55	Sieberta D., Zimmermann F.K. and Lemperleb E.	Genetic effects of fungicides	Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 10(6), December 1970, p533- 543 (EU 2004a, b, c, d から引用)
56	Singh I.	Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in Saccharomyces cerevisiae	Mutat Res. 1983 Apr, 117(1-2) p149-152 (EU 2004a, b, c, d から引用)
57	Amacher D.E. and Paillet S.C.	Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK+/- cells	Mutat Res. 1980 Jul, 78(3) p279-88 (Cited from ATSDR 1994) (EU 2004a, b, c, d から引用)
58	Deknuddt G.	Clastogenic effects of zinc in mammals	C R Seances Soc Biol Fil. 1982;176(4) p563-567 (EU 2004 a, b, c, d から引用)
59	Deknuddt G. and Deminatti M.	Chromosome studies in human lymphocytes after in vitro exposure to metal salts	Toxicology Vol. 10, 1978, p67- 75 (EU 2004 a, b, c, d から引用)
60	Litton Bionetics, Inc.	Mutagenic Evaluation of Compound FDA 71-49, Zinc Sulfate	NTIS PB-245 451/0 Sep 1974 (EU 2004 a, b, c, d から引用)

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
61	Santra M1, Das S.K., Talukder G. and Sharma A.	Induction of micronuclei by zinc in human leukocytes: a study using cytokinesis-block micronucleus assay	Biol Trace Elem Res. 2002 Aug;88(2) p139-144
62	Nishioka H.	Mutagenic activities of metal compounds in bacteria	Mutat Res. 1975 Jun;31(3) p185-189
63	Suzuki H.	Assessment of the carcinogenic hazard of 6 substances used in dental practices. (II) Morphological transformation, DNA damage and sister chromatid exchanges in cultured Syrian hamster embryo cells induced by formocresol, iodoform, zinc oxide, chloroform, chloramphenicol and tetracycline hydrochloride	Shigaku. 1987 Feb; 74(6) p1385-403
64	Alexandre S. Rast C., Maire M.A., Orfila L, Vasseur P.	ZnCl ₂ induces Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation	Toxicol. Lett. 2003 Apr 30;142(1-2) p77-87
65	Casto. B.C., Meyers.J. and Di Paolo. J.A.	Enhancement of Viral Transformation for Evaluation of the Carcinogenic or Mutagenic Potential of Inorganic Metal Salts	Cancer Res January 1979 39; p193-198 (EU 2004a, b, c, d から引用)
66	Di Paolo J.A. and Casto. B.C.	Quantitative Studies of in Vitro Morphological Transformation of Syrian Hamster Cells by Inorganic Metal Salts	Cancer Res March 1979 39; p1008-1013 (EU 2004 a, b, c, d から引用)
67	Carpenter J.M. and Ray J.H.	The effect of 65zinc chloride on the production of mutations in Drosophila melanogaster	Am. Zool. 1969 vol.9, p1121- (EU 2004 a, b, c, d から引用)
68	Gupta T., Talukder G. and Sharma A.	Cytotoxicity of zinc chloride in mice in vivo	Biol Trace Elem Res. 1991 Aug;30(2) p95-101 (EU 2004 a, b, c, d から引用)
69	Voroshilin. S.I., Plotko. E.G., Fink. T.V. and Nikiforova. V.Y.	Cytogenetic effect of inorganic compounds of tungsten, zinc, cadmium and cobalt on animal and human somatic cells	TSitologija i genetika: 1978 12(3) p241-243 (In Russian) (EU 2004 a, b, c, d から引用)
70	Banu B.S., Devi K.D., Mahboob M. and Jamil K.	In vivo genotoxic effect of zinc sulfate in mouse peripheral blood leukocytes using Comet assay	Drug Chem Toxicol. 2001 Feb;24(1) p63-73
71	Moore R.	Bleeding gastric erosion after oral zinc sulfate	British Medical J. 1978 1 p754
72	Brandao-Neto J., Vieira J.G.H., Shuhama T., Russo E.M.K., Piesco R.V. and Curi P.R.	Interrelationships of zinc with glucose and insulin metabolism in humans	Biological Trace Element Reserch 1990 24 p73-82
73	Hoffmann H.N. II, Phyliky R.L. and Fleming C.R.	Zinc-induced copper deficiency	Gastroenterology 1988 94 p508-512
74	Patterson W.P., Winkelman M. and Perry M.C.	Zinc-induced copper deficiency: Megamineral sideroblastic anemia	Annals of Internal Medicine 1985 103 p385-386
75	Porter K.G., McMaster D., Elmes M.E. and Love A.H.G	Anamia and low serum-copper during zinc therapy	Lancet 1977 p774

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
76	Samman S. and Roberts D. C. K.	The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers	Medical J. of Australia 1987 146 p246-249
77	Samman S. and Roberts D. C. K.	The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status	Atherosclerosis 1988 70 p247-252
78	Hooper P.L., Visconti L., Garry P. J. and Johnson G. E.	Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels	JAMA, The J. of the American medical Association 1980 244 p1960-1961
79	Chandra R. K.	Excessive intake of zinc impairs immune responses	JAMA, The J. of the American medical Association 1984 252 p1443-1446
80	Greaves M.W. and Skillen A. W.	Effects of Long-Continued Ingestion of Zinc Sulphate in Patients with Venous Leg Ulceration	Lancet 1970 2(7679) p889-891
81	日本食品衛生協会	93 BE 鉛塩類	食品衛生検査指針食品添加物編 2003
82	日本醸造協会	7.10 亜鉛	BCOJ ビール分析法
83	Marvin Daveloose	An Investigation of Zinc Concentrations in Brewhouse Worts	MBAA Technical Quarterly Vol24 p109-112 1987, p109
84	Wagner H.P., Dalglish K. and McGarrity M. J.	Determination of Zinc in Wort and Beer by Graphite Furnace Atomic Absorption Spectroscopy	J. Am. Soc. Brew. Chem. 49 (1) p28-30, 1991, p28
85	厚生労働省 健康・栄養情報研究会編	平成 25 年国民健康・栄養調査結果の概要	栄養素等摂取量 P28 食品群別摂取量 P31
86	消費者庁	栄養機能食品_亜鉛の上限	栄養表示基準
87	厚生労働省	水道水の亜鉛(整理番号 21001) http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/ki jun/konkyo0303.html	水質基準の見直しにおける検討概要 II. 性状に関する項目 1. 無機物質 亜鉛 基 31
88	厚生労働省	健康日本 2 1 アルコールの項	厚生労働省 HP
89	国税庁	第 2 表アルコール分と密度(15°C)及び比重(15/15°C)換算表	国税庁 HP
90	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
91	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.
92	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
93	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
94	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

以上