

平成 27 年 9 月 9 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

添加物専門調査会

座長 梅村 隆志

添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 27 年 1 月 21 日付け厚生労働省発食安 0121 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた硫酸亜鉛に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

# 添加物評価書

## 硫酸亜鉛

2015年9月

食品安全委員会添加物専門調査会

# 目次

|  | 頁  |
|--|----|
| ○審議の経緯 .....                                   | 3  |
| ○食品安全委員会委員名簿 .....                             | 3  |
| ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿 .....                   | 3  |
| ○食品安全委員会添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿 ..... | 4  |
| ○要 約 .....                                     | 5  |
| <br>   |    |
| I. 評価対象品目の概要 .....                             | 7  |
| 1. 用途 .....                                    | 7  |
| 2. 主成分の名称 .....                                | 7  |
| 3. 分子式 .....                                   | 7  |
| 4. 分子量 .....                                   | 7  |
| 5. 性状等 .....                                   | 7  |
| 6. 起源又は発見の経緯 .....                             | 7  |
| (1) 亜鉛の栄養成分としての機能 .....                        | 7  |
| (2) 亜鉛の発酵工程における酵母の栄養源（イーストフード）としての機能 .....     | 8  |
| 7. 我が国及び諸外国における使用状況等 .....                     | 9  |
| (1) 我が国における使用状況 .....                          | 9  |
| (2) 諸外国における使用状況 .....                          | 9  |
| 8. 国際機関等における評価 .....                           | 10 |
| (1) 添加物としての評価 .....                            | 10 |
| (2) 亜鉛の UL 等について .....                         | 14 |
| (3) その他（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）より引用） ..     | 15 |
| 9. 評価要請の経緯、指定の概要 .....                         | 15 |
| <br>   |    |
| II. 安全性に係る知見の概要 .....                          | 16 |
| 1. 体内動態 .....                                  | 16 |
| (1) 硫酸亜鉛に関する知見 .....                           | 17 |
| (2) 亜鉛化合物に関する知見 .....                          | 17 |
| (3) 硫酸化合物に関する知見 .....                          | 19 |
| (4) 体内動態のまとめ .....                             | 19 |
| 2. 毒性 .....                                    | 19 |
| (1) 遺伝毒性 .....                                 | 20 |
| (2) 急性毒性 .....                                 | 20 |
| (3) 反復投与毒性 .....                               | 21 |

|                              |    |
|------------------------------|----|
| (4) 発がん性 .....               | 23 |
| (5) 生殖発生毒性 .....             | 24 |
| 3. ヒトにおける知見 .....            | 25 |
| (1) 硫酸亜鉛に関する知見 .....         | 25 |
| (2) 亜鉛化合物に関する知見 .....        | 28 |
| (3) 硫酸化合物に関する知見 .....        | 33 |
| (4) ヒトにおける知見のまとめ .....       | 33 |
| Ⅲ. 一日摂取量の推計等 .....           | 35 |
| 1. 一日摂取量の推計 .....            | 35 |
| (1) 添加物「硫酸亜鉛」由来の亜鉛の摂取量 ..... | 35 |
| (2) 栄養機能食品由来の亜鉛の摂取量 .....    | 35 |
| (3) 食事由来の亜鉛の摂取量 .....        | 36 |
| (4) その他の亜鉛の摂取量 .....         | 36 |
| Ⅳ. 食品健康影響評価 .....            | 36 |
| 別紙1：略称 .....                 | 38 |
| 別紙2：各種毒性試験成績 .....           | 39 |
| 参照 .....                     | 46 |

### <審議の経緯>

|                        |  |
|------------------------|--|
| 2015年 1月 21日           | 厚生労働大臣から添加物の使用基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0121 第 1 号）、関係書類の接受 |
| 2015年 1月 27日           | 第 546 回食品安全委員会（要請事項説明）   |
| 2015年 2月 27日           | 第 2 回添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ                                  |
| 2015年 4月 27日           | 第 3 回添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ                                  |
| 2015年 6月 12日           | 添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ座長から添加物専門調査会座長へ報告                      |
| 2015年 6月 12日           | 第 142 回添加物専門調査会  |
| 2015年 7月 28日           | 第 571 回食品安全委員会（報告）   |
| 2015年 7月29日から 8月 27日まで | 国民からの意見・情報の募集  |
| 2015年 9月 9日            | 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  |

### <食品安全委員会委員名簿>

| (2015年 6月 30日まで) | (2015年 7月 1日から) |
|------------------|-----------------|
| 熊谷 進（委員長）        | 佐藤 洋（委員長）       |
| 佐藤 洋（委員長代理）      | 山添 康（委員長代理）     |
| 山添 康（委員長代理）      | 熊谷 進            |
| 三森 国敏（委員長代理）     | 吉田 緑            |
| 石井 克枝            | 石井 克枝           |
| 上安平 冽子           | 堀口 逸子           |
| 村田 容常            | 村田 容常           |

### <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

| (2013年 10月 1日から) |
|------------------|
| 梅村 隆志（座長）        |
| 頭金 正博（座長代理）      |
| 穠山 浩             |
| 石井 邦雄            |
| 石塚 真由美           |
| 伊藤 清美            |
| 今井田 克己           |
| 宇佐見 誠            |
| 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  
松井 徹  
吉田 宗弘

<食品安全委員会添加物専門調査会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿>

(2015年1月19日から)

頭金 正博 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
祖父江 友孝  
森田 明美

<参考人>

石見 佳子  
合田 幸広  
柴田 克己  
瀧本 秀美  
松井 徹  
吉田 宗弘

## 要 約

栄養強化剤（母乳代替食品に限る。）又は製造用剤（イーストフード）として使用される添加物「硫酸亜鉛」（CAS 登録番号：7446-20-0（硫酸亜鉛・7水和物として））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。

評価に用いた試験成績は、硫酸亜鉛、硫酸化合物又は亜鉛化合物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。

本専門調査会としては、添加物「硫酸亜鉛」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。

本専門調査会としては、体内動態の知見から、硫酸亜鉛は水に易溶性とされていることから、添加物「硫酸亜鉛」は、胃液中において硫酸イオンと亜鉛イオンに解離すると考えた。また、胃液中においては、pH が十分に低ければ、多くの亜鉛化合物は解離し、亜鉛イオンとして存在すると考えた。また、亜鉛イオンは大部分が小腸で吸収されると考えた。

本専門調査会としては、添加物「硫酸亜鉛」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。

本専門調査会としては、添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛としての評価については、体内動態における検討の結果を踏まえ、添加物「グルコン酸亜鉛」における評価と同様に、ヒト介入研究において **65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日)**（亜鉛として）の摂取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、**65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日)**（亜鉛として）を硫酸亜鉛の毒性に係る LOAEL と考えた。

本専門調査会としては、認められた毒性所見及び我が国において添加物「硫酸亜鉛」の使用基準改正が認められた場合の亜鉛の推定一日摂取量 **24.6 mg/人/日 (0.45 mg/kg 体重/日)**（亜鉛として）を勘案すると、添加物「硫酸亜鉛」について、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。

本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」における評価と同様に、ヒト介入研究の LOAEL **65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日)**（亜鉛として）の根拠の

所見である赤血球 SOD 活性の低下は非常に軽微な所見であること、また、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、 $0.94 \text{ mg/kg}$  体重/日を 1.5 で除した  $0.63 \text{ mg/kg}$  体重/日（亜鉛として）を添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛の摂取量に関する上限値とした。

また、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、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、亜鉛化合物の摂取にあたっては、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。



## 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。）又は製造用剤（イーストフード）（参照 1、2）

### 2. 主成分の名称

和名：硫酸亜鉛・7水和物

英名：Zinc sulfate heptahydrate

CAS 登録番号：7446-20-0（硫酸亜鉛・7水和物として）（参照 1、2、3）

### 3. 分子式

$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ （参照 1、2、3）

### 4. 分子量

287.58（参照 2、3）

### 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「硫酸亜鉛」の成分規格において、含量として「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。」、性状として「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。」とされている。（参照 2、3）

### 6. 起源又は発見の経緯

添加物「硫酸亜鉛」は、硫酸と亜鉛の塩であり、水溶液中では硫酸イオン及び亜鉛イオンに容易に解離するとされている。（参照 4、5）

我が国においては、添加物「硫酸亜鉛」は亜鉛の栄養強化の目的で、母乳代替食品へ使用が認められている。（参照 1、2）

#### (1) 亜鉛の栄養成分としての機能

添加物「硫酸亜鉛」に含まれる亜鉛の栄養成分としての機能は、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）によれば以下のとおりである。

##### ① 亜鉛の機能（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）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 タンパク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。(参照 6)

## ② 亜鉛の推定平均必要量等の設定

「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、推奨量及び目安量については、表 1 のとおりとされ  
ている。(参照 7)

表 1 亜鉛の推定平均必要量、推奨量及び目安量 (mg/人/日)

| 性別<br>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  | -   |

## (2) 亜鉛の発酵工程における酵母の栄養源 (イーストフード) としての機能

硫酸亜鉛は、ビール醸造における仕込み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) となる効果があ

るとされている。健全な発酵のためには、麦汁中の亜鉛濃度は 0.10～0.15 mg/L が最低限必要であるとの報告もある。（参照 8、9）

## 7. 我が国及び諸外国における使用状況等

### （1）我が国における使用状況

#### ① 添加物「硫酸亜鉛」及び「グルコン酸亜鉛」

添加物「硫酸亜鉛」は、母乳代替食品の栄養強化の目的で、昭和 58 年に食品添加物として指定されている。使用基準は、「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。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 1 L につき、亜鉛として 6.0 mg を超える量を含むしないように使用しなければならない。」とされている。（参照 1、2）

なお、亜鉛の化合物として、添加物「グルコン酸亜鉛」が昭和 58 年に食品添加物として指定されており、母乳代替食品並びに特定保健用食品、特別用途表示の許可又は承認を受けた食品（病者用のものに限る。）及び栄養機能食品の亜鉛の栄養機能の強化目的での使用が認められている。

#### ② 亜鉛に関する食品表示基準

食品表示基準（平成 27 年内閣府令第 10 号）においては、栄養機能食品における亜鉛の一日当たりの摂取目安量の上限値として 15 mg が設定されている。また、亜鉛の機能として「亜鉛は、味覚を正常に保つのに必要な栄養素です。亜鉛は、皮膚や粘膜の健康維持を助ける栄養素です。亜鉛は、たんぱく質・核酸の代謝に関与して、健康の維持に役立つ栄養素です。」、摂取する上での注意事項として「本品は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。亜鉛の摂り過ぎは、銅の吸収を阻害するおそれがありますので、過剰摂取にならないよう注意してください。1 日の摂取目安量を守ってください。乳幼児・小児は本品の摂取を避けてください。」と表示することとされている。（参照 10）

#### ③ その他

硫酸亜鉛・7水和物は、医薬品における点眼薬等の用途で使用されている。（参照 4）

### （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「硫酸亜鉛」は一般に安全と認められる（GRAS<sup>(1)</sup>）物質の一つとして指定されており、適正使用規範（GMP）の下で食品に使用することが認められている。（参照 1 1）

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。）によれば、米国において硫酸亜鉛は、乳児用調製粉乳、流動食、フレーバー飲料、シリアル、卵製品等に使用されている。（参照 2、1 2）

## ② カナダにおける使用状況

カナダでは、硫酸亜鉛は、イーストフードとしてビールに添加することが認められている。（参照 1 3、1 4）

規格基準改正要請者によれば、カナダにおいて硫酸亜鉛は、流動食に使用されている。（参照 1 2）

## ③ EU における使用状況

欧州連合（EU）では、硫酸亜鉛は食品に添加することが認められている。なお、使用目的、使用基準等は設定されていない。（参照 1 5）

規格基準改正要請者によれば、EU において硫酸亜鉛は、乳児用調製粉乳等に使用されている。（参照 2、1 2）

## 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

添加物「硫酸亜鉛」の評価はなされていない。添加物「硫酸亜鉛」の構成成分である硫酸イオン及び亜鉛については、2013 年に添加物「硫酸カリウム」、2015 年に添加物「グルコン酸亜鉛」の評価が実施されている。

#### a. 添加物評価書「硫酸カリウム」（2013）

2011 年 4 月に厚生労働省から食品安全委員会に食品安全基本法に基づく食品健康影響評価の依頼がなされ、2013 年 1 月、食品安全委員会は、以下のように食品健康影響評価を取りまとめている。

「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

<sup>1</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

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 41.0 mg 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)」(参照 16)

#### b. 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015)

2014 年 4 月に厚生労働省から食品安全委員会に食品安全基本法に基づく食品健康影響評価の依頼がなされ、2015 年 1 月、食品安全委員会は、以下のように食品健康影響評価を取りまとめている。

「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 LOAEL 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 LOAEL 65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日) (亜鉛として) の根拠の所見である赤血球 SOD 活性の低下は非常に軽微な所見であること、また、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、0.94 mg/kg 体重/日を 1.5 で除した 0.63 mg/kg 体重/日 (亜鉛として) を添加物「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 年版) 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)」(参照 6)

## ② JECFA における評価

規格基準改正要請者によれば、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における添加物「硫酸亜鉛」の評価実績はないとされている。(参照 2)

なお、硫酸イオン及び亜鉛については以下のように評価されている。

### a. 硫酸イオンの評価

1985 年の第 25 回会合において、JECFA は、硫酸イオンを含む 24 種類の陰イオンの塩類について評価を行っている。硫酸イオンについ

ては、硫酸塩が動物における含硫物質代謝の最終産物であること及び硫酸塩を食品添加物として使用したとき、通常の食事におけるばく露においてはいかなる毒性を示唆する情報もないことから、ADIを特定しないと評価している。(参照16、17)

#### b. 亜鉛（汚染物質を含む）の評価

1982年の第26回会合において、JECFAは、亜鉛の安全性について評価し、硫酸亜鉛600mg/日（亜鉛として200mg/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0.3～1.0mg/kg体重/日としている。（参照18）

### ③ 米国における評価

1973年、米国生物実験科学連合（FASEB）は、添加物「硫酸亜鉛」及びその他の亜鉛の塩類について、「現在又は今後想定される摂取量で公衆への危害の疑いのある合理的な理由を示す根拠はない」としている。（参照19）

## （2）亜鉛のUL等について

亜鉛の耐容上限量（UL）等については以下のように評価されている。

### 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年版）策定検討会」報告書は、亜鉛のULについて、有害事象が認められた臨床試験における亜鉛サプリメントの摂取量（50mg/人/日）と食事由来の亜鉛摂取量の平均値（10mg/人/日）とを合わせた60mg/人/日を亜鉛のヒトにおけるLOAELとし、このLOAELを不確実係数1.5と被験者の参照体重61kg（アメリカ・カナダの19～30歳女性の体重）で除した0.66mg/kg体重/日を基に成人のULを35～45mg/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。（参照7）

### ② IOM/FNBにおける評価（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）より引用）

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50mg/人/日と食事由来の10mg/人/日の合算により亜鉛のLOAELを60mg/人/日とし、不確実係数を1.5としてULを40mg/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 6)

③ CRN における評価 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) より引用)

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 6)

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

2003 年、欧州食品科学委員会 (SCF) は、臨床試験で有害事象が認められなかった亜鉛の摂取量に関する複数の知見を基に、NOAEL を約 50 mg/人/日とし、不確実係数を 2 として亜鉛の 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 6)

(3) その他 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) より引用)

2001 年、世界保健機関 (WHO) が亜鉛について毒性等の試験成績をまとめ、人体、環境への影響を評価している。

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。(参照 6)

2008 年、独立行政法人 製品評価技術基盤機構 (NITE) が亜鉛化合物について毒性等の試験成績をまとめ、報告している。

## 9. 評価要請の経緯、指定の概要

今般、添加物「硫酸亜鉛」について、厚生労働省に表 2 のとおり使用基準の改正について要請がなされ、関係資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。(参照 1、

2)

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、添加物「硫酸亜鉛」について、表 2 のとおり使用基準の改正を検討している。(参照 1、2)

表 2 添加物「硫酸亜鉛」の使用基準改正案

|      |   |
|------|---|
| 現行基準 | <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 1 L 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>  |
| 改正案  | <p>硫酸亜鉛は、母乳代替食品 <u>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 1 L につき、亜鉛として 6.0 mg 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 1 kg につき 0.0010 g を超えないようにしなければならない。</u></p> |

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 体内動態

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限られたものである。

硫酸亜鉛は水に易溶性とされていることから (参照 4、5)、胃液中において硫酸イオンと亜鉛イオンに解離すると考えられる。このことから、亜鉛化合物及び硫酸化合物に関する知見も併せ、総合的に添加物「硫酸亜鉛」の体内動

態に関する評価を行うこととした。

なお、硫酸化合物の評価に当たっては、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)、亜鉛化合物の評価に当たっては、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)も参照した。

## (1) 硫酸亜鉛に関する知見

### ① ヒト経口投与試験 (Nèveら (1991))

21～25歳の成人男性(10例)に10時間の絶食後、硫酸亜鉛・7水和物(亜鉛として45 mg/人/日)を摂取させる試験が実施されている。その結果、血中からの消失半減期は1.3時間であり、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、最高血中濃度(C<sub>max</sub>)には投与後2.3時間で達し、その値は8.2 μmol/L (53.6 μg/dL<sup>2</sup>)であったとされている。(参照 20)

### ② ヒト経口投与試験 (Prasadら (1993))

51～66歳の成人10例(女性6例、男性4例)に水溶性の硫酸亜鉛、酢酸亜鉛又は非水溶性の酸化亜鉛(亜鉛として50 mg/日相当)をカプセルで経口摂取させる第一試験と、その2週間後に1回目とは異なる化合物を摂取させる第二試験が実施されている。血漿中の亜鉛濃度を測定したところ、C<sub>max</sub>は投与後約2.5時間で観察され、その値は硫酸亜鉛、酢酸亜鉛及び酸化亜鉛で、それぞれ221、225及び159 μg/dLであったとされている。(参照 21)

## (2) 亜鉛化合物に関する知見

### ① グルコン酸亜鉛 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)より引用)

#### a. ヒト経口投与試験 (Dreno (1984))

健常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時間には亜鉛が皮膚に到達したとされている。(参照 6)

#### b. ヒト経口投与試験 (Nève (1992))

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、C<sub>max</sub>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

<sup>2</sup> 亜鉛の原子量(65.39)を用いて換算

6)

c. ヒト経口投与試験 (Wegmüller (2014))

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。(参照 6)

② 亜鉛

a. 亜鉛トランスポーター (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版) (2015) より引用 (Jeongら (2013)、Cousins (2010)))

ヒト体内には二種類の亜鉛トランスポーター (SLC30 (ZnT)、SLC39 (ZIP)) が存在し、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。(参照 6)

b. 亜鉛トランスポーター (Fujimuraら (2011))

ラットに酸化亜鉛 (亜鉛として24 (対照群)、1016、2008又は3000 mg/kg食餌) を10日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、いずれの投与群においても、小腸上皮における*Zip4*遺伝子及び*ZnT1*遺伝子の発現が低下したとされている。(参照 2 2)

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

亜鉛の吸収に対して、カルシウム、銅及び鉄が拮抗するとされている。(参照 2 3、2 4)

d. 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版) (2015) より引用 (Peteringら (1978)、Chowdhuryら (1987)、Flodinら (1990)))

亜鉛はカドミウム及び鉛の毒性を軽減するとされている。また、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 6)

e. 亜鉛のホメオスタシス (Jackson (1989)、Lowe (2009))

ヒト体内に存在する亜鉛は2.6 g<sup>3)</sup>であり、骨格筋に57%、骨に29%、それ以外は皮膚やその他の臓器等に分布しているとされている。(参照 2 5)

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。

肝臓その他の臓器に含まれる10%以下の亜鉛が血漿中の亜鉛と交換される機能的なプールを形成し、亜鉛欠乏症の原因は、この機能的なプールの枯渇によるものとされている。(参照 2 6)

#### f. 亜鉛のホメオスタシス (レビュー) (Hambidgeら (2010))

ヒトにおいて、亜鉛の摂取量が推定平均必要量を超過して増加すると、亜鉛の吸収率は急速に低下し、ホメオスタシスの維持に寄与しているとされている。(参照 2 7)

### (3) 硫酸化合物に関する知見

添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)において、硫酸イオンの体内動態について以下のとおりまとめられている。

硫酸イオンはヒトの血中、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。(参照 1 6)

### (4) 体内動態のまとめ

硫酸亜鉛は水に易溶性とされていることから、胃液中において硫酸イオンと亜鉛イオンに解離すると考えられる。また、胃液中においては、pH が十分に低ければ、多くの亜鉛化合物は解離し、亜鉛イオンとして存在すると考えられる。また、亜鉛イオンは大部分が小腸で吸収されると考えた。したがって、硫酸亜鉛の硫酸イオンとしての体内動態については添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)を参照し、亜鉛としての体内動態を検討するに当たっては、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において参照された亜鉛化合物に関する知見も参照することが可能であると考えた。

## 2. 毒性

<sup>3</sup> Jackson(1989)では、70 kg の体重のヒトにおける亜鉛の量について組織別に記載されており、それらの数値を合計すると約 2.6 g となる。なお、Lowe(2009)では 1.5~2.5 mg とされている。

硫酸亜鉛を被験物質とした毒性に関する試験成績は限られたものである。体内動態のまとめに基づき、添加物「硫酸亜鉛」の毒性を評価するに当たっては、硫酸イオンについては添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)を参照し、亜鉛イオンについては、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)を参照して評価することが適切と考えた。

### (1) 遺伝毒性

硫酸亜鉛を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績については、表 3 のとおりである。

表 3 硫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  | 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<br>( <i>in vitro</i> ) | 細菌<br>( <i>Salmonella typhimurium</i><br>TA98、<br>TA100、<br>TA1535、<br>TA1537、<br>TA1538) | 3,600<br>μg/plate                        | 陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず) | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)で引用(Gockeら(1981))(参照6)      |
|         |                                 | 細菌( <i>S. typhimurium</i><br>TA102)   | 3,000<br>nmol/plate                      | 陰性(代謝活性化系非存在下)      | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)で引用(Marzin & Vo(1985))(参照6) |
| 染色体異常   | 小核試験<br>( <i>in vivo</i> )      | マウス(NMRI、各群4匹、骨髄)   | 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                  | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)で引用(Gockeら(1981))(参照6)      |

以上より、本専門調査会としては、添加物「硫酸亜鉛」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。

### (2) 急性毒性

硫酸亜鉛を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 4 のとおりである。

表 4 硫酸亜鉛 単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

| 動物種        | LD <sub>50</sub> (mg/kg<br>体重) | 参照   |
|------------|--------------------------------|--|
| マウス        | 1,180                          | 6 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)で引用(科薬抗研(1979)))                            |
| マウス<br>ラット | 611<br>1,374                   | 6 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)で引用(Caujolleら(1964)))                       |
| ラット        | 750                            | 6 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)で引用(Hahnら(1955)))                           |
| マウス        | 307~766 (亜鉛として)                | 5 (NITE (2008) で引用 (Courtois ら (1978)、Domingo ら (1988)、Sanders (2011b))) |
| ラット        | 227 ~ 1,194 (亜鉛として)            |  |

### (3) 反復投与毒性

#### ① 硫酸亜鉛

添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において、硫酸亜鉛を被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績について、以下のとおり評価されている。(参照6)

#### a. マウス及びラット 13 週間混餌投与毒性試験 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)より引用 (Maita ら (1981)))

マウス及びラット (いずれも各群雌雄各 12 匹) に硫酸亜鉛を表 5-1 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 5-1 用量設定

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

<sup>4</sup> JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC240) を用いて摂取量を推定

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

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 5-2 のとおりである。

表 5-2 毒性所見

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

食品安全委員会は、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(2015)において、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/日と判断している。

b. ラット 21 か月混餌投与毒性試験 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) より引用 (Hagen ら (1953)))

ラット (各群雌雄各 4 匹) に硫酸亜鉛を表 6 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 6 群設定

|                          |                        |
|--------------------------|------------------------|
| 用量設定                     | 0、100、500、1,000 ppm    |
| (mg/kg 体重/日として換算)<br>(4) | 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

本試験で認められた腎腫大について、腎重量は測定されていない。病理組織学検査の結果、雄の腎で対照群を含めた全群で軽度の腎炎が認められており、500 ppm 以上の雄 5 匹では腎炎の程度がより高度であったとしているがその詳細は不明であり、統計学的解析も実施されていない。食品安全委員会は、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(2015)において、これらの点から、本試験による NOAEL の判断はできないとしている。

② 参考資料

以下の知見については、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)又は添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) において評価された硫



酸イオン又は亜鉛化合物の反復投与毒性の試験成績に関するものであるが、硫酸亜鉛を被験物質としたものではないことから、参考資料として記載する。

#### a. 硫酸イオン

硫酸イオンについては、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)において、硫酸アンモニウムのラット 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)と考えたとされている。(参照 1 6)

なお、規格基準改正要請者によれば、反復投与毒性について、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)以降の新しい知見はないとされている。(参照 2)

#### b. 亜鉛化合物

亜鉛化合物については、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015)において、酢酸亜鉛二水和物のラット 3 か月間飲水投与毒性試験の NOAEL を酢酸亜鉛二水和物として 160 mg/kg 体重/日と判断したとされている。(参照 6)

### (4) 発がん性

#### ① 硫酸亜鉛

添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015)において、硫酸亜鉛を被験物質とした発がん性に関する試験成績を参照し、発がん性を判断できるものは得られなかったと評価されている。(参照 6)

#### ② 参考資料

以下の知見については、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)又は添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015)において評価された硫酸イオン又は亜鉛化合物の発がん性の試験成績に関するものであるが、硫酸亜鉛を被験物質としたものではないことから、参考資料として記載する。

#### a. 硫酸イオン

硫酸イオンについては、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)において、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、発がん性の懸念はないとされている。

規格基準改正要請者によれば、発がん性について、添加物評価書「硫

酸カリウム」(2013)以降の新しい知見はないとされている。(参照2)

#### b. 亜鉛化合物

亜鉛化合物については、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において、亜鉛化合物を被験物質とした発がん性に関する試験成績を参照し、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と評価されている。(参照6)

### (5) 生殖発生毒性

#### ① 硫酸亜鉛

添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において、硫酸亜鉛を被験物質とした生殖発生毒性に関する試験成績を参照し、生殖発生毒性を判断できるものは得られなかったと評価されている。(参照6)

#### ② 参考資料

以下の知見については、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)又は添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において評価された硫酸イオン又は亜鉛化合物の生殖発生毒性の試験成績に関するものであるが、硫酸亜鉛を被験物質としたものではないことから、参考資料として記載する。

#### a. 硫酸イオン

硫酸イオンについては、上述(p10)のとおり、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)において、硫酸カリウム又は硫酸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、発生毒性の懸念はないとされている。

規格基準改正要請者によれば、生殖発生毒性について、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)以降の新しい知見はないとされている。(参照2)

#### b. 亜鉛化合物

亜鉛化合物については、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において、硫酸亜鉛を含めた亜鉛化合物を被験物質とした生殖発生毒性に関する試験成績を参照し、以下のとおり評価されている。

亜鉛化合物の試験成績については、塩化亜鉛のラット二世世代生殖毒性試験では、塩化亜鉛として 7.5 mg/kg 体重/日以上において親動物に対する一般毒性がみられ、30 mg/kg 体重/日において生殖及び児動物に及

ぼす影響が認められた。また、塩化亜鉛のラット一世代生殖毒性試験では、塩化亜鉛として 7.5 mg/kg 体重/日以上において親動物に対する一般毒性と生殖に及ぼす影響がみられたが、児動物に及ぼす影響は高用量（30 mg/kg 体重/日）においても認められなかった。本委員会としては、親動物の一般毒性及び生殖毒性に関する 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 15.0 mg/kg 体重/日と判断し、亜鉛化合物は、親動物に対する毒性影響がみられない状況においては、生殖に影響を及ぼさないと考えた。（参照 6）

### 3. ヒトにおける知見

硫酸亜鉛を被験物質としたヒトにおける知見に関する試験成績は限られたものである。ここでは、体内動態の項と同様に、亜鉛化合物及び硫酸化合物に関する知見も併せ、総合的に添加物「硫酸亜鉛」のヒトにおける知見に関する評価を行うこととした。

なお、亜鉛化合物の評価に当たっては、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）も参照した。

#### （1）硫酸亜鉛に関する知見

##### ① 症例報告

##### a. 症例報告（Porter（1977）（NITE（2008）で引用））

59歳のセリアック病<sup>5</sup>患者（女性）が硫酸亜鉛660 mg/人/日を1年以上服用した結果、ヘモグロビン濃度低下、好中球減少を伴う白血球数減少並びに血清中鉄濃度及び銅濃度の低下が認められたが、硫酸銅 4 mg/人/日の服用により、4週間で回復したとされている。（参照 28）

##### b. 症例報告（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）、NITE（2008）で引用（Prasad（1978）））

26歳の鎌状赤血球貧血患者（男性）が治療目的で硫酸亜鉛又は酢酸亜鉛200～660 mg/人/日（亜鉛として150～200 mg/人/日）を2年以上服用したところ、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、好中球減少を伴う白血球数減少、MCV低値、MCHC低値並びに血清中銅濃度の低下が認められたが、硫酸銅1 mg/人/日の服用により1か月程度で回復した。（参照 5、6）

<sup>5</sup> グルテン過敏症と上部小腸粘膜萎縮を特徴とする小児及び成人におこる病気。（参照「ステッドマン医学大辞典」（メジカルビュー社））

c. 症例報告 (Hoffman ら (1988) (NITE (2008) で引用))

35歳の女性が口腔内及び舌のアフタ性潰瘍を治療する目的で硫酸亜鉛 (80 mg) を含むビタミン剤と硫酸亜鉛440~660 mg/人/日 (亜鉛として110~165 mg/人/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及びMCV低値がみられ、小球性低色素性貧血が悪化したとされている。そのほか、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であったとされている。その後、塩化銅溶液を静脈内注射し、酢酸銅2 mg/人/日を服用し続けたことにより、半年程で回復したとされている。(参照 29)

d. 症例報告 (NITE (2008) で引用 (Ramadurai ら (1993)))

36歳の女性が硫酸亜鉛600 mg/人/日を健康食品として3年間服用した結果、ヘモグロビン濃度の低下、重度の好中球減少を伴う白血球数減少及び血清中銅濃度の低下が認められたが、いずれも服用中止4か月以内に回復したとされている。(参照 5)

e. 症例報告 (小児) (Moore (1978) (NITE (2008) で引用))

15歳の女児がざ瘡を治療する目的で硫酸亜鉛440 mg (亜鉛として2.6 mg/kg 体重/日相当<sup>(6)</sup>) を含む錠剤を摂取した結果、胃上部の不快感、下血が認められ、ヘモグロビン濃度が5.4 g/dLであったとされている。(参照 30)

## ② 介入研究

a. 介入研究 (Greaves and Skillen (1970) (NITE (2008) で引用))

静脈性下腿潰瘍患者18例に硫酸亜鉛660 mg/人/日 (亜鉛として約450 mg/人/日<sup>(7)</sup>) 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、肝毒性及び腎毒性を示す徴候はみられなかったとされている。(参照 31)

b. 介入研究 (Hooper ら (1980) (NITE (2008) で引用))

23~35歳の男性 (12例) に硫酸亜鉛440 mg/人/日 (亜鉛として0 (プラセボ)、2.3 mg/kg 体重/日相当<sup>(8)</sup>) を含むカプセルを5週間摂取

<sup>6</sup> NITEによれば、EUによる換算とされている。

<sup>7</sup> NITEによる換算

<sup>8</sup> NITEによれば、EU及びATSDRによる換算とされている。

させる試験が実施されている。その結果、投与群で、HDLコレステロールが7週目に減少したが、16週目には回復したとされている。総コレステロール、トリグリセリド及びLDLコレステロールについては変化がみられなかったとされている。(参照 3 2)

**c. 介入研究 (Chandra ら (1984) (NITE (2008) で引用))**

成人男性 (11例) に硫酸亜鉛 (亜鉛として300 mg/人/日 (4.3 mg/kg 体重/日相当<sup>(8)</sup>)) を6週間摂取させる試験が実施されている。その結果、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とされている。また、HDLコレステロールが減少し、LDLコレステロールは僅かに増加したとしている。(参照 3 3)

**d. 介入研究 (Samman and Roberts (1987、1988) (NITE (2008) で引用))**

成人 (女性26例、男性21例) に、硫酸亜鉛660 mg/人/日 (亜鉛として0 (プラセボ<sup>(9)</sup>)、男性2.0 mg /kg 体重/日、女性2.4 mg/kg 体重/日相当<sup>(7)</sup>) をカプセルで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頭痛、吐き気、嘔吐、食欲不振及び腹部けいれんがみられたとされている。投与群の男女ともに亜鉛濃度が増加し、投与群の女性でLDLコレステロールの低下、セルロプラスミンが減少し、赤血球スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性の低下が認められたとされている。(参照 3 4、3 5)

**e. 介入研究 (NITE (2008) で引用 (Mahomed ら (1988)))**

妊娠女性 (494例) のうち、246例に硫酸亜鉛 (亜鉛として20 mg、0.3 mg/kg 体重/日<sup>(8)</sup>) を、248例に対照群としてプラセボを6か月間摂取させる二重盲検試験が実施されている。その結果、母体及び出生児に異常は見られなかったとされている。(参照 5)

**f. 介入研究 (Brandao - Neto ら (1990) (NITE (2008) で引用))**

22~26歳の成人 (女性9例、男性9例) に12時間絶食後に硫酸亜鉛・7水和物 (亜鉛として0 (対照として8例に生理食塩水)、25、女性37.5及び男性50 mg) を含む水溶液20 mLを経口投与し、投与30分前、投与直前及び30分おきに投与4時間後まで血液を採取する第一試験と、成人 (女性6例、男性6例) に12時間絶食後に硫酸亜鉛 (亜鉛と

<sup>9</sup> 対照として同一被験者に6週間プラセボを摂取させる交差試験

して0（対照として6例に生理食塩水）、50 mg）を含む水溶液20 mL を経口投与し、第一試験と同様に血液を採取する第二試験が実施されている。その結果、第一試験において、全ての群で血漿中コルチゾール濃度の低下が認められ、特に投与群で血漿中コルチゾール濃度の低下は顕著であったことから、投与群の血漿中コルチゾール濃度低下には日内変動以外の影響もあったとされている。（参照 3 6）

本専門調査会としては、投与群における血漿中コルチゾール濃度の低下の程度について、試験期間を通して対照群との間に差は認められていないと判断した。

**g. 介入研究（乳児）（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）で引用（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。

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。

食品安全委員会は、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）において、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としている。（参照 6）

**（2）亜鉛化合物に関する知見**

**① 亜鉛過剰症について**

**a. 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）より引用（和田（1995）、和田及び柳沢（1997））**

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/日以上を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。（参照 6）

b. 「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書（2014）より引用

亜鉛自体の毒性は極めて低いと考えられるが、多量の亜鉛の継続的摂取は、銅の吸収阻害による銅欠乏、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性の低下、貧血、汎血球減少、胃の不快感などを起こすとされている。（参照7）

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）（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）で引用））

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 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。（参照 37）

EPA（2005）は、本試験において、食事由来の亜鉛の摂取量を15.92mg/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。（参照6）

(b) 介入研究（Blackら（1988）（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）で引用））

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。（参照 38）

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。（参照6）

(c) 介入研究（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）で引用（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、HDL<sub>2</sub>の上昇及び HDL<sub>3</sub>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。  
(参照 6)

(d) 介入研究 (Yadrick ら (1989)、Fosmire (1990) (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) で引用))

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。(参照 39)

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。(参照 6)

(e) 介入研究 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) で引用 (Davis ら (2000)))

閉経後女性 (25 例)<sup>10)</sup>にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 3 (対照群)、53 mg/人/日)<sup>11)</sup>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。

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。(参照 6)

<sup>10)</sup> 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。

<sup>11)</sup> 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。



(f) 介入研究（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）で引用（Milne ら（2001）））

閉経後の女性（21例）<sup>(10)</sup>にグルコン酸亜鉛（亜鉛として3（対照群）、53 mg/人/日）<sup>(11)</sup>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。

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。（参照6）

(g) 介入研究（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）で引用（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。

食品安全委員会は、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）において、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としている。（参照6）

b. 小児、乳児への影響（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）より引用）

(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/人/日を6か月間、その後180 mg/人/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。

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6）

(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。(参照6)

c. 妊婦、授乳婦への影響（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）より引用）

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。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6)

③ その他の亜鉛（化学形が不明なものを含む）

a. 介入研究（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）で引用（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。

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。

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。(参照6)

b. 介入研究（NITE（2008）で引用（Freeland-Gravesら（1982）））

女性（32例）に酢酸亜鉛（0（対照群）、15、50、100 mg/日（亜鉛として0、0.25、0.83、1.7 mg/kg体重/日））を60日間摂取させる試験が実施されている。その結果、血清中の亜鉛濃度は用量依存的に増加し、100 mg投与群で血漿HDLコレステロールが一過性であるが有意に減少したとしている。(参照5)

c. 追跡コホート研究（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）で引用（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。

食品安全委員会は、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015)において、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としている。(参照 6)

### (3) 硫酸化合物に関する知見

硫酸化合物について、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)においては、硫酸イオンに関するヒトにおける知見は参照されていない。

### (4) ヒトにおける知見のまとめ

#### ① グルコン酸亜鉛(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015)におけるまとめ)

添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015)は、ヒトにおける知見について、以下のとおり評価している。

「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 Yadrack ら (1989) の知見のうち、Fischer ら (1984) 及び Yadrack 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。

Yadrack ら (1989) の知見については、上述のとおり、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 Yadrack 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)」(参照 6)

## ② 添加物「硫酸亜鉛」のうち、亜鉛についてのまとめ

本専門調査会としては、亜鉛については、体内動態の知見から、硫酸亜鉛は水に易溶性とされていることから、胃液中において硫酸イオンと亜鉛イオンに解離すると考えた。また、胃液中においては、pH が十分に低ければ、多くの亜鉛化合物は解離し、亜鉛イオンとして存在すると考えられる。また、添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛の吸収性は添加物「グルコン酸亜鉛」の亜鉛の吸収性を上回ることはないと考えられた。

さらに、上述 (p27) の Samman and Roberts ら (1987、1988) の報告によれば、硫酸亜鉛 660 mg (亜鉛として、男性 2.0 mg/kg 体重/日、女性 2.4 mg/kg 体重/日相当) を 6 週間摂取させる二重盲検試験において、赤血

球 SOD 活性の低下が認められたとされており、この所見は添加物「グルコン酸亜鉛」において認められたエンドポイントである。

以上より、添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛としての NOAEL/LOAEL の評価に当たっては、グルコン酸亜鉛と同様に、LOAEL を 65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日) (亜鉛として) と判断した。

### Ⅲ. 一日摂取量の推計等

#### 1. 一日摂取量の推計

現在、添加物「硫酸亜鉛」は、母乳代替食品に対してのみ使用が認められている。

規格基準改正要請者によれば、添加物「硫酸亜鉛」は、今般の使用基準改正 (以下「本改正」という。) により発泡性酒類に使用されることが想定されることから、本改正により、全て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、発泡性酒類から亜鉛を摂取する成人においてのみ摂取量の変更が生じうるものと考えたとされている。また、病院食の代替として総合栄養食品を使用する者は一般に発泡性酒類を摂取しないと考え、成人の一日当たりの摂取量の推計に当たっては考慮しないこととしたとしている。

#### (1) 添加物「硫酸亜鉛」由来の亜鉛の摂取量

規格基準改正要請者は、添加物「硫酸亜鉛」の過剰摂取リスクの高い多量飲酒者<sup>(12)</sup>を基準として、以下のとおり摂取量を推計している。

規格基準改正要請者は、添加物「硫酸亜鉛」の使用基準 (案)「硫酸亜鉛は、発泡性酒類に使用するとき、亜鉛として、その 1 kg につき 0.0010 g を超えないようにしなければならない。」に基づき、全ての発泡性酒類に硫酸亜鉛が亜鉛として 1.0 mg/kg 使用され、多量飲酒者が一日当たり 1.5 L 相当の発泡性酒類を摂取すると仮定し、発泡性酒類に係る硫酸亜鉛の摂取量について亜鉛として 1.5 mg/人/日<sup>(13)</sup>と推定している。(参照 40)

#### (2) 栄養機能食品由来の亜鉛の摂取量

現在、亜鉛を含有する食品添加物として添加物「グルコン酸亜鉛」の使用が認められており、サプリメントなどの栄養機能食品に対して亜鉛とし

<sup>12</sup> 厚生労働省の健康日本 21 によれば、1 日あたり純アルコール換算で 60g (発泡性酒類 (平均アルコール濃度: 5V/V%)、1.5 L 相当) を超えて摂取する人を多量飲酒者としている。なお、1.5L の算出は以下のとおり。

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

= 60 g/日 ÷ (5V/V% × 0.7947) × 100

≒ 1.5L

<sup>13</sup> 発泡性酒類の比重を 1 として算出している。

て 15 mg の一日摂取目安量が示されている。(参照 10)

### (3) 食事由来の亜鉛の摂取量

平成 25 年国民健康・栄養調査の結果によれば、成人男女平均で 8.0 mg/人/日<sup>(14)</sup>の亜鉛を摂取しているとされている。(参照 41、42)

### (4) その他の亜鉛の摂取量

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、水道水の亜鉛濃度は調査地点の約 99.2%で 0.1 mg/L 以下であることが報告されている。(参照 43) 規格基準改正要請者は、一日 3 L の水道水を飲むと仮定しても、水道水からの亜鉛の摂取量は 0.3 mg/人/日以下であり、亜鉛の一日摂取量に対して影響しないとしている。(参照 2)

以上から、規格基準改正要請者は、食品添加物としての使用を含む亜鉛の摂取量について、(1)～(3)を合計し、24.5 mg/人/日としている。

本専門調査会としては、飲料水からの亜鉛の摂取については、NITE (2008) を参照し、0.1 mg/人/日<sup>(15)</sup>と判断した。添加物「硫酸亜鉛」の使用基準改正に係る亜鉛の推定一日摂取量については、(1)～(3)の合計に飲料水からの摂取量を加算し、成人において 24.6 mg/人/日 (0.45 mg/kg 体重/日<sup>(16)</sup>) (亜鉛として) と判断した。

## IV. 食品健康影響評価

本専門調査会としては、添加物「硫酸亜鉛」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。

本専門調査会としては、体内動態の知見から、硫酸亜鉛は水に易溶性とされていることから、添加物「硫酸亜鉛」は、胃液中において硫酸イオンと亜鉛イオンに解離すると考えた。また、胃液中においては、pH が十分に低ければ、多くの亜鉛化合物は解離し、亜鉛イオンとして存在すると考えた。また、亜鉛イオンは大部分が小腸で吸収されると考えた。

<sup>14</sup> 中央値は 7.6 mg/人/日

<sup>15</sup> NITE (2008) は、亜鉛の飲料水中濃度を浄水測定結果から求めた 95%タイル値の 50µg/L とし、飲料水からの亜鉛の摂取量について、50µg/L×2L/人/日=100µg/人/日としている。

<sup>16</sup> 国民の平均体重を 55.1kg として算出した。

本専門調査会としては、添加物「硫酸亜鉛」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。

本専門調査会としては、添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛としての評価については、体内動態における検討の結果を踏まえ、添加物「グルコン酸亜鉛」における評価と同様に、ヒト介入研究において **65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日)** (亜鉛として) の摂取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、**65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日)** (亜鉛として) を硫酸亜鉛の毒性に係る **LOAEL** と考えた。

本専門調査会としては、認められた毒性所見及び我が国において添加物「硫酸亜鉛」の使用基準改正が認められた場合の亜鉛の推定一日摂取量 **24.6 mg/人/日 (0.45 mg/kg 体重/日)** (亜鉛として) を勘案すると、添加物「硫酸亜鉛」について、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。

本専門調査会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」における評価と同様に、ヒト介入研究の **LOAEL 65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日)** (亜鉛として) の根拠の所見である赤血球 **SOD** 活性の低下は非常に軽微な所見であること、また、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、**0.94 mg/kg 体重/日** を **1.5** で除した **0.63 mg/kg 体重/日** (亜鉛として) を添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛の摂取量に関する上限値とした。

また、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、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、亜鉛化合物の摂取にあたっては、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。

<別紙 1 : 略称>

| 略称    | 名称等  |
|-------|--|
| CRN   | Council for Responsible Nutrition : 米国栄養評議会                                |
| EPA   | Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁                                  |
| EU    | European Union : 欧州連合  |
| FASEB | Federation of American Societies for Experimental Biology : 米国生物実験科学連合     |
| FNB   | Food and Nutrition Board : 食品栄養委員会   |
| GMP   | Good Manufacturing Practice : 適正使用規範                                       |
| GRAS  | Generally Recognized As Safe : 一般的に安全とみなされる                                |
| HDL   | High Density Lipoprotein : 高密度リポタンパク質                                      |
| IOM   | Institute of Medicine : 米国医学研究所  |
| JECFA | Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives :<br>FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 |
| LDL   | Low Density Lipoprotein : 低密度リポタンパク質                                       |
| MCHC  | Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration : 平均赤血球ヘモグロビン濃度                  |
| MCV   | Mean Corpuscular Volume : 平均赤血球容積  |
| NITE  | National Institute of Technology and Evaluation : 独立行政法人 製品評価技術基盤機構        |
| PHA   | Phytohemagglutinin : フィトヘマグルチニン  |
| RfD   | Reference Dose : 参照用量  |
| SCF   | Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会                                  |
| SOD   | Superoxide Dismutase : スーパーオキシドジスムターゼ                                      |
| UL    | Tolerable Upper Intake Level : 耐受上限量                                       |
| WHO   | World Health Organization : 世界保健機関   |



<別紙 2 : 各種毒性試験成績>

| 試験項目            | 試験種類    | 動物種等        | 試験期間   | 投与方法 | 群設定        | 被験物質 | 投与量  | 試験結果概要及び本専門調査会の判断   | 参照  |
|-----------------|---------|-------------|--------|------|------------|------|--|---|---|
| 反復投与毒性          | 13 週間試験 | マウス、ラット     | 13 週間  | 混餌   | 各群雌雄各 12 匹 | 硫酸亜鉛 | 0、300、3,000、30,000 ppm ;<br>(マウス) 0、45、450、4,500 mg/kg 体重/日<br>(ラット) 0、30、300、3,000 mg/kg 体重/日 | マウスの 4,500 mg/kg 体重/日投与群、ラットの 3,000 mg/kg 体重/日投与群で、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。<br><br>NOAEL 450 mg/kg 体重/日<br>マウス (硫酸亜鉛として)<br>NOAEL 300 mg/kg 体重/日<br>ラット (硫酸亜鉛として) | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015) で引用 (Maita ら (1981))<br>参照 6 |
|                 | 21 か月試験 | ラット         | 21 か月間 | 混餌   | 各群雌雄各 4 匹  | 硫酸亜鉛 | 0、100、500、1,000 ppm ; 0、10、50、100 mg/kg 体重/日   | 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。これらの点から、本試験による NOAEL の判断はできない。   | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015) で引用 (Hagen ら (1953))<br>参照 6 |
| ヒトにおける知見 (硫酸亜鉛) | 症例報告    | ヒト (セリアック病) | 1 年以上  | 経口   | 59 歳女性     | 硫酸亜鉛 | 660 mg/人/日   | ヘモグロビン濃度低下、好中球減少を伴う白血球数減少並びに血清中鉄濃度及び銅濃度の低下。硫酸銅 4 mg/人/日の服用により、4 週間で回復。  | Porter (1977) (NITE (2008) で引用) 参照 2 8                    |

| 試験項目                 | 試験種類 | 動物種等              | 試験期間     | 投与方法 | 群設定   | 被験物質                     | 投与量   | 試験結果概要及び本専門調査会の判断   | 参照   |
|----------------------|------|-------------------|----------|------|-------|--------------------------|---|---|--|
| ヒトにおける知見（硫酸亜鉛又は酢酸亜鉛） | 症例報告 | ヒト（鎌状赤血球症）        | 2年以上     | 経口   | 26歳男性 | 硫酸亜鉛又は酢酸亜鉛               | 150～200 mg/人/日（亜鉛として）                           | ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、好中球減少を伴う白血球数減少、MCV 低値、MCHC 低値並びに血清中銅濃度の低下。硫酸銅 1 mg/人/日の服用により 1 か月程度で回復。   | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）、NITE（2008）で引用（Prasad ら（1978））参照 5、6 |
| ヒトにおける知見（硫酸亜鉛）       | 症例報告 | ヒト（口腔内及び舌のアフタ性潰瘍） | 10 か月間   | 経口   | 35歳女性 | 硫酸亜鉛を含むビタミン剤<br><br>硫酸亜鉛 | 80 mg/人/日（硫酸亜鉛として）<br><br>110～165 mg/人/日（亜鉛として） | 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及び MCV 低値がみられ、小球性低色素性貧血が悪化。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、血清中セロプラスミン濃度は 0 mg/dL。塩化銅、酢酸銅 2 mg/人/日の投与により半年程で回復 | Hoffman ら（1988）（NITE（2008）で引用）参照 2 9                             |
| ヒトにおける知見（硫酸亜鉛）       | 症例報告 | ヒト                | 3年間      | 経口   | 36歳女性 | 硫酸亜鉛                     | 600 mg/人/日                                      | ヘモグロビン濃度の低下、重度の好中球減少を伴う白血球数減少及び血清中銅濃度の低下。服用中止 4 か月以内に回復。  | NITE（2008）で引用（Ramadurai ら（1993））参照 5                             |
| ヒトにおける知見（硫酸亜鉛）       | 症例報告 | ヒト（ざ瘡）            | 不明       | 経口   | 15歳女児 | 硫酸亜鉛                     | 440 mg/人/日；<br>2.6 mg/kg 体重/日相当（亜鉛として）          | 胃上部の不快感、下血、ヘモグロビン濃度 5.4 g/dL  | Moore（1978）（NITE（2008）で引用）参照 3 0                                 |
| ヒトにおける知見（硫酸亜鉛）       | 介入研究 | ヒト（静脈性下腿潰瘍）       | 16～26 週間 | 経口   | 18 例  | 硫酸亜鉛                     | 450 mg/人/日（亜鉛として）                               | なし  | Greaves and Skillen（1970）（NITE（2008）で引用）参照 3 1                   |

| 試験項目           | 試験種類         | 動物種等 | 試験期間 | 投与方法 | 群設定  | 被験物質 | 投与量   | 試験結果概要及び本専門調査会の判断   | 参照   |
|----------------|--------------|------|------|------|--|------|---|---|--|
| ヒトにおける知見（硫酸亜鉛） | 介入研究         | ヒト   | 5週間  | 経口   | 男性 12 例  | 硫酸亜鉛 | 0、440 mg/人/日；0、2.3 mg/kg 体重/日相当（亜鉛として）                      | HDL コレステロールが 7 週目に減少、16 週目に回復。  | Hooper ら（1980）（NITE（2008）で引用）参照 3 2                    |
| ヒトにおける知見（硫酸亜鉛） | 介入研究         | ヒト   | 6週間  | 経口   | 男性 11 例  | 硫酸亜鉛 | 300 mg/人/日（亜鉛として）；4.3 mg/kg 体重/日相当（亜鉛として）                   | 摂取 4、6 週目に血清中の亜鉛濃度が増加、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。HDL コレステロールが減少、LDL コレステロールは僅かに増加。               | Chandra ら（1984）（NITE（2008）で引用）参照 3 3                   |
| ヒトにおける知見（硫酸亜鉛） | 介入研究         | ヒト   | 6週間  | 経口   | 女性 26 例、男性 21 例  | 硫酸亜鉛 | 0、660 mg/人/日；0、男性 2.0 mg/kg 体重/日、女性 2.4 mg/kg 体重/日相当（亜鉛として） | 男性、女性：頭痛、吐き気、嘔吐、食欲不振及び腹部けいれん。亜鉛濃度が増加。<br>女性：LDL コレステロールの低下、セルロプラスミンの減少、赤血球スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性の低下。 | Samman and Roberts（1987、1988）（NITE（2008）で引用）参照 3 4、3 5 |
| ヒトにおける知見（硫酸亜鉛） | 介入研究（二重盲検試験） | ヒト   | 6か月間 | 経口   | 248 例（対照群）、妊娠女性 246 例  | 硫酸亜鉛 | 偽薬、20 mg/人/日（亜鉛として）；0.3 mg/kg 体重/日（亜鉛として）                   | なし  | NITE（2008）で引用（Mahomed ら（1988））参照 5                     |
| ヒトにおける知見（硫酸亜鉛） | 介入研究         | ヒト   | 単回   | 経口   | 第一試験 8 例（対照群）、女性 9 例、男性 9 例<br><br>第二試験 6 例（対照群）、女性 6 例、男性 6 例 | 硫酸亜鉛 | 0、25、女性 37.5 及び男性 50 mg（亜鉛として）<br><br>0、50 mg（亜鉛として）        | 第一試験の投与群における血漿中コルチゾール濃度の低下の程度について、試験期間を通して対照群との間に差は認められていないと判断した。                                   | Brandao - Neto ら（1990）（NITE（2008）で引用）参照 3 6            |

| 試験項目               | 試験種類 | 動物種等    | 試験期間  | 投与方法 | 群設定             | 被験物質    | 投与量  | 試験結果概要及び本専門調査会の判断  | 参照   |
|--------------------|------|---------|-------|------|-----------------|---------|--|--|--|
| ヒトにおける知見 (硫酸亜鉛)    | 介入研究 | ヒト (乳児) | 6 か月間 | 経口   | 68 例            | 硫酸亜鉛    | 1.8、5.8 mg/L (亜鉛として)                                     | 検査が実施された 42 例について、毒性所見なし。<br><br>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。        | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) で引用 (Walravens & Hambidge (1976)) 参照 6 |
| ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛) | レビュー | ヒト      | -     | 経口   | -               | -       | -  | 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。<br>亜鉛として 100 mg/日以上投与で胃腸の刺激やアミラーゼの増加、免疫能への影響。                     | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) で引用 (和田 (1981)、和田及び柳沢 (1997)) 参照 6     |
| ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛) | 介入研究 | ヒト      | 6 週間  | 経口   | 男性 26 例         | グルコン酸亜鉛 | 0 (プラセボ)、50 mg/人/日 (亜鉛として)                               | 4 週間後に赤血球 SOD 活性の低下傾向、6 週間後には有意な低下。  | Fischer ら (1984) 参照 3 7  |
| ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛) | 介入研究 | ヒト      | 12 週間 | 経口   | 男性各群 9~13 例     | グルコン酸亜鉛 | 0、50、75 mg/人/日 (亜鉛として)                                   | 50 mg/人/日以上摂取群で、HDL コレステロールの減少。  | Black ら (1988) 参照 3 8  |
| ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛) | 介入研究 | ヒト      | 6 週間  | 経口   | 女性 26 例、男性 21 例 | グルコン酸亜鉛 | 150 mg/人/日 (亜鉛として) ; 女性 2.5 mg/kg 体重/日、男性 2.0 mg/kg 体重/日 | 投与群の男女ともに腹痛、嘔吐及び嘔気。<br>投与群の女性で LDL コレステロールの低下、HDL <sub>2</sub> の上昇及び HDL <sub>3</sub> 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。 | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) で引用 (Samman & Roberts (1988)) 参照 6     |

| 試験項目              | 試験種類 | 動物種等 | 試験期間  | 投与方法 | 群設定                             | 被験物質    | 投与量  | 試験結果概要及び本専門調査会の判断   | 参照   |
|-------------------|------|------|-------|------|---------------------------------|---------|--|---|--|
| ヒトにおける知見（グルコン酸亜鉛） | 介入研究 | ヒト   | 10週間  | 経口   | 女性 18 例                         | グルコン酸亜鉛 | 50 mg/人/日（亜鉛として）                                 | 血清鉄、ヘマトクリット及び赤血球 SOD 活性の低下。   | Yadrick ら（1989）、Fosmire（1990）<br>参照 3 9                          |
| ヒトにおける知見（グルコン酸亜鉛） | 介入研究 | ヒト   | 90 日間 | 経口   | 閉経後の女性 25 例                     | グルコン酸亜鉛 | 3（対照群）、53 mg/人/日（亜鉛として）                          | 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。  | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）で引用（Davis ら（2000））<br>参照 6           |
| ヒトにおける知見（グルコン酸亜鉛） | 介入研究 | ヒト   | 90 日間 | 経口   | 閉経後の女性 21 例                     | グルコン酸亜鉛 | 3（対照群）、53 mg/人/日（亜鉛として）                          | 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。  | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）で引用（Milne ら（2001））<br>参照 6           |
| ヒトにおける知見（グルコン酸亜鉛） | 介入研究 | ヒト   | 6 か月間 | 経口   | 成人（55～70 歳 188 例、70～85 歳 199 例） | グルコン酸亜鉛 | 0、15、30 mg/人/日（亜鉛として）                            | 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。 | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）で引用（Hininger-Favier ら（2006））<br>参照 6 |
| ヒトにおける知見（グルコン酸亜鉛） | 症例報告 | ヒト   | 7 ヶ月間 | 経口   | 13 か月女児                         | グルコン酸亜鉛 | 120 mg/ヒト/日を 6 か月間、その後、180 mg/ヒト/日を 1 か月間（亜鉛として） | 骨髄検査で環状鉄芽球がみられ、銅の欠乏が示唆された。  | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）で引用（Botash ら（1992））<br>参照 6          |

| 試験項目              | 試験種類 | 動物種等 | 試験期間 | 投与方法 | 群設定    | 被験物質       | 投与量                               | 試験結果概要及び本専門調査会の判断   | 参照  |
|-------------------|------|------|------|------|--------|------------|-----------------------------------|---|---|
| ヒトにおける知見（グルコン酸亜鉛） | 症例報告 | ヒト   | 単回   | 経口   | 7歳男児   | グルコン酸亜鉛    | 約 570 mg（亜鉛として）                   | 摂取直後、激しいおう吐症状が発現。   | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）で引用（Matthewら（1998））<br>参照 6   |
| ヒトにおける知見（その他の亜鉛）  | 介入研究 | ヒト   | 14週間 | 経口   | 男性 19例 | 亜鉛グリシンキレート | 30 mg/人/日（亜鉛として）                  | 毒性所見なし  | 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）で引用（Bonhamら（2003a、b））<br>参照 6 |
| ヒトにおける知見（その他の亜鉛）  | 介入研究 | ヒト   | 60日間 | 経口   | 女性 32例 | 酢酸亜鉛       | 0、0.25、0.83、1.7 mg/kg 体重/日（亜鉛として） | 血清中の亜鉛濃度が用量依存的に増加。100 mg 投与群で血漿 HDL コレステロールが一過性であるが有意に減少。 | NITE（2008）で引用（Freeland-Gravesら（1982））<br>参照 5           |

| 試験項目             | 試験種類     | 動物種等 | 試験期間 | 投与方法 | 群設定           | 被験物質 | 投与量 | 試験結果概要及び本専門調査会の判断   | 参照  |
|------------------|----------|------|------|------|---------------|------|-----|---|---|
| ヒトにおける知見（その他の亜鉛） | 追跡コホート研究 | ヒト   | 14年間 | 経口   | 男性<br>46,974例 | 亜鉛   | -   | <p>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、100mg（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。</p> <p>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。</p> | <p>添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）で引用（Leitzmannら（2003））参照6</p> |

## 1 <参照>

- 1 厚生労働省, 「硫酸亜鉛」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546回食品安全委員会(平成27年1月21日)
- 2 ビール酒造組合「硫酸亜鉛」の使用基準改正に関する概要書, 2015年1月
- 3 厚生労働省, 食品添加物公定書(第8版)2007年
- 4 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
- 5 独立行政法人 製品評価技術基盤機構, 財団法人 化学物質評価研究機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.131 亜鉛の水溶性化合物, Zinc compounds (water-soluble) 2008年9月
- 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
- 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
- 8 Kreder GC. Yeast Assimilation of Trub-Bound Zinc J Am Soc Brew Chem.1999; 57(4): 129-32
- 9 Bromberg SK, Bower PA, Duncombe GR, Fehring J, Gerber L, Lau VK and Tata M. Requirement for Zinc, Manganese, Calcium and Magnesium in Wort. J Am Soc Brew Chem. 1997; 55(3): 123-8
- 10 消費者庁, 平成27年内閣府令第10号, 食品表示基準
- 11 Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations Title21
- 12 Mintel, 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, 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(1996年6月以降を収録)
- 13 Health Canada, Food and Drug Regulations C.R.C., c. 870, 2014-05-16
- 14 Health Canada, Food Additive Dictionary, 2006-04-21
- 15 Food Standards Agency, REGULATION (EC) No 1925/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 20 December 2006 on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods. Official Journal of the European Union, 2006-12-30
- 16 食品安全委員会, 添加物評価書 硫酸カリウム 2013年1月



- 
- <sup>1 7</sup> Inorganic acid and organic acids and their salts. In WHO (ed.), Technical Report Series 733, Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 3-12 June 1985, WHO, Geneva, 1986; pp.11-5, 26, and 47-55.
- <sup>1 8</sup> Zinc. In WHO (ed.), Technical Report Series 683, Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982; pp.32-3 and 43.
- <sup>1 9</sup> Evaluation of the Health Aspects of Certain Zinc Salts as Food Ingredients, Technical Report Series PB266879, FDA, Bethesda, MD, Fed of American Societies for Experimental Biology, November 1973
- <sup>2 0</sup> Nève J, Hanocq M, Peretz A, Khall FA, Pelen F, Famaey JP and Fontaine J. Pharmacokinetic study of orally administered zinc in humans: Evidence for an enteral recirculation. *Eur J Drug Metabolism and pharmacokinetics* 1991; 16(4): 315-23
- <sup>2 1</sup> Prasad AS, Beck FWJ and Nowak J. Comparison of absorption of five zinc preparations in humans using oral zinc tolerance test. *J Trace Elem Exp Med* 1993; 6: 109-15
- <sup>2 2</sup> Fujimura T, Matui T and Funaba M. Regulatory responses to excess zinc ingestion in growing rats. *British J of Nutrition* 2011; 107: 1655-63
- <sup>2 3</sup> 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
- <sup>2 4</sup> 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.
- <sup>2 5</sup> Jackson MJ: Physiology of zinc: general aspects. In Mills CF (ed.), *Zinc in human biology*. London, UK, Springer-Verlag 1989; p. 1-14.
- <sup>2 6</sup> Lowe NM, Fekete K and Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Med* 2009; 89: 2040-51
- <sup>2 7</sup> Hambidge KM, Miller LV, Westcott JE, Sheng X and Krebs NF. Zinc bioavailability and homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1478-83
- <sup>2 8</sup> Porter KG, McMaster D, Elmes ME and Love AHG. Anemia and low serum-copper during zinc therapy. *Lancet* 1977; 774

- 
- <sup>29</sup> Hoffmann HN II, Phyliky RL and Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology* 1988; 94: 508-12
- <sup>30</sup> Moore R. Bleeding gastric erosion after oral zinc sulfate. *British Medical J.* 1978; 1: 754
- <sup>31</sup> Greaves MW and Skillen AW. Effects of Long-Continued Ingestion of Zinc Sulphate in Patients with Venous Leg Ulceration, *Lancet* 1970; 2(7679): 889-91
- <sup>32</sup> Hooper PL, Visconti L, Garry PJ and Johnson GE. Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. *The J. of the American medical Association* 1980; 244: 1960-1
- <sup>33</sup> Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *The J. of the American medical Association* 1984; 252: 1443-6
- <sup>34</sup> Samman S and Roberts DCK The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers. *Medical J. of Australia* 1987; 146: 246-9
- <sup>35</sup> Samman S and Roberts DCK. The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status. *Atherosclerosis* 1988; 70: 247-52
- <sup>36</sup> Brandao-Neto J, Vieira JGH, Shuhama T, Russo EMK, Piesco RV and Curi PR. Interrelationships of zinc with glucose and insulin metabolism in humans. *Biological Trace Element Reserch* 1990; 24: 73-82
- <sup>37</sup> 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
- <sup>38</sup> 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
- <sup>39</sup> 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
- <sup>40</sup> 厚生労働省, 健康日本21 アルコールの項,  
[http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21\\_11/b5.html](http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21_11/b5.html) (accessed 2015-01-13)
- <sup>41</sup> 厚生労働省, 平成25年国民健康・栄養調査結果の概要
- <sup>42</sup> 厚生労働省, 平成25年国民健康・栄養調査報告 2015年3月
- <sup>43</sup> 厚生労働省, 水質基準の見直しにおける検討概要, 亜鉛,  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k31.pdf>

## 硫酸亜鉛に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の 募集結果について

1. 実施期間     平成27年7月29日～平成27年8月27日
2. 提出方法     インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況     2通
4. 意見・情報の概要及び添加物専門調査会の回答

頂いた意見・情報は2通とも同じ内容のため、まとめて掲載しました。

|   | 意見・情報の概要*  | 専門調査会の回答  |
|---|--|---|
| 1 | <p>硫酸亜鉛は、米国およびEUにおいてさまざまな食品への添加が認められている。一方、日本においては強化剤として母乳代替食品にのみ使用が認められており、今回、製造用剤（イーストフード）としての使用ができるとされるようであるが、評価された安全性データはこれらの限定した食品への使用に基づく結果ではない。よって、硫酸亜鉛の安全性が評価・確認されたのであれば、他の食品への使用も認めるべきと考える。</p> | <p>食品安全委員会は、リスク管理機関からの評価の要請に基づき、リスク評価を行っております。</p> <p>使用基準等のリスク管理措置に関する御意見については、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p> |

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

「硫酸亜鉛」評価書の変更点

※ 修正箇所は、意見・情報の募集時の公表資料におけるページ数等（下線部修正）

| 修正箇所        | 第 577 回食品安全委員会資料<br>(変更後)   | 意見・情報の募集時の資料<br>(変更前)  |
|-------------|---|--|
| 9 ページ 17 行目 | 母乳代替食品 <u>並びに特定保健用食品、特別用途表示の許可又は承認を受けた食品（病者用のものに限る。）</u> 及び <u>栄養機能食品の亜鉛の栄養機能の強化目的での使用が認められている。</u> | 母乳代替食品及び <u>保健機能食品の亜鉛の栄養機能の強化目的での使用が認められている</u> <u>④</u> 。 <u>(参照 6)</u>                         |
| 9 ページ脚注 1   | (削除)  | <u>2014 年 4 月、厚生労働省から食品安全委員会に対し、病者用の総合栄養食品への使用拡大について食品健康影響評価の依頼がなされ、2015 年 1 月に評価結果が通知されている。</u> |