

(案)

清涼飲料水評価書

亜鉛

2016年9月

食品安全委員会

清涼飲料水等に関するワーキンググループ

目 次

	頁
＜審議の経緯＞	3
＜食品安全委員会委員名簿＞	3
＜食品安全委員会清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門委員名簿＞	3
要 約	4
I. 評価要請の経緯	5
II. 評価対象物質の概要	5
1. 起源・用途	5
2. 名称等	6
3. 物理化学的性状	6
4. 特性	8
5. 受容性	8
6. 現行規制等	9
(1) 国内	9
(2) 国際機関等	10
III. 安全性に係る知見の概要	11
1. 体内動態	11
(1) 吸収	11
(2) 分布	14
(3) 代謝	15
(4) 排泄	16
(5) 体内動態のまとめ	17
2. 実験動物等における影響	18
(1) 急性毒性	18
(2) 反復投与毒性	19
(3) 発がん性	22
(4) 生殖・発生毒性	23
(5) 遺伝毒性	25
(6) 実験動物等における影響のまとめ	30
3. ヒトにおける影響	31
(1) 亜鉛過剰症について	31
(2) 経口ばく露（症例報告）	31
(3) 経口ばく露（介入研究）	33
(4) 経口ばく露（追跡コホート研究等）	38
(5) 吸入ばく露（症例報告、職業性ばく露）	39

1	(6) ヒトにおける影響のまとめ	40
2	IV. ばく露状況	41
3	1. 水道水及び一般水域での亜鉛の検出状況	41
4	(1) 水道水	41
5	(2) 一般水域	43
6	2. ミネラルウォーター類中の亜鉛の検出状況	44
7	(1) 国内流通製品	44
8	(2) 海外流通製品	44
9	3. 食品からの亜鉛の摂取状況	45
10	(1) 国民健康・栄養調査	45
11	(2) 陰膳調査	46
12	(3) 栄養機能食品由来の亜鉛の摂取量	46
13	4. 亜鉛の一日摂取量の推定	46
14	(1) 摂水量調査	46
15	(2) 日本における亜鉛の一日摂取量の推定	47
16	V. 国際機関等の評価	49
17	1. 国際がん研究機関 (IARC)	49
18	2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合 (JECFA)	49
19	3. 世界保健機関 (WHO)	50
20	4. 米国環境保護庁 (EPA) /統合リスク情報システム (IRIS)	50
21	5. 米国医学研究所 (IOM)	51
22	6. 米国栄養評議会 (CRN)	51
23	7. 欧州食品科学委員会 (SCF)、欧州食品安全機関 (EFSA)	51
24	8. 厚生労働省	52
25	9. 食品安全委員会	53
26	VI. 食品健康影響評価	54
27	<略号等>	56
28	<参照>	58
29		

1 <審議の経緯>

2013 年 4 月 9 日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0409 第 1 号）、関係書類の接受

2013 年 4 月 15 日 第 471 回食品安全委員会（要請事項説明）

2016 年 9 月 29 日 第 2 回清涼飲料水等に関するワーキンググループ

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2015 年 6 月 30 日まで)

熊谷 進（委員長）

佐藤 洋（委員長代理）

山添 康（委員長代理）

三森国敏（委員長代理）

石井克枝

上安平冽子

村田容常

(2015 年 7 月 1 日から)

佐藤 洋（委員長）

山添 康（委員長代理）

熊谷 進

吉田 緑

石井克枝

堀口逸子

村田容常

4

5 <食品安全委員会清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門委員名簿>

(2016 年 4 月 1 日から)

長谷川 隆一（座長）

渋谷 淳（座長代理）

6

龜山 浩

浅見 真理

遠藤 裕子

太田 茂

川村 孝

桑村 充

田中 亮太

福島 哲仁

増村 健一

松井 徹

村山 典恵

吉田 宗弘

7

8 <第 2 回清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門参考人>

9 久保田 領志

10

11

12

13

14

15

1
2

要 約

I. 評価要請の経緯

平成25年4月9日、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、清涼飲料水に係る規格基準の改正を行うことについて、厚生労働省から食品健康影響評価の要請が行われた。亜鉛については、厚生労働省は「耐容摂取量等が設定されているものの、水の性状の観点からの閾値のほうが十分低いため（色、味等が影響を受け、明らかに飲料水として適さない）、人の健康の保護の観点からの評価値等が算出されていないもの」であり、「現状においては、性状関連の異常で健康影響を伴う事例はないことから、基準値を設定せず、水道水等での検出状況の把握に努めることが必要である。」としている。改正案として、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」及び「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無）」の成分規格（案）において亜鉛の項目を規定しないとしている。

平成25年4月15日の第471回食品安全委員会において、亜鉛は溶解度が高く、摂取による健康影響についても報告されているため、評価するのが妥当と判断され、化学物質・汚染物質専門調査会において審議することとされた。

平成27年9月29日の第578回食品安全委員会において、「化学物質・汚染物質専門調査会」の名称が「汚染物質等専門調査会」に改められるとともに、多岐にわたる評価対象物質の調査審議をより適切かつ迅速に行うため、原則、評価対象物質ごとにワーキンググループを食品安全委員会の下に設置して調査審議を行うこととされた。

このため、平成28年4月1日、食品安全委員会に「清涼飲料水等に関するワーキンググループ」が設置され、当該ワーキンググループにおいて調査審議を行うこととされた。

II. 評価対象物質の概要

1. 起源・用途

亜鉛は必須微量元素であり、塩または有機錯体の形でほぼすべての食品および飲料水中に存在する。亜鉛の主な摂取源は、通常は食品である（WHO 2011）[1, 2]。

環境中では、亜鉛は主として火成岩及び堆積岩中に存在する。岩盤の風化、浸食作用などにより土壌へ移行した亜鉛は、土壌水分中に、あるいは土壌粒子に吸着する。大気中の亜鉛粒子は重力による降下あるいは雨などによる降下により土壌及び水域へ移行する。土壌、岩石からの浸出や、大気からの沈着により水域へ移行した亜鉛は、主に水和物イオンとして存在する（NITE 2008）[3]。

種々の亜鉛化合物が化粧品成分として使用されている。塩化亜鉛、硫酸亜鉛、

酸化亜鉛は収れん作用があることから化粧水に配合されており、酸化亜鉛は日焼け止めに用いられている。また、硫酸亜鉛は目薬に、塩化亜鉛は洗口液等に使
用され、グルコン酸亜鉛を含有する亜鉛サプリメントは保健機能食品（栄養機能
食品）として市販されている（NITE 2008）[3]。

金属亜鉛及び亜鉛化合物は工業的に広く使用されている。金属亜鉛の一般的
な用途は鋼や鉄の錆や腐食を防ぐための被覆（亜鉛めっき）である。硫化亜鉛及
び酸化亜鉛は白色塗料、セラミック等に、酸化亜鉛はゴム製造に、酢酸亜鉛、塩
化亜鉛及び硫酸亜鉛は木材保護、織物の製造及び染色に使用されている
（ATSDR 2005）[4]。

2. 名称等

和名：亜鉛

英名：Zinc

CAS 登録番号：7440-66-6（ICSC 1994）[5]

元素記号：Zn

原子量：65.4（ICSC 1994）[5]

原子番号：30

3. 物理化学的性状

亜鉛には様々な化学形態がある。金属亜鉛及び亜鉛化合物の物理化学的性状
を表 1-1、1-2 及び 1-3 に示す。

表 1-1 金属亜鉛及び亜鉛化合物の物理化学的性状

名称	金属亜鉛	酸化亜鉛	塩化亜鉛	硫酸亜鉛	硝酸亜鉛	グルコン酸亜鉛
CAS 登録番号	7440-66-6	1314-13-2	7646-85-7	7733-02-0 （無水物）、 7446-20-0 （七水和物）	7779-88-6 （無水物）、 10196-18-6 （六水和物）	4468-02-4 （無水物）、 12389-19-4 （三水和物）
化学式	Zn	ZnO	ZnCl ₂	ZnSO ₄ （無水物）、 ZnSO ₄ · 7H ₂ O （七水和物）	Zn(NO ₃) ₂ （無水物）、 Zn(NO ₃) ₂ · 6H ₂ O （六水和物）	Zn(C ₆ H ₁₁ O ₇) ₂ （無水物）、 Zn(C ₆ H ₁₁ O ₇) ₂ · 3H ₂ O （三水和物）
分子量	65.39 （原子量）	81.39	136.29	161.45 （無水物）、 287.55 （七水和物）	189.40 （無水物）、 297.49 （六水和物）	455.73 （無水物）、 509.79 （三水和物）
外観	金属固体	白色固体	白色固体	無色固体 （無水物）、 （七水和物）	白色固体 （無水物）、 無色固体 （六水和物）	白色固体 （無水物と三水 和物の混合物）

融点 (°C)	419.5	1,974	290	680 (分解) (無水物)、 100 (七水和物)	36.4 (六水和物) 131°C で無水 物に変化 (六水和物)	185 (分解) (無水物と三水 和物の混合物)
沸点 (°C)	907	—	732	280°C で無水 物に変化 (七水和物)	—	—
密度 (g/cm³)	7.14 (25°C)	5.6 (25°C)	2.907 (25°C)	3.8 (25°C) (無水物)、 1.97 (25°C) (七水和物)	2.065 (14°C) (六水和物)	約 0.9 (室温) (無水物と三水 和物の混合物)
溶解性 (水)	不溶 (亜鉛粉末は 水と反応して 水素を発生)	不溶 1.6 mg/L (29°C)	4,320 g/kg (25°C)	577 g/kg (25°C) (無水物)、 540 g/L (20°C) (七水和物)	1,200 g/kg (25°C) (六水和物)	93 g/kg (20°C) (無水物と三水 和物の混合物)
溶解性 (その他)	希酢酸：可溶 酸：可溶 (水 素を発生) アンモニア水：可溶 アルカリ水溶液： 可溶 (水素を 発生)	希酢酸：可溶 酸：可溶 アンモニア水：可溶 アルカリ水溶液：可 溶 エタノール：不溶	酸：可溶 希酢酸：可溶 エタノール：可溶 アセトン：可溶	エタノール：不溶 (七水和物)	エタノール：可溶 (六水和物)	—

(NITE 2008) [3]

表 1-2 亜鉛化合物の物理化学的性状

名称	酢酸亜鉛	臭化亜鉛	炭酸亜鉛	フッ化亜鉛	ヘキサフルオ ロケイ酸亜鉛	水酸化亜鉛
CAS 登録番号	557-34-6	7699-45-8	3486-35-9	7783-49-5	16871-71-9	20427-58-1*
化学式	$\text{Zn}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$	ZnBr_2	ZnCO_3	ZnF_2	$\text{ZnSiF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{Zn}(\text{OH})_2^*$
分子量	183.47	225.19	125.39	103.38	207.46	99.39
結晶型	単斜晶	斜方晶	菱面体晶	単斜晶又は三斜晶	結晶性粉末	斜方晶
融点 (°C)	237	394	300**	872	ND**	125**
沸点 (°C)	200**	690	ND	ca. 1,500	ND	ND
密度 (g/cm³)	1.735	4.201 (25°C)	4.398	4.95 (25°C)	2.104	3.053
溶解性 (水)	可溶	可溶	僅かに可溶	僅かに可溶	可溶	非常に僅かに 可溶
溶解性 (その他)	アルコール：可溶	アルコール：可溶 エーテル：可溶	酸：可溶 アルカリ：可溶	塩酸：可溶 硝酸：可溶 水酸化アンモニウム： 可溶 フッ化水素水溶液： 僅かに可溶	—	酸：可溶 アルカリ：可溶

※分解

ND: 未決定 (not determined.)

(WHO 2001、Handbook on the Toxicology of Metals 4th*) [6, 7]

1
2

表 1-3 亜鉛化合物の物理化学的性状

名称	ヨウ化亜鉛	リン酸亜鉛	リン化亜鉛	α -硫化亜鉛	β -硫化亜鉛
CAS 登録番号	10139-47-6	7779-90-0	1314-84-7	1314-98-3	1314-98-3
化学式	ZnI_2	$\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$	Zn_3P_2	ZnS	ZnS
分子量	319.19	386.08	258.09	97.44	97.44
結晶型	六方晶	斜方晶	正方晶	六方晶	立方晶
融点 (°C)	446	900	> 420	1,700±20	ND*
沸点 (°C)	624*	ND	1,100 (水素中で昇華)	ND	ND
密度 (g/cm ³)	4.736 (25°C)	3.998 (15°C)	4.55 (13°C)	3.98	4.102 (25°C)
溶解性 (水)	可溶	不溶	不溶		
溶解性 (その他)	アルコール：可溶 エーテル：可溶	酸：可溶 水酸化アンモニウム：可溶 アルコール：不溶	ベンゼン：可溶 二硫化炭素：可溶 アルコール：不溶	アルコール：とてもよく溶ける 酢酸：不溶	酸：とてもよく溶ける

※分解

ND: 未決定 (not determined.)

(WHO 2001) [6]

4. 特性

亜鉛の生理機能は、タンパク質との結合によって発揮され、触媒作用、構造の維持作用、調節作用に大別される (Chasapis et al. 2012) [8]。亜鉛の恒常性 (ホメオスタシス) は、亜鉛トランスポーターによる亜鉛の細胞内外への輸送とメタロチオネインによる貯蔵によって維持される (Solomons 2013) [9]。亜鉛トランスポーターは、細胞内シグナル伝達と代謝調節を介して、亜鉛の多くの生理機能の発現に関わる (厚生労働省 2014a) [10]。

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 (Maret 2013) [11]。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 (Haase et al. 2008) [12]。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 (Plum et al. 2010) [13]。(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)及び「硫酸亜鉛」(2015)で引用。)

亜鉛欠乏の症状は、皮膚炎や味覚障害等が知られている (厚生労働省 2014a) [10]。

5. 受容性

亜鉛 1 mg/L 以上で湯にすると白く濁り、お茶の味を損なう。5 mg/L 以上で

風呂等に汲み置きすると表面に油膜状に浮く。水の味が収れん味¹⁾^[14]となる（水道水質ハンドブック 1994）[15]。

亜鉛は、約 4 mg/L（硫酸亜鉛として）の味閾値濃度で水に不快な渋味を与える。亜鉛濃度が 3～5 mg/L を超えると水は乳白色を呈することがあり、煮沸すると油状の被膜が生じることがある。3 mg/L 以上の濃度の亜鉛を含む飲料水は、利用者に受け入れられないおそれがある（WHO 2011）[1, 2]。

蒸留水及び湧き水中の硫酸亜鉛、硝酸亜鉛及び塩化亜鉛（pH は 6.0～6.5 に調整）の味閾値テストが 15～20 名の試験者に対して盲検法により行われた。試験者の 5%又は 50%が識別できる亜鉛イオンの推定味閾値濃度を表 2 に示す（Cohen et al. 1960）[16]。

表 2 水中の味閾値

	蒸留水中の閾値頻度		湧き水中の閾値頻度	
	5%	50%	5%	50%
硫酸亜鉛	4.3 ppmmg/L	18 ppmmg/L	6.8 ppmmg/L	27 ppmmg/L
硝酸亜鉛	5.2 ppmmg/L	22 ppmmg/L	—	—
塩化亜鉛	6.3 ppmmg/L	25 ppmmg/L	8.6 ppmmg/L	33 ppmmg/L

久保田先生コメント：
蒸留水→精製水、湧き水→湧水、の方がよいと思います。表 2 についても同様です。
単位は mg/L の表記の方がよいと思います。

事務局より：
蒸留水につきましては、原著に「distilled water」と記載されております。

6. 現行規制等

（１）国内

水道法：水質基準値 ***

亜鉛及びその化合物：亜鉛の量に関して 1.0 mg/L 以下（性状）

味：異常でないこと

臭気：異常でないこと

色度²⁾^[17]：5 度以下

¹⁾ 収れん味は、渋柿の味に代表されるような、舌の縮むような不快な味。（化学大辞典 1989）[14]

²⁾ 水中に含まれる溶解性物質及びコロイド性物質が呈する類黄色ないし黄褐色の程度。色度は、精製水 1 L に色度標準液中の白金（Pt）1 mg 及びコバルト（Co）0.5 mg を

濁度³⁾ [18] : 2 度以下
 : 薬品基準値及び資機材基準値 *
 亜鉛及びその化合物 : 亜鉛の量に関して、0.1 mg/L 以下
 : 給水装置基準値 **
 亜鉛及びその化合物 : 亜鉛の量に関して、0.1 mg/L 以下 (水栓その他給水装置の末端に設置されている給水用具の浸出液)
 亜鉛及びその化合物 : 亜鉛の量に関して 1.0 mg/L 以下 (給水装置の末端以外に設置されている給水用具の浸出液、又は給水管の浸出液)
 食品衛生法 : 清涼飲料水の成分規格 (ミネラルウォーター類⁴⁾ [19] (殺菌・除菌有))
 亜鉛及びその化合物 : 5 mg/L 以下
 味 : 異常でないこと
 臭気 : 異常でないこと
 色度 : 5 度以下
 濁度 : 2 度以下
 清涼飲料水の成分規格 (ミネラルウォーター類⁴⁾ [19] (殺菌・除菌無))
 亜鉛及びその化合物 : 5 mg/L 以下
 (厚生労働省 2014b、厚生労働省 2014c*、厚生労働省 2014d**、厚生労働省 2015a***) [20-23]
 (2) 国際機関等
 WHO : 飲料水中から検出される濃度では健康上の懸念はないことから、飲料水中の亜鉛に関して、健康に基づくガイドライン値は提示されていない (WHO 2011) [1, 2]。
 EPA : 5 mg/L (金属味に基づく飲料水のガイドライン値) (EPA 2016) [24]
 Codex : 上限値は設定されていない (Codex 2011、2001) [25, 26]。

含むときの呈色に相当するものを1度という。(厚生労働省 2003a) [17]

³⁾ 濁度とは、水の濁りの程度を示すもので、土壌その他浮遊物質の混入、溶存物質の化学的变化などによるもの。ポリスチレン混合粒子を用いて測定される。(厚生労働省 2003b) [18]

⁴⁾ 「ミネラルウォーター類とは、水のみを原料とする清涼飲料水をいうとされ、鉱水のみのもの、二酸化炭素を注入したもの、カルシウム等を添加したもの等、水質基準に関する省令の表の中欄に掲げる事項のうち臭気、味、色度及び濁度に関する規定を満たすものが、これに含まれるものであること。」とされている。(厚生労働省 1986) [19]。

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

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)及び「硫酸亜鉛」(2015)において、亜鉛としての摂取について評価している。

本ワーキンググループは、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)及び「硫酸亜鉛」(2015)に加え、国内外の機関による評価書等を収集した。

亜鉛は、環境水中では主に水和物 $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ の形態で存在するが、有機物や無機物との錯体、無機化合物も存在するとの報告がある(NITE 2008)。また、ミネラルウォーターには、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム等が塩化物、硫酸塩、重炭酸塩、硝酸塩、珪酸塩の形で溶解しているとされている(ミネラルウォーター協会 2016) [27]。

これらを踏まえ、入手可能な亜鉛化合物に関する知見について評価した。

1. 体内動態

(1) 吸収

LACA マウスに ^{65}Zn 塩化亜鉛を、生後1日に8.6 kBq、生後20日、70日及び100日に19.3 kBq 強制経口投与した試験において、生後70日及び100日のマウスの亜鉛吸収率は生後1日のマウスと比較して有意に低かった(He et al. 1991) [28]。

Rowett Hooded Lister ラット(雄、各群5匹)を開腹し、 ^{65}Zn 塩化亜鉛(10 µg)を腸の各部位に投与した試験において、亜鉛の吸収率は十二指腸で57.9%、回腸で30.1%、空腸で8.4%、盲腸及び結腸で3.0%であった(Davies 1980) [29]。

ヒトにおける亜鉛の吸収量について、亜鉛を水溶液として摂取した場合は摂取量の増加とともに吸収量が増加し、亜鉛を食事から摂取した場合は吸収量が飽和するとされている。水溶液中の亜鉛吸収と固形食中の亜鉛吸収は異なり、固形食中の亜鉛吸収率(平均値)は40%を下回っていたが、水溶液中の亜鉛の吸収率(平均値)は亜鉛含有量が8~96 µmol で50%を超えていたとされている(Sandstrom 1992) [30]。

健常な成人16~17名に一晩絶食の後に、①硫酸亜鉛(亜鉛として1.44 mg、そのうち1 mg は ^{67}Zn)を添加したトウモロコシ粥(0.56 mg の亜鉛を含む)225 g と水300 mL、②トウモロコシ粥(0.56 mg の亜鉛を含む)225 g と硫酸亜鉛(亜鉛として1.44 mg、そのうち1 mg は ^{67}Zn)を添加した水300 mL、又

1 は③硫酸亜鉛（亜鉛として 2 mg、そのうち 1 mg は⁶⁷Zn）を添加した水 300
2 mL のみを与え、亜鉛の吸収率を比較した試験が行われた。亜鉛を添加した水の
3 みを摂取した場合、水に含まれる亜鉛の吸収率（幾何平均値 65.9%）は、トウモ
4 ロコシ粥とともに摂取した水に含まれる亜鉛の吸収率（幾何平均値 9.8 %）及び
5 トウモロコシ粥に含まれる亜鉛の吸収率（幾何平均値 9.1 %）に比べて有意に高
6 かった（P<0.001）（Galetti et al. 2015） [31]。

7
8 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
9 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
10 る。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
11 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。
12 また、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
13 的である（NITE 2008） [3]。

14
15 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
16 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
17 （Hambidge et al. 2010） [32]。（添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

18
19 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。
20 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（Cmax）も高
21 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（添加
22 物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）より引
23 用（Neve ら（1992）） [33, 34]。

24
25 健常な成人男性 10 名（23±2 歳）に 10 時間の絶食後、硫酸亜鉛七水和物（45
26 mg Zn/人/日）をカプセルとして 200 mL の水とともに摂取させる試験が行われ
27 た結果、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摂取後 8
28 時間にわたり測定したところ、最高血中濃度（Cmax）には摂取後 2.3 時間で達
29 し、その値は 8.2 µmol /L（53.6 µg/dL⁵⁾）であった（Neve et al. 1991） [35]。
30 （添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

31
32 成人 10 名（男性 4 名、女性 6 名、51～66 歳）に酢酸亜鉛、硫酸亜鉛又は酸
33 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、2 週間おきに
34 異なる化合物を摂取させる試験が行われた。血漿中の亜鉛濃度を測定した結果、
35 酸化亜鉛は酢酸亜鉛及び硫酸亜鉛と比べて低値であった。投与後 2.5 時間で

⁵⁾ 亜鉛の原子量（65.4）を用いて換算。

Cmax に到達し、その平均値は酢酸亜鉛、硫酸亜鉛及び酸化亜鉛で、それぞれ 221.2、225.2 及び 159.3 µg/dL であった (Prasad et al. 1993) [36]。(添加物評価書「硫酸亜鉛」(2015) で引用。)

健常な成人 15 名 (男性 7 名、女性 8 名、18~45 歳) にグルコン酸亜鉛、酸化亜鉛又はクエン酸亜鉛 (それぞれ亜鉛として 10 mg、そのうち 1 mg は⁶⁷Zn で標識) のサプリメントをカプセルとして 300 mL の水とともに経口摂取させた結果、各亜鉛化合物の吸収率の中央値 (IQR (四分位範囲)) は、クエン酸亜鉛で 61.3 (56.6~71.0) %、グルコン酸亜鉛で 60.9 (50.6~71.7) %、酸化亜鉛で 49.9 (40.9~57.7) % であった (Wegmüller et al. 2014) [37]。(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) 及び「硫酸亜鉛」(2015) で引用。)

閉経後の健常な女性 12 名 (平均年齢 62 歳 (53~71 歳)) に 0.2 µCi の⁶⁵Zn 塩化亜鉛で標識した食事を与え、食事及びサプリメントから摂取する総亜鉛摂取量が 14 (n=6)、32 (n=3)、47 (n=3) mg/人/日となるように群分けし吸収率を測定した。14、32、47 mg/人/日摂取群の亜鉛吸収率は 0 週間 (12 日間の予備期間後) でそれぞれ 33、28、22% (4.6、8.7、10.3 mg/人/日)、8 週間後でそれぞれ 38、19、14% (5.4、5.8、6.4 mg/人/日)、16 週間後でそれぞれ 36、16、11% (5.0、5.0、5.1 mg/人/日) であり、摂取量、摂取期間によって吸収率に有意な差 (P<0.05) がみられた。亜鉛の吸収量については、8 週間後には三つの摂取群の間で有意差がなくなり、16 週間後には吸収量の差はほとんどなくなった (negligible) (Beiseigel et al. 2009) [38]。

健常な成人 17 名 (18~46 歳) に 0.5 µCi の⁶⁵Zn 亜鉛で標識した 92 µmol の塩化亜鉛を経口摂取させた結果、摂取量の 52±14% が吸収された。

4 µCi の⁶⁵Zn 亜鉛で標識した 18、45、90、180、450、900 µmol の塩化亜鉛を 100 mL の水溶液として経口摂取させた試験では、塩化亜鉛量が 90 µmol までは平均して 55% の⁶⁵Zn が体内に蓄積されたが、それ以上に増加すると、徐々に蓄積率が低下した (Payton et al. 1982) [39]。

健常な成人 109 名 (21~51 歳) に 0.2 µCi の⁶⁵Zn で標識した食事を与え、亜鉛及びフィチン酸の摂取量による亜鉛の吸収率への影響が調査された。低フィチン酸食及び高フィチン酸食摂取群それぞれにおいて、亜鉛の吸収率は亜鉛摂取量と逆の相関を示した。低フィチン酸食摂取群のうち低亜鉛食を摂取したグループの亜鉛吸収率は、試験開始 1 週目では 49% であったが、試験開始 4 週間後には 70 % まで上昇した。一方、高フィチン酸食摂取群のうち低亜鉛食を摂取

したグループの亜鉛吸収率は、試験開始 1 週目では 39%であり、試験開始 4 週後も 37%と変化しなかった (Hunt et al. 2008) [40]。

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 (Jeong and Eide 2013) [41]。消化管には ZIP のサブタイプの一つである ZIP4 が発現し、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 (Cousins 2010) [42]。(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015) 及び「硫酸亜鉛」(2015) で引用。)

SD ラット (雄、各群 7 匹) に酸化亜鉛 (24 (対照群)、1,016、2,008、3,000 mg Zn/kg 飼料) を 10 日間混餌投与した結果、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 (Fujimura et al. 2012) [43]。(添加物評価書「硫酸亜鉛」(2015) で引用。)

亜鉛は、吸収に関して、カルシウム、フィチン酸、銅及び鉄と拮抗する (Couzy et al. 1993、O'Dell 1989) [44, 45]。(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015) 及び「硫酸亜鉛」(2015) で引用。)

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 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015) 及び「硫酸亜鉛」(2015) より引用 (Petering (1978) [46]、Chowdhury and Chandra (1987)、Flodin (1990))) [33, 34]。

(2) 分布

LACA マウスに⁶⁵Zn]塩化亜鉛を、生後 1 日に 8.6 kBq、生後 20 日、70 日及び 100 日に 19.3 kBq 強制経口投与した結果、主に肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺、大腿骨及び四頭筋に分布した。肺、四頭筋及び大腿骨では週齢が上がると検出量が減少した (He et al. 1991) [28]。

Sprague Dawley (SD) ラット (雌、40 匹) に酢酸亜鉛二水和物 (0、160、320、640 mg/kg 体重/日) を 3 か月間飲水投与した結果、亜鉛濃度は骨、肝臓、腎臓及び血液中で高かった。また、320 mg/kg 体重/日及び 640 mg/kg 体重/日投与群において肝臓、腎臓、心臓、骨及び血液の亜鉛濃度が増加し、640 mg/kg 体重/日投与群においてはさらに脾臓の亜鉛濃度が増加した (Llobet et al. 1988) [47]。

New Zealand White ウサギ (雄、12 又は 18 匹) に 80~85 ppm の亜鉛を含

む食餌を与えた結果、組織の湿重量あたりの亜鉛濃度は毛で 234 $\mu\text{g/g}$ 、大腿骨で 121 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓で 24.6 $\mu\text{g/g}$ 、精巣で 14.9 $\mu\text{g/g}$ 、皮膚で 11.7 $\mu\text{g/g}$ 、大脳で 11.0 $\mu\text{g/g}$ 、胸腺で 10.7 $\mu\text{g/g}$ 及び大腿二頭筋で 6.9 $\mu\text{g/g}$ であった。また、亜鉛濃度は、虹彩及び毛様体 (10.0 $\mu\text{g/g}$)、網膜 (8.8 $\mu\text{g/g}$)、水晶体 (5.6 $\mu\text{g/g}$)、角膜 (3.6 $\mu\text{g/g}$)、硝子体 (0.1 $\mu\text{g/g}$) であった (Bentley and Grubb 1991) [48]。

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 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) 及び「硫酸亜鉛」(2015) より引用 (Dreno ら (1984))) [33, 34]。

ヒト体内に存在する亜鉛は 2.6 g⁶⁾ であり、骨格筋に 57%、骨に 29%、その他は皮膚、臓器等に分布しているとされている。これら組織内亜鉛の代謝回転は活発ではなく、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 (Jackson 1989、Lowe et al. 2009) [49, 50]。(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) 及び「硫酸亜鉛」(2015) で引用。)

(3) 代謝

血漿には代謝可能な輸送される亜鉛の画分が存在する。亜鉛は、金属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。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 の血漿中亜鉛はアルブミンと緩やかに結合しており、交換可能である。拡散性の形態の亜鉛には、アミノ酸 (主にヒスチジン及びシステイン) と結合しているものも含まれる。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。亜鉛-アミノ酸複合体は、受動的に組織の細胞膜を通過し、タンパク質と結合することができる。肝臓及び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。非拡散性の形態の亜鉛は、少量が血漿中で α_2 -マクログロブリンと強固に結合している。亜鉛は肝臓に取り込まれ、肝臓でのみ α_2 -マクログロブリンから解離する。 α_2 -マクログロブリンと結合した亜鉛は血清中で亜鉛-アルブミン複合体や亜鉛-アミノ酸複合体などとは自由

⁶⁾ 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 ら (2009) では 1.5~2.5 mg とされている。

に交換しない (ATSDR 2005) [4]。

(4) 排泄

SD ラット (雄、43 匹) に 7 日間、53 ppm の亜鉛を含んだ餌 (対照食) を自由に与えた。その後、7 匹のラットには引き続き対照食を 42 日間与え、36 匹 (各群 9 匹) のラットにはサプリメント食 (対照食に酸化亜鉛 (600 ppm) を追加) を 7、14、21 又は 42 日間与え、49 日目にと殺した。それぞれのラットにと殺 7 日前に^[65Zn]塩化亜鉛 (4.0 μCi) を強制経口投与し、7 日間糞を観察した結果、サプリメント食群では対照食群と比較して糞中への亜鉛排泄量が増加したが、投与期間による差はみられなかった。糞中への^[65Zn]排泄量は投与期間が長くなるに従って増加した。また、サプリメント食群では投与期間による組織中の亜鉛濃度に差はみられなかったが、組織中の^[65Zn]は投与期間が長くなるに従って減少した (Ansari et al. 1975) [51]。

SD ラット (雄、68 匹) に 38 ppm の亜鉛を含んだ餌 (対照群 6 匹)、又はその餌に酸化亜鉛 (1,200、2,400、3,600、4,800、6,000、7,200、8,400 ppm) を追加した餌 (1,200 ppm 投与群は 8 匹、他の投与群は各 9 匹) を 21 日間与えた。試験開始 14 日後に^[65Zn]塩化亜鉛 (29.8 μCi) を強制経口投与し、7 日間糞を観察した結果、投与量が増加するに従って糞中への亜鉛排泄量は増加した。一方で、糞中への^[65Zn]排泄量は投与量に対して対照群の 65% から 1,200 ppm 投与群の 86% まで急激に増加したが、8,400 ppm まで投与量を増加しても^[65Zn]排泄量は 1,200 ppm 投与群と同程度であった (Ansari et al. 1976) [52]。

ヒトにおいて、摂取した亜鉛の約 70~80% は大便中、約 10% は尿中に排泄される。尿からの排泄速度は、亜鉛の状態によって変化すると考えられている。他の排泄経路としては、唾液、毛髪、母乳、汗等がある (NITE 2008) [3]。

味覚及び嗅覚に障害のある 50 名 (男性 25 名、女性 25 名、27~72 歳) に、一晩絶食後 ^[65Zn]塩化亜鉛 (3~18 μCi) を経口摂取させ (第 1 相)、3 週間後から 50 名の被験者全員に 290~486 日間 (平均 336 日間) プラセボを経口摂取させた (第 2 相)。さらにその後、50 名のうち 36 名には、硫酸亜鉛 (100 mg Zn²⁺/人/日) を 112~440 日間 (平均 307 日) 摂取させ、残りの 14 名には、プラセボを 265~559 日間 (平均 379 日) 経口摂取させた (第 3 相)。その結果、第 1 相及び第 2 相において、吸収された放射活性の 32% の半減期は 18.2 日であり、残りの 68% の半減期は 380 日であった。第 3 相で硫酸亜鉛を摂取した被験者では総体内 ^{65Zn} の消失がプラセボ摂取群の半減期と比較して速く (半減期

235±8 日)、有意差 ($P<0.001$) がみられた (Aamodt et al. 1982) [53]。松井先生修正

(5) 体内動態のまとめ

ヒトにおいて、亜鉛は主に小腸から吸収される。亜鉛の摂取量が増加すると、恒常性が働き、亜鉛の吸収率が低下し、内因性排泄が増加すると考えた。

添加物評価書「硫酸亜鉛」(2015)において、「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。」としている。

固形食中の亜鉛吸収率は 40%を下回っていたが、水溶液中の亜鉛の吸収率は 50%を超えていたとする報告などがあることから、水溶液中の亜鉛の吸収率は、水溶液と食事の摂取のタイミングにもよるが、食事の亜鉛の吸収率より高いと考えた。

ヒト体内では、骨格筋 (約 60%) 及び骨 (約 30%) に多く分布している。また、その他の臓器にも広範囲に分布する。

ヒトにおいて摂取した亜鉛の約 70~80%は便中、約 10%は尿中に排泄される。他の排泄経路としては、唾液、毛髪、母乳、汗等がある。

松井先生コメント：

ここで言及すべきこととして、亜鉛の恒常性があると思います。

Hunt et al. (2008)、Beiseigel et al. (2009) では、亜鉛摂取が多いと亜鉛吸収率が低下すること、特に Beiseigel et al. (2009) は、亜鉛吸収率の低下のため、吸収量の差はほとんどなくなったとされています。亜鉛摂取量による吸収率の変化は明示すべきだと思います。

Aamodt et al. (1982) では「総体内 ^{65}Zn の消失がプラセボ摂取群の半減期と比較して速く」となっており、これは亜鉛サプリメントを摂取すると、体内に吸収された亜鉛の排泄が増加することを示しており、Payton et al. (1982) もこの評価書案では示されていませんが、亜鉛摂取が多い場合は、内因性排泄が増加することが示されています。

また、Payton et al. (1982) は、「塩化亜鉛量が 90 μmol までは平均して 55%の ^{65}Zn が体内に蓄積されたが、それ以上に増加すると、徐々に蓄積率が低下した」

これらもまとめて、示したほうが良いかもしれません。

松井先生コメント：

「清涼飲料水評価書」ですので、ここでは、Sandstrom, (1992)ならびに Galetti et

al,(2015) を参照し、「水溶液中の亜鉛の吸収率は、その摂取のタイミングにもよるが、食事中の亜鉛の吸収率より高い。」を入れたほうが良いかもしれません。

事務局より：

ご議論をお願いいたします。

2. 実験動物等における影響

実験動物等を用いた試験について、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）、添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）、原著等の記載を基に、評価を行うに当たって重要と考えられる所見等を取りまとめた。

（1）急性毒性

塩化亜鉛を経口投与した試験において、LD₅₀はマウスで 605 mg Zn/kg 体重、ラットで 528 mg Zn/kg 体重であった。硫酸亜鉛を経口投与した試験において、LD₅₀はマウスで 337 mg Zn/kg 体重、ラットで 623 mg Zn/kg 体重であった。症状として縮瞳、結膜炎、眼球突出及び無力症がみられた (Domingo et al. 1988) [54]。

雄ラットに硫酸亜鉛七水和物を経口投与した試験において、LD₅₀は硫酸亜鉛七水和物として 2,280 mg/kg 体重であった (Lorke 1983) [55]。長谷川先生修正

硫酸亜鉛を経口投与した試験において、LD₅₀はマウスで 307～766 mg Zn/kg 体重、ラットで 227～1,194 mg Zn/kg 体重であり、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と報告されている。また、金属亜鉛を経口投与した試験において、LD₅₀はラットで 2,000 mg Zn/kg 体重超であり、酸化亜鉛を経口投与した試験において、LD₅₀はマウスで 6,384 mg Zn/kg 体重、ラットで 4,015 超～12,045 mg Zn/kg 体重超であった (NITE 2008) [3]。

グルコン酸亜鉛を単回経口投与した試験において、LD₅₀はグルコン酸亜鉛として雄マウスで 3,420 mg/kg 体重及び雌マウスで 2,630 mg/kg 体重とする報告並びにマウスで 3,060 mg/kg 体重とする報告があった。硫酸亜鉛を単回経口投与した試験において、LD₅₀は硫酸亜鉛としてマウスで 1,180 及び 611 mg/kg 体重、ラットで 1,374 及び 750 mg/kg 体重とする報告があった (仲本ら 1983) [56]。(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）

1 で引用。) 長谷川先生修正

2

長谷川先生コメント：

・投与量（摂取量）について亜鉛当たりとしての記載がない個所が多いため、個々の試験の比較評価が出来ません。対象物質が塩化亜鉛、硫酸亜鉛、硫酸亜鉛七水和物、グルコン酸亜鉛、酢酸亜鉛二水和物などと多岐にわたる亜鉛化合物を比較評価するため、亜鉛としての摂取量表示が必要です。化合物の種類により毒性の程度や種類の異なることは想定されますが、特別の場合を除いて亜鉛当たりとして比較することになると考えます。それにより NOAEL の比較が可能となります。この評価書は清涼飲料水が対象ですので、添加物の場合とは取り扱いが異なるはずです。

事務局より：

各試験の脚注に記載いたしました。

3

4 (2) 反復投与毒性

5 ①13 週間毒性試験（マウス、混餌投与）

6 ICR マウス（雌雄、各群 12 匹）に硫酸亜鉛七水和物（0、300、3,000、30,000
7 ppm（雄：0、42.7、458、4,927 mg/kg 体重/日、雌：0、46.4、479、4,878 mg/kg
8 体重/日）を 13 週間混餌投与する試験が行われた（Maita et al. 1981）[57]。
9 （添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）
10 で引用。）

11 試験結果を表 3 に示す。

12 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
13 いて、本試験における NOAEL を硫酸亜鉛として 450 mg/kg 体重/日^{7,8)}と判
14 断している。

15

⁷⁾ 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 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット (若)	0.1	10	100

⁸⁾ 分子量（287.55）と原子量（65.4）を用いて亜鉛に換算した値は 102 mg/kg 体重/日となる。

表 3 マウス 13 週間毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
硫酸亜鉛	30,000 ppm (雄 4,927 mg/kg 体重/日、 雌 4,878 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制、摂餌量減少、膵臓腺房細胞の腫大及び壊死

②3 か月間毒性試験（ラット、飲水投与）

SD ラット（雌 40 匹（各群匹数不明））に酢酸亜鉛二水和物（0、160、320、640 mg/kg 体重/日）を 3 か月間飲水投与する試験が行われた（Llobet et al. 1988）[47]。（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）で引用。）

試験結果を表 4 に示す。

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、本試験における NOAEL を酢酸亜鉛二水和物として 160 mg/kg 体重/日⁹⁾と判断している。

表 4 ラット 3 か月間毒性試験

試験物質	投与群	雌
酢酸亜鉛二水和物	640 mg/kg 体重/日	無関心（apathy）、飲水量減少、血中尿素及びクレアチニンの増加、 <u>ボーマンボウマン</u> 囊上皮細胞の扁平化、近位尿細管上皮細胞の剥離及び核濃縮 松井先生修正
	320 mg/kg 体重/日以上	尿量減少、肝臓、腎臓、心臓、骨及び血液での亜鉛濃度の増加
	160 mg/kg 体重/日	（毒性所見なし）

③13 週間毒性試験（ラット、混餌投与）

Wistar ラット（雌雄、各群 12 匹）に硫酸亜鉛七水和物（0、300、3,000、30,000 ppm（雄：0、23.2、234、2,514 mg/kg 体重/日、雌：0、24.5、243、2,486 mg/kg 体重/日））を 13 週間混餌投与する試験が行われた（Maita et al. 1981）[57]。（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

試験結果を表 5 に示す。

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

⁹⁾ 分子量（219.51）と原子量（65.4）を用いて亜鉛に換算した値は 48 mg/kg 体重/日となる。

いて、本試験における NOAEL を硫酸亜鉛として 300 mg/kg 体重/日^{7,10)} と判断している。

表 5 ラット 13 週間毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
硫酸亜鉛	30,000 ppm (雄 2,514 mg/kg 体重/日、 雌 2,486 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制、摂餌量の減少、膵臓腺房細胞の腫大及び壊死

④13 週間毒性試験（ラット、混餌投与）

SD ラット（雌雄、各群 20 匹）に亜鉛モノグリセロラート（0、0.05、0.2、1 %¹¹⁾（雄：0、31.52、127.52、719 mg/kg 体重/日、雌：0、35.78、145.91、805 mg/kg 体重/日）を 13 週間混餌投与する試験が行われた（NITE 2008 [3]（Edwards and Buckley 1995））。(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）で引用。）

その結果、以下の所見が認められた。

- ・ 1 %投与群について、小球性低色素性貧血（ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）及び平均赤血球血色素量（MCH）の減少、平均赤血球血色素濃度（MCHC）並びに赤血球数及び白血球数の増加）、腸間膜リンパ節の腫大、腎臓表面の小陥凹、膵臓の重度の変性、脾臓、腎臓、切歯、眼及び骨での組織学的変化
- ・ 1 %投与群の雄において、精細管、前立腺及び精のうの萎縮
- ・ 1 %投与群の雌において、子宮の萎縮
- ・ 0.2 %投与群の雌雄において、総コレステロールの減少、脾臓赤脾髄中の色素性マクロファージ数の減少、脛骨及び大腿骨の骨幹端柱数の減少並びに膵臓細胞の壊死
- ・ 0.2 %投与群の雄において、血清 ALT、ALP 活性及びクレアチンキナーゼ活性の上昇
- ・ 0.2 %投与群の雌において、血清クレアチンキナーゼ活性の上昇
- ・ 0.05 %以上投与群の雄において脾臓赤脾髄中の色素性マクロファージ数の減少、腹部脂肪量の減少及び腸間膜リンパ節の腫大

¹⁰⁾ 分子量（287.55）と原子量（65.4）を用いて亜鉛に換算した値は 68 mg/kg 体重/日となる。

¹¹⁾ 58 日間投与後、1%投与群で一般状態の悪化により用量を 0.5%（雄/雌：632/759 mg/kg 体重/日相当）に変更したが、状態の回復が認められず、投与 64 日目に全例と殺した。

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、「0.05 %以上投与群の雄において認められた色素性マクロファージ数の減少について、血液学的変化がないことのみから毒性所見でないと判断するのは困難であり、同様の群で認められた腹部脂肪量の減少及び腸間膜リンパ節の腫大に関する情報も不十分である。」とし、これらの詳細が不明であることから、本試験による NOAEL の判断はできないと考えたとしている。

⑤21 か月毒性試験(ラット、混餌投与)

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(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)及び「硫酸亜鉛」(2015)より引用(Hagen ら(1953))) [33, 34]。

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) ⁷⁾	0、10、50、100 mg/kg 体重/日

その結果、以下の所見が認められたとされている。

- ・ 500 ppm 以上の雄で腎腫大

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」(第2版)(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。

(3) 発がん性

①発がん性試験(マウス、飲水投与)

マウス(催腫瘍抵抗性、系統不明)に塩化亜鉛(0、10、20、100、200 mg Zn/L)を5世代にわたって飲水投与する試験が行われた(NITE 2008 [3](Halme 1961 [58]))。(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)で引用。)

主に10、20 mgZn/L 投与群で腫瘍の発生が認められ、発生率はF₀で0.8%、F₁で3.5%、F₂で7.6%、F₃及びF₄で25.7%(この系統の腫瘍自然発生率0.0004%)に上昇した。

1 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
2 いて、本試験は結果に対する統計学的解析が行われておらず、詳細が不明であ
3 ることから、発がん性を判断できる所見ではないと考えたとしている。

4 5 ②発がん性試験(マウス、飲水投与)

6 C3HマウスとAマウス(ともに腫瘍高感受性)に塩化亜鉛(10~29 mg Zn/L)
7 を2年間飲水投与する試験が行われた(NITE 2008 [3] (Halme 1961 [58]))。
8 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)で引用。)

9 腫瘍の発生率はC3Hで43.4%、Aマウスで32.4%(両系統の腫瘍自然発生
10 率15%)であった。

11 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
12 いて、本試験は対照群が設定されていないこと、結果に対する統計学的解析が
13 行われていないこと及び詳細が不明であることから、発がん性を判断できる所
14 見ではないと考えたとしている。

15 16 (4) 生殖・発生毒性

17 ①一世代生殖毒性試験(ラット、強制経口投与)

18 SDラット(雌雄、各群25匹)に塩化亜鉛(0、7.5、15、30 mg/kg 体重/
19 日)を交配前84日間強制経口投与した後、同用量群内で雌雄を交配し、雄は
20 交配期間(14日間)終了時まで、雌は交配期間(14日間)、妊娠期間(21日
21 間)及び哺育期間(21日間)を通して投与を継続する試験が行われた(Johnson
22 et al. 2011) [59]。(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)で引
23 用。)

24 試験結果¹²⁾を表7に示す。

25 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
26 いて、本試験に係る親動物の体重、摂餌量及び生殖に及ぼす影響に関する
27 LOAELを塩化亜鉛として7.5 mg/kg 体重/日¹³⁾、児動物に及ぼす影響に関す
28 るNOAELを塩化亜鉛として30 mg/kg 体重/日¹⁴⁾と判断している。

12) 妊娠率は対照群で72%、7.5 mg/kg 体重/日投与群で72%、15 mg/kg 体重/日投与群
で76%、30 mg/kg 体重/日投与群で76%であった。

13) 分子量(136.29)と原子量(65.4)を用いて亜鉛に換算した値は3.6 mg/kg 体重/日と
なる。

14) 分子量(136.29)と原子量(65.4)を用いて亜鉛に換算した値は14 mg/kg 体重/日と
なる。

表 7 ラット一世代生殖毒性試験

試験物質	投与量	親動物	児動物
塩化亜鉛	7.5 mg/kg 体重/日 以上	雄親動物で最終体重低値 雌親動物で哺育期間の体重減少 雄親動物で交配前期間（投与第 8・10・11 週）の摂餌量減少 雌親動物で妊娠期間（妊娠第 1 週）及び哺育期間（哺育第 3 週）の摂餌量減少 産児数及び生存児数の減少	（毒性 所見なし）

長谷川先生コメント：

対照群を含めて妊娠率が低い事実を記載することを検討しては如何でしょうか。

事務局より：

脚注に記載いたしました。

②二世代生殖毒性試験（ラット、強制経口投与）

SD ラット（雌雄、各群 25 匹：F₀親動物）に塩化亜鉛（0、7.50、15.00、30.00 mg/kg 体重/日）を交配前 77 日間強制経口投与した後、同用量群内で雌雄を交配し、雄は交配期間（21 日間）終了時まで、雌は交配期間（21 日間）、妊娠期間（21 日間）及び哺育期間（21 日間）を通して投与を継続した。さらに、同用量群内で F₁児動物の雌雄各群 25 匹を無作為に選抜して F₁親動物とし、交配前、交配期間、妊娠期間及び哺育期間を通じて投与を行う試験が行われた（Khan et al. 2007）[60]。（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）で引用。）

試験結果¹⁵⁾を表 8 に示す。

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、本試験に係る親動物の体重に及ぼす影響に関する LOAEL を塩化亜鉛として 7.5 mg/kg 体重/日¹⁶⁾、生殖及び児動物に及ぼす影響に関する NOAEL

¹⁵⁾ 対照群、7.50、15.00、30.00 mg/kg 体重/日投与群における死亡率は、F₀ 雄で 0、8、20、12 %、F₁ 雄で 0、12、8、4 %、F₀ 雌で 12、24、28、24 %、F₁ 雌で 0、8、12、20 %であった。

¹⁶⁾ 分子量（136.29）と原子量（65.4）を用いて亜鉛に換算した値は 3.6 mg/kg 体重/日となる。

を塩化亜鉛として 15.0 mg/kg 体重/日¹⁷⁾と判断している。

表 8 ラット二世代生殖毒性試験

試験物質	投与量	親動物及び児動物
塩化亜鉛	30.00 mg/kg 体重/日	F ₀ 、F ₁ における受胎率の低下、産児数の減少、 児の生存率（哺育 0 日）の低下 F ₀ 、F ₁ 児動物（F ₁ 、F ₂ 動物）で体重減少
	7.50 mg/kg 体重/日以上	F ₀ 、F ₁ 雌雄親動物で体重減少

長谷川先生コメント：

雌雄ともに低用量群から死亡が認められている事実を記載することを検討しては如何でしょうか。

事務局より：

脚注に記載いたしました。

<参考>

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、亜鉛化合物（塩化亜鉛、硫酸亜鉛及び酸化亜鉛）の経口投与による生殖発生毒性試験が複数件実施されており、亜鉛として 0.75～300 mg/kg 体重/日の用量を投与した結果、妊娠率の低下、胚死亡率の増加等が認められたとされているが、いずれの試験も、動物数又は用量が適切に設定されていない、実験結果が信頼性を欠いている、若しくは消化管の構造及び機能がヒトとは異なる反芻動物によるものであり、NOAEL の判断はできないことから参考資料としている（Khan et al. 2003、Khan et al. 2001、Samanta and Pal 1986、Pal and Pal 1987、Kumar 1976、Campbell and Mills 1979、Schlicker and Cox 1968、Ketcheson et al. 1969）[61-68]。

（５）遺伝毒性

① *in vitro* 試験

亜鉛化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 9 に示す。

細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性であった。酵母を用いた体細胞組換え試験は陰性であった。酵母及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試

¹⁷⁾ 分子量（136.29）と原子量（65.4）を用いて亜鉛に換算した値は 7.2 mg/kg 体重/日となる。

験は陽性及び陰性であった。ヒトリンパ球細胞等を用いた染色体異常試験及び小核試験は陽性及び陰性であった。シリアンハムスター胚細胞を用いた姉妹染色分体交換試験及び不定期 DNA 合成試験、並びにヒト口腔内角化細胞を用いたコメット試験は陽性であった。シリアンハムスター胚細胞を用いた形質転換試験は陽性及び陰性であった。

② *in vivo* 試験

亜鉛化合物の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 10 に示す。

マウスに混餌投与した試験において染色体異常は認められなかったが、腹腔内投与した染色体異常試験は陽性であった。ラットに強制経口投与した染色体異常試験は陰性であった。ラットに混餌投与した小核試験は陰性であった。マウス及びラットに腹腔内投与した小核試験は陽性及び陰性であった。ラットに強制経口投与した優性致死試験は陰性であった。マウスに強制経口投与したコメット試験は陽性であった。マウスに強制経口投与した宿主経路試験は弱陽性であった。ショウジョウバエを用いた優性致死試験及び伴性劣性致死試験は陰性であった。

表 9 亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vitro*)

試験名	試験物質	対象	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
微生物					
a. 遺伝子突然変異					
復帰突然変異	グルコン酸亜鉛	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)	最高用量 0.08%	陰性	Litton Bionetics 1977 ^{*2} [69]
復帰突然変異	酸化亜鉛	細菌 (<i>S. typhimurium</i> strain 不明)	333～10,000 μg/plate	陰性	Seifried et al. 2006 ^{*2} [70]
復帰突然変異	酸化亜鉛	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537)	1,000～5,000 μg/plate	陰性	Crebelli et al. 1985 ^{*5} [71]
復帰突然変異	酸化亜鉛	細菌 (<i>S. typhimurium</i> 3 strains)	不明	陰性	Litton Bionetics 1976 ^{*4、5} [72-76]
復帰突然変異	塩化亜鉛	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA102、TA1535、TA1537)	120～160 ppm (+/-S9)	陰性	Wong 1988 ^{*2} [77]
復帰突然変異	塩化亜鉛	細菌 (<i>S. typhimurium</i> 4 strains)	不明	陰性	Kada et al. 1980 ^{*4} [72-76]
復帰突然変異	酢酸亜鉛	細菌 (<i>S. typhimurium</i>	50～7,200 μg/plate	陰性	Thompson

異		TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	(+/-S9)		et al. 1989 ^{*2} [78]
復帰突然変異	硫酸亜鉛	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	~3,600 µg/plate (+/-S9)	陰性	Gocke et al. 1981 ^{*2,3} [79]
復帰突然変異	硫酸亜鉛	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA102)	10~3,000 nmol/plate (代謝活性化系無し)	陰性	Marzin and Phi 1985 ^{*2,3} [80]
復帰突然変異	亜鉛モノグリセロラート	細菌 (<i>S. typhimurium</i> 4 strains)	50~5,000 µg/plate (細胞毒性なし)	陰性	Jones and Gant 1994 ^{*4} [72-76]
λ プロファージ誘発試験	塩化亜鉛	細菌 (<i>Escherichia coli</i> WP2s (λ))	3,200 µM	疑陽性 (λ プロファージ誘発が 2 倍増加)	Rossman et al. 1984 [81]
遺伝子突然変異	硫酸亜鉛	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 1 strain)	0.1 M (代謝活性化系無し、詳細情報なし)	弱陽性	Singh 1983 ^{*5} [82]
遺伝子突然変異	硫酸亜鉛	酵母 (<i>S. cerevisiae</i> 1 strain)	1,000、5,000 ppm	陰性	Siebert et al. 1970 ^{*4, 5} [72-76]
遺伝子突然変異	ジステアリン酸亜鉛	酵母 (<i>S. cerevisiae</i> strain 不明)	不明	陰性	Litton Bionetics 1977 ^{*4} [72-76]
b. DNA 損傷/修復					
体細胞組換え試験	グルコン酸亜鉛	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	最高用量 5.00% ¹⁸⁾	陰性	Litton Bionetics 1977 ^{*2} [69]
培養細胞					
c. 哺乳類細胞遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	酸化亜鉛	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	1~31 µg/mL (+/-S9)	陽性	Seifried et al. 2006 ^{*2} [70]
遺伝子突然変異	酸化亜鉛	マウスリンパ腫細胞	不明 (代謝活性化系有/無)	陽性	Cameron 1991 ^{*4} [72-76]
遺伝子突然変異	塩化亜鉛	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	1.21~12.13 µg/mL (代謝活性化系無し)	陰性	Amacher and Paillet 1980 ^{*2} [83]
遺伝子突然変異	酢酸亜鉛	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	1.3~13 µg/mL (-S9) 4.2~42 µg/mL (+S9)	陽性 ¹⁹⁾	Thompson et al. 1989 ^{*2} [78]
遺伝子突然変異	亜鉛モノグリセロラート	マウスリンパ腫細胞	1~15 µg/mL (代謝活性化系無し) 1~30 µg/mL	陽性	Adams and Kirkpatrick 1994 ^{*4}

18) 標準的ではない懸濁法による。また、代謝活性化系には、マウス、ラット及びサルが用いられている。

19) 統計処理は行われていない。

			(代謝活性化系有り) (最高用量で細胞毒性)		[72-76]
d. 哺乳類細胞染色体異常					
染色体異常	塩化亜鉛	ヒトリンパ球	30、300 μ M (代謝活性化系無し)	疑陽性 ²⁰⁾	Deknuddt and Deminatti 1978 ^{*2} [84]
染色体異常	塩化亜鉛	ヒトリンパ球	0、20、200 μ g/culture	陽性	Deknuddt 1982 ^{*2} [85]
染色体異常 試験	亜鉛モノ グリセロ レート	ヒトリンパ球	5~20 μ g/mL (代謝活性化系無し) 10~40 μ g/mL (代謝活性化系有り) (40 μ g/mL で細胞毒性)	陰性 (代謝活性化系無し) 陽性 (代謝活性化系有り)	Akhurst and Kitching 1994 ^{*4} [72-76]
染色体異常	酢酸亜鉛	チャイニーズハムスター (卵巣細胞) (CHO)	25~45 μ g/mL (-S9) 45~80 μ g/mL (+S9)	陽性 ¹⁹⁾	Thompson et al. 1989 ^{*2} [78]
小核	塩化亜鉛	ヒトリンパ球	0.15、0.30 mM (代謝活性化系無し)	陽性 ²¹⁾	Santra et al. 2002 ^{*2} [86]
小核	硫酸亜鉛	ヒト口腔内角化細胞	0~32 μ M	陽性	Sharif et al. 2012 ^{*2} [87]
細胞遺伝学的 試験	硫酸亜鉛	ヒト胚肺細胞 (WI-38)	0.1~10 μ g/plate (代謝活性化系無し)	陰性 ²²⁾	Litton Bionetics 1974 ^{*4、5} [72-76]
e. 姉妹染色分体交換					
姉妹染色分 体交換	酸化亜鉛	シリアンハムスター胚細胞	0~20 μ g/mL	陽性	鈴木 1987 ^{*2} [88]
f. DNA 損傷/修復					
コメット試 験	硫酸亜鉛	ヒト口腔内角化細胞	0~32 μ M	陽性	Sharif et al. 2012 ^{*2} [87]
不定期 DNA 合成	酸化亜鉛	シリアンハムスター胚細胞	0.3~30 μ g/mL	陽性	鈴木 1987 ^{*2} [88]
g. 哺乳類細胞細胞形質転換					
形質転換	酸化亜鉛	シリアンハムスター胚細胞	0~3 μ g/mL	陽性	鈴木 1987 [88]
形質転換	塩化亜鉛	シリアンハムスター胚細胞	20 μ g/ml	陰性	DiPaolo and Casto 1979 [89]
形質転換	塩化亜鉛	シリアンハムスター胚細胞	100 μ M	陽性	Alexandre et al. 2003 [90]
形質転換	塩化亜鉛	シリアンハムスター胚細胞	0~0.34 mM	疑陽性	Casto et al. 1979 [91]

²⁰⁾ 30 μ M で陽性。ただし、被験物質添加の時期を変えた試験では陰性とされている。用量依存性は認められていない。

²¹⁾ 用量依存性は認められていない。

²²⁾ 詳細は不明。

				(equivocal)	
形質転換	硫酸亜鉛	シリアンハムスター胚細胞	0～0.20 mM	疑陽性 (equivocal)	Casto et al. 1979 [91]

- 1 ※1 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）より引用
2 ※2 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）で引用
3 ※3 添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）で引用
4 ※4 EU RAR（2004a、b、c、d、e）より引用
5 ※5 EU RAR（2004a、b、c、d、e）によれば、試験又は試験の記載に限界はあるが、亜鉛の遺伝毒性の
6 評価に有用と考えられるとしている。

7

増村先生コメント：

- ・ Rossman et al. 1984 のλプロファージ誘発試験について、文献内で明確には評価されていませんが、表では「+/-」との表記なので擬陽性としてはどうでしょうか。
- ・ Deknudt and Deminatti 1978 の染色体異常試験について、データの質が不十分で陽性かどうか疑わしい。ATSDR 2005 では”there was no convincing evidence of a clastogenic effect”との記述。NITE 2008 でも疑陽性。

8

9 表 10 亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験成績（*in vivo*）

試験名	試験物質	対象	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
a. 染色体異常					
染色体異常	塩化亜鉛	マウス（C57BL、匹数不明、骨髄）	0.5%、 30日間混餌投与 ²³⁾	陰性	Deknudd 1982 ^{*2} [85]
染色体異常	塩化亜鉛	マウス（Swiss albino、各群5匹、骨髄）	0、7.5、10、15 mg/kg 体重、 腹腔内単回投与	陽性	Gupta et al. 1991 ^{*2} [92]
染色体異常	塩化亜鉛	マウス（Swiss albino、各群5匹、骨髄）	2、3 mg/kg 体重/日、 腹腔内反復投与（隔日 投与、8、16、24日間）	陽性	Gupta et al. 1991 ^{*2} [92]
染色体異常	硫酸亜鉛	ラット	2.75～275 mg/kg 体重/ 日、単回又は5日間強 制経口投与	陰性	Litton Bionetics 1974 ^{*4} [72-76]
染色体異常	酸化亜鉛	ラット （骨髄）	0.1 ～ 0.5 mg/m ³ 、 5か月間吸入ばく露	染色体異常の 僅かな増加 （主に高二倍 体細胞がみら れた）	Voroshilin et al. 1978 ^{*4、5} [72-76]
小核	亜鉛モノ グリセロ ラート	ラット	0.05～1%（精製飼料中 濃度）、13週間混餌投 与	陰性	Windebank et al. 1995 ^{*4} [72-76]
小核	硫酸亜鉛	NMRI 雌雄マウス （骨髄）	0～86.3 mg/kg 体重、 2回腹腔内投与	陰性	Gocke et al. 1981 ^{*2,3} [79]
小核	酢酸亜鉛	Wistar ラット	0～8 mg/kg 体重/日、	陽性	Piao et al.

²³⁾ 本報告においては、低カルシウム飼料及び標準飼料による試験が実施されているが、本評価書には、標準飼料の試験結果のみを記載している。

		(骨髄)	隔日 2 週間腹腔内投与		2003 ^{※2} [93]
b. 優性致死					
優性致死	硫酸亜鉛	ラット	2.75～275 mg/kg 体重/ 日、単回又は 5 日間強 制経口投与	陰性	Litton Bionetics 1974 ^{※4} [72-76]
c. DNA 損傷/修復					
コメット試 験	硫酸亜鉛	Swiss albino 雄マウス (末梢血リンパ球)	0～19.95 mg/kg 体重、 強制経口投与	陽性	Banu et al. 2001 ^{※2} [94]
d. 宿主經由					
宿主經由試 験	硫酸亜鉛	マウス	2.75～275 mg/kg 体重/ 日、単回又は 5 日間強 制経口投与	弱陽性	Litton Bionetics 1974 ^{※4} [72-76]
e. 非哺乳類遺伝子突然変異					
伴性劣性致 死試験	硫酸亜鉛	キイロショウジョウバエ	5 mM、 成虫に経口投与	陰性	Gocke et al. 1981 [79]
優性致死及 び伴性劣性 致死試験	塩化亜鉛	キイロショウジョウバエ	0.247 mg/mL、 成虫に経口投与	陰性	Carpenter and Ray 1969 ^{※4, 5} [72-76]

※1 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) より引用

※2 添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) で引用

※3 添加物評価書「硫酸亜鉛」(2015) で引用

※4 EU RAR (2004a、b、c、d、e) より引用

※5 EU RAR (2004a、b、c、d、e) によれば、試験又は試験の記載に限界はあるが、亜鉛の遺伝毒性の
評価に有用と考えられている。

(6) 実験動物等における影響のまとめ

亜鉛の急性毒性については、種々の亜鉛化合物を経口投与した試験において、LD₅₀はマウスで 307～6,384 mg Zn/kg 体重、ラットで 227～12,045 mg Zn/kg 体重超であった。

亜鉛の反復投与毒性については、硫酸亜鉛七水和物のマウス及びラット 13 週間混餌投与試験において、NOAEL はマウスで亜鉛として 102 mg/kg 体重/日、ラットで亜鉛として 68 mg/kg 体重/日であった。また、酢酸亜鉛二水和物のラット 3 か月間飲水投与試験において、NOAEL は亜鉛として 48 mg/kg 体重/日であった。発がん性を判断できる知見は得られなかった。

生殖・発生毒性については、生殖毒性試験において、対照群も含めて妊娠率が低い、または低用量群から死亡が認められているものの、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、児動物に影響を及ぼさないと考えることは可能と判断した。

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性の結果が得られている。

一方、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された DNA 損傷を指標とした試験、マウ

スリンフォーマ TK 試験、染色体異常試験、小核試験等の多くの試験で陽性が認められた。特に *in vivo* では、強制経口投与によるコメット試験、腹腔内投与による染色体異常試験及び小核試験で陽性が認められた。

しかし、そのメカニズムは間接的な DNA 傷害に基づくものである可能性が高く、閾値が存在することが推定できる。さらに、混餌投与で実施された *in vivo* 染色体異常試験及び小核試験の結果が陰性であったことから、亜鉛を経口摂取する場合に、特段の懸念をもたらすものではないと考えた。

本ワーキンググループとしては、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。

3. ヒトにおける影響

(1) 亜鉛過剰症について

亜鉛の経口摂取による過剰症の報告は少ないが、最も問題となる症状は、銅及び鉄の欠乏症とされている。その他の症状として、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/人/日以上を経口摂取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/人/日以上の多量の亜鉛摂取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（和田 1995、和田ら 1997）[95, 96]。（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

(2) 経口ばく露（症例報告）

①成人

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）を含むビタミン剤及び硫酸亜鉛（440～660 mg/人/日（110～165 mg Zn/人/日））を 10 か月間服用した 35 歳の女性において、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、ヘモグロビン濃度及び MCV が減少し、小球性低色素性貧血が悪化した。また、白血球数、血清フェリチン濃度及び血清銅濃度が減少し、血清セルロプラスミン²⁴⁾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/人/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）[97]。（添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

²⁴⁾ セルロプラスミンは銅を補因子とするフェロキシダーゼであり、 Fe^{2+} をトランスフェリンに結合可能な Fe^{3+} にすることにより、血液中の鉄の輸送に重要である。血漿中の銅のうち約 90%はセルロプラスミンに結合したものである。

59歳のセリアック病²⁵⁾患者（女性）が硫酸亜鉛（660 mg/人/日）を1年以上服用した結果、好中球減少を伴う白血球数減少、ヘモグロビン濃度、血清鉄濃度及び銅濃度の減少が認められたが、硫酸銅 4 mg/人/日の服用により、4週間で回復した（Porter et al. 1977）[98]。（添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

鎌状赤血球症治療のために硫酸亜鉛又は酢酸亜鉛（150～200 mg Zn/人/日）を2年以上摂取した26歳の男性において、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、好中球減少を伴う白血球数減少、MCV及びMCHC低下、血清銅濃度の減少が認められたが、硫酸銅 1 mg/人/日の服用により1か月程度で回復した（Prasad et al. 1978）[99]。（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

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（添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）より引用（Ramadurai ら（1993））[34]）。

54歳の男性の異食症患者が亜鉛を含む硬貨を15年摂取したことにより、重度の貧血及び白血球減少、血清銅濃度減少（＜0.05 µg/ml（正常値 0.75～1.75 µg/ml））、血清セルロプラスミン濃度減少（＜0.28 mg/dl（正常値 25～63 mg/dl））及び血清亜鉛濃度増加（280 µg/ml（正常値 75～140 µg/ml））がみられた。一時は硫酸銅等による治療が行われ、症状の改善がみられたが、硬貨を摂取し続けたことにより、敗血症及び多臓器不全により死亡した（Kumar and Jazieh 2001）[100]。

風邪予防のために200～400 mg/人/日（推奨量は15 mg/人/日）の亜鉛を22年間摂取していた65歳の男性において、血清セルロプラスミン及び銅濃度の減少並びに血清亜鉛濃度の増加がみられ、尿中亜鉛排泄量が著しく増加した。銅欠乏により起こるミエロパシー（myelopathy）の症状として手足の感覚異常、歩行困難、末梢神経障害等が観察された（Kumar et al. 2003）[101]。

②小児

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）

²⁵⁾ 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。（「ステッドマン医学大辞典」（メジカルビュー社））

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（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第2版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）より引用（Matthew ら（1998）） [33, 34]。

生後 16 か月の男児が塩化亜鉛を経口摂取した結果、代謝性アシドーシス、肝障害、高アミラーゼ血症等を発症し、5 か月後に慢性的な膵臓の外分泌機能不全を発症した（McKinney et al. 1994、McKinney et al. 1995） [102, 103]。

にきび治療のために硫酸亜鉛錠剤（440 mg（220 mg を 2 回/日））を摂取した 15 歳の女性において、胃上部の不快感、下血がみられ、ヘモグロビン濃度は 5.4 g/dl であった（Moore 1978） [104]。（添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

（3）経口ばく露（介入研究）

①成人

健常な女性 32 名に酢酸亜鉛（0（プラセボ）、15、50、100 mg Zn/人/日）を 60 日間摂取させる二重盲検試験が行われた結果、全亜鉛摂取群において血清亜鉛濃度が用量依存的に増加し、100 mg Zn/人/日摂取群で血漿 HDL コレステロールが一過性であるが有意に減少した（Freeland-Graves et al. 1982） [105]。（添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

血清コレステロール値が正常の健常な男性（23～35 歳、対照群 8 名、亜鉛摂取群 12 名）に硫酸亜鉛（0（プラセボ）、160 mg Zn/人/日）5 週間摂取させる試験が行われた結果、亜鉛摂取群において HDL コレステロールが 7 週目まで減少したが、16 週目には回復した。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（Hooper et al. 1980） [106]。（添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

健常な成人男性 11 名に硫酸亜鉛（300 mg Zn/人/日）を 6 週間摂取させる試験が行われた結果、摂取 4、6 週目に血清亜鉛濃度が増加し、フィトヘマグルチニンによるリンパ球刺激反応の低下、HDL コレステロールの減少及び LDL コレステロールの僅かな増加がみられた（Chandra 1984） [107]。（添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

健常な成人男性 21 名（平均年齢 28.2±2.0 歳）、女性 20 名（平均年齢 26.8±

1 1.6 歳) に硫酸亜鉛 (0 (プラセボ²⁶⁾)、150 mg Zn/人/日) を 6 週間摂取させる
2 二重盲検試験が行われた結果、亜鉛摂取群の男女ともに頭痛、吐き気、嘔吐、食
3 欲不振及び腹部けいれんが認められ、血漿中亜鉛濃度が増加した。亜鉛摂取群の
4 女性に LDL コレステロールの減少、血清セルロプラスミンのフェロキシダーゼ
5 活性の低下、赤血球 SOD 及び赤血球銅-亜鉛 SOD 活性の低下が認められた
6 (Samman and Roberts 1987、1988) [108, 109]。(添加物評価書「グルコン酸
7 亜鉛」(第 2 版)(2015) 及び「硫酸亜鉛」(2015) で引用。)

8
9 健常な成人男性 26 名にグルコン酸亜鉛 (0 (プラセボ)、50 mg Zn/人/日) を
10 6 週間摂取させる二重盲検試験が行われた結果、4 週間後に赤血球銅-亜鉛 SOD
11 活性の低下傾向、6 週間後には有意な低下が認められた (Fischer et al. 1984)
12 [110]。(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015) 及び「硫酸亜鉛」
13 (2015) で引用。)

14 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
15 いて、Fischer ら (1984) の知見について、EPA (2005) において、試験が実
16 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、添加物由
17 来を含め、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
18 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
19 の LOAEL と判断されているとし、EPA (2005) の判断を是認することが適当
20 と考えたとしている。

21
22 健常な成人女性 18 名 (25~40 歳) にグルコン酸亜鉛 (50 mg Zn/人/日) を
23 10 週間摂取させる試験が行われた結果、ヘマトクリット、血清フェリチン及び
24 赤血球銅-亜鉛 SOD 活性の低下が認められた (Yadrick et al. 1989) [111]。(添
25 加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版)(2015) 及び「硫酸亜鉛」(2015) で引
26 用。)

27 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
28 いて、Yadrick ら (1989) の知見について、厚生労働省 (2014) 及び IOM/FNB
29 (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
30 食事由来の亜鉛摂取量の平均値を 10 mg/人/日とし、添加物由来を含め、これら
31 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
32 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
33 LOAEL と判断されているとし、厚生労働省 (2014) 及び IOM/FNB (2001)
34 の判断を是認することが適当と考えたとしている。

35

26) 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。

1 健常な成人男性（19～29 歳、各群 9～13 名）にグルコン酸亜鉛（0（プラセ
2 ボ）、50、75 mg Zn/人/日）を 12 週間摂取させる二重盲検試験が行われた結果、
3 50 mg Zn/人/日以上摂取群で血清 HDL コレステロールの減少が認められた
4 （Black et al. 1988）[112]。（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）
5 及び「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

7 健常な閉経後女性 23 名²⁷⁾（50～76 歳）にグルコン酸亜鉛（3（対照群）、53
8 mg Zn/人/日²⁸⁾）を 90 日間摂取させる試験が行われた結果、血漿亜鉛濃度増加、
9 赤血球銅・亜鉛 SOD 活性の低下傾向、血清 SOD 活性上昇、血漿遊離チロキシ
10 ン濃度増加等がみられた（Davis et al. 2000）[113]。（添加物評価書「グルコン酸
11 亜鉛」（第 2 版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

13 閉経後女性 21 名^{28,27)}（50～76 歳）にグルコン酸亜鉛（3（対照群）、53 mg
14 Zn/人/日^{29,28)}）を 90 日間摂取させる試験が行われた結果、赤血球銅・亜鉛 SOD
15 活性低下、全血グルタチオン濃度減少、赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ活
16 性低下がみられた（Milne et al. 2001）[114]。（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」
17 （第 2 版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

18 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
19 いて、Davisら（2000）及びMilneら（2001）の報告は、食事中的銅の量をコ
20 ントロールした試験方法であり 3 mg銅/日の摂取は日本人の摂取量より高いこ
21 と、対照群の亜鉛の量が 3 mg亜鉛/日と日本人の摂取量より少ない量であるこ
22 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
23 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
24 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
25 ことは適当でないと考えたとしている。

27 健常な成人男性 38 名（平均年齢 35.6±9.6 歳、各群 19 名）に亜鉛グリシン
28 キレート（0（プラセボ）、30 mg Zn/人/日）を 14 週間摂取させる二重盲検試験
29 が行われた結果、銅の指標、免疫能の指標等に有害影響は認められなかった
30 （Bonham et al. 2003）[115]。（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）
31 及び「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

27) 銅の摂取量について、食事由来の 0.6 mg Cu/人/日にサプリメント 0.4 mg Cu/人/日又は 2.4 mg Cu/人/日を追加した 1 mg Cu/人/日（低銅食）と 3 mg Cu/人/日（高銅食）の 2 群に分けて実施。

28) 銅の摂取量が異なる 2 群について、食事由来の 3mg Zn/人/日を 90 日間摂取させた後、10 日間の平衡期間を設け、サプリメント 50mg Zn/人/日を追加した 53mg Zn/人/日を 90 日間摂取。

1
2 健康な成人 387 名（55～70 歳 188 名、70～85 歳 199 名）にグルコン酸亜鉛
3 （0（プラセボ）、15、30 mg Zn/人/日）を 6 か月間摂取させる二重盲検試験が
4 行われた（Hininger-Favier et al. 2007）[116]。（添加物評価書「グルコン酸亜
5 鉛」（第 2 版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

6 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
7 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
8 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
9 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
10 行うことは適切でないと考えたとしている。

11
12 健康な成人 36 名（22～26 歳）のうち、24 名に 12 時間絶食後に硫酸亜鉛七
13 水和物（0（生理食塩水）（男女各 4 名）、25 mg Zn（男女各 5 名）、37.5 mg Zn
14 （女性 3 名）及び 50 mg Zn（男性 3 名））を含む水溶液 20 mL を経口摂取さ
15 せ、摂取 30 分前、摂取直前及び 30 分おきに摂取 4 時間後まで血液を採取する
16 第一試験と、12 名に 12 時間絶食後に硫酸亜鉛七水和物（0（生理食塩水）（男女
17 各 3 名）、50 mg Zn（男女各 3 名））を含む水溶液 20 mL を経口摂取させ、摂取
18 30 分前、摂取直前及び 10 分おきに摂取 2 時間後まで血液を採取する第二試験
19 が行われた。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
20 の減少が認められ、特に亜鉛摂取群で血漿中コルチゾール濃度の減少は顕著で
21 あったことから、Brandao-Neto らは、亜鉛摂取群の血漿中コルチゾール濃度減
22 少には日内変動以外の影響もあったとしている（Brandao-Neto et al. 1990）
23 [117]。（添加物評価書「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

24 食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸亜鉛」（第 2 版）（2015）において、
25 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
26 して対照群との間に差は認められていないと判断したとしている。

27
28 静脈性下腿潰瘍患者 18 名（50～81 歳）に硫酸亜鉛（660 mg/人/日（約 450
29 mg Zn/人/日²⁹⁾）を 16～26 週間摂取させ、血液学的検査及び血液生化学的検
30 査を行った結果、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
31 （Greaves and Skillen 1970）[118]。（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2
32 版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

33
34 妊娠女性 494 名（妊娠 20 週未満）のうち、246 名（平均年齢 26.1±4.7 歳）

²⁹⁾ NITE による換算。

に硫酸亜鉛 (20 mg Zn (0.3 mg Zn/kg 体重/日³⁰⁾)) を、248 名 (平均年齢 26.5 ±4.7 歳) に対照群としてプラセボを出産まで摂取させる二重盲検試験が行われた結果、母体及び出生児に異常はみられなかった (Mahomed et al. 1989) [119]。
(添加物評価書「硫酸亜鉛」(2015) で引用。)

②乳児・小児

健常な乳児 68 名 (対照群：男児 18 名、女児 16 名、試験群：男児 19 名、女児 15 名) に亜鉛 (1.8 (対照群)、5.8 mg Zn/L (硫酸亜鉛として 4 mg Zn/L を添加)) を含有するミルクを 6 か月間摂取させる二重盲検試験が行われた。検査を行った 42 名について、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 (Walravens and Hambidge 1976) [120]。(添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) 及び「硫酸亜鉛」(2015) で引用。)

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。

5～12 か月の乳児 115 名 (対照群 54 名、摂取群 61 名) にグルコン酸亜鉛 (0、10³¹⁾ mg Zn/人/日) を 120 日間摂取させる試験が行われた。亜鉛摂取群において、120 日後の血漿亜鉛濃度が対照群と比較して増加したが、銅の指標 (血漿銅濃度) 及び血液学的指標に影響はみられなかった (Sazawal et al. 2004) [121]。

13 か月の女児にグルコン酸亜鉛 (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 (添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第 2 版) (2015) 及び「硫酸亜鉛」(2015) より引用 (Botash ら (1992))) [33, 34]。

健常な男児 (6～8 歳、各群 8～10 名) にグルコン酸亜鉛 (~~0.0-22~~ (プラセボ)、5、10、15 mg Zn/人/日) を 4 か月間摂取させる二重盲検試験が行われた。~~亜鉛摂取群において、尿中のクレアチニン量に対する亜鉛の量に有意な差がみられた。~~赤血球銅-亜鉛 SOD 活性などの銅の指標に影響は認められなかった。なお、15 mg Zn/人/日摂取群の男児の体重 (試験開始時の平均値) は 27.4 kg、食品からの亜鉛の摂取量 (4 か月後の平均値) は 11.2 mg/日であった (Bertinato et al.

³⁰⁾ NITE によれば、EU 及び ATSDR による換算とされている。

³¹⁾ 下痢の症状がみられている間は亜鉛 10 mg を追加している。

2013) [122]。

松井先生コメント

・プラセボの亜鉛量は保証値であり、形態はグルコン酸亜鉛とは限らないと思います。

0.22 は不要なのでは。

グルコン酸亜鉛（プラセボ(0)、5、10、15 mg Zn/人/日）

または

プラセボ（0.22 mg Zn/人/日）、グルコン酸亜鉛（5、10、15 mg Zn/人/日）

・（「亜鉛摂取群において、尿中のクレアチニン量に対する亜鉛の量に有意な差がみられた。」の記述部分について） Zinc groups had a larger change in urine zinc:creatinine ratio compared with the placebo group at 4 mo (P = 0.02)

ですから、変化量です。

処理の効果はないですから、削除しても良いでしょう。

事務局より：

修正いたしました。

（４）経口ばく露（追跡コホート研究等）

米国のコホート研究（Health Professionals Follow-Up Study）において、サプリメントからの亜鉛摂取と前立腺がんとの関係が調査された。46,974 名の男性（40～75 歳）について、14 年間の追跡期間中に 2,901 名の前立腺がん患者が確認され、そのうち 434 名が進行性であった。食物摂取頻度調査（FFQ）においてサプリメント摂取量及び摂取期間を調査した。調査対象のうち約 25%が亜鉛のサプリメントを摂取していた。亜鉛のサプリメントを摂取していない群に対する 100 mg Zn/人/日超摂取群の進行性前立腺がんの相対リスク（RR）は 2.29（95%CI=1.06～4.95、 $P_{\text{trend}}=0.003$ ）であり、また 10 年以上摂取群の RR は 2.37（95%CI=1.42～3.95、 $P_{\text{trend}}<0.001$ ）であった。Leitzmann らは、亜鉛の過剰摂取と進行性前立腺がんのリスク増加を関連付ける特定の作用機序は不明であり、慢性的な亜鉛の過剰摂取が前立腺発がんに及ぼす影響についてさらなる調査が必要であるとしている（Leitzmann et al. 2003）[123]。（添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）（2015）及び「硫酸亜鉛」（2015）で引用。）

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。

高齢者を対象にした長期の健康スクリーニングプログラムに参加している高齢者に対して、サプリメントからの亜鉛摂取と循環器疾患との関係が調査された。15 mg Zn/人/日超の亜鉛が含有されたサプリメントを少なくとも 1 年以上摂取している高齢者 69 名（男性 31 名、女性 38 名、平均年齢 78 歳（69～91 歳））を亜鉛摂取群とした。また、亜鉛の他にビタミン及びミネラルのサプリメントを摂取していない高齢者 1,832 名（男性 637 名、女性 1,195 名、平均年齢 78 歳（66～97 歳））を対照群とした。被験者の約 15%が 50 mg Zn/日超を摂取しており、摂取量は 60～150 mg Zn/人/日、摂取期間は平均 8 年であった。心電図結果については、亜鉛摂取群と対照群との間に差はみられなかった。コレステロール等の検査の結果、心血管系疾患のリスクとサプリメントからの亜鉛摂取との間に関連はみられなかった（Hale et al. 1988）[124]。

〈参考〉

（５）吸入ばく露（症例報告、職業性ばく露）

軍事訓練中に発煙弾中の塩化亜鉛に 1～2 分と比較的短時間ではあるが、高濃度の煙に吸入ばく露された 2 名の兵士（いずれも 20 歳）の報告がある。急性症状は軽度であり、10 日間は臨床的に良好であった。その後肺高血圧症を伴う重度の急性呼吸窮迫症候群が急速に進行し、気管挿管及び人工呼吸を行ったが、25 日目及び 32 日目にそれぞれ死亡した。剖検した肺に広範な間質性及び肺胞内の線維症がみられた。また、血管には拘縮による管腔の狭小化がみられ、腺房の動脈及び静脈に影響を及ぼし、その程度は他の急性呼吸窮迫症候群にみられる静脈損傷よりも重度であった。毛細血管は内皮細胞の増殖及び凝血によって広範に閉塞していた（Homma et al. 1992）[125]。

トンネル内での戦闘訓練中に発煙弾の破裂により塩化亜鉛に 5～10 分間吸入ばく露された 20 名の兵士を対象に、ばく露後 3～21 日に高解像度 CT 検査及び肺機能検査が行われた。CT の結果、硬化を伴う又は伴わない、斑状又はびまん性の擦りガラス状の陰影がみられた。また、多くの兵士において努力性肺活量（FVC）、1 秒量（FEV₁）、総肺気量、一酸化炭素肺拡散能（D_{LCO}）が有意に減少したが、1 秒率（FEV₁/FVC）は正常であった。その後 10 名を対象に 27～66 日間の追跡調査を行ったところ、CT の異常及び肺機能が大幅に改善された（Hsu et al. 2005）[126]。

鉄及び鋼を扱う工場の 111 名に対して調査が行われた。亜鉛めっきを行うことにより酸化亜鉛等の煙霧に吸入ばく露された 61 名のばく露群（男性、28.86 ±5.46 歳（19～40 歳））と、年齢等をマッチさせた 50 名の対照群（男性、27.34

±6.19 (21～41 歳)) を比較した結果、金属熱 (MFF)、呼吸困難、筋けいれん及びれん縮の有意な増加がみられた。血中亜鉛濃度の増加、血中銅、カルシウム及びヘモグロビン濃度の減少がみられ、血清亜鉛濃度とカルシウム濃度に負の相関がみられた。肺機能に影響はみられなかった (El Safty et al. 2008) [127]。

25 歳の亜鉛めっきされた鋼を扱う溶接工の男性が金属熱を発症し、心膜炎、胸膜炎及び間質性肺炎を伴う無菌性髄膜炎も併発したが、治療の結果完全に回復した (Hassaballa et al. 2005) [128]。

(6) ヒトにおける影響のまとめ

ヒトにおいて、亜鉛を過剰摂取したことによる急性影響として、吐き気、嘔吐などがみられている。

食品安全委員会では、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において、ヒトにおける知見について、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、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、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ている。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、あまり差がなく、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) と判断している。なお、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としている。

また、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸亜鉛」(2015)において、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とし、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) と判断したとしている。

従って、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015年)及び「硫酸亜鉛」(2015)以降、新たな知見は確認できないことも踏まえ、本ワーキンググループとしては、これらの評価と同様に、亜鉛として 65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日) を LOAEL と考えた。

また、本ワーキンググループとしては、小児について、NOAEL/LOAEL の設定には十分な情報が認められないが、小児において亜鉛の摂取量が 0.96 mg/体

重/日で赤血球 SOD 活性に影響は認められなかったとする報告があることから、
小児が成人より感受性が高いとは考えられないと判断した。松井先生コメント

を踏まえ、事務局修正

なお、水溶液中の亜鉛の吸収率は食事の亜鉛の吸収率より高いとする報告
があるが、評価に用いるには十分な情報が認められないと考えた。松井先生コメ

ントを踏まえ、事務局修正

松井先生コメント：

・今になって申しわけありませんが「Bertinato et al.」があります。この論文を使うかを
議論すべきでした。この試験は、6・8 歳男児に 4 か月間にわたりグルコン酸亜鉛（最大 15
mg Zn/d）を投与した二重盲検・プラセボ比較・無作為化試験で、脱落者も少ないです。
結果としては、15 mg Zn/d 群でも、今回の評価でエンドポイントとした赤血球 SOD 活
性は変化しなかったというものです。

食事からの摂取は約 13 mg/d

最小ではないですが亜鉛の NOAEL は 約 28 mg/d

被験者の体重は約 30 kg

すなわち 0.93 mg/kgBW/d

今回用いた成人の LOAEL 0.94 mg/kg 体重/日とほぼ一緒なのでは？

したが、今回の対象を小児まで拡大できると思います。（上記計算は御確認ください。）

・「水溶液中の亜鉛の吸収率は、水溶液と食事の摂取のタイミングにもよるが、食事
中の亜鉛の吸収率より高いと考えた。」となっていますので念のためにこのような文（「な
お、水溶液中の亜鉛の吸収率は食事の亜鉛の吸収率より高い場合もあるが、
NOAEL/LOAEL を求めるための科学的データが不足していると考えた。」）を入れたほ
うが良いと思います。

事務局より：

ご議論をお願いいたします。

IV. ばく露状況

1. 水道水及び一般水域での亜鉛の検出状況

(1) 水道水

平成 ~~25~~26 年度の水道統計における亜鉛及びその化合物の水道の原水及び浄
水での検出状況（表 11）から、各測定地点における最高値別でみると、原水に
おいては、全 ~~5,381~~5,466 測定地点中、水道法上の水質基準値（1.0 mg/L）を超
えた地点はなくが~~2 箇所あったが~~、~~5,183~~5,292 地点で 0.02 mg/L 以下であった

(日本水道協会 平成 ~~25~~26 年度調査結果 (原水)) [129]。久保田先生修正を踏まえ、事務局修正

また、浄水においては、全 ~~5,738~~5,697 測定地点中、水質基準値を超えた地点はなく、~~5,523~~5,489 地点で 0.02 mg/L 以下であった (日本水道協会 平成 ~~25~~26 年度調査結果 (浄水)) [130]。

表 11—水道水での亜鉛の検出状況

		基準値に対する度数分布表											
水源 種別	① ②	① ②	〃 0.02 (mg/L)	〃 0.04 (mg/L)	〃 0.06 (mg/L)	〃 0.08 (mg/L)	〃 0.10 (mg/L)	〃 0.20 (mg/L)	〃 0.40 (mg/L)	〃 0.60 (mg/L)	〃 0.80 (mg/L)	〃 1.00 (mg/L)	1.01 (mg/L) 〃
原水	全体	5,381	5,183	67	41	16	47	14	9	1	0	1	2
	表流水	1,090	1,037	20	17	5	3	4	3	0	0	1	0
	ダム湖沼	280	275	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	地下水	3,105	2,979	41	19	8	41	9	5	1	0	0	2
	その他	876	862	4	5	2	2	0	1	0	0	0	0
浄水	全体	5,738	5,523	80	43	22	56	8	6	0	0	0	0
	表流水	1,061	1,026	16	8	5	4	2	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	275	270	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	2,987	2,860	40	22	12	45	4	4	0	0	0	0
	その他	1,395	1,347	22	11	4	7	2	2	0	0	0	0

①実数、②測定地点数

—(日本水道協会 平成 ~~25~~ 年度調査結果 (原水、浄水))—

表 11 水道の原水及び浄水での亜鉛の検出状況

久保田先生修正を踏まえ、事務局修正

		検出濃度分布											
	水源 種別	① ②	<u>0.02</u> (mg/L)	<u>0.04</u> (mg/L)	<u>0.06</u> (mg/L)	<u>0.08</u> (mg/L)	<u>0.10</u> (mg/L)	<u>0.20</u> (mg/L)	<u>0.40</u> (mg/L)	<u>0.60</u> (mg/L)	<u>0.80</u> (mg/L)	<u>1.00</u> (mg/L)	<u>1.01</u> (mg/L) ～
原水	全体	5,466	5,292	75	31	12	38	13	3	1	0	1	0
	表流水	1,103	1,064	20	9	5	1	2	1	0	0	1	0
	ダム湖沼	287	284	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,191	3,078	40	19	6	35	10	2	1	0	0	0
	その他	885	866	13	3	0	2	1	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,697	5,489	99	44	17	34	10	3	0	0	1	0
	表流水	1,059	1,026	18	7	3	3	2	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	270	269	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	2,971	2,835	59	27	12	28	6	3	0	0	1	0
	その他	1,397	1,359	21	10	2	3	2	0	0	0	0	0

①実数、②測定地点数

事務局より：

平成 25 年度のデータを平成 26 年度のデータに修正しました。

（２）一般水域

環境省は平成 14 年度及び平成 26 年度に実施された一般水域における亜鉛の測定結果を公表している（環境省 2002、2015a）[131, 132]。測定結果を表 12、表 13 に示す。

表 12 一般水域での亜鉛の検出状況（平成 14 年度）

水域区分	調査地点数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)
河川	25	nd～47
湖沼	5	nd～6.3
海域	10	9.1～20
地下水	10	nd～47

nd：目標検出下限値（5 $\mu\text{g/L}$ ）未満

—(環境省 2002)—

表 13 一般水域での亜鉛の検出状況（平成 26 年度）

水域区分	調査水域数	測定地点数	検出範囲 (mg/L)
河川	859	1,590	<0.001～0.13
湖沼	101	167	<0.001～0.015
海域	20	174	<0.001～0.008

—(環境省 2015a)—

2. ミネラルウォーター類中の亜鉛の検出状況

(1) 国内流通製品

事務局より：

ミネラルウォーター類からの亜鉛の一日摂取量の推定には、ミネラルウォーター類中の亜鉛の濃度データ、国産又は輸入の別、測定時期、国内の販売量等が必要と考えられます。ご議論をお願いいたします。

<参考>

(2) 海外流通製品

欧州に流通しているボトル入りミネラルウォーター56 試料を測定した結果、亜鉛濃度は中央値 2.965 µg/L（検出範囲 0.061～271 µg/L）であった（Misund et al. 1999）[133]。

カナダに流通しているミネラルウォーター42 試料及び湧水 102 試料を測定した結果、ミネラルウォーター中の亜鉛濃度は平均値 8.1 µg/L、中央値 3.2 µg/L（検出範囲 1.61～117 µg/L）、湧水中の亜鉛濃度は平均値 12.0 µg/L、中央値 1.6 µg/L（検出範囲 0.9～234 µg/L）であった（Dabeka et al. 2002）[134]。

クロアチアに流通しているボトル入りウォーター24 試料（湧き水 16 試料及びミネラルウォーター8 試料）を測定した結果、湧き水中の亜鉛濃度は<0.100～6.912 µg/L、ミネラルウォーター中の亜鉛濃度は 0.197～2.263 µg/L であった（Fiket et al. 2007）[135]。

久保田先生コメント：

（「ボトルウォーター」の部分は）ミネラルウォーターでよいのではないのでしょうか？表 15 中のボトルウォーター（ボトル水）とは違うものと思いますので。

事務局より：

原著には、「A total of 24 bottled water, 16 spring and 8 mineral, and 5 tap water samples were analyzed for total concentration of 23 trace elements (Ag, Al, As, Cd, B, Ba, Co, Cr, Cu, Fe, Li, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, Sr, Ti, Tl, U, V and Zn).」 と記載されております。

松井先生コメント：

湧水とミネラルウォーターの違いがわかりませんでした。可能なら、脚注に示したほうが良いと思います。

事務局より：

原著には以下のように記載されております。

In this study, bottled waters are classified as mineral and spring waters according to bottle declaration labels. The distinction between mineral and spring water is based on their specific characteristics, primarily their total dissolved solids content. According to the US Food and Drug Administration (FDA), mineral water is distinguished from other types of bottled water by its constant level and relative proportions of mineral and trace elements at the point of emergence from the source, containing not less than 250 parts per million of total dissolved solids. Spring bottled water is the water derived from an underground source from which water flows naturally to the surface of the earth where it is collected only at the spring or through a borehole tapping the underground formation feeding the spring.

3. 食品からの亜鉛の摂取状況

(1) 国民健康・栄養調査

平成 26 年国民健康・栄養調査において、亜鉛の 1 日摂取量が報告されている。総数 (8,047 名)、男性 (3,786 名)、女性 (4,261 名) の調査結果を表 14 に示す (厚生労働省 2016) [136]。

表 14 亜鉛の 1 日摂取量 (平成 26 年国民健康・栄養調査)

1 人 1 日当たり 摂取量 (mg/人/日)	総数		男性		女性	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
全体 (1 歳以上)	7.9	7.5	8.8	8.4	7.1	6.9

※強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

—(厚生労働省 2016)—

松井先生コメント：

鉄と同様に、飲料水で%タイルが示されていますので、「%タイルが記載されている国民健康・栄養調査のデータ」がよいかもしれません。「摂取状況」で%タイル値を使わないなら、不要です。

事務局より：

亜鉛につきましては、以下（２）の平成 26 年度の陰膳調査の結果が公表されています。

食事からの亜鉛の一日摂取量の推定に用いるデータとしては、国民健康・栄養調査又は陰膳調査のどちらが適切か、ご議論をお願いいたします。

（２）陰膳調査

平成 26 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査において、15 名の調査対象者（40 歳以上 60 歳未満）の 3 日間の陰膳調査が行われ、食事由来の亜鉛摂取量が報告されている。中央値は 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、データの範囲は 65 ~160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった（環境省 2015b）[137]。

（３）栄養機能食品由来の亜鉛の摂取量

食品表示基準（平成27年内閣府令第10号）において、栄養機能食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる亜鉛の上限値として15 mg が設定されている（消費者庁 2015）[138]。

4. 亜鉛の一日摂取量の推定

（１）摂水量調査

夏期及び冬期の日本人の摂水量について、2012 年にインターネット調査により平日 2 日、休日 1 日の摂水量アンケート調査が実施されている。成人男女 1,278 名の平日 1 日目の調査の結果、水道水由来の摂水量は、平均値で夏 1,159 mL、冬 1,124 mL、中央値で夏 1,055 mL、冬 1,020 mL、95 パーセンタイル値で夏 2,400 mL、冬 2,200 mL であった。結果を表 15 に示す（松井ら 2013）[139]。

表 15 夏期と冬期の摂水量調査結果
(平日 1 日目の調査結果に基づく統計値)

名目	中央値			算術平均			95 パーセンタイル値		
	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬
(非加熱) 水道水	390	100	390%	542	255	213%	1,676	950	176%
(加熱) 水道水	300	500	60%	424	606	70%	1,500	1,500	100%
水道水 / 小計	870	800	109%	966	860	112%	2,170	1,800	121%
スープ・汁物	200	200	100%	193	264	73%	500	600	83%
水道水由来 / 小計	1,055	1,020	103%	1,159	1,124	103%	2,400	2,200	109%
ボトル水	0	0	—	142	77	186%	800	500	160%
市販飲料	540	350	154%	635	437	145%	2,500	1,200	208%
液体の全摂水量	1,798	1,530	118%	1,936	1,638	118%	3,570	2,900	123%

(2) 日本における亜鉛の一日摂取量の推定

事務局より：

ミネラルウォーター類中の亜鉛の濃度データが得られた後に追記いたします。

また、亜鉛の一日摂取量を推定する際、ミネラルウォーター類の摂水量と水道水の摂水量について、どのデータを用いるのがよいかご意見をお願いいたします。

事務局より：

浅見先生より、以下の情報をご提供いただきました。

「厚生労働科学研究費補助金 (健康安全・危機管理対策総合研究事業)平成 25-27 年度総合研究報告書、水道における水質リスク評価および管理に関する総合研究—リスク評価管理分科会—」(研究代表者 松井 佳彦)より抜粋(43 ページ及び 58 ページ)

「日本人成人の潜在的水道水摂水量(pTWI) 推定を行った。摂水量アンケート調査結果について、pTWI を構成する要素について検討した結果、pTWI は「水道水直接摂取」+「ボトル水」+「ソフトドリンク類」+「水道水間接摂取」として定義された。pTWI の推定にあたり、平日と休日を考慮し、地域、性別、年齢区分に関する偏りについて補正を行った。結果として、補正後の pTWI (L/日) は以下の通りになった。冬：平均値 1.55 L, 中央値 1.45 L, 90%値 2.33 L, 95%値 2.64 L。夏：平均値 1.76 L, 中央値 1.64 L, 90%値 2.67 L, 95%値 3.12 L。」

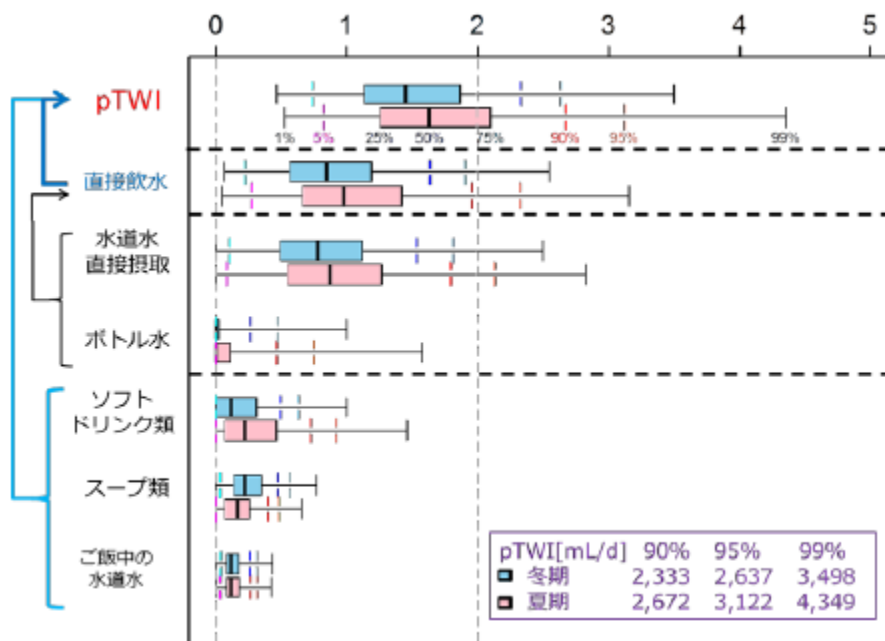
表 8. pTWI 構成要素等のパーセンタイル値（冬、補正後）

水の分類	[mL/day]								
	1%	5%	25%	50%	75%	90%	95%	99%	平均
pTWI	468	744	1133	1452	1872	2333	2637	3498	1548
直接飲水量									
水道水直接摂取	0	111	500	789	1118	1536	1814	2496	856
ボトル水	0	0	0	0	29	268	471	1000	79
間接飲水量									
ソフトドリンク類	0	0	0	129	314	500	636	1000	203
ご飯中の水道水	0	45	90	128	181	264	316	440	148
スープ類	0	32	143	232	357	479	564	771	262
牛乳	0	0	0	36	148	200	293	457	81
アルコール飲料	0	0	0	0	250	500	700	1250	167
その他飲料	0	0	0	0	0	57	129	280	17

表 9. pTWI 構成要素等のパーセンタイル値（夏、補正後）

水の分類	[mL/day]								
	1%	5%	25%	50%	75%	90%	95%	99%	平均
pTWI	525	822	1260	1641	2103	2672	3122	4349	1758
直接飲水量									
水道水直接摂取	0	86	550	878	1271	1795	2133	2821	970
ボトル水	0	0	0	0	114	464	752	1579	137
間接飲水量									
ソフトドリンク類	0	0	71	229	464	725	921	1461	313
ご飯中の水道水	0	38	87	128	184	267	316	429	146
スープ類	0	0	71	171	264	400	486	657	192
牛乳	0	0	0	71	200	250	300	443	103
アルコール飲料	0	0	0	43	350	630	796	1286	208
その他飲料	0	0	0	0	0	100	200	500	31

図 9. pTWI とその構成要素に関する箱ひげ図（補正後）



＜参考＞

亜鉛の推定摂取量の報告（NITE 2008）[3]

NITE（2008）は、大気からの亜鉛の摂取量について、2002年度の大阪府の調査による大気中の亜鉛濃度の95パーセンタイル値（ $0.16 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）及び成人の空気吸入量（ $20 \text{ m}^3/\text{人}/\text{日}$ ）に基づき、 $3.2 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ としている。

飲料水からの亜鉛の摂取量については、2003年度の日本水道協会による浄水中の調査による浄水中の濃度の95パーセンタイル値（ $50 \mu\text{g}/\text{L}$ ）及び成人の飲料水摂取量（ $2 \text{ L}/\text{人}/\text{日}$ ）に基づき、 $100 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ としている。

食品からの亜鉛の摂取量については、平成14年国民栄養調査の結果による18～29歳の男性の摂取量の95パーセンタイル値（ $16.3 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ ）としている。

以上より、NITE（2008）は、ヒト成人の亜鉛の一日摂取量を大気中、飲料水中及び食事中からの亜鉛の一日摂取量を合計し、 $16.4 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ 、 $0.33 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日（成人の体重を平均 50 kg と仮定）と推定している。

V. 国際機関等の評価

1. 国際がん研究機関（IARC）

IARC は亜鉛の発がん性分類は行っていない（IARC 2016）[140]。

2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合（JECFA）

JECFA は1982年の第26回会合において、亜鉛の安全性について評価している。亜鉛について、実験動物を用いた試験においては、高濃度の混餌投与によって貧血が起こり、銅及び鉄の吸収率並びに様々な組織中の重要な酵素活性を低下させることが示されている。催奇形性及び生殖能への影響はみられていない。微生物及び哺乳類の試験系において変異原性はない。発がん性を評価できる長期の試験は十分ではない。ヒトにおいて、嘔吐や下痢等の急性影響は、通常、亜鉛めっきされた容器に保管された酸性の飲料を摂取することと関連している。慢性的な過剰摂取による毒性影響を評価する情報は得られていない。

亜鉛の必要量（ $15 \text{ mg}/\text{日}$ ）と毒性濃度との間には大きなマージンがある。褥瘡（decubitus ulcer）の治療のために4か月間硫酸亜鉛 $600 \text{ mg}/\text{日}$ （ $200 \text{ mg Zn}/\text{日}$ ）を14名の患者に処方した研究（Brewer et al. 1967）において、尿検査、血球数及び血液生化学検査に影響はみられなかったことから、ヒトにおける暫定最大耐容一日摂取量（PMTDI）を $0.3 \sim 1.0 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日としている（JECFA 1982）[141]。

3. 世界保健機関 (WHO)

2008 年の飲料水水質ガイドライン第 3 版、2011 年の第 4 版において、飲料水中の亜鉛に関して健康に基づくガイドライン値は提示されていない。地表水及び地下水の亜鉛濃度は、通常はそれぞれ 0.01 mg/L および 0.05 mg/L 以下であるが、給水栓水中の亜鉛濃度は水道管からの亜鉛の溶出によりこれよりずっと高くなることもある。1982 年に JECFA は、亜鉛についての PMTDI 1 mg/kg 体重/日を提示している。成人男性の一日必要摂取量は 15～20 mg/日である。ヒトに関する最近の研究を考慮に入れて、公式なガイドライン値の導出は現時点では必要ないと結論付けられた。ガイドライン値が設定されない理由として、飲料水中から検出される濃度では健康上の懸念はないとされている。しかし、3 mg/L 以上の濃度の亜鉛を含む飲料水は、利用者に受け入れられないおそれがある (WHO 2011、2008) [1, 2, 142, 143]。

4. 米国環境保護庁 (EPA) /統合リスク情報システム (IRIS)

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口参照用量 (RfD) として、慢性非発がん性の情報を提供している。また、発がん影響について、発がん性分類についての情報や経口ばく露によるリスクについての情報を提供している。

①慢性経口参照用量 (Chronic Oral RfD)

Yadrick ら (1989) [111]、Fischer ら (1984) [110]、Davis ら (2000) [113]、Milne ら (2001) [114]の研究でみられた健常な成人男女の被験者における赤血球銅-亜鉛 SOD 活性低下から、LOAEL を 0.91 mg/kg 体重/日とし、不確実係数を 3 (個体差) として RfD を 0.3 mg/kg 体重/日としている (EPA 2005) [144, 145]。

臨界影響	用量	不確実 係数	参照用量 (RfD)
ヒトにおける赤血球銅-亜鉛 SOD 活性低下 (Yadrick et al. 1989、Fischer et al. 1984、 Davis et al. 2000、Milne et al. 2001)	NOAEL : なし LOAEL : 0.91 mg/kg 体重/日 ※	3	0.3 mg/kg 体重/日

※ 各試験において、影響のあった用量は 0.81 mg Zn/kg 体重/日 (Davis et al. 2000、Milne et al. 2001)、0.94 mg Zn/kg 体重/日 (Fischer et al. 1984)、0.99 mg Zn/kg 体重/日 (Yadrick et al. 1989) であった。これらを平均し、LOAEL を算出した (0.81+0.94+0.99=2.74/3=0.91 mg/kg 体重/日)。

②発がん性

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 (EPA 2005) [144, 145]。

5. 米国医学研究所 (IOM)

IOM の食品栄養委員会 (FNB) は 2001 年、亜鉛の耐容上限摂取量 (UL) を評価している。Yadrick ら (1989) [111]、Fischer ら (1984) [110]の研究でみられた赤血球銅・亜鉛 SOD 活性低下から、サプリメントによる摂取量 50 mg/人/日 (グルコン酸亜鉛として) と食事由来の摂取量 10 mg/人/日の合算により亜鉛の LOAEL を 60 mg/人/日とし、不確実係数を 1.5 (個体差及び LOAEL から NOAEL への外挿) として 19 歳以上の UL を 40 mg/人/日としている。また、Walravens and Hambidge (1976) [120]の研究結果 (NOAEL: 5.8 mg/L) 及び 0~6 か月の乳児における母乳の摂取量 (0.78 L/日) から、亜鉛の NOAEL を 4.5 mg/人/日とし、乳児、小児及び青年 (0 か月~18 歳) の UL を 4~34 mg/人/日としている (IOM 2001) [146]。

6. 米国栄養評議会 (CRN)

CRN は 2014 年、亜鉛の ULS³²⁾ を評価している。Bonham ら (2003) [115]の研究において有害影響がみられなかった亜鉛摂取量 (30 mg/人/日) と、Yadrick ら (1989) [111]の研究において有害影響がみられた亜鉛摂取量 (50 mg/人/日) との間に十分なマージン (安全幅) があることから、亜鉛の ULS を 30 mg/人/日としている。この値は、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している (CRN 2014) [147]。

7. 欧州食品科学委員会 (SCF)、欧州食品安全機関 (EFSA)

SCF は 2003 年、亜鉛の UL を評価している。Davis ら (2000) [113]、Milne ら (2001) [114]、Bonham ら (2003) [115]の研究において有害影響がみられなかった亜鉛摂取量 (50 mg/人/日) を NOAEL とし、不確実係数を 2 (比較的短期間の試験において被験者数が少ないこと) として成人の UL を 25 mg/人/日としている。また、小児及び青年 (1~17 歳) における UL については、この時期における有害影響が報告されていないこと、また、この時期に亜鉛による有害影響に対する感受性が高いことを示す報告もないことから、成人の UL を体重で換算することにより、7~22 mg/人/日としている (SCF 2003、EFSA 2006) [148, 149]。

³²⁾ サプリメントとしての UL。通常の食事以外からの摂取量の上限值。

8. 厚生労働省

「水道基準の見直しにおける検討概要」（平成 15 年 4 月厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会）によれば、亜鉛が 1 mg/L 以上で湯にすると白く濁り、お茶の味を損なう例がある。また、WHO の飲料水水質ガイドライン第 2 版（1996）では、3 mg/L 以上の亜鉛を含む飲料水は白濁しやすく、沸騰させると油状の膜を形成し、そして不快な収斂味を与えるとしている。さらに、5 mg/L 以上で風呂等にくみ置きすると表面に油膜上に浮くとの報告がある。1992 年の生活環境審議会水道部会水質専門委員会では、味覚及び色の観点から評価値を 1.0 mg/L 以下とした。

2003 年、1992 年以降新たに追加すべき知見はないことから、味覚及び色の観点から、当該評価値 1.0 mg/L を維持するとしている。(厚生労働省 2003c) [150]。

日本人の食事摂取基準（2015 年版）において、過剰摂取による健康障害の回避を目的として、耐容上限量が設定されている。

「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書によれば、亜鉛の場合、通常の食品において過剰摂取が生じる可能性はない。サプリメントや亜鉛強化食品の不適切な利用に伴って過剰摂取が生じる可能性がある。

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、SOD 活性の低下、貧血、汎血球減少、胃の不快感などを起こす。18 人のアメリカ人女性（25～40 歳）において、亜鉛サプリメント 50 mg/日の 12 週間継続使用が血清 HDL コレステロールの低下、10 週間継続使用が血清フェリチン、ヘマトクリット、赤血球 SOD 活性の低下、血清亜鉛増加を起こしている。これらの女性の食事由来の亜鉛摂取量を 19～50 歳のアメリカ人女性の亜鉛摂取量の平均値（10 mg/日）と同じとし、総摂取量 60 mg/日を亜鉛の最低健康障害発現量と考え、不確実性因子 1.5 とアメリカ・カナダの 19～30 歳女性の参照体重（61 kg）で除して 0.66 mg/kg 体重/日と算出している。成人の耐容上限量は、この 0.66 mg/kg 体重/日に性別及び年齢階級ごとの参照体重を乗じて算定されている。小児、乳児、妊婦、授乳婦に対する耐容上限量は、十分な情報が見当たらないため設定されていない(厚生労働省 2014a) [10]。

亜鉛の食事摂取基準を表 16 に示す。(厚生労働省 2014a2015b) [151]。

表 16 亜鉛の食事摂取基準 (mg/日)

性 別	男 性				女 性			
年齢等	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量
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	—	40	6	8	—	35
30～49 (歳)	8	10	—	45	6	8	—	35
50～69 (歳)	8	10	—	45	6	8	—	35
70以上 (歳)	8	9	—	40	6	7	—	35
妊婦 (付加量)					+1	+2	—	—
授乳婦 (付加量)					+3	+3	—	—

—(厚生労働省 2014a)—

9. 食品安全委員会

食品安全委員会は、厚生労働省から添加物「グルコン酸亜鉛」に係る食品健康影響評価の依頼を受け、2015 年 1 月、「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を 0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）と設定する。」旨の食品健康影響評価を厚生労働大臣宛通知している。

また、厚生労働省から添加物「硫酸亜鉛」に係る食品健康影響評価の依頼を受け、2015 年 9 月、「硫酸亜鉛の亜鉛の摂取量に関する上限値を 0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）と設定する。」旨の食品健康影響評価を厚生労働大臣宛通知している。

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）及び「硫酸亜鉛」（2015）において、~~当該上限値について、~~ヒト介入研究から亜鉛と

して 65.92 mg/人/日 (0.94 mg/kg 体重/日) をグルコン酸亜鉛及び硫酸亜鉛の毒性に係る LOAEL とし、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 で除したて0.63 mg/kg 体重/日 (亜鉛として) を上述の上限値としている算出している[33, 34]。

VI. 食品健康影響評価

亜鉛は土壤中、水中、大気中の自然界に広く分布し、塩または有機錯体の形でほぼすべての食品および飲料水中に存在する。亜鉛は必須元素であり、日本人の食事摂取基準 (2015年版) において、成人に対する亜鉛の推奨量は、7～10 mg/人/日 (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。

今回の食品衛生法に基づく清涼飲料水の規格基準の改正に係る評価要請は、亜鉛について、「ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌有)」及び「ミネラルウォーター類 (殺菌・除菌無)」の成分規格において規定しないことである。清涼飲料水等に関するワーキンググループは、当該評価要請について、食品健康影響評価を実施した。

亜鉛について実験動物を用いた急性毒性、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。

その結果、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 LOAEL と考えた。

発がん性について判断できる知見は認められなかった。

また、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。

本ワーキンググループとしては、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

1 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
2 (亜鉛として) を 18 歳以上の成人について亜鉛の摂取量に関する上限値と判
3 断した。

松井先生コメント：

(「亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、」の箇所は) 必要でしょう
か？

事務局より：

ばく露評価については、ミネラルウォーター類中の亜鉛の濃度データが得られ、亜鉛の
一日摂取量の推定を行った後に追記いたします。

6
7 なお、5 mg/L 以上の亜鉛を含む水は、乳白色を呈することがあり、不快な
8 味を与えることが報告されているが、塩化亜鉛など溶解度の高い亜鉛化合物が
9 あること、及び亜鉛イオンの味閾値濃度が 5 mg/L より高い場合があると考え
10 られることから、現在入手可能な知見においては、亜鉛の成分規格を規定しな
11 い場合に、亜鉛濃度が 5 mg/L 以下であることを性状（味、臭気、色度及び濁
12 度）で確認できることを判断するための科学的データが不足している。
13

1 <略号等>

ALP	alkaline phosphatase : アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine transaminase : アラニンアミノ基転移酵素
ATSDR	The Agency for Toxic Substances and Disease Registry : 米国毒性物質疾病登録機関
Codex	Codex Alimentarius Commission : 国際食品規格委員会
CRN	Council for Responsible Nutrition : 米国栄養評議会
CT	computed tomography : コンピューター断層撮影法
D _{LCO}	diffusing capacity of the lung for carbon monoxide : 一酸化炭素肺拡散能
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
EU	European Union : 欧州連合
FEV ₁	forced expiratory volume in one second : 1 秒量
FFQ	food frequency questionnaire : 食物摂取頻度調査
FNB	Food and Nutrition Board : 食品栄養委員会
FVC	forced vital capacity : 努力性肺活量
HDL	high density lipoprotein : 高密度リポタンパク
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関
ICSC	International Chemical Safety Cards : 国際科学物質安全性カード
IOM	Institute of Medicine : 米国医学研究所
IPCS	International Programme on Chemical Safety : 国際化学物質安全性計画
IQR	interquartile range : 四分位範囲
IRIS	Integrated Risk Information System : 統合リスク情報システム
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : 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
LOAEL	lowest observed adverse effect level : 最小毒性量
MCH	mean corpuscular hemoglobin : 平均赤血球血色素量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration : 平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume : 平均赤血球容積
MFF	metal fume fever : 金属熱
NITE	National Institute of Technology and Evaluation : 独立行政法人 製品評価技術基盤機構
NOAEL	no observed adverse effect level : 無毒性量

PMTDI	provisional maximum tolerable daily intake : 暫定最大 耐容一日摂取量
RfD	reference doce : 参照用量
RR	relative risk : 相対リスク
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 level of intake : 耐容上限摂取量
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

1

2

1 < 参照 >

- 2 1. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-Water
3 Quality. Fourth edition. 2011
4 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng.p](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng.pdf)
5 [df](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng.pdf)) (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 6 2. WHO: 飲料水水質ガイドライン第 4 版. Japanese version (国立保健医療
7 科学院). 2012
8 (http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/who_gd
9 [wq_japanese_4thed.pdf?ua=1](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/who_gd)) (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 10 3. NITE: (独立行政法人 製品評価技術基盤機構). 化学物質の初期リスク評価
11 書. 亜鉛の水溶性化合物. Ver.1.0, No.131. 2008
12 ([http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pd](http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/001riskdoc.pdf)
13 [f_hyoukasyo/001riskdoc.pdf](http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/001riskdoc.pdf)) (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 14 4. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry).
15 Toxicological profile for zinc. 2005
16 (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp60.pdf>) (2016 年 9 月 20 日時点).
17 5. ICSC: (International Chemical Safety Cards). 国際科学物質安全性カー
18 ド. 亜鉛末. 1994
19 (<http://www.nihs.go.jp/ICSC/icssj-c/icss1205c.html>) (2016 年 9 月 20 日
20 時点) .
- 21 6. WHO: (World Health Organization). Environmental Health Criteria 221.
22 Zinc. 2001
23 (http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/en/221_Zinc_Part_1.pdf)
24 (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 25 7. Handbook on the Toxicology of Metals. Fourth Edition. Volume II :
26 Specific Metals. Chapter 61. Zinc.
- 27 8. Chasapis C T, Loutsidou A C, Spiliopoulou C A, and Stefanidou M E:
28 Zinc and human health: an update. Arch Toxicol 2012; 86: 521-534
- 29 9. Solomons N W: Update on zinc biology. Ann Nutr Metab 2013; 62 Suppl
30 1: 8-17
- 31 10. 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 (平
32 成 26 年 3 月) . 2014a
33 ([http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf)
34 [Soumuka/0000114399.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf)) (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 35 11. Maret W: Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element
36 of life. Adv Nutr 2013; 4: 82-91

12. Haase H, Overbeck S, and Rink L: Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease: current status and future perspectives. *Exp Gerontol* 2008; 43: 394-408
13. Plum L M, Rink L, and Haase H: The essential toxin: impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1342-1365
14. 化学大辞典: 東京化学同人. 1989
15. 日本水道新聞社: 水道水質ハンドブック. 1994
16. Cohen J M, Kamphake L, Harris E, and Woodward R L: Taste threshold concentrations of metals in drinking water. *Journal (American Water Works Association)* 1960; 52: 660-670
17. 厚生労働省: 基 46 色度。水質基準の見直しにおける検討概要（平成 15 年 4 月）. 2003a
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k46.pdf>)
(2016 年 9 月 20 日時点) .
18. 厚生労働省: 基 49/目 25 濁度。水質基準の見直しにおける検討概要（平成 15 年 4 月）. 2003b
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k49.pdf>)
(2016 年 9 月 20 日時点) .
19. 厚生労働省: 食品衛生法施行規則及び食品、添加物等の規格基準の一部改正について（昭和 6 1 年 6 月 2 1 日衛食第 1 1 6 号）. 1986
(http://www.whoirei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%95%69%89%71%90%b6%96%40%8e%7b%8d%73%8b%4b%91%a5%8b%79%82%d1%90%48%95%69%81%41%93%59%89%c1%95%a8%93%99%82%cc%8b%4b%8a%69%8a%ee%8f%80%82%cc%88%ea%95%94%89%fc%90%b3%82%c9%82%c2%82%a2%82%c4&EFSNO=8246&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=0) (2016 年 9 月 21 日時点) .
20. 厚生労働省: 食安発 1222 第 2 号「乳及び製品の成分規格等に関する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部改正について」（平成 26 年 12 月 22 日）. 2014b
(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenshu/0000069713.pdf>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
21. 厚生労働省: 水道施設の技術的基準を定める省令（平成 1 2 年 2 月 2 3 日厚生省令第 1 5 号）最終改正平成 2 6 年 2 月 2 8 日厚生労働省令第 1 5 号. 2014c

- (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H12/H12F03601000015.html>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
22. 厚生労働省: 給水装置の構造及び材質の基準に関する省令 (平成 9 年 3 月 1 9 日厚生省令第 1 4 号) 最終改正平成 2 6 年 2 月 2 8 日厚生労働省令第 1 5 号. 2014d
(<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000014.html>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
23. 厚生労働省: 水質基準に関する省令 (平成 1 5 年 5 月 3 0 日厚生労働省令第 1 0 1 号) 最終改正平成 2 7 年 3 月 2 日厚生労働省令第 2 9 号. 2015a
(<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15F19001000101.html>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
24. EPA: (Environmental Protection Agency). Secondary Drinking Water Standards: Guidance for Nuisance Chemicals. 2016
(<http://water.epa.gov/drink/contaminants/secondarystandards.cfm#content>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
25. Codex: (Codex Alimentarius Commission). Codex standard for natural mineral waters. Codex Standard 108-1981. Adopted 1981. Amendment 2001, 2011. 2011
(www.fao.org/input/download/standards/223/CXS_108e.pdf) (2016 年 9 月 20 日時点) .
26. Codex: (Codex Alimentarius Commission). General standard for bottled/package drinking waters (other than natural mineral waters). Codex Standard 227-2001
(www.fao.org/input/download/standards/369/CXS_227e.pdf) (2016 年 9 月 20 日時点) .
27. ミネラルウォーター協会: Q&A. 2016
(<http://minekyo.net/publics/index/7/>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
28. He L S, Yan X S, and Wu D C: Age-dependent variation of zinc-65 metabolism in LACA mice. Int J Radiat Biol 1991; 60: 907-916
29. Davies N T: Studies on the absorption of zinc by rat intestine. Br J Nutr 1980; 43: 189-203
30. Sandstrom B: Dose dependence of zinc and manganese absorption in man. Proc Nutr Soc 1992; 51: 211-218
31. Galetti V and Kujinga P: Efficacy of highly bioavailable zinc from fortified water: a randomized controlled trial in rural Beninese children. Am J Clin Nutr 2015; 102: 1238-1248

32. Hambidge K M, Miller L V, Westcott J E, Sheng X, and Krebs N F: Zinc bioavailability and homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1478s-1483s
33. 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. 2015a
(<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20140417133>)
(2016年9月20日時点) .
34. 食品安全委員会: 添加物評価書 硫酸亜鉛 2015年9月. 2015b
(<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20150121262>)
(2016年9月20日時点) .
35. Neve J, Hanocq M, Peretz A, Abi Khalil F, Pelen F, Famaey J P, et al.: Pharmacokinetic study of orally administered zinc in humans: evidence for an enteral recirculation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991; 16: 315-323
36. Prasad A S, Beck F W J, and Nowak J: Comparison of absorption of five zinc preparations in humans using oral zinc tolerance test. *The Journal of trace elements in experimental medicine* 1993; 6: 109-115
37. Wegmuller R, Tay F, Zeder C, Brnic M, and Hurrell R F: Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide. *J Nutr* 2014; 144: 132-136
38. Beiseigel J M, Klevay L M, Johnson L K, and Hunt J R: Zinc absorption adapts to zinc supplementation in postmenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2009; 28: 177-183
39. Payton K B, Flanagan P R, Stinson E A, Chodirker D P, Chamberlain M J, and Valberg L S: Technique for determination of human zinc absorption from measurement of radioactivity in a fecal sample or the body. *Gastroenterology* 1982; 83: 1264-1270
40. Hunt J R, Beiseigel J M, and Johnson L K: Adaptation in human zinc absorption as influenced by dietary zinc and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1336-1345
41. Jeong J and Eide D J: The SLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 612-619
42. Cousins R J: Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res* 2010; 80: 243-248
43. Fujimura T, Matsui T, and Funaba M: Regulatory responses to excess zinc ingestion in growing rats. *Br J Nutr* 2012; 107: 1655-1663

- 1 44. Couzy F, Keen C, Gershwin M E, and Mareschi J P: Nutritional
2 implications of the interactions between minerals. *Prog Food Nutr Sci*
3 1993; 17: 65-87
- 4 45. O'Dell B L: Mineral interactions relevant to nutrient requirements. *J*
5 *Nutr* 1989; 119: 1832-1838
- 6 46. Petering H G: Some observations on the interaction of zinc, copper, and
7 iron metabolism in lead and cadmium toxicity. *Environ Health Perspect*
8 1978; 25: 141-145
- 9 47. Llobet J M, Domingo J L, Colomina M T, Mayayo E, and Corbella J:
10 Subchronic oral toxicity of zinc in rats. *Bull Environ Contam Toxicol*
11 1988; 41: 36-43
- 12 48. Bentley P J and Grubb B R: Effects of a zinc-deficient diet on tissue zinc
13 concentrations in rabbits. *J Anim Sci* 1991; 69: 4876-4882
- 14 49. Jackson M J: Physiology of zinc: general aspects. *Zinc in human biology*.
15 Springer London 1989: 1-14
- 16 50. Lowe N M, Fekete K, and Decsi T: Methods of assessment of zinc status
17 in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 2040s-2051s
- 18 51. Ansari M S, Miller W J, Lassiter J W, Neathery M W, and Gentry R P:
19 Effects of high but nontoxic dietary zinc on zinc metabolism and
20 adaptations in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 150: 534-536
- 21 52. Ansari M S, Miller W J, Neathery M W, Lassiter J W, Gentry R P, and
22 Kincaid R L: Zinc metabolism and homeostasis in rats fed a wide range
23 of high dietary zinc levels. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976; 152: 192-194
- 24 53. Aamodt R L, Rumble W F, Babcock A K, Foster D M, and Henkin R I:
25 Effects of oral zinc loading on zinc metabolism in humans--I:
26 Experimental studies. *Metabolism* 1982; 31: 326-334
- 27 54. Domingo J L, Llobet J M, Paternain J L, and Corbella J: Acute zinc
28 intoxication: comparison of the antidotal efficacy of several chelating
29 agents. *Vet Hum Toxicol* 1988; 30: 224-228
- 30 55. Lorke D: A new approach to practical acute toxicity testing. *Arch Toxicol*
31 1983; 54: 275-287
- 32 56. 仲本 典正, 平山 佳伸, 松田 勉, 山本 芳子: 亜鉛塩類等 11 品目の指定、
33 規格基準の設定等について. *食品衛生研究* 1983; 33: 831-851
- 34 57. Maita K, Hirano M, Mitsumori K, Takahashi K, and Shirasu Y: Subacute
35 Toxicity Studies with Zinc Sulfate in Mice and Rats. *J. Pesticide Sci.*
36 1981; 6: 327-336

- 1 58. Halme E: Uber die cancerogene Wirkung von zinkhaltigem Trinkwasser.
2 [On the carcinogenic effect of drinking water containing zinc].
3 Vitalstoffe 1961; 6: 59-66
- 4 59. Johnson F O, Gilbreath E T, Ogden L, Graham T C, and Gorham S:
5 Reproductive and developmental toxicities of zinc supplemented rats.
6 Reprod Toxicol 2011; 31: 134-143
- 7 60. Khan A T, Graham T C, Ogden L, Ali S, Salwa, Thompson S J, et al.: A
8 two-generational reproductive toxicity study of zinc in rats. J Environ
9 Sci Health B 2007; 42: 403-415
- 10 61. Khan A T, Atkinson A, Graham T C, Thompson S J, Ali S, and Shireen
11 K F: Effects of Low Levels of Zinc on Reproductive Performance of Mice.
12 Environmental Sciences 2003; 10: 279-290
- 13 62. Khan A T, Atkinson A, Graham T C, Green M, Ali S, Thompson S J, et
14 al.: Effects of Low Levels of Zinc on Reproductive Performance of Rats.
15 Environmental Sciences 2001; 8: 367-381
- 16 63. Samanta K and Pal B: Zinc feeding and fertility of male rats. Int J Vitam
17 Nutr Res 1986; 56: 105-108
- 18 64. Pal N and Pal B: Zinc feeding and conception in the rats. Int J Vitam
19 Nutr Res 1987; 57: 437-440
- 20 65. Kumar S: Effect of zinc supplementation on rats during pregnancy.
21 Nutrition Reports International 1976; 13: 33-36
- 22 66. Campbell J K and Mills C F: The toxicity of zinc to pregnant sheep.
23 Environ Res 1979; 20: 1-13
- 24 67. Schlicker S A and Cox D H: Maternal dietary zinc, and development and
25 zinc, iron, and copper content of the rat fetus. J Nutr 1968; 95: 287-294
- 26 68. Ketcheson M R, Barron G P, and Cox D H: Relationship of maternal
27 dietary zinc during gestation and lactation to development and zinc, iron
28 and copper content of the postnatal rat. J Nutr 1969; 98: 303-311
- 29 69. LittonBionetics: Mutagenic Evaluation of Compound. FDA 75-67 Zinc
30 Gluconate. 1977
- 31 70. Seifried H E, Seifried R M, Clarke J J, Junghans T B, and San R H: A
32 compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames
33 Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation
34 assays. Chem Res Toxicol 2006; 19: 627-644
- 35 71. Crebelli R, Paoletti A, Falcone E, Aquilina G, Fabri G, and Carere A:
36 Mutagenicity studies in a tyre plant: in vitro activity of workers' urinary

- concentrates and raw materials. Br J Ind Med 1985; 42: 481-487
72. EU RAR: (European Union Risk Assessment Report). Zinc oxide. Addendum to the Part II (Human Health). CAS No: 1314-13-2. EINECS No: 215-222-5. Risk assessment. Vol. 43. 2004a (<https://echa.europa.eu/documents/10162/cc20582a-d359-4722-8cb6-42f1736dc820>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
73. EU RAR: (European Union Risk Assessment Report). Zinc distearate. Part II -Human Health. CAS No: 557-05-01 & 91051-01-3. EINECS No: 209-151-9 & 293-049-4. Risk assessment. Vol. 44. 2004b (<https://echa.europa.eu/documents/10162/08799aec-42c5-44e0-9969-baa022c66db1>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
74. EU RAR: (European Union Risk Assessment Report). Zinc chloride. Part II -Human Health. CAS No: 7646-85-7. EINECS No: 231-592-0. Risk assessment. Vol. 45. 2004c (<https://echa.europa.eu/documents/10162/abd0dc4f-ef23-48f6-b27c-b671b5cf703a>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
75. EU RAR: (European Union Risk Assessment Report). Zinc sulphate. Part II -Human Health. CAS No: 7733-02-0. EINECS No: 231-793-3. Risk assessment. Vol.46. 2004d (<https://echa.europa.eu/documents/10162/c235a91f-5d2b-4660-a30f-9e67941ec71e>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
76. EU RAR: European Union Risk Assessment Report. Trizinc bis(orthophosphate). Part II -Human Health. CAS No: 7779-90-0. EINECS No: 231-944-3. Risk assessment. Vol.47. 2004e (<https://echa.europa.eu/documents/10162/f420db83-c4a4-4810-8f1f-0ac4fbf83de9>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
77. Wong P K: Mutagenicity of heavy metals. Bull Environ Contam Toxicol 1988; 40: 597-603
78. Thompson E D, 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; 223: 267-272
79. Gocke E, King M T, Eckhardt K, and Wild D: Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. Mutat Res 1981; 90: 91-109
80. Marzin D R and Phi H V: Study of the mutagenicity of metal derivatives with Salmonella typhimurium TA102. Mutat Res 1985; 155: 49-51

- 1 81. Rossman T G, Molina M, and Meyer L W: The genetic toxicology of metal
2 compounds: I. Induction of lambda prophage in E coli WP2s(lambda).
3 Environ Mutagen 1984; 6: 59-69
- 4 82. Singh I: Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by
5 some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutat Res 1983;
6 117: 149-152
- 7 83. Amacher D E and Paillet S C: Induction of trifluorothymidine-resistant
8 mutants by metal ions in L5178Y/TK+/- cells. Mutat Res 1980; 78: 279-
9 288
- 10 84. Deknudt G and Deminatti M: Chromosome studies in human
11 lymphocytes after in vitro exposure to metal salts. Toxicology 1978; 10:
12 67-75
- 13 85. Deknudt G: [Clastogenic effects of zinc in mammals]. C R Seances Soc
14 Biol Fil 1982; 176: 563-567
- 15 86. Santra M, Das S K, Talukder G, and Sharma A: Induction of micronuclei
16 by zinc in human leukocytes: a study using cytokinesis-block
17 micronucleus assay. Biol Trace Elem Res 2002; 88: 139-144
- 18 87. Sharif R, Thomas P, Zalewski P, and Fenech M: Zinc deficiency or excess
19 within the physiological range increases genome instability and
20 cytotoxicity, respectively, in human oral keratinocyte cells. Genes Nutr
21 2012; 7: 139-154
- 22 88. 鈴木 博: 歯科臨床で使用されている薬物の発癌性と遺伝毒性の検討。(II)
23 6 種類の歯科臨床で使用されている薬物 (ホルモクレゾール, ヨードホル
24 ム, 酸化亜鉛, クロロホルム, クロラムフェニコール, 塩酸テトラサイク
25 リン) の培養シリアン・ハムスター胎児細胞における形態形質転換, DNA
26 障害と姉妹染色分体交換誘導能について. 歯学 1987; 74: 1385-1403
- 27 89. DiPaolo J A and Casto B C: Quantitative studies of in vitro
28 morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal
29 salts. Cancer Res 1979; 39: 1008-1013
- 30 90. Alexandre S, Rast C, Maire M A, Orfila L, and Vasseur P: ZnCl₂ induces
31 Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation. Toxicol Lett 2003;
32 142: 77-87
- 33 91. Casto B C, Meyers J, and DiPaolo J A: Enhancement of viral
34 transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential
35 of inorganic metal salts. Cancer Res 1979; 39: 193-198
- 36 92. Gupta T, Talukder G, and Sharma A: Cytotoxicity of zinc chloride in mice

- 1 in vivo. Biol Trace Elem Res 1991; 30: 95-101
- 2 93. Piao F, Yokoyama K, Ma N, and Yamauchi T: Subacute toxic effects of
3 zinc on various tissues and organs of rats. Toxicol Lett 2003; 145: 28-35
- 4 94. Banu B S, Devi K D, Mahboob M, and Jamil K: In vivo genotoxic effect
5 of zinc sulfate in mouse peripheral blood leukocytes using Comet assay.
6 Drug Chem Toxicol 2001; 24: 63-73
- 7 95. 和田 攻: 微量元素の毒性. 月刊フードケミカル 1995; 10: 48-54
- 8 96. 和田 攻, 柳沢 裕之: 微量元素, 特に亜鉛の有用性と安全性. 医療ジャー
9 ナル 1997; 33: 3004-3012
- 10 97. Hoffman H N, 2nd, Phyliky R L, and Fleming C R: Zinc-induced copper
11 deficiency. Gastroenterology 1988; 94: 508-512
- 12 98. Porter K G, McMaster D, Elmes M E, and Love A H: Anaemia and low
13 serum-copper during zinc therapy. Lancet 1977; 2: 774
- 14 99. Prasad A S, Brewer G J, Schoomaker E B, and Rabbani P: Hypocupremia
15 induced by zinc therapy in adults. Jama 1978; 240: 2166-2168
- 16 100. Kumar A and Jazieh A R: Case report of sideroblastic anemia caused by
17 ingestion of coins. Am J Hematol 2001; 66: 126-129
- 18 101. Kumar N, Gross J B, Jr., and Ahlskog J E: Myelopathy due to copper
19 deficiency. Neurology 2003; 61: 273-274
- 20 102. McKinney P E, Brent J, and Kulig K: Zinc chloride ingestion in a child:
21 exocrine pancreatic insufficiency. Ann Emerg Med 1995; 25: 562
- 22 103. McKinney P E, Brent J, and Kulig K: Acute zinc chloride ingestion in a
23 child: local and systemic effects. Ann Emerg Med 1994; 23: 1383-1387
- 24 104. Moore R: Bleeding gastric erosion after oral zinc sulphate. Br Med J
25 1978; 1: 754
- 26 105. Freeland-Graves J H, Friedman B J, Han W H, Shorey R L, and Young
27 R: Effect of zinc supplementation on plasma high-density lipoprotein
28 cholesterol and zinc. Am J Clin Nutr 1982; 35: 988-992
- 29 106. Hooper P L, Visconti L, Garry P J, and Johnson G E: Zinc lowers high-
30 density lipoprotein-cholesterol levels. Jama 1980; 244: 1960-1961
- 31 107. Chandra R K: Excessive intake of zinc impairs immune responses. Jama
32 1984; 252: 1443-1446
- 33 108. Samman S and Roberts D C: The effect of zinc supplements on plasma
34 zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers.
35 Med J Aust 1987; 146: 246-249
- 36 109. Samman S and Roberts D C: The effect of zinc supplements on

- lipoproteins and copper status. *Atherosclerosis* 1988; 70: 247-252
110. Fischer P W, Giroux A, and L'Abbe M R: Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 743-746
111. Yadrick M K, Kenney M A, and Winterfeldt E A: Iron, copper, and zinc status: response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 145-150
112. Black M R, Medeiros D M, Brunett E, and Welke R: Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 970-975
113. Davis C D, Milne D B, and Nielsen F H: Changes in dietary zinc and copper affect zinc-status indicators of postmenopausal women, notably, extracellular superoxide dismutase and amyloid precursor proteins. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 781-788
114. Milne D B, Davis C D, and Nielsen F H: Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women. *Nutrition* 2001; 17: 701-708
115. Bonham M, O'Connor J M, Alexander H D, Coulter J, Walsh P M, McAnena L B, et al.: Zinc supplementation has no effect on circulating levels of peripheral blood leucocytes and lymphocyte subsets in healthy adult men. *Br J Nutr* 2003; 89: 695-703
116. Hininger-Favier I, Andriollo-Sanchez M, Arnaud J, Meunier N, Bord S, Graham C, et al.: Age- and sex-dependent effects of long-term zinc supplementation on essential trace element status and lipid metabolism in European subjects: the Zenith Study. *Br J Nutr* 2007; 97: 569-578
117. Brandao-Neto J, Vieira J G, Shuhama T, Russo E M, Piesco R V, and Curi P R: Interrelationships of zinc with glucose and insulin metabolism in humans. *Biol Trace Elem Res* 1990; 24: 73-82
118. Greaves M W and Skillen A W: Effects of long-continued ingestion of zinc sulphate in patients with venous leg ulceration. *Lancet* 1970; 2: 889-891
119. Mahomed K, James D K, Golding J, and McCabe R: Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomised controlled trial. *Bmj* 1989; 299: 826-830
120. Walravens P A and Hambidge K M: Growth of infants fed a zinc supplemented formula. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 1114-1121
121. Sazawal S, Malik P, Jalla S, Krebs N, Bhan M K, and Black R E: Zinc supplementation for four months does not affect plasma copper

- concentration in infants. *Acta Paediatr* 2004; 93: 599-602
122. Bertinato J, Simpson J R, Sherrard L, Taylor J, Plouffe L J, Van Dyke D, et al.: Zinc supplementation does not alter sensitive biomarkers of copper status in healthy boys. *J Nutr* 2013; 143: 284-289
123. Leitzmann M F, Stampfer M J, Wu K, Colditz G A, Willett W C, and Giovannucci E L: Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1004-1007
124. Hale W E, May F E, Thomas R G, Moore M T, and Stewart R B: Effect of zinc supplementation on the development of cardiovascular disease in the elderly. *J Nutr Elder* 1988; 8: 49-57
125. Homma S, Jones R, Qvist J, Zapol W M, and Reid L: Pulmonary vascular lesions in the adult respiratory distress syndrome caused by inhalation of zinc chloride smoke: a morphometric study. *Hum Pathol* 1992; 23: 45-50
126. Hsu H H, Tzao C, Chang W C, Wu C P, Tung H J, Chen C Y, et al.: Zinc chloride (smoke bomb) inhalation lung injury: clinical presentations, high-resolution CT findings, and pulmonary function test results. *Chest* 2005; 127: 2064-2071
127. El Safty A, El Mahgoub K, Helal S, and Abdel Maksoud N: Zinc toxicity among galvanization workers in the iron and steel industry. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1140: 256-262
128. Hassaballa H A, Lateef O B, Bell J, Kim E, and Casey L: Metal fume fever presenting as aseptic meningitis with pericarditis, pleuritis and pneumonitis. *Occup Med (Lond)* 2005; 55: 638-641
129. 日本水道協会: 水道水質データベース。平成 26 年度水道統計水質分布表 (原水) 最高値
(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2014-b-01gen-01max.pdf>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
130. 日本水道協会: 水道水質データベース。平成 26 年度水道統計水質分布表 (浄水 (給水栓等)) 最高値
(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2014-b-04Jyo-01max.pdf>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
131. 環境省: 平成 14 年度要調査項目測定結果 (水質) . 2002
(http://www.env.go.jp/water/chosa/h14_rev.pdf) (2016 年 9 月 20 日時点) .
132. 環境省: 平成 26 年度公共用水域水質測定結果. 平成 27 年 12 月. 水・大気

- 環境局. 2015a
(<http://www.env.go.jp/water/suiiki/>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
133. Misund A, Frengstad B, Siewers U, and Reimann C: Variation of 66 elements in European bottled mineral waters. *Sci Total Environ* 1999; 243-244: 21-41
134. Dabeka R W, Conacher H B, Lawrence J F, Newsome W H, McKenzie A, Wagner H P, et al.: Survey of bottled drinking waters sold in Canada for chlorate, bromide, bromate, lead, cadmium and other trace elements. *Food Addit Contam* 2002; 19: 721-732
135. Fiket Z, Roje V, Mikac N, and Kniewald G: Determination of Arsenic and Other Trace Elements in Bottled Waters by High Resolution Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Croat Chem Acta* 2007; 80: 91-100
136. 厚生労働省: 平成 26 年国民健康・栄養調査報告. 平成 28 年 3 月. 2016
(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h26-houkoku.html>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
137. 環境省: 日本人における化学物質のばく露量について－化学物質の人へのばく露量モニタリング調査 (2011～) －。環境省環境保健部環境リスク評価室. 2015b
(<http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/2015.html>) (2016 年 9 月 20 日時点) .
138. 消費者庁: 平成 27 年内閣府令第 10 号. 食品表示基準. 2015
(http://www.caa.go.jp/foods/pdf/150320_kijyun.pdf) (2016 年 9 月 20 日時点) .
139. 松井 佳彦, 浅見 真理, 伊藤 禎彦, 広瀬 明彦, 平田 睦子, 西村 哲治, 他: 水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究. 飲料水の水質リスク管理に関する総合的研究－寄与率分科会－. 平成 24 年度総括・分担研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合研究事業. 2013
140. IARC: (International Agency for Research on Cancer). List of classifications, Volumes 1-116. Last update: 16 September 2016. 2016
(http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications.pdf) (2016 年 9 月 20 日時点) .
141. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Food Additives Series 17. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. prepared by: the 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Rome, 19-28

1 April 1982, World Health Organization, Geneva. 1982

2 (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je01.htm>)

3 (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je33.htm>) (2016

4 年 9 月 20 日時点) .

5 142. WHO: (World Health Organization). Guidelines for drinking-water
6 quality - Volume 1: Recommendations. Third edition, incorporating first
7 and second addenda. 2008

8 ([http://www.who.int/water sanitation health/dwq/fulltext.pdf?ua=1](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf?ua=1))

9 (2016 年 9 月 20 日時点) .

10 143. WHO: 飲料水水質ガイドライン第 3 版 (第 1 巻). Japanese version (国立
11 保健医療科学院). 2004

12 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42852/3/9241546387_jpn.pdf)

13 (2016 年 9 月 20 日時点) .

14 144. EPA: (Environmental Protection Agency). Toxicological Review of Zinc
15 and Compounds (CAS No. 7440-66-6). In Support of Summary
16 Information on the Integrated Risk Information Systems (IRIS). July.
17 2005a

18 (<http://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P10038U5.PDF?Dockey=P10038U5>
19 .PDF) (2016 年 9 月 20 日時点) .

20 145. EPA: (Environmental Protection Agency). Integrated Risk Information
21 System (IRIS). Chemical Assessment Summary. Zinc and Compounds;
22 CASRN 7440-66-6. 2005b

23 ([https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0426_s](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0426_summary.pdf)
24 ummary.pdf) (2016 年 9 月 20 日時点) .

25 146. IOM: (Institute of Medicine). Food and Nutrition Board (FNB). Dietary
26 Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium,
27 Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon,
28 Vanadium, and Zinc. A Report of the panel on micronutrients,
29 subcommittees on upper reference levels of nutrients and of
30 interpretation and use of dietary reference intakes, and the standing
31 committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes. 2001

32 (<http://www.nap.edu/catalog/10026.html>) (2016 年 9 月 20 日時点) .

33 147. CRN: (Council for Responsible Nutrition). Vitamin and Mineral Safety
34 3rd Edition. 2014

35 ([http://www.crnusa.org/safety/CRN-SafetyBook-3rdEdition-2014-](http://www.crnusa.org/safety/CRN-SafetyBook-3rdEdition-2014-fullbook.pdf)
36 fullbook.pdf) (2016 年 9 月 20 日時点) .

- 1 148. SCF: (Scientific Committee on Food). Opinion of the Scientific
2 Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc.
3 European Commission. 2003
4 (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out177_en.pdf) (2016 年 9 月 20 日時
5 点) .
- 6 149. EFSA: (European Food Safety Authority). Tolerable upper intake levels
7 for vitamins and minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel
8 on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006
9 ([http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf)
10 [/ndatolerableuil.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf)) (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 11 150. 厚生労働省: 基 31 亜鉛。水質基準の見直しにおける検討概要 (平成 15 年
12 4 月) . 2003c
13 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k31.pdf>)
14 (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 15 151. 厚生労働省: 食事による栄養摂取量の基準. (平成二十七年三月三十一日厚
16 生労働省告示第百九十九号). 2015b
17 ([http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-](http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=horei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3)
18 [bin/t_docframe2.cgi?MODE=horei&DMODE=SEARCH&SMODE=N](http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=horei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3)
19 [ORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68](http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=horei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3)
20 [%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=38](http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=horei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3)
21 [6&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3](http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=horei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3)) (2016 年 9 月 21 日時点) .