

分科会 報告品目（食品添加物関係）

- ・ケイ酸カルシウム（使用基準改正） 1-1 ~ 1-59
- ・グルコン酸亜鉛（使用基準改正） 2-1 ~ 2-71

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
 - ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）
- と2文書がございます。



大

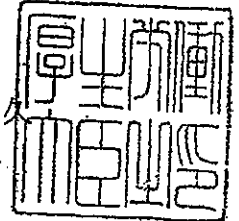
厚生労働省発食安0123第3号

平成27年1月23日

薬事・食品衛生審議会

会長 西島正弘 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮 問 書

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、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

ケイ酸カルシウムの添加物としての使用基準の改正について

平成27年3月20日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成27年1月23日付け厚生労働省発食安0123第3号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

ケイ酸カルシウムの添加物としての使用基準の改正について

ケイ酸カルシウムの使用基準の改正に関する部会報告書

今般の添加物としての使用基準の改正の検討については、事業者より使用基準の改正に係る要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

和名：ケイ酸カルシウム

英名：Calcium silicate

化学名：Calcium silicate

CAS 番号：1344-95-2

INS 番号：552

2. 組成、組成式及び式量

ケイ酸カルシウムは、二酸化ケイ素 (SiO_2)、酸化カルシウム (CaO) 及び水が様々な割合で結合した組成物の総称で、下記等の化学形態が知られている。

- ・メタケイ酸カルシウム (Calcium metasilicate) CaSiO_3 (式量 116.17)
- ・オルトケイ酸カルシウム (Calcium orthosilicate) Ca_2SiO_4 (式量 172.25)
窯業での慣用名 ケイ酸二石灰
- ・ケイ酸三カルシウム (Tricalcium silicate) Ca_3SiO_5 (式量 228.32)
窯業での慣用名 ケイ酸三石灰

3. 用途

固結防止剤、製造用剤 (賦形剤、分散剤、吸着剤、担体)

4. 概要及び諸外国での使用状況

(1) 概要

ケイ酸カルシウムは、ケイ酸塩類の1つであり、その構成成分であるケイ素はほとんど全ての動植物及び水に含まれている。

我が国では、ケイ酸カルシウムは平成 20 年に添加物に指定されており、主に固結防止剤として使用されている。その他、ケイ酸塩類として、ケイ酸マグネシウムが食品添加物として指定されている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、1985 年の第 29 回会合において、二酸化ケイ素及びケイ酸塩類 (ケイ酸カルシウムを含む。) の ADI について「特定しない (not specified)」と評価されている。

(2) 諸外国での使用状況

コーデックス委員会では、固結防止剤に分類されており、塩等に使用が認められている。

米国では、一般に安全とみなされる物質（GRAS 物質）として、固結防止の目的で適正製造規範（GMP）の下、卓上塩に対し2%以下、ベーキングパウダーに対して5%以下等の基準に基づき使用が認められており、また、直接添加物として、固結防止の目的で食品に対して2%以下（ベーキングパウダーに対しては5%以下）の基準に基づき使用が認められている。

欧州連合（EU）では、「ADI を特定しない」と評価されており、スライス又は裁断したプロセスチーズ及びその類似品に対して10g/kg以下、食塩に対して10g/kg以下、代替塩に対して20g/kg以下、dietary food supplement 等に対して必要量¹⁾での基準に基づき、使用が認められている。

5. 食品添加物としての有効性

(1) 食品等への使用実態

米国では、アイ스티ー、クリームスープ、ココア等の粉末飲料や、ポークスパイス、シナモン、ポークグレイビー等の調味料、甘藷糖、アスパルテーム等の甘味料に対して固結防止剤として用いられている。また、吸液性及び成形性を有することから、我が国では医薬品分野において脂溶性ビタミンであるビタミンE製剤の粉末化剤及び顆粒化剤並びに錠剤の賦形剤としても使用されている。

(2) 使用基準改正の必要性

保健機能食品（特定保健用食品及び栄養機能食品。以下同じ。）において、例えば、脂溶性ビタミンをケイ酸カルシウムに吸液させて粉末化する場合を考慮すると、ケイ酸カルシウムの吸液量は自重の3～6倍に達するため、脂溶性ビタミンを吸液させた粉末のビタミン含有量を従来よりも高くすることができると同時に、その粉末を用いてカプセル、錠剤等の形態を成形する際に、吸着された脂溶性ビタミンが滲みだすことを防止することができ、脂溶性ビタミンを配合した食品をより簡便に安価に製造することが見込める。

また、ケイ酸カルシウムは、微結晶セルロースやコーンスターチ等の従来の吸着剤に比べ、粉末化による重量増加を最小限に抑えることができると同時に、粉末後は錠剤や顆粒等の任意の形態に加工することができるため、重量当たりの容積の低下や、乾燥及び湿度に対して、より安定な食品を得ることができ、携帯性や利便性の向上が

¹⁾使用最高濃度は設定しない。ただし、GMPに従い、使用目的を達成するのに必要な濃度以上に高くなく、また消費者を欺瞞するおそれがない量。

見込める。

我が国では、母乳代替食品及び離乳食品以外の食品にケイ酸カルシウムの使用が認められているが、使用量が食品の2.0%以下に限定されている。現行の使用基準では、保健機能食品において、担持する液状成分の配合量が少なく制限されてしまい、極端に保健機能食品の摂取量が増大するため、使用基準の改正の必要があると考えられる。

6. 食品安全委員会における評価結果

食品添加物としての使用基準の改正のため、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、平成26年8月29日付け厚生労働省発食安0829第1号により食品安全委員会に対して意見を求めたケイ酸カルシウムに係る食品健康影響評価については、添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成27年1月13日付け府食第26号で通知されている。

【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウム及びその他のケイ酸化合物の体内動態に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウム及びその他のケイ酸化合物の知見を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性、発がん性、生殖発生毒性において、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

添加物「ケイ酸カルシウム」及び二酸化ケイ素について、ヒトを対象とした試験成績は得られなかった。

カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群⁽¹⁶⁾のリスク上昇については、添加物「酸化カルシウム」評価書において、ヒトにおける知見に基づくNOAELを得ることはできないとされている。

制酸薬として三ケイ酸マグネシウムの投与を数年行った場合、シリカ結石を生じる可能性があるが、それらの報告における投与用量の詳細は不明であり、投与されていない場合においてもシリカ結石を生じた例も報告されている。また、食品添加物としてのケイ酸塩は、過去数十年にわたって使用されているが、それによる有害影響は報告されておらず、添加物「ケイ酸カルシウム」又は医薬品の添加物として使用されているケイ酸カルシウムにおいても同様に有害影響は報告されていない。

以上より、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」については、ヒトにおける知見において、安全性に懸念を生じさせる可能性は低いと判断した。

本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、反復投与毒性の試験成績を検討した結果、ケイ酸カルシウムに関する試験成績は得られなかったものの、二酸化ケイ素の NOAEL については、マウスを用いた 93 週間混餌投与毒性試験から、最高用量である 7,500 mg/kg 体重/日（二酸化ケイ素として）と判断した。また、カルシウム塩の NOAEL については、ラットを用いた炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性試験から、最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断した。

一方、添加物「ケイ酸カルシウム」の推定一日摂取量は 2,400 mg/人/日 (43.6 mg/kg 体重/日) である。これを基に、二酸化ケイ素及びカルシウムの推定一日摂取量について、添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格を踏まえて検討した。二酸化ケイ素については、添加物「ケイ酸カルシウム」中の二酸化ケイ素の含量の最大値が 95.0% であることを踏まえ、推定一日摂取量は 2,280 mg/人/日 (41.4 mg/kg 体重/日) (二酸化ケイ素として) と判断した。また、カルシウムについては、添加物「ケイ酸カルシウム」中の酸化カルシウムの含量の最大値が 35.0% であることを踏まえ、まず、酸化カルシウムの推定一日摂取量を 840 mg/人/日 (15.2 mg/kg 体重/日) (酸化カルシウムとして) と換算し、さらに、分子量を基に換算し、推定一日摂取量は 600 mg/人/日 (10.9 mg/kg 体重/日) (カルシウムとして) と判断した。

以上から、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、添加物として適切に使用される限りにおいて、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価した。

なお、カルシウムについては、「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会報告書」において、18 歳以上の成人の耐容上限量を 2,500 mg/人/日としているところであり、過剰摂取等により耐容上限量を超えることがないように留意する必要がある。

7. 摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

【一日摂取量の推計等（添加物評価書抜粋）】

3. 我が国における摂取量

規格基準改正要請者は、2008年に新たに指定されたケイ酸カルシウムの推定摂取量の知見はないものの、ケイ酸カルシウムの指定前の微粒二酸化ケイ素の推定摂取量の全量がケイ酸カルシウムに置き換わると仮定して、現在の使用基準に係るケイ

酸カルシウムの推定一日摂取量を0.56 mg/人/日 (0.01 mg/kg 体重/日) と推定している。

また、規格基準改正要請者は、規格基準改正後の摂取量の増加量を、ケイ酸カルシウムの使用量が平均量 (食品の20%) ⁽¹⁸⁾程度のチュアブル錠 (1,000 mg/錠) を、3種類各2錠を1日朝夕2回摂取するヒトを想定して、2,400 mg/人/日 (43.6 mg/kg 体重/日) と推計している。(参照2)

以上より、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」の使用基準改正に係る推定一日摂取量は、2,400 mg/人/日 (43.6 mg/kg 体重/日) となると判断した。

また、二酸化ケイ素及びカルシウムの推定一日摂取量について、添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格を踏まえて検討した。二酸化ケイ素については、添加物「ケイ酸カルシウム」中の二酸化ケイ素の含量の最大値が 95.0%であることを踏まえ、推定一日摂取量は 2,280 mg/人/日 (41.4 mg/kg 体重/日) (二酸化ケイ素として) と判断した。また、カルシウムについては、添加物「ケイ酸カルシウム」中の酸化カルシウムの含量の最大値が 35.0%であることを踏まえ、まず、酸化カルシウムの推定一日摂取量を 840 mg/人/日 (15.2 mg/kg 体重/日) (酸化カルシウムとして) と換算し、さらに、分子量を基に換算し、推定一日摂取量は 600 mg/人/日 (10.9 mg/kg 体重/日) (カルシウムとして) と判断した。

8. 規格基準の改正について

食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 1 項の規定に基づく規格基準については、次のとおり改正することが適当である。

(1) 使用基準について

食品安全委員会の評価結果、食品添加物としての有効性等を踏まえ、以下のとおり使用基準を改めることが適当である。

(現行)

ケイ酸カルシウムは、母乳代替食品及び離乳食品に使用してはならない。

ケイ酸カルシウムの使用量は、食品の 2.0% 以下でなければならない。ただし、微粒二酸化ケイ素と併用する場合は、それぞれの使用量の和が食品の 2.0% 以下でなければならない。

(改正案)

ケイ酸カルシウムは、母乳代替食品及び離乳食品に使用してはならない。

ケイ酸カルシウムの使用量は、食品 (特定保健用食品たるカプセル及び錠剤並びに

栄養機能食品たるカプセル及び錠剤を除く。以下この目において同じ。）の2.0%以下でなければならない。ただし、微粒二酸化ケイ素と併用する場合は、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。

また、ケイ酸カルシウムの使用基準を上記のとおり改正するのに併せ、二酸化ケイ素中の微粒二酸化ケイ素の使用基準を以下のとおり改正（下線部分を追記）することが適当である。

（現行）

二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素を除く。）は、ろ過助剤の目的で使用するとき以外は使用してはならない。

二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素を除く。）は、最終食品の完成前に除去しなければならない。

微粒二酸化ケイ素は、母乳代替食品及び離乳食品に使用してはならない。

微粒二酸化ケイ素の使用量は、二酸化ケイ素として、食品の2.0%以下でなければならない。ただし、ケイ酸カルシウムと併用する場合は、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。

（改正案）

二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素を除く。）は、ろ過助剤の目的で使用するとき以外は使用してはならない。

二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素を除く。）は、最終食品の完成前に除去しなければならない。

微粒二酸化ケイ素は、母乳代替食品及び離乳食品に使用してはならない。

微粒二酸化ケイ素の使用量は、二酸化ケイ素として、食品の2.0%以下でなければならない。ただし、ケイ酸カルシウムと併用する場合（特定保健用食品たるカプセル及び錠剤並びに栄養機能食品たるカプセル及び錠剤にケイ酸カルシウムを使用する場合を除く。）は、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。

（2）成分規格について

成分規格は別紙のとおり設定されている。本使用基準改正において変更の必要はない。

成分規格

ケイ酸カルシウム
Calcium Silicate

Calcium Silicate [1344-95-2]

定 義 本品は、二酸化ケイ素と酸化カルシウムの化合物である。

含 量 本品を乾燥したものは、二酸化ケイ素 ($\text{SiO}_2=60.08$) として50.0~95.0%、
酸化カルシウム ($\text{CaO}=56.08$) として3.0~35.0%を含む。

性 状 本品は、白~灰白色の微粉末で、吸湿性がある。

確認試験 (1) 本品0.5gを無水炭酸ナトリウム0.2g及び無水炭酸カリウム2gと混合する。この混合物を白金製又はニッケル製のるつぼに入れ、完全に融解するまで加熱する。冷後、水5mlを加え、約3分間放置した後、るつぼの底を弱く加熱し、融塊をはがし、水約50mlを用いてビーカーに移す。これに泡が生じなくなるまで、少量ずつ塩酸を加える。更に、塩酸10mlを加え、水浴上で蒸発乾固する。冷後、これに水20mlを加えて煮沸し、ろ過する。ろ紙上のゲル状の残留物を白金皿に移し、フッ化水素酸5mlを加えるとき溶ける。この溶液を加熱しながら、ガラス棒の先に水1滴を付けたものをその蒸気中に入れるとき、水滴は曇る。

(2) (1)のろ液にメチルレッド試液2滴を加え、アンモニア試液で中和した後、希塩酸を滴下して酸性とする。これにシュウ酸アンモニウム溶液(7→200)を加えるとき、白色顆粒状の沈殿が生じる。沈殿を分離し、一部に酢酸を加えるときは溶けないが、他の一部に塩酸を加えるときは溶ける。

純度試験 (1) 液性 pH8.4~12.5 (5%懸濁液)

(2) 鉛 Pbとして $5.0\mu\text{g/g}$ 以下

本品5.0gを正確に量り、ビーカーに入れ、塩酸(1→4)50mlを加えてかくはんする。時計皿で覆い、穏やかに15分間沸騰させた後、定量分析用ろ紙(5種C)を用いて吸引ろ過し、50mlのメスフラスコに入れる。ビーカー及びろ紙上の残留物を熱湯で洗い、洗液をろ液に合わせ、冷後、水を加えて正確に50mlとし、これを検液とする。比較液は、鉛標準液5mlを量り、塩酸(1→4)を加えて100mlとする。検液及び比較液につき、次の操作条件で原子吸光光度法(フレイム方式)により吸光度を測定するとき、検液の吸光度は比較液の吸光度以下となる。

操作条件

光源ランプ 鉛中空陰極ランプ

分析線波長 217nm

支燃性ガス 空気

可燃性ガス アセチレン

(3) ヒ素 As_2O_3 として $4.0\mu\text{g/g}$ 以下

(2)の検液5mlを正確に量り、検液とする。装置Bを用いる。

(4) フッ化物 Fとして $50\mu\text{g/g}$ 以下

本品2gを正確に量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、水40mlを加える。この液を15分間かくはんした後、懸濁液を50mlのメスフラスコに移し、水を加えて50mlとする。この液を遠心分離し、上澄液30mlを正確に量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、EDTA・トリス試液15mlを加え、検液とする。電位を比較電極及びフッ素イオン電極を接続した電位差計で測定するとき、検液の電位は、比較液の電位以上である。

比較液は、次により調製する。

あらかじめ 110°C で2時間乾燥したフッ化ナトリウム2.210gを正確に量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、水200mlを加えてかき混ぜながら溶かす。この溶液をメスフラスコに入れ、水を加えて1,000mlとし、ポリエチレン製容器に入れて比較原液とする。使用時に、比較原液2mlを正確に量り、水を加えて正確に1,000mlとする。この液30mlを正確に量り、ポリエチレン製ビーカーに入れ、EDTA・トリス試液15mlを加え、比較液とする。

乾燥減量 10.0%以下 (105°C , 2時間)

強熱減量 5.0~14.0% ($1,000^\circ\text{C}$, 恒量, 乾燥物)

定量法 (1) 二酸化ケイ素 本品を乾燥させ、その約0.4gを精密に量り、ビーカーに入れ、水5mlと過塩素酸10mlを加え、白煙を生じるまで加熱する。ビーカーを時計皿で覆い、更に15分間加熱する。冷後、水30mlを加えて定量分析用ろ紙(5種C)でろ過し、残留物を熱湯200mlで洗う。ろ液と洗液を合しA液とする。ろ紙上の残留物をろ紙と共に白金製のろつぼに入れてゆっくりと加熱する。ろ紙が炭化した後冷却し、硫酸数滴を加えて約 $1,300^\circ\text{C}$ で恒量になるまで強熱し、デシケーター中で放冷した後、その質量 $W(\text{g})$ を量る。残留物に硫酸5滴とフッ化水素酸15mlを加え、約 $1,000^\circ\text{C}$ で恒量になるまで加熱し、デシケーター中で冷却した後、その質量 $w(\text{g})$ を量り、次式により含量を求める。

$$\text{二酸化ケイ素 (SiO}_2\text{) の含量} = \frac{W(\text{g}) - w(\text{g})}{\text{試料の採取量}(\text{g})} \times 100(\%)$$

(2) 酸化カルシウム (1)で得たA液を水酸化ナトリウム溶液(1→25)で中和し、水酸化ナトリウム溶液(1→25)15ml及びMN指示薬0.3gを加え、 0.05mol/L EDTA溶液で滴定する。終点は、液の赤紫色が完全に消失して青色となるときとする。

$$0.05\text{mol/L EDTA溶液 } 1\text{ml} = 2.804\text{ mgCaO}$$

これまでの経緯

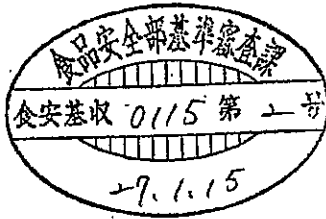
- 平成26月 8月29日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに食品添加物の規格基準の改正に係る食品健康影響評価を依頼
- 平成26年 9月 2日 第528回食品安全委員会(要請事項説明)
- 平成26年 9月29日 第134回食品安全委員会添加物専門調査会
- 平成26年11月1日 第537回食品安全委員会(報告)
- 平成26年11月12日 食品安全委員会における国民からの意見募集
(~平成26年12月11日)
- 平成27年 1月13日 第544回食品安全委員会(報告)
- 平成27年 1月13日 食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知
- 平成27年 1月23日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年 2月16日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会(平成27年2月現在)

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
石見 佳子	独立行政法人国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部長
井手 速雄	東邦大学薬学部名誉教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
杉本 直樹	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
戸塚 ゆ加里	独立行政法人国立がん研究センター研究所発がん・予防研究分野ユニット長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部環境事業推進部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
若林 敬二※	静岡県立大学特任教授

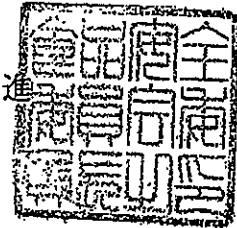
※部会長



府 食 第 2 6 号
平成 2 7 年 1 月 1 3 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 6 年 8 月 2 9 日 付 け 厚 生 労 働 省 発 食 安 0 8 2 9 第 1 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 意 見 を 求 め ら れ た ケ イ 酸 カ ル シ ウ ム に 係 る 食 品 健 康 影 響 評 価 の 結 果 は 下 記 の と お り で す の で 、 食 品 安 全 基 本 法 (平 成 1 5 年 法 律 第 4 8 号) 第 2 3 条 第 2 項 の 規 定 に 基 づ き 通 知 し ま す 。

な お 、 食 品 健 康 影 響 評 価 の 詳 細 は 別 添 の と お り で す 。

ま た 、 本 件 に 関 し て 行 っ た 国 民 か ら の 意 見 ・ 情 報 の 募 集 に お い て 、 貴 省 に 関 す る 意 見 ・ 情 報 が 別 添 の と お り 寄 せ ら れ ま し た の で お 伝 え し ま す 。

記

ケイ酸カルシウムが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、一日摂取許容量を特定する必要はない。

添加物評価書

ケイ酸カルシウム (第2版)

2015年1月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	4
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	5
○要 約.....	6
I. 評価対象品目の概要	8
1. 用途	8
2. 主成分の名称.....	8
3. 組成、組成式及び式量	8
4. 性状等.....	8
5. 起源又は発見の経緯等	8
6. 我が国及び諸外国における使用状況	8
(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
7. 国際機関等における評価.....	10
(1) JECFA における評価	10
(2) 米国における評価	11
(3) 欧州における評価	11
(4) 我が国における評価.....	12
8. 評価要請の経緯	14
(1) 第一版に関する経緯.....	14
(2) 第二版に関する経緯.....	15
II. 安全性に係る知見の概要	16
1. 体内動態.....	16
(1) 吸収.....	17
(2) 分布.....	17
(3) 排泄.....	19
(4) 酸化カルシウムの体内動態.....	20
(5) 体内動態のまとめ	20
2. 毒性.....	20
(1) 遺伝毒性.....	20
(2) 急性毒性.....	22
(3) 反復投与毒性	22
(4) 発がん性.....	26
(5) 生殖発生毒性	28

(6) ヒトにおける知見	29
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	32
1. 米国における摂取量	32
2. 欧州における摂取量	32
3. 我が国における摂取量	33
Ⅳ. 食品健康影響評価	33
別紙1：略称	36
別紙2：毒性試験成績	37
参照	42

<審議の経緯>

第1版（添加物の指定に係る食品健康影響評価）

- 2005年8月15日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0815002号）、関係書類の接受
- 2005年8月18日 第107回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年2月28日 第41回添加物専門調査会
- 2007年3月23日 第42回添加物専門調査会
- 2007年4月17日 第43回添加物専門調査会
- 2007年5月29日 第44回添加物専門調査会
- 2007年6月14日 第194回食品安全委員会（報告）
- 2007年6月14日から7月13日 国民からの意見・情報の募集
- 2007年7月23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
- 2007年7月26日 第200回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

第2版（添加物の使用基準改正に係る食品健康影響評価）

- 2014年8月29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0829第1号）、関係書類の接受
- 2014年9月2日 第528回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年9月26日 要請資料の差し替え
- 2014年9月29日 第134回添加物専門調査会
- 2014年11月11日 第537回食品安全委員会（報告）
- 2014年11月12日から12月11日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年12月24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
- 2015年1月13日 第544回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

*2007年2月1日から

**2007年4月1日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
上安平 冽子
石井 克枝
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2007年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
久保田 紀久枝
中島 恵美
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)
頭金 正博 (座長代理)
穉山 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

要 約

固結防止剤及び製造用剤（賦形剤、分散剤、吸着剤及び担体）として使用される添加物「ケイ酸カルシウム」（CAS 登録番号：1344-95-2）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、二酸化ケイ素等のケイ酸化合物を被験物質としたものも含め、遺伝毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性等に関するものである。

添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウムを被験物質とした十分な試験成績を入手することはできなかった。しかしながら、添加物「ケイ酸カルシウム」は、オルトケイ酸モノマー及びカルシウムイオンとして腸管から吸収されることから、その他のケイ酸化合物に関する試験成績も参照することで総合的に評価を行うことは可能であると判断した。また、カルシウムイオンに関する評価に際しては、添加物「酸化カルシウム」評価書も参照した。

添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウム及びその他のケイ酸化合物の体内動態に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウム及びその他のケイ酸化合物の知見を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性、発がん性、生殖発生毒性において、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

添加物「ケイ酸カルシウム」及び二酸化ケイ素について、ヒトを対象とした試験成績は得られなかった。

カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群のリスク上昇については、添加物「酸化カルシウム」評価書において、ヒトにおける知見に基づく NOAEL を得ることはできないとされている。

制酸薬として三ケイ酸マグネシウムの投与を数年行った場合、シリカ結石を生じる可能性があるが、それらの報告における投与用量の詳細は不明であり、投与されていない場合においてもシリカ結石を生じた例も報告されている。また、食品添加物としてのケイ酸塩は、過去数十年にわたって使用されているが、それによる有害影響は報告されておらず、添加物「ケイ酸カルシウム」又は医薬品の添加物として使用されているケイ酸カルシウムにおいても同様に有害影響は報告されていない。

以上より、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」については、ヒトにおける知見において、安全性に懸念を生じさせる可能性は低いと判断した。

本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、反復投与毒性の試験成績を検討した結果、ケイ酸カルシウムに関する試験成績は得られなかったものの、二酸化ケイ素の NOAEL については、マウスを用いた 93 週間混餌投与毒性試験から、最高用量である 7,500 mg/kg 体重/日（二酸化ケイ素として）と判断した。また、カルシウム塩の NOAEL については、ラットを用いた炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性試験から、最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断した。

一方、添加物「ケイ酸カルシウム」の推定一日摂取量は 2,400 mg/人/日（43.6 mg/kg 体重/日）である。これを基に、二酸化ケイ素及びカルシウムの推定一日摂取量について、添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格を踏まえて検討した。二酸化ケイ素については、添加物「ケイ酸カルシウム」中の二酸化ケイ素の含量の最大値が 95.0%であることを踏まえ、推定一日摂取量は 2,280 mg/人/日（41.4 mg/kg 体重/日）（二酸化ケイ素として）と判断した。また、カルシウムについては、添加物「ケイ酸カルシウム」中の酸化カルシウムの含量の最大値が 35.0%であることを踏まえ、まず、酸化カルシウムの推定一日摂取量を 840 mg/人/日（15.2 mg/kg 体重/日）（酸化カルシウムとして）と換算し、さらに、分子量を基に換算し、推定一日摂取量は 600 mg/人/日（10.9 mg/kg 体重/日）（カルシウムとして）と判断した。

以上から、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、添加物として適切に使用される限りにおいて、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価した。

なお、カルシウムについては、「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会報告書」において、18 歳以上の成人の耐容上限量を 2,500 mg/人/日としているところであり、過剰摂取等により耐容上限量を超えることがないよう留意する必要がある。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

固結防止剤及び製造用剤（賦形剤、分散剤、吸着剤及び担体）（参照1、2）

2. 主成分の名称

和名：ケイ酸カルシウム

英名：Calcium silicate

CAS登録番号：1344-95-2（参照3）

3. 組成、組成式及び式量

添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格では、含量として「本品を乾燥したものは、二酸化ケイ素（ $\text{SiO}_2 = 60.08$ ）として50.0～95.0%，酸化カルシウムCaOとして3.0～35.0%を含む。」とされている。（参照3）

ケイ酸カルシウムは、二酸化ケイ素（ SiO_2 ）、酸化カルシウム（CaO）及び水が様々な割合で結合した組成物の総称であり、下記などの化学形態が知られている。（参照1）

- ・メタケイ酸カルシウム（Calcium metasilicate） CaSiO_3 （116.17）
- ・オルトケイ酸カルシウム（Calcium orthosilicate） Ca_2SiO_4 （172.25）
窯業での慣用名：ケイ酸二石灰
- ・ケイ酸三カルシウム（Tricalcium silicate） Ca_3SiO_5 （228.32）
窯業での慣用名：ケイ酸三石灰

4. 性状等

添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格では、性状として「本品は、白～淡黄色の微粉末で、吸湿性がある。」とされている。（参照4）また、水、エタノールに不溶でありアルカリとは反応しない。フッ化水素酸（侵される）以外の酸には比較的安定であるとされている。（参照5）

5. 起源又は発見の経緯等

ケイ酸カルシウムは、ケイ酸化合物及びカルシウム塩の1つであり、その構成成分であるケイ素（Si）はほとんど全ての動植物及び水に含まれている。

添加物「ケイ酸カルシウム」の構成成分である二酸化ケイ素は天然にも存在し、その含有量は、ビール131 ppm、コーヒー8.2 ppm、ミネラルウォーター22.5 ppm、飲料水2.0 ppm（欧州）又は7.1 ppm（米国）とされている。（参照6）

6. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 我が国における使用状況

① ケイ酸カルシウム

我が国では、添加物「ケイ酸カルシウム」は、2008年に食品添加物として指定された。

使用基準は「ケイ酸カルシウムは、母乳代替品及び離乳食品に使用してはならない。ケイ酸カルシウムの使用量は、食品の2.0%以下でなければならない。微粒二酸化ケイ素と併用する場合は、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。」とされており、主に固結防止剤として使用されている。(参照3、7)

さらに、ケイ酸カルシウムは、主に一般用医薬品(ビタミン剤)等の賦形剤としても使用されている。(参照8)

② ケイ酸化合物

その他のケイ酸化合物としては、指定添加物として二酸化ケイ素(微粒二酸化ケイ素を含む。)及びケイ酸マグネシウムの、既存添加物としてカオリン、ゼオライト、タルク等の使用が認められている。

③ カルシウム塩

指定添加物として酸化カルシウム及び酢酸カルシウム等の使用が認められている。

(2) 諸外国における使用状況

ケイ酸カルシウムは粉末状又は顆粒状食品の固結防止剤及び錠剤・カプセル食品の製造用剤(賦形剤、分散剤)として、広く欧米諸国などにおいて食品添加物として用いられている。

① コーデックス委員会

ケイ酸カルシウムは、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)⁽¹⁾において「ADIを特定しない」と評価されていることから、GSEFA(食品添加物に関するコーデックス一般規格)の表3⁽²⁾に固結防止剤として掲載されており、表3の付表に掲載された食品分類を除き、適正製造規範(GMP)の下での使用が認められている。表3の付表に掲載された食品のうち、現時点では、「乾燥ホエイ及びホエイチーズを除くホエイ製品」(食品分類01.8.2)に対し10,000 mg/kg、「粉砂糖、粉末デキストロース」(食品分類11.1.2)に対し15,000 mg/kgとい

¹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。

²JECFAにおける評価の結果、「ADI(一日摂取許容量)を特定しない」と評価された食品添加物がリスト化されている。これらの添加物については、GMPの原則に従って使用する場合には食品全般での使用が許容されており、具体的な規格(対象食品分類及び食品中の最大濃度)を設定する必要はない。

う最大濃度、「食塩」（食品分類 12.1.1）について GMP の下での使用が定められている。なお、コーデックス基準においてケイ酸カルシウムの用途として登録されているのは、固結防止剤のみであるが、「食品サプリメント」（食品分類 13.6）については表 3 の付表には含まれていない。（参照 9）

② 米国における使用状況

米国では、固結防止剤として使用されるケイ酸カルシウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、ケイ酸マグネシウム、アルミノケイ酸ナトリウム、アルミノケイ酸ナトリウムカルシウム、三ケイ酸カルシウム等を一般に安全とみなされる物質（GRAS 物質）として指定され、固結防止等の目的で適正製造規範（GMP）のもと、卓上塩に対し 2%以下、ベーキングパウダーに対し 5%以下等の基準に基づき、使用が認められている。（参照 10）

また、直接添加物として、固結防止の目的で、食品に対し 2%以下、ベーキングパウダーに対し 5%以下の基準に基づき、食品への使用が認められている。（参照 11）

③ 欧州連合（EU）における使用状況

欧州連合（EU）では、スライス又は裁断したプロセスチーズ、プロセスチーズ類似品及びチーズ類似品に対して 10 g/kg 以下、食塩及び代替塩に対して 10 g/kg 以下、dietary food supplement に対して必要量、栄養素の乾燥粉末製造に対して 50 g/kg 以下等の基準に基づき、使用が認められている。（参照 12）

7. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

① ケイ酸カルシウムの評価

a. 1969 年の評価

1969 年の第 13 回会合において、JECFA は、二酸化ケイ素及びケイ酸塩（ケイ酸アルミニウム（カオリンを含む。））、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム（タルク、三ケイ酸マグネシウムを含む。）及びアルミノケイ酸ナトリウム）の安全性について評価を行っている。評価の結果、これらは生物学的に不活性であって、吸収されたとしても毒性を示すことなく腎から排泄されるとしている。ヒトにおける知見も合わせ、これらの物質が環境中のいたるところに存在することも踏まえると、添加物としての使用において重大な毒性を示すものはないとし、ADI を“not limited（限定しない）”としている。（参照 13）

b. 1986 年の評価

1986年の第29回会合において、JECFAは、ケイ酸化合物の評価について、“ADI not specified³⁾”（ADIを特定しない）が適当であるとしている。理由としては、ケイ酸のアルミニウム、アンモニウム、カルシウム、鉄、マグネシウム、カリウム及びナトリウムの塩が水に不溶であるからだとしている。（参照14）

② 酸化カルシウムの評価

JECFAは、ケイ酸カルシウムの組成物である酸化カルシウムについては「ADI not limited」と評価している。（参照15、16）

(2) 米国における評価

1979年、米国食品医薬品庁（FDA）は、固結防止剤として使用されるケイ酸カルシウム等のケイ酸化合物に関するレビュー報告書の中で、ケイ酸カルシウムについて、現状の、又は合理的に予見される将来の添加物としての使用レベルにおいては、公衆への危害を疑わせるような知見は見出されなかったとされている。（参照17）

(3) 欧州における評価

① 1990年の評価

1990年、欧州食品科学委員会（SCF）は、ケイ酸カルシウムについていずれも「ADIを特定しない（ADI not specified）」と評価している。（参照18）

② 2004年の評価（栄養素としての評価）

2004年、欧州食品安全機関（EFSA）は、食品から摂取されるケイ素化合物（ケイ酸カルシウム、二酸化ケイ素及びその他のケイ酸化合物）について、ケイ素としての上限量について評価を行っている。評価の結果、ヒトに対して有害影響を及ぼさない上限量は、現状の知見からは算定することはできないが、ケイ素換算で1日1人（60 kg 体重）当たり20～50 mg、すなわち0.3～0.8 mg/kg 体重/日の摂取ならばヒトに対して有害影響を示さないと結論づけている。なお、この数値は摂取量調査から概算した英国における平均摂取量であり、このうち、水、ビール、コーヒー等の飲料からの摂取が55%を占める。（参照18）

③ 2009年の評価（栄養素としての評価）

2009年、EFSAは、食品サプリメントに栄養素として使用されるケイ素及

³ JECFAは1969年の評価に用いた“ADI not limited”（ADIを限定しない）という用語を、のちに“ADI not specified”（ADIを特定しない）に変更している。

びカルシウムの化合物としてケイ酸カルシウムの評価を行っている⁴。併せてケイ素の摂取源として二酸化ケイ素及びケイ酸ゲル (silicon acid gel) の評価も行っている。

評価の結果、体内動態については、ケイ酸カルシウムが水にほとんど不溶であり、かつ塩酸への溶解度が低いことから、ケイ酸カルシウム、二酸化ケイ素及びケイ酸ゲル由来のケイ素又はカルシウムの知見がないとしている。しかし、二酸化ケイ素及びケイ酸ゲルが水和してオルトケイ酸に変化した場合、オルトケイ酸は生体内で利用されるとしている。

ケイ酸カルシウム由来のケイ素及びカルシウムの摂取量 (ケイ素として 100 mg/日、カルシウムとして 140 mg/日以下) を、欧州におけるケイ素及びカルシウムの推定摂取量 (ケイ素として 1 日 1 人当たり平均で 20~50 mg、カルシウムとして 1 日 1 人当たり平均で 683~944 mg) に積算した場合、ビタミンとミネラルに関する英国専門家グループ (EVM) が 2003 年に定めたケイ素の UL である 1 日 1 人当たり 700 mg、及び SCF が 2003 年に結論づけたカルシウムの UL である 1 日 1 人当たり 2500 mg 以下であるため、安全性に懸念はないと結論づけている。(参照 19)

(4) 我が国における評価

① 食品安全委員会における評価

a. 添加物「ケイ酸カルシウム」の評価

2007 年、食品安全委員会は、添加物「ケイ酸カルシウム」について、以下のとおり評価している。

「ケイ酸カルシウムについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、既にわが国で使用の認められている二酸化ケイ素等の試験成績を用いて総合的に評価することは可能と判断した。

体内動態に関する試験結果から、本物質はほとんど体内に吸収されないと考えられ、僅かに吸収されたケイ酸は、オルトケイ酸として存在し、その大部分が尿中に排泄される。また、ヒトを含め一般動物では、肝臓、腎臓への大きな蓄積は起きないと評価した。

ケイ酸カルシウム及び二酸化ケイ素等の試験成績を評価した結果、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有さないと考えられる。また、反復投与毒性試験では、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められないと考えられた。

なお、わが国においては、二酸化ケイ素及びケイ酸カルシウムの組成物である酸化カルシウムについては、既存添加物である焼成カルシウム (主

⁴ EFSA は、ケイ素がヒトの必須栄養素であるとはしていないこと、ケイ素の機能についても確認できないこと、推奨量についても設定していないことに言及している。

成分は酸化カルシウム)として使用が認められている化学物質であり、これまでに安全性に関して特段の問題は指摘されていない。JECFA では、二酸化ケイ素及びその他のケイ酸化合物(ケイ酸カルシウムを含む)について、1970年に「ADIを特定しない(not specified)」と評価している。

以上から、ケイ酸カルシウムが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、ADIを特定する必要はないと評価した。」(参照20)

b. 添加物「酸化カルシウム」の評価

2013年4月、食品安全委員会は、添加物「酸化カルシウム」⁵⁾について、以下のとおり評価している。

「酢酸カルシウム及び酸化カルシウムを被験物質とした十分な試験成績を入手することはできなかった。しかしながら、酢酸カルシウムは、添加物としての使用時においては酢酸イオンとカルシウムイオンに解離すると考えられ、また、酸化カルシウムは、水中では水と反応して水酸化カルシウムとなり、空気中では炭酸ガスを吸収して炭酸カルシウムとなり、いずれの場合も胃液と反応して容易にカルシウムイオンになると考えられることから、本委員会としては、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」について、酢酸及びカルシウム塩を被験物質とした試験成績全般を用いて総合的に評価を行うことは可能であると判断した。

酢酸及びカルシウム塩の体内動態に係る知見を検討した結果、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の安全性に懸念を生じさせるようなものはなかった。

本委員会としては、酢酸カルシウム、酸化カルシウム、カルシウム塩及び酢酸の安全性に係る知見を検討した結果、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」については、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はないと判断した。

入手したヒトに係る知見からは、カルシウムの過剰摂取とミルクアルカリ症候群、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患との関係についての情報が多く認められた。ミルクアルカリ症候群については、他の誘発要因の影響などが明らかではなく、カルシウムのNOAELを得ることはできないと判断した。また、腎結石、前立腺癌及び循環器疾患については、研究の結果が一致していないなど、カルシウムの影響について不明な点が多いため、NOAELを得ることはできないと判断した。以上より、本委員会と

⁵⁾ 酢酸カルシウム及び酸化カルシウムをあわせて評価している。

しては、ヒトにおける知見に基づく NOAEL を得ることはできないと判断した。

以上のことから、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「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の ADI を特定する必要はないと評価した。

なお、我が国において添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カルシウム」の使用が認められた場合の推定摂取量は、合わせて 111.37 mg/人/日（カルシウムとして）となる。カルシウムは、耐容上限量が 2.3 g/人/日と定められており、本品目の栄養強化剤としての過剰摂取等により耐容上限量を超えることがないよう留意する必要がある。」（参照 2 1）

② 厚生労働省の「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会報告書」におけるカルシウムの評価

平成 26 年 3 月に厚生労働省において取りまとめられた「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会報告書」は、カルシウムの耐容上限量について、カルシウムアルカリ症候群で観察された 3,000 mg/日を LOAEL とし、この値から、18 歳以上の成人の耐容上限量を、不確実係数を 1.2 として 2,500 mg/人/日としている。なお、17 歳以下については、十分な研究報告がないため耐容上限量を定めていない。（参照 2 2）

8. 評価要請の経緯

(1) 第 1 版に関する経緯

厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物 46 品目については、企業等からの指定要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。この方針に従い、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム及びケイ酸マグネシウムについて、2005 年 8 月 15 日に、食品安全基本法に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼された。

その後、第 67 回 JECFA（2006 年 6 月）においてアルミニウムの暫定週間耐容摂取量（PTWI）が見直されたことに伴い、食品安全委員会では、第 41 回添加物専門調査会（2007 年 2 月 28 日）において、アルミニウムを含む 2 品目（アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム）につい

ては JECFA の評価レポート等が正式に公表された段階で検討することとされ、それ以外の 2 品目（ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム）とは別に議論することとされた。

2007 年に添加物「ケイ酸カルシウム」について、2008 年に添加物「ケイ酸マグネシウム」について、それぞれ厚生労働大臣に食品健康影響評価結果が通知されている。（参照 20、23）

（2）第 2 版に関する経緯

規格基準改正要請者によれば、ケイ酸カルシウムは、脂溶性ビタミン又は DHA 等の n-3 系の必須脂肪酸を粉末化する作用において、他の吸着剤より高い利便性を有することから、脂溶性ビタミン等を含むカプセル、錠剤等を製造する際に有用であるとされている。また、現状の使用基準においては、ケイ酸カルシウムの使用量について食品の 2%以下とされているが、カプセル、錠剤等の形態である食品へのケイ酸カルシウムの配合量は 20%以下が適当であるとしている。（参照 2）

今般、添加物「ケイ酸カルシウム」について、厚生労働省に表のとおり使用基準改正の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

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「ケイ酸カルシウム」の使用基準について、表 1 のとおり改正を検討するものとしている。また、あわせて、本改正に伴い、添加物「二酸化ケイ素」の使用基準についても、表 2 のとおり改正を検討するものとしている。

表 1 添加物「ケイ酸カルシウム」の使用基準に係る改正案

現 行 基 準	ケイ酸カルシウムは、母乳代替品及び離乳食品に使用してはならない。 ケイ酸カルシウムの使用量は、食品の 2.0%以下でなければならない。ただし、微粒二酸化ケイ素と併用する場合は、それぞれの使用量の和が食品の 2.0%以下でなければならない。
------------------	--

改正案	<p>ケイ酸カルシウムは、母乳代替品及び離乳食品に使用してはならない。</p> <p>ケイ酸カルシウムの使用量は、食品（<u>保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤を除く。</u>以下この目において同じ。）の2.0%以下でなければならない。ただし、微粒二酸化ケイ素と併用する場合は、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。</p>
-----	---

表 2 本改正に伴う添加物「二酸化ケイ素」の使用基準に係る改正案

現行基準	<p>二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素を除く。）は、ろ過助剤の目的で使用するとき以外は使用してはならない。</p> <p>二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素を除く。）は、最終食品の完成前に除去しなければならない。</p> <p>微粒二酸化ケイ素は、母乳代替食品及び離乳食品に使用してはならない。</p> <p>微粒二酸化ケイ素の使用量は、二酸化ケイ素として、食品の2.0%以下でなければならない。ただし、ケイ酸カルシウムと併用する場合は、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。</p>
改正案	<p>二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素を除く。）は、ろ過助剤の目的で使用するとき以外は使用してはならない。</p> <p>二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素を除く。）は、最終食品の完成前に除去しなければならない。</p> <p>微粒二酸化ケイ素は、母乳代替食品及び離乳食品に使用してはならない。</p> <p>微粒二酸化ケイ素の使用量は、二酸化ケイ素として、食品2.0%以下でなければならない。ただし、ケイ酸カルシウムと併用する場合（<u>保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤にケイ酸カルシウムを使用する場合を除く。</u>）は、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。</p>

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

添加物「ケイ酸カルシウム」の体内動態に関する試験成績が十分に得られないことから、その他のケイ酸化合物の試験成績及び2013年の食品安全委員会における添加物「酸化カルシウム」の食品健康影響評価を参照することとした。

(1) 吸収

① ケイ酸カルシウム

pH1.5のケイ酸カルシウムの水への溶解度は3,900 mg/Lであることから、添加物「ケイ酸カルシウム」は胃液内に溶解すると推定される。(参照24)

② ケイ酸化合物

石英のような固体のケイ酸化合物は、僅かに水と反応し、ポリマーの分解、加水分解を経て、オルトケイ酸 ($\text{Si}(\text{OH})_4$) 又はメタケイ酸 (H_2SiO_3) を生成する。(参照6、25、26) オルトケイ酸の溶解度は概略100 ppm程度と考えられている。ケイ酸塩は、胃液中の塩酸と反応し、オルトケイ酸のモノマー、オリゴマーその他様々なポリマーを生成する。それぞれの生成比はケイ酸塩を構成するカチオンの種類により異なる。モノマーの生成比が高くなるにつれて、腸管における吸収量は増加する。(参照27、28)

中性の水溶液中では、ケイ酸塩の二酸化ケイ素 (SiO_2) 換算濃度が増加するとポリマー化が進行する。このことがケイ酸塩の経口投与量を増やしても、ある一定の量で尿中排泄量が頭打ちになる原因と考えられている。(参照27)

コロイド状のケイ酸はアルカリ性の腸液に送られ、可溶性のケイ酸に変化する。したがって、ケイ酸塩が吸収されるか否かは胃の酸により分解されるか否かによる。(参照29)

その他、ヒツジを用いた実験であるが、吸収に影響を及ぼす他の因子としてケイ酸塩の食餌中の含量と溶解度が報告されている。(参照30) ケイ酸塩は一般的には難溶—不溶性である。

(2) 分布

① ケイ酸化合物

a. 分布 (ヒト等)

動物実験では投与するケイ酸塩のほとんどは吸収されず、腸管を通り糞として排泄される。少量であるが、吸収されたケイ素 (Si) の大部分は尿中に排泄される。しかし、吸収された残りのケイ素 (Si) の分布を明示した報告はない。ラット、鳥等のケイ素 (Si) を必須とする動物では僅かながら大動脈、気管、腱等の結合組織に蓄積されるといわれる。しかし、ヒトを含め一般動物では、肝臓及び腎臓への大きな蓄積は起こ

らないとされる。(参照31)また、JECFA(1974)により、ケイ酸化合物⁶⁾は、吸収されたとしても腎を介して排泄され、有害な蓄積性はないと報告されている。(参照32)

肺以外の臓器のケイ素(Si)含量は一生を通じて大きく変わらない。肺のみが塵埃の吸入により大量のケイ素(Si)を蓄積するとされる。(参照33、34)

b. 血中濃度等(ヒト等)

血漿中のケイ素(Si)は、ほとんどがオルトケイ酸モノマー($\text{Si}(\text{OH})_4$)等、水溶性の化学形で存在し、たんぱく質等の高分子化合物とは結合していないとされる。(参照26、31)

ヒトにおけるケイ素の血中濃度は $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、血清濃度は $0.5\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、(参照31、35)血漿中濃度は $0.152\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ($n=15$)(参照36)との報告がある。二酸化ケイ素としては、 $1\ \mu\text{g}\ \text{SiO}_2/\text{mL}$ 以下との報告がある。(参照6)ケイ素化合物を投与した時は一時的には増加するが、比較的狭い範囲で一定に保たれている。(参照35)健康な成人のケイ素(Si)の血漿中濃度については、性差はないが、加齢によって増加するとの報告がある。(参照36)また、ケイ素の血中濃度と尿中排泄量との間には相関性が認められている。(参照25)

c. シリカ尿路結石

北米、豪州等の一部地域における報告によると、牧草は二酸化ケイ素(SiO_2)を多く含んでおり、牧草以外の飼料を与えたウシにおける尿量は $10\sim 20\ \text{mL}/\text{分}$ であるのに対し、牧草を食するウシにおける尿量は $2\ \text{mL}/\text{分}$ と少なくなり、尿中のケイ酸が飽和濃度を超過し、 $1,000\ \text{mg}/\text{L}$ となることもある(飽和溶液の $5\sim 10$ 倍)。過飽和状態にある尿中のケイ酸のポリマー化は、残りのケイ酸の濃度が飽和に達するまで、当該濃度の2乗に比例して進行する。ポリマー化により生成したゾル(コロイド溶液)が電解質の存在下において凝集し、さらに、たんぱく質と結合してシリカ尿路結石になるとされている。(参照37)

シリカ尿路結石は、ウシ以外にもイヌ(餌に原因があったとされている。)、ラマ、ヒトコブラクダ等に生じたとの報告がある。ケイ酸による尿路結石は他の結石と異なり、尿中にゲル状態として析出する。(参照38)ヒト以外の動物における結石の存在場所は腎臓及び膀胱である。

⁶ 三ケイ酸マグネシウム及びケイ酸ナトリウムを除く。

(参照 3 9) これらの結石は、100%ケイ酸のものもあれば、ケイ酸塩とリン酸カルシウム、シュウ酸カルシウム、鉄、アンモニウム、リン酸等とが共存しているものもあるとされている。(参照 3 8、3 9、4 0)

(3) 排泄

① ケイ酸カルシウム

a. 尿中排泄 (ネコ) (King ら (1938)、GLP 不明)

ネコにケイ酸カルシウム (5 g) を牛乳 20 mL と共に強制経口投与したところ、投与後 120 時間以内の尿中から 37.2 mg の SiO_2 が検出された。一方無処置群では 8.6 mg の SiO_2 が検出されている。(参照 4 1)

② ケイ酸化合物

a. 尿中濃度等 (ヒト等)

ケイ酸化合物の二酸化ケイ素 (SiO_2) としての尿中濃度のベースライン値 (括弧内はケイ素 (Si) 換算値⁷⁾) について、イヌ 7~27 mg/L (3~13 mg/L)、ネコ 3~8 mg/L (1~4 mg/L)、ウサギ 72~272 mg/L (34~127 mg/L)、ラット 30~57 mg/L (14~27 mg/L) 及びモルモット 82~286 mg/L (38~134 mg/L) との報告がある。(参照 3 3)

健康なヒトのケイ酸化合物のケイ素 (Si) としての 24 時間尿中排泄量のベースライン値について、20.1 mg (n=8)、8.7 mg、33.1 mg、(参照 4 2) 及び 4.1~12.2 mg⁸⁾ (参照 3 2) とする報告がある。

b. 尿中排泄 (ヒト) (JECFA (1974) で引用 (Langendorf ら (1966))、GLP 不明)

ヒト (12 例) に無晶形二酸化ケイ素ポリマー 2,500 mg (ケイ素 (Si) 換算⁸⁾で 1,170 mg) を単回経口投与したところ、二酸化ケイ素 (SiO_2) の尿中排泄量の増加はごく僅かであったとされている。(参照 3 2)

c. 尿中排泄 (イヌ)

イヌ (各群 1 匹) にケイ酸 (二酸化ケイ素 (SiO_2) として 100、250 mg (ケイ素 (Si) 換算⁷⁾で 47、117 mg) を単回経口投与したところ、投与後 25 時間に尿中に排泄されたケイ酸は、二酸化ケイ素 (SiO_2) としてそれぞれ 15.7 mg (尿量 64 mL)、25.0 mg (尿量 96 mL) (ケイ素 (Si) 換算⁷⁾でそれぞれ 7.3、11.7 mg) と報告されている。(参照 4 3) 尿中排泄率 (投与時の尿中濃度に対応する排泄量を差し引いて計算した。) は、それぞれ 14.6%、9.5%と用量が増えるに従って減少した。

⁷ 報告値 (SiO_2 として) に 28.09/60.08 を乗じて換算。

⁸ 報告値 (Si(OH)_4 として) に 28.09/96.11 を乗じて換算。

(4) 酸化カルシウムの体内動態

食品安全委員会(2013)において、添加物「酸化カルシウム」の体内動態については、安全性に懸念を生じさせるようなものはなかったとされている。(参照21)

(5) 体内動態のまとめ

本委員会としては、体内動態に関する試験結果から、添加物「ケイ酸カルシウム」はほとんど体内に吸収されないと考えられるが、一部は、胃液内の酸性条件下において溶解し、主にオルトケイ酸モノマー及びカルシウムイオンとして腸管から吸収されると考えた。なお、吸収されたケイ酸の大部分は尿中に排泄されると考えられた。

また、ケイ酸の濃度が増加するとポリマー化が進行することからケイ酸の投与量を増やしても、ある一定の濃度で尿中排泄量が頭打ちになると考えられた。さらに、ヒトを含め一般動物では、肝臓及び腎臓への大きな蓄積は起きないと考えられた。

一方、カルシウムイオンの体内動態については、添加物「酸化カルシウム」の評価書に基づき、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

2. 毒性

添加物「ケイ酸カルシウム」の毒性に関する試験成績は、遺伝毒性、急性毒性及び生殖発生毒性に関するもののみであり、その他の項目については十分な知見が得られなかった。体内動態のまとめから、ケイ酸カルシウムを含むケイ酸化合物は、オルトケイ酸モノマー及びカルシウムイオンとして腸管から吸収されることから、ケイ酸カルシウムの知見が十分に得られていない場合は、その他のケイ酸化合物に関する試験成績及びカルシウムイオンに関する評価として、2013年の食品安全委員会における添加物「酸化カルシウム」の食品健康影響評価も参照した。

(1) 遺伝毒性

① ケイ酸カルシウム

ケイ酸カルシウムに関する遺伝毒性の試験成績は、表3のとおりである。

表3 ケイ酸カルシウム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
----	------	------	-----	--------	----

DNA 損傷	体細胞組み 換え試験 (<i>in vitro</i> 、 GLP 不明)	酵 母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3)	用量不明	陰性(代謝活性化系非 存在下)	Litton Bionetics (1974) (参照 4 4)
遺伝子 突然変 異	復帰突然変 異試験 (<i>in</i> <i>vitro</i> 、GLP 不明)	細 菌 (<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> TA1530、G46)	用量不明 ⁹⁾	陰性(代謝活性化系非 存在下)	Litton Bionetics (1974) (参照 4 4)
	宿主経由試 験 (<i>in</i> <i>vivo</i> 、GLP 不明)	細 菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA1530、G46)、酵母 (<i>S.</i> <i>cerevisiae</i> D3) (宿主: ICR マ ウス各群雄 10 匹)	15、150、1,500、 5,000 mg/kg 体 重 単回及び 5 回連 続経口投与 ¹⁰⁾	陰性	Litton Bionetics (1974) (参照 4 4)
染色体 異常	染色体異常 試験 (<i>in</i> <i>vitro</i> 、 GLP 不明)	ヒト末梢血リン パ球	0.1~100 µg/mL 48又は72時間処 理	陽性 (10 及び 100 µg/mL の高用量にお いて) ¹¹⁾	Aslam M ら (1993) (参照 4 5)
	SCE 試験 (<i>in vitro</i> 、 GLP 不明)	ヒト末梢血リン パ球	0.1~100 µg/mL 48又は72時間処 理	陽性 (10 及び 100 µg/mL の高用量にお いて)	Aslam M ら (1993) (参照 4 5)
	染色体異常 試験 (<i>in</i> <i>vitro</i> 、 GLP 不明)	ヒト胎児肺由来 培養細胞 (WI-38)	最高用量 100 µg/mL	陰性	Litton Bionetics (1974) (参照 4 4)
	染色体異常 試験 (<i>in</i> <i>vivo</i> 、GLP 不明)	Albino ラット 雄 (単回: 計 59 匹、5 回連続: 計 18 匹)	15、150、 1,500、5,000 mg/kg 体重 単回及び 5 回連 続経口投与	陰性	Litton Bionetics (1974) (参照 4 4)
	優性致死試 験 (<i>in</i> <i>vivo</i> 、GLP 不明)	ラット各群雄 10 匹 ¹²⁾	15、150、 1,500、5,000 mg/kg 体重 交配前単回及び 5 回連続経口投与	陰性	Litton Bionetics (1974) (参照 4 4)

⁹⁾ プレートあたり 0.01~0.25 mL を添加したとされているが、ケイ酸カルシウムとしての用量は不明。

¹⁰⁾ 24 時間おきに 5 回投与

¹¹⁾ 原著では、染色体異常の種類はギャップが主で染色体型よりも染色分体型のものが多く、ギャップ以外の異常は全て切断で交換型異常は認められなかったとされている。また、高用量では細胞分裂の遅延が認められたとされている。

¹²⁾ 雌については、1 週間に 2 匹ずつ、8 週間かけ合わせたとされている。

② 遺伝毒性のまとめ

添加物「ケイ酸カルシウム」については、*in vitro*の染色体異常試験及びSCE試験で陽性の結果が出ているが、*in vivo*の染色体異常試験は陰性であり、遺伝子突然変異試験も陰性の結果となっていることから、本委員会としては、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

(2) 急性毒性

① ケイ酸カルシウム

ケイ酸カルシウム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。

なお、本委員会としては、Litton Bionetics (1974) (参照44、48)において報告されている2種類の試験の内、LD₅₀が3,400 mg/kg 体重と報告されているラット単回経口投与試験については、手技に問題があり、また、同報告中の他の試験成績¹³⁾とも整合性がとれないため、評価に使用することが適切でないと判断した。

表4 ケイ酸カルシウム 単回経口投与試験におけるLD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス	>5,000	生活科学研究所 (1989)、GLP 対応 (参照46)
ラット	>5,000	生活科学研究所 (1989)、GLP 対応 (参照47)
ラット	>5,000	Litton Bionetics (1974)、GLP 不明 (参照44、48)

(3) 反復投与毒性

ケイ酸カルシウムの試験成績を確認することはできなかった。ケイ酸化合物の試験成績のうち、ケイ酸カルシウムの構成成分である二酸化ケイ素を被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績を参照した。

① 二酸化ケイ素

a. ラット 28日間混餌投与毒性試験 (JECFA (1974) で引用 (Keller (1958))、GLP 不明)

ラット (各群雌雄各10匹) に二酸化ケイ素の微粉末化したものを表5のような投与群を設定して、28日間混餌投与する試験が実施されている。

表5 用量設定

¹³⁾ 表4に記載したLD₅₀が>5,000 mg/kg 体重と報告されている試験成績

用量設定	0、0.2、1.0、2.5%
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾	0、100、500、1,250 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められたとされている。なお、死亡率や剖検時の肉眼的検査において異常は認められなかった。(参照32)

- ・ 2.5%投与群で、有意な体重増加抑制
- ・ 1%投与群で、体重増加抑制

本委員会としては、本試験の詳細が不明であることから、本試験に係るNOAELの判断を行うことが適切でないと判断した。

b. ラット 3 か月間強制経口投与毒性試験 (JECFA (1974) で引用 (Kuschinsky (1955))、GLP 不明)

ラット (各群雌雄各 15 匹) に純度 99.8%の無水二酸化ケイ素を表 6 のような投与群を設定して、3 か月間強制経口投与する試験が実施されている。

表 6 用量設定

用量設定	50 mg/日
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾	125 mg/kg 体重/日

その結果、死亡率や体重に投与の影響は認められず、肉眼的・病理学的検査においても対照群と比べ異常は認められなかった。(参照32)

本委員会としては、本試験は一用量によるものであることから、本試験に係るNOAELの判断を行うことが適切でないと判断した。

c. ラット 90 日間混餌投与毒性試験 (JECFA (1974) で引用 (Elsea (1958))、GLP 不明)

ラット (各群雌雄各 15 匹) に二酸化ケイ素を表 7 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

¹⁴ 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	0.4	20	50

表 7 用量設定

用量設定	0、1.0、3.0、5.0%
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾	0、500、1,500、2,500 mg/kg 体重/日

その結果、生存率、体重及び摂餌量に被験物質投与による影響は認められなかった。高用量である 5%投与群においても二酸化ケイ素の明らかな沈着は確認されず、肉眼的及び病理学的検査においても二酸化ケイ素に起因すると考えられる病変は観察されなかった。(参照 3 2)

本委員会としては、本試験における NOAEL を、二酸化ケイ素として、本試験の最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日と判断した。

d. ラット 2 年間経口投与毒性試験 (JECFA (1974))

ラット (各群雌雄各 20 匹) に二酸化ケイ素を表 8 のような投与群を設定して、2 年間経口投与する試験が実施されている。

表 8 用量設定

用量設定	100 mg/kg 体重/日
------	----------------

その結果、行動や一般状態、体重増加に明らかな影響はみられず、被験物質投与群で観察された病変は対照群と同様であった。(参照 3 2)

本委員会としては、本試験は一用量によるものであることから、本試験に係る NOAEL の判断を行うことが適切でないと判断した。

e. マウス 93 週間混餌投与毒性試験 (Takizawa ら (1988) 、GLP 不明)

マウス (各群雌雄各 38~40 匹) に二酸化ケイ素を表 9 のような投与群を設定して、93 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 9 用量設定

用量設定	0、1.25、2.5、5.0%
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾	0、1,875、3,750、7,500 mg/kg 体重/日

その結果、一般状態や死亡率に明らかな影響は認められなかった。血液

学的検査や臓器重量においては散発的に有意な変化が認められているが、被験物質投与に関連した用量相関性のある変化は認められなかった。（参照 4 9）

本委員会としては、本試験における NOAEL を、二酸化ケイ素として、本試験の最高用量である 7,500 mg/kg 体重/日と判断した。

f. ラット 103 週間混餌投与毒性試験 (Takizawa ら (1988)、GLP 不明)
ラット (各群雌雄各 40~41 匹) に二酸化ケイ素を表 10 のような投与群を設定して、103 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 10 用量設定

用量設定	0、1.25、2.5、5.0%
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾	0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日

その結果、行動や一般状態には明らかな影響は観察されず、体重、摂餌量、死亡率、血液学的検査及び血液生化学的検査成績において、統計学的な有意差が散発的に認められているが、被験物質投与に関連した生物学的意義のある変化は認められなかった。12 及び 24 か月目の検査において、雌の 2.5 及び 5.0% 投与群で統計学的に有意な肝重量の減少が認められているが、投与量に相関したものではなかった。（参照 4 9）

本委員会としては、本試験における NOAEL を、二酸化ケイ素として、本試験の最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日と判断した。

g. ラット及びイヌ 4 週間混餌投与毒性試験 (JECFA (1974) で引用 (Newberne ら (1970))、GLP 不明)

ラット (各群雌雄各 15 匹) 及びビーグル犬 (各群雌雄各 6~9 匹) に二酸化ケイ素を表 11 のような投与群を設定して、4 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 11 用量設定

用量設定	0.8 g/kg 体重/日
------	---------------

その結果、被験物質投与による異常、病変は認められなかった。（参照 3 2、5 0）

本委員会としては、本試験は一用量によるものであることから、本試験に係る NOAEL の判断を行うことが適切でない判断した。

② 酸化カルシウム

食品安全委員会（2013）において、添加物「酸化カルシウム」の反復投与毒性については、カルシウム塩の NOAEL を、ラットを用いた炭酸カルシウム1年間反復投与毒性試験の成績における最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断している。

③ 反復投与毒性のまとめ

添加物「ケイ酸カルシウム」について以下のとおり判断した。

ケイ酸カルシウムの試験成績は得られなかった。

二酸化ケイ素の NOAEL については、マウスを用いた二酸化ケイ素 93 週間混餌投与毒性試験から、二酸化ケイ素として、最高用量である 7,500 mg/kg 体重/日と判断した。

カルシウム塩の NOAEL については、添加物「酸化カルシウム」評価書（2013）と同様、ラットを用いた炭酸カルシウム1年間反復投与毒性試験から、カルシウムとして、最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日と判断した。

（4）発がん性

ケイ酸カルシウムの試験成績を確認することはできなかった。ケイ酸化合物の試験成績のうち、ケイ酸カルシウムの構成成分である二酸化ケイ素を被験物質とした発がん性に関する試験成績を参照した。

① ケイ酸カルシウム

ケイ酸カルシウムの経口投与に係る発がん性試験成績は得られなかった。以降の知見については、腹腔内投与及び吸入暴露によるものであることから、ケイ酸カルシウムの発がん性を検討する資料にはならないものであるが、参考資料として記載する。

<参考資料>

- a. ラット単回腹腔内投与発がん性試験（Bolton ら（1986）、GLP 不明）
ラットにケイ酸カルシウムを表 12 のような投与群を設定して、単回腹腔内投与する試験が実施されている。

表 12 用量設定

用量設定	25 mg
------	-------

その結果、生涯にわたり発がん性につき観察したところ、陰性であった。(参照 5 1)

- b. ラット 1 年間吸入暴露発がん性試験 (Bolton ら (1986)、GLP 不明)
ラットにケイ酸カルシウムを表 13 のような投与群を設定して、1 年間吸入暴露する試験が実施されている。

表 13 用量設定

用量設定	10 mg/m ³
------	----------------------

その結果、肺線維症とともに肺に 1 例の扁平上皮癌と 1 例の良性腺腫が発生した。(参照 5 1)

② 二酸化ケイ素

- a. ラット 2 年間経口投与発がん性試験 (JECFA (1974)) (再掲)
ラット (各群雌雄各 20 匹) に二酸化ケイ素を表 14 のような投与群を設定して、2 年間経口投与する試験が実施されている。

表 14 用量設定

用量設定	0、100 mg/kg 体重/日
------	------------------

その結果、発がん性は認められなかった。(参照 3 2)

- b. マウス 93 週間混餌投与発がん性試験 (Takizawa ら (1988)、GLP 不明) (再掲)
B6C3F1 マウス (各群雌雄各 38~40 匹) に二酸化ケイ素を表 15 のような投与群を設定して、93 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 15 用量設定

用量設定	0、1.25、2.5、5.0%
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾	0、1,875、3,750、7,500 mg/kg 体重/日

その結果、組織学的検査においては腫瘍の誘発は観察されなかった。(参

照 4 9)

c. ラット 103 週間混餌投与発がん性試験 (Takizawa ら (1988)、GLP 不明) (再掲)

Fisher ラット (各群雌雄各 40~41 匹) に二酸化ケイ素を表 16 のような投与群を設定して、103 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 16 用量設定

用量設定	0、1.25、2.5、5.0%
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽¹⁴⁾	0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日

その結果、被験物質投与に起因した腫瘍の誘発は観察されなかった。(参照 4 9)

③ 酸化カルシウム

食品安全委員会 (2013) において、添加物「酸化カルシウム」の発がん性について、懸念はないと判断されている。

④ 発がん性のまとめ

本委員会としては、これらの試験結果から、添加物「ケイ酸カルシウム」については、発がん性の懸念はないものと判断した。

(5) 生殖発生毒性

① ケイ酸カルシウム

a. マウス・ラット・ハムスター発生毒性試験 (FDA (1979) で引用 (FDRL Inc. (1972))、GLP 不明)

マウス及びラットの妊娠 6~15 日、ハムスターの妊娠 6~10 日にケイ酸カルシウムを表 17 のような投与群を設定して、経口投与する試験が実施されている。

表 17 用量設定

用量設定 (マウス・ラット・ハムスター共通)	最高 1,600 mg/kg 体重/日
------------------------	---------------------

その結果、催奇形性は認められなかった。(参照 1 7)

- b. ウサギ発生毒性試験 (FDA (1979) で引用 (FDRL Inc. (1972))、GLP 不明)

ダッチベルテッドウサギの妊娠 6~18 日にケイ酸カルシウムを表 18 のような投与群を設定して、経口投与する試験が実施されている。

表 18 用量設定

用量設定	0、250、500、750、1,000、1,250、1,500、1,600 mg/kg 体重/日
------	--

その結果、妊娠 29 日の観察において、胚の着床や母動物あるいは胎児の生存に明らかな影響は認められず、骨格及び内臓の異常にも対照群と比べて差は認められなかった。(参照 17、48)

② 二酸化ケイ素

- a. ラット二世世代生殖毒性試験 (JECFA (1974) で引用 (Mosinger (1969))、GLP 不明)

ラットに無晶形二酸化ケイ素を表 19 のような投与群を設定して、経口投与する二世世代繁殖試験が実施されている。

表 19 用量設定

用量設定	100 mg/kg 体重/日
------	----------------

その結果、奇形及び他の悪影響は認められなかった。(参照 32)

③ 酸化カルシウム

食品安全委員会 (2013) において、添加物「酸化カルシウム」の生殖発生毒性について、懸念はないと判断されている。

④ 生殖発生毒性のまとめ

本委員会としては、これらの試験結果から、添加物「ケイ酸カルシウム」については、生殖発生毒性の懸念はないものと判断した。

(6) ヒトにおける知見

添加物「ケイ酸カルシウム」及び二酸化ケイ素について、ヒトを対象とした試験成績は得られなかった。

また、EFSA (2004) によれば、消泡若しくは固結防止の目的で無晶形のケイ酸塩が食品添加物として過去数十年間にわたって使用されているが、それによる有害影響は知られていない。(参照 18)

さらに、規格基準要請者によれば、2007年に添加物「ケイ酸カルシウム」の食品健康影響評価がなされて以降に、ケイ酸カルシウムについてのヒトにおける新たな知見は報告されていないとされている。(参照2)

① ケイ酸化合物（シリカ尿路結石との関係）

草食動物によくみられるシリカ尿路結石のヒトでの発症例は、まれではあるがいくつか報告されている。ここでは、医薬品としてのケイ酸化合物の投与も含めて参照した。

a. ケイ酸¹⁵⁾の投与（JECFA（1974）で引用（Sarre（1953）））

胃炎あるいは腸炎の患者に12%無晶形ケイ酸（60,000～100,000 mg/人/日）（ケイ素（Si）換算¹⁶⁾で3,400～5,600 mg/人/日）を3～4週間経口投与したところ、全例に医学的に異常所見が認められず、摂取した量の約千分の一が尿中に検出されたとされている。(参照32)

b. 三ケイ酸マグネシウムの医薬品としての投与（Farrerら（1984））

三ケイ酸マグネシウム制酸薬を8年間、メーカー規定の用量を超えて服用していた（用量不明）16歳の男性が左腎盂にシリカ尿路結石を発症し、結石破碎術により排出された茶色の3×3×2 cmの結石にはIR分光分析により無晶形のケイ酸が100%含有されていることが判明した。服用を止めて6か月間、腎臓～膀胱に至るまで結石の生成は認められなかった。(参照38)

c. 三ケイ酸マグネシウムの医薬品としての投与（Leeら（1993））

10代から三ケイ酸マグネシウム等の制酸薬を服用していた（用量不明）30歳の女性がシリカ尿路結石を発症し、服用を止めたところ腹部の痙攣は消失した。(参照52)

d. 三ケイ酸マグネシウムの医薬品としての投与（Haddadら（1986））

シリカ尿路結石を発症した患者（平均54歳）20例のほとんどは数年間にわたって三ケイ酸マグネシウムを服用していたとの報告がある。(参照39)

e. 三ケイ酸マグネシウムが投与されていない症例（Ichiyanagiら（1998））

三ケイ酸マグネシウムの服用履歴のない64歳と75歳の日本人女性

¹⁵⁾ 狭義にはオルトケイ酸[Si(OH)₄]（モノマー）を指すが、その縮合酸類（分子中の酸素原子を共有してオルトケイ酸分子同士が繋がったもの、例えばメタケイ酸、H₂SiO₃など）を含めた名称。一般的な化学組成は、SiO₂・nH₂Oで表される。縮合酸類は水に不溶であるが、オルトケイ酸は若干溶ける。

がシリカ結石を発症した例も報告されている。(参照53)

f. 乳児の症例(水道水由来のケイ素)(Nishizonoら(2004))

我が国において、ケイ酸化合物をケイ素(Si)として約80mg/L(我が国の水道水中の平均濃度の数倍以上)含有する湧き水で溶解した粉ミルクを8か月間飲んだことが原因と推察される、10か月の男児のシリカ尿路結石発症例が報告されている。(参照40、53)

なお、ケイ酸カルシウムの医薬品の添加物としての投与による知見について、添加物「ケイ酸カルシウム」のヒトにおける知見を検討する資料としては適当ではないが、参考資料として記載する。

② ケイ酸カルシウム(医薬品の添加物として)(参考資料)

日本において、これまでに、ケイ酸カルシウムは、主に一般用医薬品(ビタミン剤)等の賦形剤としても使用されているが、それによる有害影響は報告されていない。(参照8)

③ 酸化カルシウム

食品安全委員会(2013)において、添加物「酸化カルシウム」のヒトにおける知見については、以下のとおり評価されている。

「カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群¹⁶⁾のリスク上昇は明らかであるが、他の誘発要因の影響などが明らかではなく、NOAELを得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と腎結石のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。高用量のカルシウム摂取が前立腺癌のリスクを上昇させる可能性があるが、その機序や癌の進行度との関連など、いまだ不明な部分が多く、NOAELを得ることはできないと判断した。カルシウムの摂取と循環器疾患のリスクについては、研究の結果が一致しておらず、その影響については不明である。以上より、本委員会としては、ヒトにおける知見に基づくNOAELを得ることはできないと判断した。」(参照21)

④ ヒトにおける知見まとめ

添加物「ケイ酸カルシウム」及び二酸化ケイ素について、ヒトを対象とした試験成績は得られなかった。

カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群¹⁶⁾のリスク上昇につ

¹⁶ 2010年にPatel and Goldfarbは、ミルクアルカリ症候群をカルシウムアルカリ症候群(calcium-alkali syndrome)という名称に変えることを提案している。

いては、添加物「酸化カルシウム」評価書において、ヒトにおける知見に基づく NOAEL を得ることはできないとされている。

制酸薬として三ケイ酸マグネシウムの投与を数年行った場合、シリカ結石を生じる可能性があるが、それらの報告における投与用量の詳細も不明であり、投与されていない場合においてもシリカ結石を生じた例も報告されている。また、食品添加物としてのケイ酸塩は、過去数十年にわたって使用されているが、それによる有害影響は報告されておらず、添加物「ケイ酸カルシウム」又は医薬品の添加物として使用されているケイ酸カルシウムにおいても同様に有害影響は報告されていない。

以上より、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」については、安全性に懸念を生じさせる可能性は低いと判断した。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 米国における摂取量

米国における NAS/NRC 生産量調査報告（1979 年）⁽¹⁷⁾では、一日摂取量が次のように記されている。（参照 17）

ケイ酸カルシウム（ケイ酸三カルシウム）	3 mg/人/日
ケイ酸マグネシウム（三ケイ酸マグネシウム）	0.5 mg/人/日

(参考) アルミノケイ酸ナトリウム 18 mg/人/日

米国の住民を対象とした疫学調査においては、食事からのケイ素の一日当たりの摂取量は、男性 30 及び 33 mg、女性 24 及び 25 mg という報告がある。

(参照 54)

2. 欧州における摂取量

英国における食品添加物の摂取量調査（英国政府農林水産食糧省、1984 - 1986 年調査）（参照 55）では、ケイ酸化合物の一日摂取量が以下のように報告されている。（一人当たりの体重は 60 kg）

ケイ酸カルシウム	9.8 mg/人/日
ケイ酸マグネシウム（タルクを含む）	7.3 mg/人/日
(参考) アルミノケイ酸ナトリウム	0.5 mg (Al として) /人/日

EU は、食事由来の摂取量に関しては、1987-1999 年に欧州連合の各国が実施した食品添加物の摂取量調査において、ケイ酸カルシウム及びケイ酸マグネシウムは「ADI を特定しない」区分の食品添加物であることから、実摂取量算

¹⁷ 本報告におけるデータは、1975 年分、人口 2.15 億人として算出された値である。

定の優先順位は低いと報告している。(参照56)

3. 我が国における摂取量

規格基準改正要請者は、2008年に新たに指定されたケイ酸カルシウムの推定摂取量の知見はないものの、ケイ酸カルシウムの指定前の微粒二酸化ケイ素の推定摂取量の全量がケイ酸カルシウムに置き換わると仮定して、現在の使用基準に係るケイ酸カルシウムの推定一日摂取量を0.56 mg/人/日 (0.01 mg/kg 体重/日) と推定している。

また、規格基準改正要請者は、規格基準改正後の摂取量の増加量を、ケイ酸カルシウムの使用量が平均量(食品の20%)¹⁸⁾程度のチュアブル錠(1,000 mg/錠)を、3種類各2錠を1日朝夕2回摂取するヒトを想定して、2,400 mg/人/日(43.6 mg/kg 体重/日)と推計している。(参照2)

以上より、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」の使用基準改正に係る推定一日摂取量は、2,400 mg/人/日(43.6 mg/kg 体重/日)となると判断した。

また、二酸化ケイ素及びカルシウムの推定一日摂取量について、添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格を踏まえて検討した。二酸化ケイ素については、添加物「ケイ酸カルシウム」中の二酸化ケイ素の含量の最大値が95.0%であることを踏まえ、推定一日摂取量は2,280 mg/人/日(41.4 mg/kg 体重/日)(二酸化ケイ素として)と判断した。また、カルシウムについては、添加物「ケイ酸カルシウム」中の酸化カルシウムの含量の最大値が35.0%であることを踏まえ、まず、酸化カルシウムの推定一日摂取量を840 mg/人/日(15.2 mg/kg 体重/日)(酸化カルシウムとして)と換算し、さらに、分子量を基に換算し、推定一日摂取量は600 mg/人/日(10.9 mg/kg 体重/日)(カルシウムとして)と判断した。

IV. 食品健康影響評価

添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウムを被験物質とした十分な試験成績を入手することはできなかった。しかしながら、添加物「ケイ酸カルシウム」は、オルトケイ酸モノマー及びカルシウムイオンとして腸管から吸収されることから、その他のケイ酸化合物に関する試験成績も参照することで総合的に評価を行うことは可能であると判断した。また、カルシウムイオンに関する評価に際しては、添加物「酸化カルシウム」評価書も参照した。

¹⁸⁾ 使用基準案には20%との上限値は設定されていないが、規格基準改正要請者によれば、食品に添加する添加物「ケイ酸カルシウム」の割合について、実際の使用を考慮し20%として推計したとされている。

添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウム及びその他のケイ酸化合物の体内動態に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、ケイ酸カルシウム及びその他のケイ酸化合物の知見を検討した結果、遺伝毒性、急性毒性、発がん性、生殖発生毒性において、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

添加物「ケイ酸カルシウム」及び二酸化ケイ素について、ヒトを対象とした試験成績は得られなかった。

カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群⁽¹⁰⁾のリスク上昇については、添加物「酸化カルシウム」評価書において、ヒトにおける知見に基づく NOAEL を得ることはできないとされている。

制酸薬として三ケイ酸マグネシウムの投与を数年行った場合、シリカ結石を生じる可能性があるが、それらの報告における投与用量の詳細は不明であり、投与されていない場合においてもシリカ結石を生じた例も報告されている。また、食品添加物としてのケイ酸塩は、過去数十年にわたって使用されているが、それによる有害影響は報告されておらず、添加物「ケイ酸カルシウム」又は医薬品の添加物として使用されているケイ酸カルシウムにおいても同様に有害影響は報告されていない。

以上より、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」については、ヒトにおける知見において、安全性に懸念を生じさせる可能性は低いと判断した。

本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、反復投与毒性の試験成績を検討した結果、ケイ酸カルシウムに関する試験成績は得られなかったものの、二酸化ケイ素の NOAEL については、マウスを用いた 93 週間混餌投与毒性試験から、最高用量である 7,500 mg/kg 体重/日（二酸化ケイ素として）と判断した。また、カルシウム塩の NOAEL については、ラットを用いた炭酸カルシウム 1 年間反復投与毒性試験から、最高用量である 2,500 mg/kg 体重/日（カルシウムとして）と判断した。

一方、添加物「ケイ酸カルシウム」の推定一日摂取量は 2,400 mg/人/日（43.6 mg/kg 体重/日）である。これを基に、二酸化ケイ素及びカルシウムの推定一日摂取量について、添加物「ケイ酸カルシウム」の成分規格を踏まえて検討した。二酸化ケイ素については、添加物「ケイ酸カルシウム」中の二酸化ケイ素の含量の最大値が 95.0%であることを踏まえ、推定一日摂取量は 2,280 mg/人/日（41.4 mg/kg 体重/日）（二酸化ケイ素として）と判断した。また、カルシウムについ

ては、添加物「ケイ酸カルシウム」中の酸化カルシウムの含量の最大値が 35.0% であることを踏まえ、まず、酸化カルシウムの推定一日摂取量を 840 mg/人/日 (15.2 mg/kg 体重/日) (酸化カルシウムとして) と換算し、さらに、分子量を基に換算し、推定一日摂取量は 600 mg/人/日 (10.9 mg/kg 体重/日) (カルシウムとして) と判断した。

以上から、本委員会としては、添加物「ケイ酸カルシウム」について、添加物として適切に使用される限りにおいて、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価した。

なお、カルシウムについては、「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会報告書」において、18 歳以上の成人の耐容上限量を 2,500 mg/人/日としているところであり、過剰摂取等により耐容上限量を超えることがないよう留意する必要がある。

<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
DHA	Docosahexaenoic acid : ドコサヘキサエン酸
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
EVM	Expert Group on Vitamins and Minerals : ビタミンとミネラルに関する英国専門家グループ
FDA	Food and Drug Administration : アメリカ食品医薬品局
GMP	Good Manufacturing Practice : (食品製造加工における添加物の) 適正使用規範
GRAS	Generally Recognized As Safe : 一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives : コーデックス食品添加物一般基準
IR	infrared : 赤外
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NAS/NRC	National Academy of Sciences/National Research Council : 米国科学アカデミー/研究評議会
PTWI	provisional tolerable weekly intake : 暫定週間耐受摂取量
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会
UL	Tolerable Upper Intake Level : 耐受上限摂取量

＜別紙2：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委員会の判断	参照
遺伝毒性	体細胞組み換え試験	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3)		<i>in vitro</i>		ケイ酸カルシウム	用量不明	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Litton Bionetics (1974) (参照 44)
遺伝毒性	復帰突然変異試験	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1530, G46)		<i>in vitro</i>		ケイ酸カルシウム	用量不明	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Litton Bionetics (1974) (参照 44)
遺伝毒性	宿主細胞試験	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1530, G46)、酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D3) (宿主：マウス)	単回及び5回連続 (1日1回24時間おき)	経口	マウス各群雄10匹	ケイ酸カルシウム	15、150、1,500、5,000 mg/kg 体重	陰性	Litton Bionetics (1974) (参照 44)
遺伝毒性	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	48又は72時間	<i>in vitro</i>		ケイ酸カルシウム	0.1~100 µg/mL	陽性 (10及び100 µg/mLの高用量において)	Aslam Mら (1998) (参照 45)
遺伝毒性	SCOE試験	ヒト末梢血リンパ球	48又は72時間	<i>in vitro</i>		ケイ酸カルシウム	0.1~100 µg/mL	陽性 (10及び100 µg/mLの高用量において)	Aslam Mら (1998) (参照 45)
遺伝毒性	染色体異常試験	ヒト胎児肺由来培養細胞 (WI-38)		<i>in vitro</i>		ケイ酸カルシウム	最高用量100 µg/mL	陰性	Litton Bionetics (1974) (参照 44)
遺伝毒性	染色体異常試験	ラット	単回及び5回連続	経口	単回：雄計59匹、5回連続：雄計18匹	ケイ酸カルシウム	15、150、1,500、5,000 mg/kg 体重	陰性	Litton Bionetics (1974) (参照 44)
遺伝毒性	優性致死試験	ラット	単回及び5回連続	経口	各群雄(交配前)10匹	ケイ酸カルシウム	15、150、1,500、5,000 mg/kg 体重	陰性	Litton Bionetics (1974) (参照 44)

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委員会の判断	参照
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口	-	ケイ酸カルシウム	-	LD ₅₀ > 5,000	生活科学研究所 (1989) (参照 4 6)
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	ケイ酸カルシウム	-	LD ₅₀ > 5,000	生活科学研究所 (1989) (参照 4 7)
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	ケイ酸カルシウム	-	LD ₅₀ > 5,000	Litton Bionetics (1974) (参照 4 4、4 8)
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口	-	ケイ酸カルシウム	-	LD ₅₀ = 3,400	Litton Bionetics (1974) (参照 4 4、4 8)
反復投与毒性	28日間試験	ラット	28日間	混餌	各群雌雄各 10 匹	二酸化ケイ素	0、0.2、1.0、2.5% (0、100、500、1,250 mg/kg 体重/日)	以下のような所見が認められたとされている。 ・2.5%投与群で、有意な体重増加抑制 ・1%投与群で、体重増加抑制 本試験の詳細が不明であることから、NOAEL の判断を行うことが適切でないかと判断した。	JECFA (1974) で引用 (Keller (1958)) (参照 3 2)
反復投与毒性	3か月間試験	ラット	3か月間	強制経口	各群雌雄各 15 匹	二酸化ケイ素	50 mg/日 (125 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし 本試験は一用量によるものであることから、NOAEL の判断を行うことが適切でないかと判断した。	JECFA (1974) で引用 (Kuschinsky (1956)) (参照 3 2)
反復投与毒性	90日間試験	ラット	90日間	混餌	各群雌雄各 15 匹	二酸化ケイ素	0、1.0、3.0、5.0% (0、500、1,500、2,500 mg/kg 体重/日)	毒性所見なし NOAEL 2,500 mg/kg 体重/日 (二酸化ケイ素として) (最高用量)	JECFA (1974) で引用 (Eisea (1958)) (参照 3 2)
反復投与毒性	2年間試験	ラット	2年間	経口	各群雌雄各 20 匹	二酸化ケイ素	100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし 本試験は一用量によるものであることから、NOAEL の判断を行うことが適切でないかと判断した。	JECFA (1974) (参照 3 2)

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委員会の判断	参照
反復投与毒性	98週間試験	マウス	98週間	混餌	各群雄 雌各 38 ~40匹	二酸化ケイ 素	0、1.25、2.5、5.0% (0、1,875、3,750、 7,500 mg/kg 体重 /日)	血液学的検査や臓器重量においては散発的に有意な変化が認められているが、被験物質投与に関連した用量相関性のある変化は認められなかった。 NOAEL 7,500 mg/kg 体重/日 (二酸化ケイ素として) (最高用量)	Takizawaら (1988) (参照 49)
反復投与毒性	108週間試験	ラット	108週間	混餌	各群雄 雌各 40 ~41匹	二酸化ケイ 素	0、1.25、2.5、5.0% (0、625、1,250、 2,500 mg/kg 体重 /日)	体重、摂餌量、死亡率、血液学的検査及び血液生化学的検査成績において、統計学的な有意差が散発的に認められているが、被験物質投与に関連した生物学的意義のある変化は認められなかった。 12及び24か月目の検査において、雌の2.5及び5.0%投与群で統計学的に有意な肝重量の減少が認められているが、投与量に関連したものはなかった。 NOAEL 2,500 mg/kg 体重/日 (二酸化ケイ素として) (最高用量)	Takizawaら (1988) (参照 49)
反復投与毒性	4週間試験	ラット イヌ	4週間	混餌	各群雄 雌各 15 匹 (ラッ ト) 各群雌 雄各 6~ 9匹 (イ ヌ)	二酸化ケイ 素	0.8 g/kg 体重/日	毒性所見なし 本試験は一用量によるものであることから、NOAELの判断を行うことが適切でないかと判断した。	JECFA (1974) で引用 (Newberne ら (1970)) (参 照 32、50)
発がん性 (ケイ酸カルシウム; 参考)	発がん性試験	ラット	単回	腹腔内	-	ケイ酸カル シウム	25 mg	生涯にわたり発がん性につき観察したところ、陰性であった。	Boltonら (1986) (参照 51)
発がん性 (ケイ酸カルシウム; 参考)	発がん性試験	ラット	1年間	吸入暴露	-	ケイ酸カル シウム	10 mg/m ³	肺線維症とともに肺に1例の扁平上皮癌と1例の良性肺腫が発生した。	Boltonら (1986) (参照 51)

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委員会の判断	参照
発がん性 (二酸化ケイ素)	発がん性試験	ラット	2年間	経口	各群雌 雄各 20 匹	二酸化ケイ 素	0、100 mg/kg 体 重/日	発がん性は認められなかった。	JECFA (1974) (参照 3 2)
発がん性 (二酸化ケイ素)	発がん性試験	マウス	93 週間	混餌	各群雌 雄各 38 ~40 匹	二酸化ケイ 素	0、1.25、2.5、5.0% (0、1,875、3,750、 7,500 mg/kg 体重 /日)	組織学的検査においては腫瘍の誘発は 観察されなかった。	Takizawa ら (1988) (参照 4 9)
発がん性 (二酸化ケイ素)	発がん性試験	ラット	108 週間	混餌	各群雌 雄各 40 ~41 匹	二酸化ケイ 素	0、1.25、2.5、5.0% (0、625、1,250、 2,500 mg/kg 体重 /日)	被験物質投与に起因した腫瘍の誘発は 観察されなかった。	Takizawa ら (1988) (参照 4 9)
生殖発生毒性 (ケイ酸カルシ ウム)	発生毒性試験	マウス及びラット (妊娠 6~15 日) ハムスター (妊娠 6~10 日)		経口		ケイ酸カル シウム	最高 1,600 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められなかった。	FDA (1979) で引用 (FDRL Inc. (1972)) (参照 1 7)
生殖発生毒性 (ケイ酸カルシ ウム)	発生毒性試験	ウサギ (妊娠 6~ 18 日)		経口		ケイ酸カル シウム	0、250、500、750、 1,000、1,250、 1,500、1,600 mg/kg 体重/日	妊娠 29 日の観察において、胚の着床や 母動物あるいは胎児の生存に明らかな 影響は認められず、骨格及び内臓の異 常にも対照群と比べて差は認められな かった。	FDA (1979) で引用 (FDRL Inc. (1972) (参 照 1 7、4 8)
生殖発生毒性 (二酸化ケイ素)	二世代生殖毒 性試験	ラット	二世代	経口		二酸化ケイ 素	100 mg/kg 体重/ 日	奇形及び他の悪影響は認められなかつ た。	JECFA (1974) で引用 (Mosinger (1969)) (参 照 3 2)
ヒトにおける知 見	症例報告	ヒト (胃炎あるいは腸炎の患者)	3~4 週間	経口		ケイ酸	60,000~100,000 mg/人/日 (ケイ酸 として) 3,400~5,600 mg/ 人/日 (ケイ素とし て)	全例に医学的に異常所見が認められ ず、摂取した量の約千分の一が尿中に 検出されたとされている。	JECFA (1974) で引用 (Sarre (1953)) (参 照 3 2)

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委員会の判断	参照
ヒトにおける知見	症例報告	ヒト	8年間	経口	16歳男性	三ケイ酸マグネシウム (医薬品として)	メーカー規定の用量を超えた量 (用量不明)	左腎盂にシリカ尿路結石を発生し、結石破砕術により排出された茶色の3×3×2cmの結石にはIR分光分析により無晶形のケイ酸が100%含有されていることが判明した。服用を止めて6か月間、腎臓～膀胱に至るまで結石の生成は認められなかった。	Farrerら (1984) (参照38)
ヒトにおける知見	症例報告	ヒト	10代~80歳	経口	30歳女性	三ケイ酸マグネシウム等 (医薬品として)	用量不明	シリカ尿路結石を発生し、服用を止めたところ腹部の痙攣は消失した。	Leeら (1993) (参照52)
ヒトにおける知見	レビュー	ヒト	数年間	経口	患者 (平均54歳) 20例	三ケイ酸マグネシウム (医薬品として)	用量不明	ほとんどがシリカ尿路結石を発生した。	Haddadら (1986) (参照39)
ヒトにおける知見	症例報告	ヒト			64歳及び75歳の日本人女性			シリカ結石を発生した。(三ケイ酸マグネシウムの服用履歴なし)	Ichihyanagiら (1998) (参照53)
ヒトにおける知見	症例報告	ヒト	8か月間	経口	10か月の日本人男児	ケイ酸化合物を含有する湧き水で溶解した粉ミルク	約80mg/L (ケイ素として、日本の水道水中の平均濃度の数倍以上)	シリカ尿路結石を発生した。	Nishizonoら (2004) (参照40、53)

<参照>

- 1 厚生労働省、「ケイ酸カルシウム」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528回食品安全委員会（2014年9月2日）
- 2 富田製薬株式会社、ケイ酸カルシウム規格基準要請書、2014年8月
- 3 食品衛生法施行規則の一部を改正する法令（平成20年厚生労働省令第103号）及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成20年厚生労働省告示第296号）。（2008）.
- 4 Compendium of calcium silicate. Prepared at the 17th JECFA (1973), Published in FNP 4 (1978) and in FNP 52 (1992).
- 5 Office for Official Publications of the EC. European parliament and council directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners. CONSLEG: 1995L0002-17/07/2003, pp.1-7, 30-44.
- 6 Baumann H. Verhalten der kieselsäure im menschlichen blut und harn. Z Physiol Chemie. (1960) 320: 11-20.
- 7 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）。（1959）。（最終改正年月日平成26年4月24日）
- 8 富田製薬株式会社社内資料「ケイ酸カルシウム」を含む医薬品の副作用に係る調査。（2014）.
- 9 Codex Alimentarius Commission. Codex general standard for food additives (CODEX STAN 192-1995): 87, 279.
- 10 Food and Drug Administration, HHS. 21CFR, Subpart C -Anticaking Agents. §182.2122 Aluminum calcium silicate, §182.2227 Calcium silicate, §182.2437 Magnesium silicate, §182.2727 Sodium aluminosilicate. 21CFR Ch.I (4-1-03 Edition).
- 11 Food and Drug Administration, HHS. 21CFR, Subpart E -Anticaking Agents, §172.410 Calcium Silicate. 21CFR Ch I. (4-1-04 Edition).
- 12 The European Parliament and of the Council of the European Union. Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. (Consolidated versions, 06.02.2013).
- 13 Thirteenth Report of the JECFA. Specifications for the identity and purity

-
- of food additives and their toxicological evaluation. WHO Technical Report Series 445, FAO Nutrition Meetings Report Series 46. (1970).
- 14 Twenty-ninth Report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 733. (1986).
 - 15 Some Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers, Stabilizers, Flour-Treatment Agents, Acids, and Bases (抜粋). In WHO and FAO (ed.), WHO Technical Report Series No.339, Ninth Report of the JECFA 1965, Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation 1966; 20: pp.15-16
 - 16 Calcium Oxide. Combined Compendium of Food Additive Specifications. The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Online Edition. <http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-091.pdf>
 - 17 FDA. Evaluation of the health aspects of certain silicates as food ingredients. National Technical Information Service (NTIS), PB-301402. FDA Contract No.223-75/2004. (1979).
 - 18 European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of silicon. The EFSA Journal. (2004) 60: 1-11.
 - 19 European Food Safety Authority (EFSA). Calcium silicate and silicon dioxide/silicic acid gel added for nutritional purposes to food supplements, Scientific opinion of the panel on food additives and nutrient sources added to food. The EFSA Journal. (2009) 1132: 1-24.
 - 20 食品安全委員会. 添加物評価書 ケイ酸カルシウム. (2007).
 - 21 食品安全委員会. 添加物評価書 酢酸カルシウム及び酸化カルシウム. (2013).
 - 22 カルシウム (Ca), 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書, 平成 26 年 3 月; 256-283
 - 23 食品安全委員会. 添加物評価書 ケイ酸マグネシウム. (2010).
 - 24 (株)アサヒテクノロジー. ケイ酸カルシウム及びケイ酸マグネシウムの pH 溶解性試験. (株)トクヤマ 社内資料 No.Q-0456).
 - 25 Bellia JP, Birchall JD, Roberts NB. Beer: a dietary source of silicon. The

Lancet. (1994) 343: 235.

- ²⁶ Calomme MR, Vanden Berghe DA. Supplementation of calves with stabilized orthosilicic acid. Effect on the Si, Ca, Mg, and P concentrations in serum and the collagen concentration in skin and cartilage. *Biol. Trace Elem. Res.* (1997) 56: 153-165.
- ²⁷ Yokoi H, Enomoto S. Effect of degree of polymerization of silicic acid on the gastrointestinal absorption of silicate in rats. *Chem. Pharm. Bull.* (1979) 27: 1733-1739.
- ²⁸ Meyers P. Behavior of silica - technologies available and how they rate. *Water Conditioning & Purification* (2004) 46: 22-24.
- ²⁹ Dobbie JW, Smith MB. Silicate nephrotoxicity in the experimental animal: the missing factor in analgesic nephropathy. *Scott. Med. J.* (1982) 27: 10-16.
- ³⁰ SECTION 9: Reactions to Environmental Agents. HANDBOOK OF PHYSIOLOGY, American Physiological Society, BETHESDA, MARYLAND (1977) : 362.
- ³¹ Carlisle EM. Silicon. *Biochemistry of the Essential* NY: Plenum Press. (1984): 257-291.
- ³² JECFA. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. *WHO Food Additives Series 5.* (1974): 21-30.
- ³³ King EJ, Stantial H, Dolan M. The biochemistry of silicic acid. II. The presence of silica in tissues. *Biochem. J.* (1933) 27: 1002-1006.
- ³⁴ Carlisle EM. Silicon: an essential element for the chick. *Science.* (1972) 178: 619-621.
- ³⁵ Carlisle EM. Silicon as a trace nutrient. *The Sci.Total Environ.* (1988) 73: 95-106.
- ³⁶ Saldanha LF, Gonick HC, Rodriguez HJ, Marmelzat JA, Repique EV, Marcus CL. Silicon-related syndrome in dialysis patients. *Nephron.* (1997) 77: 48-56.
- ³⁷ Baily CB. Silica metabolism and silica urolithiasis in ruminants: A review. *J. Anim. Sci.* (1981) 61: 219-235.
- ³⁸ Farrer JH, Rajfer J. Silicate urolithiasis. *J. Urol.* (1984) 132: 739-740.
- ³⁹ Haddad FS, Kouyoumdjian A. Silica stones in humans. *Uro. Int.* (1986) 41:

- 40 Nishizono T, Eta S, Enokida H, Nishiyama K, Kawahara M, Nakagawa M. Renal silica calculi in an infant. In. *J. Uro.* (2004) 11: 119-121.
- 41 King EJ, McGeorge M. The biochemistry of silicic acid. VI: The solution and excretion of silica. *Biochem. J.* (1938) 32: 426-433.
- 42 Reffitt DM, Jugdaohsingh R, Thompson RP, Powell JJ. Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminium excretion. *J. Inorg. Biochem.* (1999) 76: 141-147.
- 43 King EJ, Stantial H and Dolan M: CXXXI. The biochemistry of silicic acid., III. the excretion of administered silica. *The Biochemical Journal* 1933; 27: 1007-14
- 44 Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound FDA 71-41, calcium silicate. National Technical Information Service (NTIS), PB-245457. (1974).
- 45 Aslam M, Rahman O. Cytotoxic and genotoxic effects of calcium silicates on human lymphocytes in vitro. *Mutat. Res.* (1993) 300: 45-48.
- 46 生活科学研究所. フローライト R のマウスにおける急性経口毒性試験. (株)ユニチカ環境技術センター 報告書 No. T-01084. (平成元年 11 月 9 日).
- 47 生活科学研究所. フローライト R のラットにおける急性経口毒性試験. (株)ユニチカ環境技術センター 報告書 No. T-01085. (平成元年 11 月 20 日).
- 48 Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgit, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite. *Int. J. Toxicol.* (2003) 22: 37-102.
- 49 Takizawa Y, Hirasawa F, Noritomi E, Aida M, Tsunoda H. Oral ingestion of SYLOID to mice and rats and its chronic toxicity and carcinogenicity. *Acta Medica et Biologica.* (1988) 36: 27-56.
- 50 Newberne PM, Wilson RB. Renal damage associated with silicon compounds in dogs. *Proc. Nati. Acad. Sci.* (1970) 65: 872-875.
- 51 Bolton RE, Addison J, Davis JM, Donaldson K, Jones AD, Miller BG, Wright A. Effects of the inhalation of dusts from calcium silicate insulation materials in laboratory rats. *Environ. Res.* (1986) 39: 26-43.

-
- ⁵² Lee MH, Lee YH, Hsu TH, Chen MT, Chang LS. Silica stone - development due to long time oral trisilicate intake. *Scand. J. Uro. Nephrol.* (1993) 27: 267-269.
- ⁵³ Ichianagi O, Sasagawa I, Adachi Y, Suzuki H, Kubota Y, Nakada T. Silica urolithiasis without magnesium trisilicate intake. *Urol. Int.* (1998) 61: 39-42.
- ⁵⁴ Jugdaohsingh R, Anderson SH, Tucker KL, Elliott H, Kiel DP, Thompson RP, Powell JJ. Dietary silicon intake and absorption. *Am. J. Clin. Nutr.* (2002) 75: 887-893.
- ⁵⁵ Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Dietary Intake of Food Additives in the UK : Initial Surveillance. Food Surveillance Paper No.37.
- ⁵⁶ EU Commission. Report from the commission on dietary food additive intake in the European Union.
http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf



大

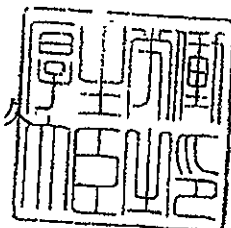
厚生労働省発食安0123第4号

平成27年1月23日

薬事・食品衛生審議会

会長 西島正弘 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮 問 書

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、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

グルコン酸亜鉛の添加物としての使用基準の改正について

平成27年3月20日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成27年1月23日付け厚生労働省発食安0123第4号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

グルコン酸亜鉛の添加物としての使用基準の改正について

グルコン酸亜鉛の使用基準の改正に関する部会報告書

今般の添加物としての使用基準の改正の検討については、事業者より使用基準の改正に係る要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

和名：グルコン酸亜鉛

英名：Zinc Gluconate

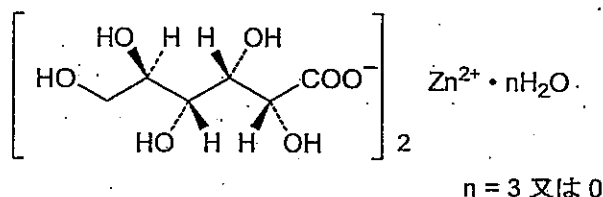
化学名：Monozinc bis (D-gluconate) trihydrate, Monozinc bis (D-gluconate)

CAS 番号：4468-02-4 (グルコン酸亜鉛無水物として)

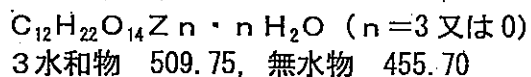
INS 番号：なし

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：



3. 用途

栄養強化剤 (亜鉛として)

4. 概要及び諸外国での使用状況

(1) 概要

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) 等の構造成分として、種々の生理機能に重要な役割を果たしている。欠乏症としては、皮膚炎、味覚障害等が知られている。

グルコン酸亜鉛は、我が国では、人工栄養児の亜鉛強化の目的で昭和 58 年に母乳代替食品への使用が認められ、平成 16 年に保健機能食品 (特定保健用食品及び栄養

機能食品。以下同じ。)への使用が認められているが、病者の食事代替として使われる総合栄養食品¹に使用されることが認められていないため、病者において亜鉛不足のリスクが考えられることが報告されている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)では、1982年の第26回会合において、亜鉛について最大耐容一日摂取量(MTDI)を暫定的に、0.3~1.0 mg/kgとしている。また、1998年の第51回会合において、グルコン酸塩類(グルコノデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸カリウム及びグルコン酸ナトリウム)のグループADIについて「特定しない(not specified)」として、それぞれ評価が行われている。

(2) 諸外国での使用状況

コーデックス委員会では、栄養素は食品添加物に分類されないため、コーデックス食品添加物部会(CGFA)が作成する添加物の使用基準(食品添加物に関するコーデックス一般規格(GSFA²))に規格は設定されていない。

米国では、グルコン酸亜鉛は一般に安全と認められる物質(GRAS物質)として、食品全般に対して、適正製造規範(GMP)の下で必要量を食品に使用することが認められており、サプリメント類、あめ類、飲料等に使用されている。

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

5. 食品添加物としての有効性

(1) 栄養素としての機能

亜鉛は、代謝調整作用を有する亜鉛含有酵素(DNAポリメラーゼ、RNAポリメラーゼ、アルコール脱水素酵素、炭酸脱水酵素、アルカリフォスファターゼ等)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。

亜鉛は、日本人の食事摂取基準(2015年版)では、推定平均必要量、推奨量等が設定されている。成人に対する亜鉛の推奨量は7~10mg/日、耐用上限量は35~45mg/

¹ 病者用の食品については、平成23年6月23日付け消食表第277号消費者庁食品表示課長通知「特別用途食品の表示許可等について」により、許可基準型の低たんぱく質食品、アレルギー除去食品、無乳糖食品及び総合栄養食品と、個別評価型のその他(脱水状態における水分、電解質の補給等)に分類されている。

² コーデックスにおける食品添加物の最も基本的な規格。食品添加物の使用に関する一般原則(食品添加物の安全性、使用の妥当性及び適正製造規範(GMP)の考え方等)、食品へのキャリーオーバー(食品の原材料の製造等に使用された食品添加物が食品中に存在すること)の考え方等の他、生鮮食品及び加工食品を階層的に分類した「食品分類システム」や、個別の食品添加物について、使用が認められている食品分類ごとに食品中の最大濃度を規定した「食品添加物条項」等から構成されている。

日とされている。

(2) 総合栄養食品等への添加の必要性

我が国では母乳代替食品、保健機能食品にグルコン酸亜鉛の使用が認められており、亜鉛補給の目的で使用されている。一方、病者の食事代替として用いられる総合栄養食品に使用されることが認められていないため、病者において亜鉛不足のリスクが考えられることが報告されている。

以上のことから、総合栄養食品等にグルコン酸亜鉛を添加する必要性があると考えられる。

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

食品中の栄養素に影響を及ぼすとの報告はない。

なお、亜鉛の吸収に関して、カルシウム、銅及び鉄と吸収が拮抗することが報告されている。

6. 食品安全委員会における評価結果

食品添加物としての使用基準の改正のため、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、平成 26 年 4 月 15 日付け厚生労働省発食安 0415 第 1 号により食品安全委員会に対して意見を求めたグルコン酸亜鉛に係る食品健康影響評価については、添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成 27 年 1 月 13 日付け府食第 27 号で通知されている。

【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

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。

7. 摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果によると次のとおりである。

【一日摂取量の推計等（添加物評価書抜粋）】

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

本項では、一般のヒトにおける亜鉛の一日摂取量とともに、病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する亜鉛の一日摂取量についてそれぞれまとめた⁽¹⁸⁾。

1. 一般のヒトの亜鉛の一日摂取量

「平成24年国民健康・栄養調査の結果」によれば、食事から摂取される亜鉛の一日摂取量の平均値は、8.0 mg/人/日であるとされている。（参照87）

「平成17年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について」によれば、マーケットバスケット方式による摂取量調査の結果、栄養強化剤としての亜鉛（添加物「グルコン酸亜鉛」及び添加物「硫酸亜鉛」に由来するもの）の推定一日摂取量は、2005年度で2.7 mg/人/日であったとされている。（参照88）

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 µg/m³）及び成人の空気

吸入量 (20 m³/人/日) に基づき、3.2 µg/人/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 µg/L) 及び成人の飲料水摂取量 (2 L/人/日) に基づき、100 µg/人/日としている。

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

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

2. 病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する亜鉛の一日摂取量

中村ら (2001) の報告によれば、病院食からの熱摂取量は 2,000 kcal とされており (参照 8 9)、総合栄養食品における亜鉛の使用量の標準範囲は 100 kcal 当たり 0.35~1.5 mg とされている (参照 9 0) ことから、添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改正により、病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒトにおける亜鉛の一日摂取量は、最大で 2,000 (kcal/人/日) × 1.5/100 (mg/kcal) = 30 mg/人/日となると考えられる。

以上より、本委員会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改正に係る亜鉛の推定一日摂取量は、病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒトにおいて最大で 30 mg/人/日 (0.54 mg/kg 体重/日⁽¹⁹⁾) となると判断した。

8. 規格基準の改正について

食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 1 項の規定に基づく規格基準については、次のとおり改正することが適当である。

(1) 使用基準について

食品安全委員会の評価結果、摂取量の推計結果等を踏まえ、以下のとおり使用基準を改めることが適当である。

(現行)

グルコン酸亜鉛は、母乳代替食品並びに健康増進法に規定する特別用途表示の許可等に関する内閣府令 (平成 21 年内閣府令第 57 号) 第 2 条第 1 項第 5 号に規定する特定保健用食品 (以下「特定保健用食品」という。) 及び栄養機能食品以外の食品に使用してはならない。

グルコン酸亜鉛は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の二 乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の部(五) 乳等の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規格又は基準の款(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6.0mg を超える量を含有しないように使用しなければならない。

グルコン酸亜鉛は、特定保健用食品又は栄養機能食品に使用するとき、当該食品の1日当たりの摂取目安量に含まれる亜鉛の量が15mg を超えないようにしなければならない。

(改正案)

グルコン酸亜鉛は、母乳代替食品並びに健康増進法に規定する特別用途表示の許可等に関する内閣府令(平成21年内閣府令第57号)第2条第1項第5号に規定する特定保健用食品(以下「特定保健用食品」という。)、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。)及び栄養機能食品以外の食品に使用してはならない。

グルコン酸亜鉛は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の二 乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の部(五) 乳等の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規格又は基準の款(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6.0mg を超える量を含有しないように使用しなければならない。

グルコン酸亜鉛は、特定保健用食品又は栄養機能食品に使用するとき、当該食品の1日当たりの摂取目安量に含まれる亜鉛の量が15mg を超えないようにしなければならない。

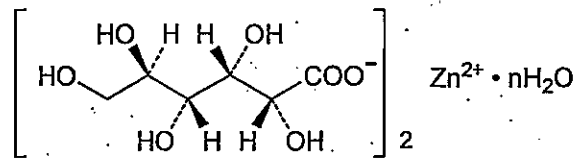
(2) 成分規格について

成分規格は別紙のとおり設定されている。グルコン酸亜鉛のCAS番号の変更に伴う修正を除き、本使用基準改正において変更の必要はない。

(別紙)

成分規格

グルコン酸亜鉛
Zinc Gluconate



n = 3 又は 0

分子量 3水和物 509.75

無水物 455.70

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{14}\text{Zn} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (n = 3 又は 0)

Monozinc bis(D-gluconate) trihydrate

Monozinc bis(D-gluconate) [~~82139-35-3~~ 4468-02-4]

含量 本品を無水物換算したものは、グルコン酸亜鉛($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{14}\text{Zn}$) 97.0~102.0%を含む。

性状 本品は、白色の結晶性の粉末又は粒である。

確認試験 (1) 本品の水溶液(1→20)は、亜鉛塩の反応を呈する。

(2) 本品の温水溶液(1→10) 5 ml をとり、以下「グルコノデルタラクトン」の確認試験(2)を準用する。

純度試験 (1) 鉛 Pbとして $10 \mu\text{g}/\text{g}$ 以下

本品 1.00g を量り、硝酸 1 ml 及び水 20ml に溶かし、水を加えて正確に 100ml とし、検液とする。検液につき、鉛試験法第 2 法により試験を行う。

(2) ヒ素 As_2O_3 として $4.0 \mu\text{g}/\text{g}$ 以下 (0.50g, 第 1 法, 装置 B)

(3) 還元糖 D-グルコースとして 1.0% 以下

本品 1.0g を量り、250ml の三角フラスコに入れ、水 10ml を加えて溶かし、アルカリ性クエン酸銅試液 25ml を加え、小型のピーカーでふたをして正確に 5 分間穏やかに煮沸した後、室温まで急冷する。この液に酢酸(1→10) 25ml を加え、0.05mol/L ヨウ素溶液 10ml を正確に量って加え、更に塩酸(1→4) 10ml 及びデンプン試液 3 ml を加えた後、過量のヨウ素を 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液で滴定するとき、その消費量は、6.3ml 以上である。

水分 11.6% 以下 (0.2g, 直接滴定)

定量法 本品約 0.7g を精密に量り、水 100ml を加え、必要があれば加温して溶かし、アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液(pH10.7) 5 ml を加え、0.05mol/L EDTA 溶液で滴定する(指示薬 エリオクロムブラック T 試液 0.1ml)。終点は、液が青色を呈するときとする。更に

無水物換算を行う。

0.05mol/L EDTA溶液 1ml = 22.79mg $C_{12}H_{22}O_{14}Zn$

これまでの経緯

平成26年	4月17日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに食品添加物の規格基準の改正に係る食品健康影響評価を依頼
平成26年	4月22日	第512回食品安全委員会(要請事項説明)
平成26年	5月22日	第130回添加物専門調査会
平成26年	6月30日	第131回添加物専門調査会
平成26年	7月24日	第132回添加物専門調査会
平成26年	8月21日	第133回添加物専門調査会
平成26年	11月4日	第536回食品安全委員会(報告)
平成26年	11月5日	食品安全委員会における国民からの意見募集 (~平成26年12月4日)
平成27年	1月13日	第544回食品安全委員会(報告)
平成27年	1月13日	食品安全委員会より食品健康影響評価の通知
平成27年	1月23日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年	2月16日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会(平成27年2月現在)

[委員]

氏名	所属
稲山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
石見 佳子	独立行政法人国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部長
井手 速雄	東邦大学薬学部名誉教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
杉本 直樹	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
戸塚 ゆ加里	独立行政法人国立がん研究センター研究所発がん・予防研究分野ユニット長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部環境事業推進部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
若林 敬二※	静岡県立大学特任教授

※部会長

添加物評価書

グルコン酸亜鉛 (第2版)

2015年1月

食品安全委員会

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.....	4
○要 約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 主成分の名称.....	7
3. 分子式及び構造式.....	7
4. 分子量.....	7
5. 性状等.....	7
6. 起源又は発見の経緯等.....	7
7. 我が国及び諸外国における使用状況.....	8
(1) 我が国における使用状況.....	8
(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.....	9
(1) 添加物としての評価.....	9
(2) 亜鉛の耐容上限量 (UL) 等について.....	10
(3) その他.....	11
9. 評価要請の経緯.....	11
II. 安全性に係る知見の概要.....	12
1. 体内動態.....	12
2. 毒性.....	15
(1) 遺伝毒性.....	15
(2) 急性毒性.....	19
(3) 反復投与毒性.....	20
(4) 発がん性.....	25
(5) 生殖発生毒性.....	27
(6) ヒトにおける知見.....	30
III. 一日摂取量の推計等.....	36
1. 一般のヒトの亜鉛の一日摂取量.....	36
2. 病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する亜鉛の一日摂取量.....	37

VI. 食品健康影響評估.....	37
別紙 1 : 略称.....	40
別紙 2 : 各種毒性試驗成績.....	41
参照.....	52

<審議の経緯>

第1版（使用基準改正に係る食品健康影響評価）

- 2003年12月2日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1202004号）、関係書類の接受
- 2003年12月11日 第23回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年3月3日 第5回添加物専門調査会
- 2004年4月1日 第39回食品安全委員会（報告）
- 2004年4月1日から2004年4月28日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2004年5月20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
- 2004年5月27日 第46回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）
- 2004年12月24日 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成16年厚生労働省告示第449号）公布、施行

第2版（使用基準改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

- 2014年4月17日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0415第1号）、関係書類の接受
- 2014年4月22日 第512回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年5月22日 第130回添加物専門調査会
- 2014年6月30日 第131回添加物専門調査会
- 2014年7月24日 第132回添加物専門調査会
- 2014年8月21日 第133回添加物専門調査会
- 2014年11月4日 第536回食品安全委員会（報告）
- 2014年11月5日から12月4日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年12月24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
- 2015年1月13日 第544回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2006年6月30日まで）

寺田 雅昭（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
上安平 冽子
石井 克枝
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2005年9月30日まで)

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

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)
頭金 正博 (座長代理)
穂山 浩
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

要 約

栄養強化剤として使用される添加物「グルコン酸亜鉛」(CAS 登録番号 4468-02-4 (グルコン酸亜鉛無水物として)) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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

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。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

栄養強化剤（亜鉛として）（参照 1、2）

2. 主成分の名称

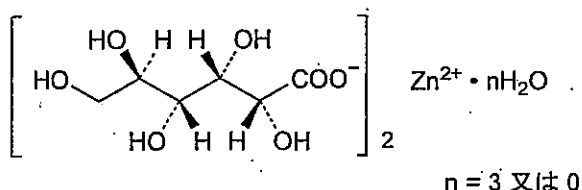
和名：グルコン酸亜鉛

英名：Zinc Gluconate

CAS 登録番号：4468-02-4（グルコン酸亜鉛無水物として）（参照 3）

3. 分子式及び構造式

$C_{12}H_{22}O_{14}Zn \cdot nH_2O$ (n=3 又は 0) (参照 4)



4. 分子量

(1) グルコン酸亜鉛 3 水和物

509.75 (参照 4)

(2) グルコン酸亜鉛無水物

455.70 (参照 4)

5. 性状等

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

6. 起源又は発見の経緯等

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

Maret (2013) の報告によれば、亜鉛は様々な酵素の補因子となり、また、

Zinc Finger たん白質の構成成分として生体内因子との相互作用に関与しているとされている。(参照6)

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

「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9)

表 1 亜鉛の推定平均必要量、推奨量、目安量 (mg/人/日)

性別 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	-

7. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 我が国における使用状況

グルコン酸亜鉛は、人工栄養児の亜鉛強化の目的で、1983年に食品添加物として指定された。(参照10)

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

(2) 諸外国における使用状況

① 米国における使用状況

米国では、添加物「グルコン酸亜鉛」は一般に安全と認められる物質(GRAS⁽¹⁾物質)として取り扱われ、栄養強化剤として、サプリメント類、あめ類、飲料等に用いられており、使用量の制限は設定されていない。(参照11)

② EUにおける使用状況

欧州連合(EU)では、グルコン酸亜鉛等の栄養強化剤は、添加物ではなく、食品成分扱いとなっており、調製乳についてのみ使用量の制限があり、その他の食品への使用量は制限されていない。(参照12、13)

8. 国際機関等における評価

(1) 添加物としての評価

① 我が国における評価

2003年12月に厚生労働省から食品安全委員会に食品安全基本法に基づく食品健康影響評価の依頼がなされ、2004年5月、食品安全委員会は、「グルコン酸亜鉛の許容上限摂取量(UL)を亜鉛として30mg/ヒト/日と設定する。なお、今回評価を行ったULは成人を対象としたものであり、乳幼児～小児が過剰に亜鉛を摂取することがないように、適切な注意喚起が行われるべきである。」と食品健康影響評価を取りまとめている。(参照14)

② JECFAにおける評価

a. 亜鉛(汚染物質を含む)の評価

1982年の第26回会合において、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)は、亜鉛の安全性について評価し、硫酸亜鉛600mg/日(亜

¹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。

鉛として 200 mg/日) を数か月間摂取する臨床試験で有害事象が認められなかったことを基に、最大耐容一日摂取量 (MTDI) を暫定的に 0.3~1.0 mg/kg 体重/日としている。(参照 15、16)

b. グルコン酸塩類の評価

1998 年の第 51 回会合において、JECFA は、グルコン酸塩類 (グルコノデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸カリウム及びグルコン酸ナトリウム) について評価し、「グループ ADI を特定しない (Group ADI “not specified”）」としている。(参照 17)

③ 米国における評価

1978 年、米国実験生物学会連合 (FASEB) は、添加物「グルコン酸亜鉛」を含むグルコン酸塩類²⁾について、「現在又は今後想定される摂取量でヒトに有害影響を示す合理的な根拠はない」としている。(参照 18)

(2) 亜鉛の耐容上限量 (UL) 等について

① 厚生労働省における評価

2014 年、「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 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 (50 mg/人/日) と食事由来の亜鉛摂取量の平均値 (10 mg/人/日) とを合わせた 60 mg/人/日を亜鉛のヒトにおける LOAEL とし、この LOAEL を不確実性係数 1.5 と被験者の参照体重 61 kg (アメリカ・カナダの 19~30 歳女性の体重) で除した 0.66 mg/kg 体重/日 (35~45 mg/人/日、年齢、性別によって異なる) としている。小児、乳児、妊婦及び授乳婦は十分な情報がないため UL の設定を見合わせている。(参照 9)

② IOM/FNB における評価

2001 年、米国医学研究所/食品栄養委員会 (IOM/FNB) は、臨床試験で有害事象が認められた亜鉛の摂取量 50 mg/人/日と食事由来の 10 mg/人/日の合算により亜鉛の LOAEL を 60 mg/人/日とし、不確実係数を 1.5 とし UL を 40 mg/人/日としている。なお、乳児における亜鉛の NOAEL (4.5 mg/人/日) を基に、亜鉛の乳児・小児 (0 か月~18 歳) における UL を 4~34 mg/人/日と設定している。(参照 19)

③ CRN における評価

² グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸亜鉛の評価が実施されている。

2004年、米国 Council for Responsible Nutrition (CRN) は、臨床試験における亜鉛の NOAEL (30 mg/人/日) と、LOAEL (50 mg/人/日) に十分な差が認められたことから、亜鉛の ULS (サプリメントとしての UL) を 30 mg/人/日としている。この ULS は、食事由来の亜鉛を含まないものであり、食事由来の亜鉛 (10 mg/人/日) を考慮すると、IOM (2001) の UL である 40 mg/人/日と同じ値になるとされている。(参照 20)

④ SCF における評価

2003年、欧州食品科学委員会 (SCF) は、臨床試験で有害事象が認められなかった亜鉛の摂取量に関する複数の知見を基に、NOAEL を約 50 mg/人/日とし、不確実係数を 2 として亜鉛の UL を 25 mg/人/日としている。なお、17 歳以下の小児等については、成人の UL を体重で換算することにより、7~22 mg/人/日と設定している。(参照 21)

(3) その他

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。(参照 22)

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。(参照 23)

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 24、25)

9. 評価要請の経緯

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

今般、添加物「グルコン酸亜鉛」について、厚生労働省に表 2 のとおり使用基準改正の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健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「グルコン酸亜鉛」の使用基準について、表 2のとおり改正を検討するものとしている。（参照 1、2）

表 2. 添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改正案

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

II. 安全性に係る知見の概要

添加物「グルコン酸亜鉛」について、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意しつつ、安全性について検討を行った。

1. 体内動態

(1) グルコン酸亜鉛

- ① ヒト経口投与試験（Dreno (1984)、GCP 不明）

健康人にグルコン酸亜鉛 (100 mg) を経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、投与後 24 時間で血漿中亜鉛濃度の上昇が認められ、摂取後 72 時間で亜鉛が皮膚に到達したとされている。(参照 26)

② ヒト経口投与試験 (Nève (1992)、GCP 不明)

ヒトにグルコン酸亜鉛を経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、絶食状態では亜鉛の吸収が速くなり、最高血中濃度 (Cmax) 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 27)

③ ヒト経口投与試験 (Wegmüller (2014)、GCP 不明)

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

その結果、各亜鉛化合物の平均吸収率は、クエン酸亜鉛で 61.3%、グルコン酸亜鉛で 60.9%、酸化亜鉛で 49.9%であったとされている。(参照 28)

(2) 亜鉛

① ラット経口投与試験等 (Yasuno ら (2011))

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

その結果、亜鉛の吸収率について、絶食群で通常飼育群より高値が認められたとされ、絶食群においては、1 mg/kg 体重投与群と比較して 5 mg/kg 体重投与群で吸収率が低下する傾向が認められたとされている。Yasuno らは、飼料中の成分が亜鉛の吸収を阻害する可能性や、亜鉛の吸収に輸送担体が関与する可能性を指摘している。(参照 29)

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

ヒト体内において、二種類の亜鉛トランスポーター (SLC30 (ZnT)、SLC39 (ZIP)) が細胞内の亜鉛濃度の調節を行っていると言われている。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言われている。(参照 30、31)

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

亜鉛は、吸収に関して、カルシウム、銅及び鉄が拮抗するとされている。(参照 32、33)

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

亜鉛はカドミウム及び鉛の毒性を軽減するとされ (参照 34、35)、その他、セレンと拮抗し、セレンの抗癌作用を低減させるとされている。(参照 36)

- ⑤ 亜鉛のホメオスタシス (Lowe (2009))

ヒト体内に存在する亜鉛は 1.5~2.5 mg であり、骨格筋に 57%、骨に 29%、その他は皮膚、臓器等に分布しているとされている。これら組織内亜鉛の代謝回転は活発ではなく、食事に含まれる亜鉛の摂取による影響は少ないとされている。

肝臓その他の器官に含まれる 10%以下の亜鉛が血漿中の亜鉛と交換される「functional pool」を形成し、亜鉛欠乏症の原因は「functional pool」の枯渇によるものとされている。(参照 37)

(3) グルコン酸塩類

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

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

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

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

その結果、167 mg/kg 体重摂取群で摂取 24 時間以内に摂取量の 7.7~15%が排泄されたとされている。排泄の大部分は摂取 7 時間以内で、尿中に毒性の代謝物は認められなかったとされている。また、84 mg/kg 体重投与群では被験物質の尿中排泄は認められなかったとされている³⁾。(参照 17)

- ③ グルコン酸の生成について (FASEB (1978))

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

³⁾ 500 mg/kg 体重投与群については結果の記載は認められなかった。

(4) 体内動態のまとめ

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

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

2. 毒性

体内動態のまとめに基づき、添加物「グルコン酸亜鉛」の毒性を評価するにあたっては、グルコン酸類及び亜鉛化合物の毒性を併せて総合的に評価することが適切と考えた。

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

(1) 遺伝毒性

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

表 3 グルコン酸亜鉛に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	体細胞組換え試験	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)	グルコン酸亜鉛	最高用量 5.00% ⁽⁴⁾	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	Litton Bionetics (1977) (参照 38)
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> , GLP 非対応)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)	グルコン酸亜鉛	最高用量 0.08%	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	Litton Bionetics (1977) (参照 38)

表 4 グルコン酸塩類に関する遺伝毒性の試験成績

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

⁴ 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。

DNA 損傷	体細胞組換え試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D4)	グルコノ- δ -ラクトン	最高用量 0.5%	陰性 (代謝活性系の有無にかかわらず)	JECFA (1998) で引用 (Litton Bionetics (1974)) (参照 17)
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> , GLP 非対応)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538)	グルコノ- δ -ラクトン	最高用量 0.5%	陰性 (代謝活性系の有無にかかわらず)	JECFA (1998) で引用 (Litton Bionetics (1974)) (参照 17)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, <i>Escherichia coli</i> WP2)	グルコン酸マンガン	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性系の有無にかかわらず)	JECFA (1998) で引用 (Prival (1991)) (参照 17)

表 5 亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	コメット試験 (<i>in vitro</i> , GLP 不明)	ヒト口腔内角化細胞	硫酸亜鉛	0, 0.4, 4, 16, 32 μ M	0 μ M で Tail moment (TM)、Tail intensity (TI) の増加 32 μ M で TM、TI の増加傾向	Sharif ら (2014) (参照 39)
	コメット試験 (<i>in vivo</i> , GLP 不明) 末梢血リンパ球	マウス (Swiss albino, 各群雄 6 匹)	無水硫酸亜鉛	0, 5.70~19.95 mg/kg 体重 強制経口投与	用量依存的な陽性	Banu ら (2001) (参照 40)
	UDS 試験 (<i>in vitro</i> , GLP 不明)	シリアンハムスター胎児細胞	酸化亜鉛	0.3, 1, 3, 10, 30 μ g/mL	1 μ g/mL 以上で用量依存的な陽性	鈴木 (1987) (参照 41)
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> , GLP 非対応)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> strain 不明)	酸化亜鉛	最高用量 10,000 μ g/plate	陰性	Seifried (2006) (参照 42)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98, TA102, TA1535, TA1537)	塩化亜鉛	不明	陰性 (代謝活性系の有無にかかわらず)	Wong ら (1988) (参照 43)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)	硫酸亜鉛	3,600 μ g/plate	陰性 (代謝活性系の有無にかかわらず)	Gocke ら (1981) (参照 44)

		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA102)	硫酸亜鉛	3,000 nmol/plate	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Marzin & Vo (1985) (参照 4 5)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	酸化亜鉛	最高用量 1.6%	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Thompson ら (1989) (参照 4 6)
	マウスリンフォーム TK 試験 (<i>in vitro</i> 、GLP 不明)	マウスリンパ腫細胞	塩化亜鉛	最高用量 12.13 µg/mL	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Amacher & Paillet (1980) (参照 4 7)
		マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	酸化亜鉛	1~31 µg/mL	陽性	Seifried (2006) (参照 4 2)
			酢酸亜鉛	1.3~13 µg/mL (代謝活性化系存在下) 4.2~42 µg/mL (代謝活性化系非存在下)	用量相関的な陽性数の増加 ⁵⁾ (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Thompson ら (1989) (参照 4 6)
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i> 、GLP 不明)	ヒトリンパ球	塩化亜鉛	30、300 µM	30 µM で陽性 ⁶⁾ (代謝活性化系非存在下で) 用量依存性が認められていない	Deknudt and Deminatti (1978) (参照 4 8)
		ヒトリンパ球	塩化亜鉛	0、20、200 µg/culture	陽性	Deknudt (1982) (参照 4 9)
		ほ乳類培養細胞 (CHO)	酢酸亜鉛	25、34、45 µg/mL (代謝活性化系存在下) 45、60、80 µg/mL (代謝活性化系非存在下)	用量相関的な陽性数の増加 ⁵⁾ (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Thompson ら (1989) (参照 4 6)
	SCE 試験 (<i>in vitro</i> 、GLP 不明)	シリアンハムスター胎児細胞	酸化亜鉛	0~20 µg/mL	陽性	鈴木 (1987) (参照 4 1)
	小核試験 (<i>in vitro</i> 、GLP 不明)	ヒトリンパ球	塩化亜鉛	0.15、0.30 mM	陽性 (代謝活性化系非存在下で) 用量依存性が認められていない	Santra (2002) (参照 5 0)

⁵ 統計処理は行われていない。

⁶ 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。

染色体異常試験 (<i>in vivo</i> 、GLP 不明)	マウス (C57BL、匹数不明、骨髄)	塩化亜鉛	0.5% 30日間混餌投与 ⁷⁾	陰性	Deknuddt (1982) (参照 4 9)
	マウス (Swiss albino、各群 5 匹、骨髄)	塩化亜鉛	0、7.5、10、15 mg/kg 体重 腹腔内単回投与	陽性 (7.5 mg/kg 体重以上)	Gupta ら (1991) (参照 5 1)
	マウス (Swiss albino、各群 5 匹、骨髄)	塩化亜鉛	2、3 mg/kg 体重/日 腹腔内反復投与 (隔日投与、8、16、24 日間)	陽性 (2 mg/kg 体重/日以上)	
小核試験 (<i>in vivo</i> 、GLP 不明)	マウス (NMRI、各群 4 匹、骨髄)	硫酸亜鉛	0、28.8、57.5、86.3 mg/kg 体重を 24 時間間隔で 2 回腹腔内投与	陰性	Gocke ら (1981) (参照 4 4)
	ラット (Wistar、各群 14 匹)	酢酸亜鉛	0、4.0、8.0 mg/kg 体重隔日、2 週間腹腔内投与	陽性	Piao (2003) (参照 5 2)

以上のとおり、グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物は、遺伝子突然変異を指標とした復帰突然変異試験で陰性の結果が得られている。

本委員会としては、グルコン酸亜鉛に直接的な DNA 損傷や遺伝子突然変異に基づく変異原性は認められないと判断した。一方、亜鉛化合物については、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された DNA 損傷を指標とした試験、遺伝子突然変異を指標としたマウスリンフォーマ TK 試験、染色体異常試験、小核試験等の一部で陽性が認められた。特に *in vivo* では、強制経口投与によるコメット試験、腹腔内投与による染色体異常試験及び小核試験で陽性が認められた。

しかし、変異原性が認められないことから、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、標準飼料中の混餌投与で実施された *in vivo* 染色体異常試験の結果が陰性であったことから、添加物として亜鉛を経口摂取する場合に、特段の懸念をもたらすものではないと考えた。

以上を総合的に判断すると、本委員会としては、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。

⁷ 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。

(2) 急性毒性

グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は表 6、表 7 及び表 8 のとおりである。

表 6 グルコン酸亜鉛 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス	雄 3,420 雌 2,630	10 (仲本ら (1983) で引用 (佐藤と小林 (1982))
マウス	3,060	10 (仲本ら (1983) で引用 (科薬抗研 (1979))

表 7 グルコン酸塩類 単回経口投与試験における LD₅₀

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
グルコン酸 ナトリウム	ラット	>2,000	17 (JECFA (1998) で引用 (Mochizuki (1995a))
グルコノ-δ- ラクトン	ラット	5940	17 (JECFA (1998) で引用 (Food & Drug Research Laboratories (1973a)
グルコノ-δ- ラクトン	マウス	6800	
グルコノ-δ- ラクトン	ウサギ	7850	
グルコノ-δ- ラクトン	ハムスタ ー	5600	

表 8 亜鉛化合物 単回経口投与試験における LD₅₀

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
硫酸亜鉛	マウス	1,180	10 (仲本ら (1983) で引用 (科薬抗研 (1979))
硫酸亜鉛	マウス	611	10 (仲本ら (1983) で引用 (Caujolle ら (1964))
硫酸亜鉛	ラット	1,374	10 (仲本ら (1983) で引用 (Hahn ら (1955))
硫酸亜鉛	ラット	750	10 (仲本ら (1983) で引用 (Hahn ら (1955))
塩化亜鉛	マウス	605 (亜鉛として)	23 (NITE (2008) で引用 (Domingo ら (1988))
塩化亜鉛	ラット	528 (亜鉛として)	23 (NITE (2008) で引用 (Courtois ら (1978)、Domingo ら (1988)、Sanders (2011b))
硫酸亜鉛	マウス	307~766 (亜鉛として)	23 (NITE (2008) で引用 (Burkhanov (1978)、Klimisch ら (1982)、Loser (1972,1977)、RTECS (1991)、Shumskaya ら (1986))
硫酸亜鉛	ラット	227 ~ 1,194 (亜鉛として)	
酸化亜鉛	マウス	6,384 (亜鉛として)	
酸化亜鉛	ラット	>12,045 (亜鉛として)	

(3) 反復投与毒性

① グルコン酸亜鉛

グルコン酸亜鉛の反復投与毒性に係る試験成績は認められなかった。

② グルコン酸塩類

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

SD ラット (各群雌雄各 12 匹) にグルコン酸ナトリウムを表 9 のような投与群を設定して 4 週間強制経口投与する試験が実施されている。

表 9 用量設定

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

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

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

で引用 (Mochizuki (1997)))

SD ラット (各群雌雄各 10 匹) にグルコン酸ナトリウムを表 10 のような投与群を設定して 28 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 10 用量設定

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

その結果、用量依存性の認められる所見はなく、Mochizuki は NOEL をグルコン酸ナトリウムとして 4,100 mg/kg 体重/日としているが、JECFA は動物数の少ないこと、手技に問題があること等の理由により NOEL を判断できないとしている。(参照 17)

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

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

その結果、毒性所見は認められなかったとされている。(参照 17)

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

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

その結果、毒性所見は認められなかったとされている。(参照 17)

③ 亜鉛化合物

a. マウス及びラット 13 週間混餌投与毒性試験 (Maita ら (1981)、GLP 不明)

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 11-1 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 11-1 用量設定

用量設定	0、300、3,000、30,000 ppm
------	------------------------

(mg/kg 体重/日 として換算) ⁽⁸⁾	0、45、450、4,500 mg/kg 体重/日 (マウス) 0、30、300、3,000 mg/kg 体重/日 (ラット)
--------------------------------------	--

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 11-2 のとおりである。
(参照 5 3)

表 11-2 毒性所見

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

本委員会としては、本試験における NOAEL をマウスで硫酸亜鉛として 450 mg/kg 体重/日、ラットで硫酸亜鉛として 300 mg/kg 体重/日と判断した。

- b. ラット 21 か月混餌投与毒性試験 (Hagen ら (1953)、GLP 不明)
ラット (各群雌雄各 4 匹) に硫酸亜鉛を表 12 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 12 群設定

用量設定	0、100、500、1,000 ppm
(mg/kg 体重/日として換算) ⁽⁸⁾	0、10、50、100 mg/kg 体重/日

その結果、以下の所見が認められたとされている。

- 500 ppm 以上の雄で腎腫大 (参照 5 4)

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。本委員会としては、これらの点から、本試験による NOAEL の判断はで

⁸ 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

きないと考えた。

- c. ラット 3 か月間飲水投与毒性試験 (Llobert ら (1988)、GLP 不明)
SD ラット (雌合計 40 匹⁹⁾) に酢酸亜鉛二水和物を表 13-1 のような投与群を設定して、3 か月間飲水投与する試験が実施されている。

表 13-1 群設定

用量設定	0、160、320、640 mg/kg 体重/日
------	--------------------------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 13-2 のとおりである。
(参照 5 5)

表 13-2 毒性所見

用量	毒性所見
640 mg/kg 体重/日	無関心 ¹⁰⁾ 、飲水量減少 血液中の尿素、クレアチニンの増加 ボウマン囊上皮細胞の扁平化、近位尿細管上皮細胞の剥離と核濃縮
320 mg/kg 体重/日以上	尿量の減少、肝臓、腎臓、心臓、骨、血液での亜鉛濃度の増加

本委員会としては、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/日と判断した。

- d. ラット 13 週間混餌投与毒性試験 (NITE (2008) で引用 (Edwards & Buckley (1995) (非公表))、GLP 不明)
SD ラット (各群雌雄各 20 匹) に亜鉛モノグリセロラートを表 14 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 14 用量設定

用量設定	0、0.05、0.2、1 % ¹¹⁾
(mg/kg 体重/日 として換算)	0、31.52、127.52、719 (雄) mg/kg 体重/日 0、35.78、145.91、805 (雌) mg/kg 体重/日

⁹ 各群の匹数は不明

¹⁰ 原著では“apathy”と記載されている。

¹¹ 58 日間投与後、1%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) に変更したが、状態の回復が認められず、投与 64 日目に全例屠殺。

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）及び平均赤血球色素量（MCH）の減少、平均血球色素濃度（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、脾臓の重度の変性、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脾臓細胞の壊死
- ・ 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増加
- ・ 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増加
- ・ 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

NITE（2008）は、本試験について、0.05%群で色素性マクロファージ数の減少はあるものの血液学的変化はみられていないことからNOAELを0.05%（31.52 mg/kg 体重/日）と判断している。（参照23）

しかし、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。したがって、本委員会としては、NITE（2008）の記載からは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。

④ 反復投与毒性のまとめ

グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物の反復投与毒性試験成績のうち、グルコン酸亜鉛の試験成績は認められなかったが、亜鉛化合物については、硫酸亜鉛のマウス及びラット13週間混餌投与試験において、NOAELをマウスで硫酸亜鉛として450 mg/kg 体重/日、ラットで硫酸亜鉛として300 mg/kg 体重/日と判断した。また、酢酸亜鉛二水和物のラット3か月間飲水投与毒性試験において、NOAELを酢酸亜鉛二水和物として160 mg/kg 体重/日と判断した。

(4) 発がん性

① グルコン酸亜鉛

グルコン酸亜鉛の発がん性に係る試験成績は認められなかった。

② グルコン酸塩類

グルコン酸塩類の発がん性に係る試験成績は認められなかった。

③ 亜鉛化合物

上述 (p11) のとおり、亜鉛の発がん性について、EPA は評価に適切な資料が認められないとしている。(参照 24、25)

a. マウス発がん性試験 (Halme (1961)、GLP 不明)

マウス (催腫瘍抵抗性、系統不明) に塩化亜鉛を表 15 のような投与群を設定し、5 世代にわたって飲水投与 (約 180~900 日) する試験が実施されている。

表 15 用量設定

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

その結果、主に 10、20 mg/L 投与群で腫瘍の発生が認められ、発生率は、自然発生率が 0.004%であったのに対し、F₀で 0.8%、F₁で 2.5%、F₁-F₂で 7.6%、F₃-F₄で 25.7%であったとされている。

NITE は、本試験では、個別及び群ごとのデータがなく、発生頻度に対する統計学的解析が行われていないとしている。(参照 5・6)

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

b. マウス発がん性試験 (Halme (1961)、GLP 不明)

C3H マウスと A/Sn マウス (ともに腫瘍高感受性) に塩化亜鉛を表 16 のような投与群を設定して飲水投与 (約 70~640 日) する試験が実施されている。

表 16 用量設定

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

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

NITE は、本試験では、統計学的解析が実施されておらず、また、個々の腫瘍タイプのデータがない等、信頼性に問題があるとしている。（参照 5 6）

本委員会としては、本試験は対照群が設定されていないこと、結果に対する統計学的解析が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見ではないと考えた。

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

Chester Beatty マウスに硫酸亜鉛七水和物、オレイン酸亜鉛等を、表 17 のような投与群を設定して、45～53 週間飲水又は混餌投与する試験が実施されている。

表 17 投与群設定⁽¹²⁾

被験物質	匹数	投与方法	用量設定
硫酸亜鉛	22	飲水	4.4 g/L ⁽¹³⁾
	28	飲水	22 g/L ⁽¹³⁾
オレイン酸亜鉛	11 追加 12 ⁽¹⁴⁾	混餌	5,000 ppm から 1,250 ppm まで漸減 ⁽¹⁵⁾
対照群	19 追加 5 ⁽¹⁴⁾		

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

- ・ オレイン酸亜鉛投与群で貧血

NITE は、本試験において病理組織学的検査を実施した臓器が限定されていること、エクトロメリアウイルス感染により多数の死亡が認められたこと、試験開始時の匹数が不明であること等の問題を指摘している。（参照 2 3、5 7）

¹² 本試験では、硫酸亜鉛、オレイン酸亜鉛のほか、クロロ錫ナトリウム、オレイン酸錫を投与する群も設定されている。

¹³ NITE (2008) による換算。

¹⁴ 投与開始 8 週間の間に、エクトロメリアウイルス感染により多数の死亡が認められたため、試験途中で追加したとされている。

¹⁵ 貧血による死亡例が認められたため、用量を漸減している。

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

d. ラット二段階前立腺発がん試験 (Ko ら (2010))

SD ラット (各群 15 匹) に、cyproterone acetate、testosterone propionate、methyl nitrosourea (イニシエーション処置)、硫酸亜鉛を表 18 のような投与群を設定し、20 週間飲水投与する試験が実施されている。

表 18 投与群設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 2 群で 4 群と比べて前立腺上皮内腫瘍の発生率増加 (参照 5 8)

本委員会としては、本試験に掲載されている病変の組織写真を専門的見地からみた場合にその診断結果に問題があること、前立腺病変の評価法 (過形成、異形成、前立腺上皮内腫瘍の定義等) として引用した文献における病変の診断基準に疑問があること、当該診断基準により出された結果において亜鉛投与群ではイニシエーション処置の有無にかかわらず病変発生頻度に差がみられないこと等の理由から本試験の信頼性に疑問があると考え、本試験を評価に用いないこととした。

④ 発がん性のまとめ

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

(5) 生殖発生毒性

① グルコン酸亜鉛

グルコン酸亜鉛の生殖発生毒性に係る試験成績は認められなかった。

② グルコン酸塩類

グルコン酸塩類の生殖発生毒性に係る試験成績は認められなかった。

③ 亜鉛化合物

a. ラット二世代生殖毒性試験 (Khan ら (2007)、GLP 不明)

SD ラット (雌雄各 25 匹; F₀ 親動物) に塩化亜鉛を表 19-1 のような投与群を設定して、交配前 77 日間強制経口投与した後、同用量群内で雌雄を交配し、雄は交配期間 (21 日間) 終了時まで、雌は交配期間 (21 日間)、妊娠期間 (21 日間) 及び哺育期間 (21 日間) を通して投与を継続し、さらに、同用量群内で F₁ 児動物の雌雄各 25 匹を無作為に選抜して F₁ 親動物とし、交配期間、妊娠期間及び哺育期間を通じて投与を行う試験が実施されている。

表 19-1 用量設定

用量設定	0、7.5、15.0、30.0 mg/kg 体重/日
------	----------------------------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 19-2 のとおりである。
(参照 59)

表 19-2 毒性所見

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

本委員会としては、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、生殖及び児動物に及ぼす影響に関する NOAEL を塩化亜鉛として 15.0 mg/kg 体重/日と判断した。

b. ラット一世代生殖毒性試験 (Johnson ら (2011)、GLP 不明)

SD ラット (各群雌雄 25 匹) に塩化亜鉛を表 20-1 のような投与群を設定して、交配前 84 日間強制経口投与した後、同用量群内で雌雄を交配し、雄は交配期間 (14 日間) 終了時まで、雌は交配期間 (14 日間)、妊娠期間 (21 日間) 及び哺育期間 (21 日間) を通して投与を継続する試験が実施されている。

表 20-1 用量設定

用量設定	0、7.5、15、30 mg/kg 体重/日
------	------------------------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 20-2 のとおりである。
(参照 6 0)

表 20-2 毒性所見

用量	毒性所見
7.5 mg/kg 体重/日以上	雄親動物で最終と殺時の体重の低下 雌親動物で哺育期間の体重の低下 雄親動物で交配前期間（投与第 8・10・11 週）の摂餌量の低下 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）の摂餌量の低下 産児数/生存児数の低下

本委員会としては、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 LOAEL を塩化亜鉛として 7.5 mg/kg 体重/日、児動物に及ぼす影響に関する NOAEL を塩化亜鉛として 30 mg/kg 体重/日と判断した。

c. 参考資料

そのほか、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する。（参照 6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8）

④ 生殖発生毒性のまとめ

グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物の生殖発生毒性試験成績のうち、グルコン酸亜鉛及びグルコン酸塩類の試験成績は認められなかった。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。

(6) ヒトにおける知見

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

亜鉛の経口摂取による過剰症の報告は少ないが、銅や鉄の吸収阻害による銅欠乏、鉄欠乏に起因する諸症状の発現が報告されている。胃腸の刺激やアミラーゼの増加は、ヒトでは亜鉛として 100 mg/日以上 の経口投与で認められているとされている。血清脂質に対する影響が確認されているが、銅の吸収阻害による影響と考えられている。免疫能に関して 100 mg/日以上 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 69、70)

② グルコン酸亜鉛

a. 成人に関する知見

(a) 介入研究 (Fischer ら (1984))

成人男性 (26 例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 0 (プラセボ)、50 mg/人/日) を 6 週間摂取させる試験が実施されている。その結果、4 週間後に赤血球スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性の低下傾向、6 週間後には有意な低下が認められたとしている。(参照 71)

前述の EPA (2005) は、本試験において、食事由来の亜鉛の摂取量を 15.92mg 亜鉛/人/日、男性の体重を 70kg として LOAEL を 0.94 mg/kg 体重/日 (亜鉛として) とし、最終的にその他の知見も踏まえ亜鉛の RfD を評価している。(参照 24)

(b) 介入研究 (Black ら (1988))

米国の 19~29 歳の成人男性 (各群 9~13 例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 0、50、75 mg/人/日) を 12 週間摂取させる二重盲検試験が実施されている。その結果、50 mg/人/日 (亜鉛として) 以上摂取群で HDL コレステロールの減少が認められたとされている。(参照 72)

前述の厚生労働省 (2014) は、本試験の結果を踏まえ、通常食に含まれる亜鉛量 (10 mg/人/日) を考慮して LOAEL を 60 mg/人/日 (亜

鉛として) とし、その他の知見も踏まえ亜鉛の UL を評価している。
(参照 9)

(c) 介入研究 (Samman & Roberts (1988))

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

その結果、投与群の男女ともに腹痛、嘔吐及び嘔気が認められたとされている。投与群の女性で LDL コレステロールの低下、HDL₂ の上昇及び HDL₃ の低下、血中セルロプラスミン中のフェロキシンダーゼ及び赤血球 SOD 活性の低下が認められたとされている。(参照 7 3)

本知見は、国際機関における UL 等の根拠とはされていない。

(d) 介入研究 (Yadrick ら (1989)、Fosmire (1990))

米国の 25~40 歳の成人女性 18 例にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 50 mg/人/日) を 10 週間摂取させる試験が実施されている。その結果、血清鉄、ヘマトクリット及び赤血球 SOD 活性の低下が認められたとしている。(参照 7 4、7 5)

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

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 2 4)

(e) 介入研究 (Davis ら (2000))

閉経後女性 (25 例)⁽¹⁶⁾ にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 3 (対照群)、53 mg/人/日)⁽¹⁷⁾ 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。(参照 7 6)

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

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

¹⁷ 銅の摂取量の異なる 2 群について、それぞれ、亜鉛について、食事由来の 3mg 亜鉛/人/日を 90 日間摂取させた後、10 日間の平衡期間を設け、グルコン酸亜鉛 50mg/人/日を追加した 53mg 亜鉛/人/日を 90 日間摂取。

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 2 4)

(f) 介入研究 (Milne ら (2001))

閉経後の女性 (21 例)⁽¹⁶⁾ にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 3 (対照群)、53 mg/人/日)⁽¹⁷⁾ 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。
(参照 7 7)

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

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 2 4)

(g) 介入研究 (Hininger-Favier ら (2006))

成人 (55~70 歳 188 例、70~85 歳 199 例) にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として 0、15、30 mg/人/日) を 6 か月間摂取させる二重盲検試験が実施されている。(参照 7 8)

本委員会としては、本試験において投与群で認められる変化は血清亜鉛濃度及び尿中亜鉛濃度の増加のみで、赤血球 SOD 活性について有意な変化が認められるものの、増加か減少かの判断が出来ないと考えた。よって、本試験から NOAEL の判断を行うことは適切でないと考えた。

b. 小児、乳児への影響

(a) 症例報告 (Botash ら (1992))

13 か月の女兒にグルコン酸亜鉛 (亜鉛として、120 mg/ヒト/日を 6 か月間、その後 180 mg/ヒト/日を 1 か月間) を 7 か月間摂取させる試験が実施されている。その結果、骨髓検査で環状鉄芽球がみられ、銅の欠乏が示唆されたとしている。(参照 7 9)

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

(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 80）

c. 妊婦、授乳婦への影響

亜鉛の妊婦、授乳婦への影響に係る知見は認められなかった。前述の IOM（2001）は、妊婦、授乳婦については、非妊婦、非授乳婦と同じ UL を適用するとしている。（参照 19）

③ その他の亜鉛（化学形が不明なものを含む）

a. 成人に関する知見

(a) 症例報告（Prasad ら（1978））

鎌状赤血球症治療のために亜鉛（150 mg/人/日）を2年間摂取した 26歳の男性症例において、低炭酸ガス血症、小赤血球症、好中球減少症が認められたとされている。（参照 81）

(b) 介入研究（Bonham ら（2003a、b））

成人男性（19例）に亜鉛グリシンキレート（亜鉛として 30 mg/人/日）を14週間摂取させる試験が実施されている。その結果、銅の指標、リポタンパク代謝及び恒常性、免疫能の指標に有害影響は認められなかったとしている。（参照 82、83）

前述の CRN（2004）は、本試験における NOAEL を 30 mg/人/日（亜鉛として）として亜鉛の ULS（サプリメントとしての UL）を評価している。なお、通常食に含まれる亜鉛量（10 mg/人/日）も考慮すれば 40 mg/人/日（亜鉛として）となるとしている。（参照 20）

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

(c) 追跡コホート研究（Leitzmann ら（2003））

米国の男性 46,974 例について14年間の追跡コホート研究が実施されている。その結果、調査対象のうち約 25%が亜鉛のサプリメントを摂取しており、2,901 例に前立腺がんの発生があり、434 例が進行性であったとされている。前立腺がんの相対危険度は、100 mg（亜鉛として）超群では 2.29（95%CI=1.06~4.95）、10年以上長期にわたって摂取した者では 2.37（95%CI=1.42~3.95）とされている。

Leitzmannらは、亜鉛摂取と前立腺がん発生とを関連付ける特定の作用機序は不明で、亜鉛の過剰摂取と前立腺がん発生との関連についてはさらなる調査が必要であるとしている。(参照84)

本委員会としては、亜鉛摂取以外の要因による影響を完全には排除できないこと、摂取量についての正確さが劣ることから、本試験に基づき亜鉛摂取と前立腺がん発生とを関連付けることはできないと考えた。

b. 乳児に関する知見

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

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

前述のIOM(2001)は、乳児のミルク摂取量(0.78 L/日)を考慮し、本試験におけるNOAELを4.5 mg/人/日(亜鉛として)とし、この値を基に、亜鉛の乳児・小児(0か月~18歳)におけるULを設定している。(参照19、85)

本委員会としては、試験期間中の被験者の脱落が多く認められ、その理由等の詳細が明らかでないこと、ミルクの組成が不明であることから、本試験からNOAELの判断を行うことは適切でないと考えた。

④ 参考資料

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

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

なお、FDAは、亜鉛の経口投与については、この警告には含まないとし、食事からの亜鉛の摂取について有効性を強調している。(参照86)

⑤ ヒトにおける知見のまとめ

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

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

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

赤血球SOD活性の低下をエンドポイントとするFischerら(1984)、Samman & Roberts(1988)及びYadrickら(1989)の知見のうち、Fischerら(1984)及びYadrickら(1989)の知見において、50mg/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15.92mg/人/日とし、これらの値を合計した65.92mg/人/日(男性の体重を70kgとして0.94mg/kg体重/日)(亜鉛として)を、食事由来、添加物由来を合わせた亜鉛のLOAELと判断されている。本委員会としては、EPA(2005)の判断を是認することが適当と考えた。

Yadrickら(1989)の知見については、上述(p10)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10mg/人/日とし、これらの値を合計した60mg/人/日(米国・カナダ女性女性の体重を61kgとして0.98mg/kg体重/日)(亜鉛として)を、食事由来、添

加物由来を合わせた亜鉛のLOAELと判断されている。本委員会としては、厚生労働省（2014）及びIOM/FNB（2001）の判断を是認することが適当と考えた。

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

なお、乳児に関する知見の検討も踏まえ、上述（p10）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。

III. 一日摂取量の推計等

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

本項では、一般のヒトにおける亜鉛の一日摂取量とともに、病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する亜鉛の一日摂取量についてそれぞれまとめた¹⁸。

1. 一般のヒトの亜鉛の一日摂取量

「平成24年国民健康・栄養調査の結果」によれば、食事から摂取される亜鉛の一日摂取量の平均値は、8.0 mg/人/日であるとされている。（参照87）

「平成17年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について」によれば、マーケットバスケット方式による摂取量調査の結果、栄養強化剤としての亜鉛（添加物「グルコン酸亜鉛」及び添加物「硫酸亜鉛」に由来するもの）の推定一日摂取量は、2005年度で2.7 mg/人/日であったとされている。（参照88）

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

¹⁸ 2004年5月の食品安全委員会の食品健康影響評価においては、亜鉛の一日摂取量について、栄養機能食品であって液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末の形態をした食品を摂取するヒトを対象に、当時の食事の亜鉛量（8.5 mg/人/日）、グルコン酸亜鉛の最大使用量（15 mg/人/日）を加えて24 mg/人/日程度としている。

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年国民健康・栄養調査の結果」による18～19歳の男性の摂取量の95パーセンタイル値 ($16.3 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$) 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/日としている。(参照23)

2. 病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する亜鉛の一日摂取量

中村ら (2001) の報告によれば、病院食からの熱摂取量は $2,000 \text{ kcal}$ とされており (参照89)、総合栄養食品における亜鉛の使用量の標準範囲は 100 kcal 当たり $0.35 \sim 1.5 \text{ mg}$ とされている (参照90) ことから、添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改正により、病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒトにおける亜鉛の一日摂取量は、最大で $2,000 (\text{kcal}/\text{人}/\text{日}) \times 1.5/100 (\text{mg}/\text{kcal}) = 30 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ となると考えられる。

以上より、本委員会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」の使用基準改正に係る亜鉛の推定一日摂取量は、病院食の代替として総合栄養食品から亜鉛を摂取するヒトにおいて最大で $30 \text{ mg}/\text{人}/\text{日}$ ($0.54 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日¹⁹⁾) となると判断した。

VI. 食品健康影響評価

本委員会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」については、亜鉛としての摂取を評価することが適当であり、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意する必要があると考えた。「日本人の食事摂取基準 (2015年版) 策定検討会」報告書によれば、成人に対する亜鉛の推奨量は、 $7 \sim 10 \text{ mg}/\text{人}$ (国民の平均体重を 55.1 kg とすると $0.13 \sim 0.18 \text{ mg}/\text{kg}$ 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

¹⁹⁾ 国民の平均体重を 55.1 kg として計算している。

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切と考えた。

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。

<別紙1：略称>

略称	名称等
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞
CRN	米国 Council for Responsible Nutrition
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
FDA	アメリカ食品医薬品局
FNB	Food and Nutrition Board：食品栄養委員会
GRAS	Generally Recognized As Safe：一般的に安全とみなされる
IOM	Institute of Medicine：米国医学研究所
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives： FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NITE	独立行政法人 製品評価技術基盤機構
RfD	参照用量
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
SOD	スーパーオキシドジスムターゼ
SLC30(ZnT) SLC39(ZIP)	亜鉛トランスポーター
UL	Tolerable Upper Intake Level：耐容上限摂取量

＜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委員会の判断	参照
遺伝毒性 (グルコン酸亜鉛)	体細胞組換え試験	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4)		<i>in vitro</i>		グルコン酸亜鉛	最高用量 5.00%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	Litton Bionetics (1977) 参照 3 8
遺伝毒性 (グルコン酸亜鉛)	復帰突然変異試験	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)		<i>in vitro</i>		グルコン酸亜鉛	最高用量 0.08%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	Litton Bionetics (1977) 参照 3 8
遺伝毒性 (グルコン酸塩類)	体細胞組換え試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D4)		<i>in vitro</i>		グルコン酸・ラクトン	最高用量 0.5%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	JECFA (1998) で引用 (Litton Bionetics (1974)) 参照 1 7
遺伝毒性 (グルコン酸塩類)	復帰突然変異試験	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538)		<i>in vitro</i>		グルコン酸・ラクトン	最高用量 0.5%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	JECFA (1998) で引用 (Litton Bionetics (1974)) 参照 1 7
遺伝毒性 (亜鉛化合物)	コメット試験	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>Escherichia coli</i> WP2)		<i>in vitro</i>		グルコン酸マンガン	最高用量 10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	JECFA (1998) で引用 (Prival (1991)) 参照 1 7
遺伝毒性 (亜鉛化合物)	コメット試験	ヒト口腔内角化細胞		<i>in vitro</i>		硫酸亜鉛	0、0.4、4、16、32 μ M	0 μ M で Tail moment (TM)、Tail intensity (TI) の増加 32 μ M で TM、TI の増加傾向	Sharifら (2014) 参照 3 9
	コメット試験 (末梢血リンパ球)	マウス		強制経口	各群雄 6 匹	無水硫酸亜鉛	0、5.70~19.95 mg/kg 体重	用量依存的な陽性	Banuら (2001) 参照 4 0

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委員会の判断	参照
試験種類	UDS 試験	シリアンハムスタ 一胎児細胞		<i>in vitro</i>		酸化亜鉛	0.3, 1, 3, 10, 30 µg/mL	1 µg/mL以上で用量依存的な陽性	鈴木 (1987) 参照 4 1
	復帰突然変異 試験	細菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> strain 不明)		<i>in vitro</i>		酸化亜鉛	最高用量 10,000 µg/plate	陰性	Seifried (2006) 参照 4 2
試験種類	復帰突然変異 試験	細菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA98, TA102, TA1535, TA1537)		<i>in vitro</i>		塩化亜鉛		代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	Wong ら (1988) 参照 4 3
		細菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)		<i>in vitro</i>		硫酸亜鉛	3,600 µg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	Gocke ら (1981) 参照 4 4
試験種類	復帰突然変異 試験	細菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA102)		<i>in vitro</i>		硫酸亜鉛	3,000 nmol/plate	代謝活性化系非存在下で陰性	Marzin & Vo (1985) 参照 4 5
		細菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)		<i>in vitro</i>		酸化亜鉛	最高用量 1.6%	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性	Thompson ら (1989) 参照 4 6
試験種類	マウスリンフ 細胞 TK 試 験	マウスリンパ腫細 胞		<i>in vitro</i>		塩化亜鉛	最高用量 12.13 µg/mL	代謝活性化系非存在下で陰性	Amacher & Paillet (1980) 参照 4 7
		マウスリンパ腫細 胞 (L5178Y)		<i>in vitro</i>		酸化亜鉛	1~31 µg/mL	陽性	Seifried (2006) 参照 4 2

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委員会の判断	参照		
遺伝毒性(亜鉛化合物)	染色体異常試験	ヒトリンパ球		<i>in vitro</i>		酢酸亜鉛	1.3~13 µg/mL (代謝活性化系存在下)	代謝活性化系の有無にかかわらず用量 相関的な陽性数の増加	Thompson ら (1989) 参照 4 6		
							4.2~42 µg/mL (代謝活性化系非存在下)				
							30, 300 µM				
					<i>in vitro</i>		塩化亜鉛	0, 20, 200 pg/culture	陽性	Deknuddt (1982) 参照 4 9	
								25, 34, 45 µg/mL (代謝活性化系存在下)			
											45, 60, 80 µg/mL (代謝活性化系非存在下)
	SCE 試験	シリアンハムスタ 一胎児細胞			<i>in vitro</i>		酢酸亜鉛	0~20 µg/mL	代謝活性化系の有無にかかわらず用量 相関的な陽性数の増加	Thompson ら (1989) 参照 4 6	
								0.15, 0.30 mM			
											0.5%
小核試験	ヒトリンパ球			<i>in vitro</i>		塩化亜鉛	0.15, 0.30 mM	代謝活性化系非存在下で陽性 用量依存性が認められていない	Santra (2002) 参照 5 0		
							0.5%				
										陰性	Deknuddt (1982) 参照 4 9
染色体異常試験	マウス(骨髄)	マウス(骨髄)	80日間	混餌		塩化亜鉛	0, 7.5, 10, 15 mg/kg 体重	陽性 (7.5 mg/kg 体重以上)	Gupta ら (1991) 参照 5 1		
							2, 3 mg/kg 体重/ 日				
										陽性 (2 mg/kg 体重/日以上)	
小核試験	マウス(骨髄)	マウス(骨髄)	隔日投与、 8, 16, 24 日間	腹腔内		硫酸亜鉛	0, 28.8, 57.5, 86.3 mg/kg 体重	陰性	Goetze ら (1981) 参照 4 4		
							24時間間 隔で2回				

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委員会の判断	参照
急性毒性 (グルコン酸亜鉛)	急性毒性試験	ラット	隔日、2週間	腹腔内	各群14匹	酢酸亜鉛	0、4.0、8.0 mg/kg 体重	陽性	Piao (2003) 参照52
		マウス	単回	経口		グルコン酸 亜鉛		雄 LD ₅₀ =3,420 雌 LD ₅₀ =2,630	仲本ら (1983) で引用 (佐藤と 小林 (1982)) 参照10
		マウス	単回	経口		グルコン酸 亜鉛		LD ₅₀ = 3,060	仲本ら (1983) で引用 (科薬抗 研 (1979)) 参照10
急性毒性 (グルコン酸塩 類)	急性毒性試験	ラット	単回	経口		グルコン酸 ナトリウム		LD ₅₀ = >2,000	JECFA (1998) で引用 (Mochizuki (1995a)) 参照17
		ラット	単回	経口		グルコン酸 ラクトン		LD ₅₀ = 5940	JECFA (1998) で引用
		マウス	単回	経口		グルコン酸 ラクトン		LD ₅₀ = 6800	(Food & Drug Research Laboratories (1978a)) 参照17
		ウサギ	単回	経口		グルコン酸 ラクトン		LD ₅₀ = 7850	
		ハムスター	単回	経口		グルコン酸 ラクトン		LD ₅₀ = 5600	
		マウス	単回	経口		硫酸亜鉛		LD ₅₀ = 1,180	仲本ら (1983) で引用 (科薬抗 研 (1979)) 参照10
急性毒性 (亜鉛化合物)	急性毒性試験	マウス	単回	経口		硫酸亜鉛		LD ₅₀ = 611	仲本ら (1983) で引用 (Caujolle (1964)) 参照10
		ラット	単回	経口		硫酸亜鉛		LD ₅₀ = 1,374	
		ラット	単回	経口		硫酸亜鉛		LD ₅₀ = 750	仲本ら (1983) で引用 (Hahn ら (1955)) 参照10
		マウス	単回	経口		塩化亜鉛		LD ₅₀ = 605 (亜鉛として)	NITE (2008) で引用
		マウス	単回	経口		硫酸亜鉛			

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委員会の判断	参照	
反復投与毒性 (グルコン酸塩 類)	4週間試験	ラット	単回	経口		塩化亜鉛		LD ₅₀ = 528 (亜鉛として)	(Domingo ら (1988)) 参照 2 3	
		マウス	単回	経口		硫酸亜鉛		LD ₅₀ = 307~766 (亜鉛として)	NITE (2008) で引用 (Courtois ら (1978)、 Domingo ら (1988)、 Sanders (2011b)) 参照 2 3	
		ラット	単回	経口		硫酸亜鉛		LD ₅₀ = 227~1,194 (亜鉛として)		
	4週間試験	マウス	単回	経口			酸化亜鉛		LD ₅₀ = 6,384 (亜鉛として)	NITE (2008) で引用 (Burkhanov (1978)、 Klimisch ら (1982)、 Loser (1972,1977)、 RTECS (1991)、 Shumskaya ら (1986)) 参照 2 3
		ラット	単回	経口			酸化亜鉛		LD ₅₀ = >12,045 (亜鉛として)	
	28日間試験	ラット	4週間	強制経口	各群雌 雄各 12 匹		グルコン酸 ナトリウム	0、500、1,000、 2,000 mg/kg 体重/ 日	2,000 mg/kg 体重/日投与群で、尿中ナ トリウム量の増加 JECFA は動物数が少ないこと、手技に 問題があること等の理由により NOEL を判断できないとしている。	JECFA (1998) で引用 (Mochizuki (1995)) 参照 1 7
		ラット	28日間	経口	各群雌 雄各 10 匹		グルコン酸 ナトリウム	0、1.25、2.5、5% ; (雄) 0、1,000、 2,000、4,100 mg/kg 体重/日、 (雌) 0、1,000、 2,000、4,400 mg/kg 体重/日	用量依存性の認められる所見なし。 JECFA は動物数が少ないこと、手技に 問題があること等の理由により NOEL を判断できないとしている。	JECFA (1998) で引用 (Mochizuki (1997)) 参照 1 7

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委員会の判断	参照
	14日間試験	イス、ネコ	14日間	強制経口	ネコ；5匹 イス；3匹	グルコン酸	1g/動物/日	毒性所見なし。	JECFA (1998)で引用 (Chenoweth (1941)) 参照17
	29か月試験	ラット	29か月間	混餌	雌雄各20匹	グルコノ- δ -ラクトン	0.4%	毒性所見なし。	JECFA (1998)で引用 (van Logten (1972)) 参照17
反復投与毒性 (亜鉛化合物)	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； (マウス) 0、45、450、4,500 mg/kg 体重/日 (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臓房細胞の壊死、腫大。 NOAEL、450 mg/kg 体重/日 マウス (硫酸亜鉛として) NOAEL、300 mg/kg 体重/日 ラット (硫酸亜鉛として)	Maita ら (1981) 参照53
	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。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の判断はできないと考えた。	Hagen ら (1983) 参照54

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委員会の判断	参照
	3か月試験	ラット	3か月間	飲水	雌合計 40匹	酢酸亜鉛二 水和物	0、160、320、640 mg/kg 体重/日	640 mg/kg 体重/日投与群で、無関心、 飲水量減少、血液中の尿素、クレアチ ニンの増加、ボウマン嚢上皮細胞の扁 平化、近位尿管上皮細胞の剥離と核 濃縮。 320 mg/kg 体重/日以上投与群で、尿量 の減少、肝臓、腎臓、心臓、骨、血液 での亜鉛濃度の増加。 NOAEL: 160 mg/kg 体重/日 (酢酸亜 鉛二水和物として)	Liobertら (1988) 参照55
	13週間試験	ラット	13週間	混餌	各群雌 雄各20 匹	亜鉛モノグ リセロラ ト	0、0.05、0.2、1% ; (雄) 0、81.52、 127.52、719 mg/kg 体重/日 (雌) 0、85.78、 145.91、805 mg/kg 体重/日	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。した が、NITE (2008) の記載からは 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。 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。	NITE (2008) で引用 (Edwards & Buckley (1998) (非公 表) 参照23
発がん性 (亜鉛化合物)	発がん性試験	マウス (催腫瘍抵 抗性)	5世代 (約 180~900 日)	飲水		塩化亜鉛	0、10、20、100、 200 mg/L	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見 ではないと考えた。	Halme (1961) 参照56
	発がん性試験	マウス (腫瘍高感 受性)	約70~640 日間	飲水		塩化亜鉛	10~29 mg/L (雌 鉛として)	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見 ではないと考えた。	Halme (1961) 参照56
	発がん性試験	マウス	45~53週 間	飲水	22匹 28匹	硫酸亜鉛	4.4 g/L 22 g/L	本試験において病理組織学的検査を実 施した臓器が限定されていること、エ	Walters & Roe (1966)

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委員会の判断	参照
生殖発生毒性 (亜鉛化合物)	二段階前立腺 発がん試験	ラット	20週間	混餌	11匹、 追加12匹	オレイン酸 亜鉛	5,000 ppm から 1,250 ppm まで漸 減	本試験に掲載されている病変の組織写 真を専門的見地からみられた場合にその診 断結果に問題があること、前立腺病変 の評価法（過形成、異形成、前立腺上 皮内腫瘍の定義等）として引用した文 献における病変の診断基準に疑問があ ること、当該診断基準により出された 結果において亜鉛投与群ではイニシエ ーション処置の有無にかかわらず病変 発生頻度に差がみられないこと等の理 由から本試験の信頼性に疑問があると 考え、本試験を評価に用いないことと した。	Koら (2011) 参照 5 8
				強制経口	19匹、 追加6匹	対照群	①イニシエ ーション処 理のみ ②硫酸亜鉛 ③イニシエ ーション処 置+硫酸亜鉛 ④対照群		

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委員会の判断	参照
生殖発生毒性	一世代生殖毒性試験	ラット	一世代	強制経口	各群雄 雄 25 匹	塩化亜鉛	0、7.5、15、30 mg/kg 体重/日	7.5 mg/kg 体重/日以上投与群で、雄親動物で最終と殺時の体重の低下、雌親動物で哺育期間の体重の低下、雄親動物で交配前期間（投与第 8・10・11 週）の摂餌量の低下、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）の摂餌量の低下、産児数/生存児数の低下。 親動物の体重、摂餌量及び生殖に及ぼす影響に関する LOAEL 7.5 mg/kg 体重/日（塩化亜鉛として） 児動物に及ぼす影響に関する NOAEL 30 mg/kg 体重/日（塩化亜鉛として）	Johnson ら (2011) 参照 6 0
ヒトにおける知見	レビュー	ヒト		経口				経口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。 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。	和田 (1981)、 和田及び柳沢 (1997)、 参照 6 9、7 0
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；成人)	介入試験	ヒト	6 週間	経口	成人男性 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 7 1
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；成人)	介入試験	ヒト	12 週間	経口	成人男性各群 9 ~18 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 7 2

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	投与物質	投与量	試験結果概要及び本委員会の判断	参照
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；成人)	介入試験	ヒト	6週間	経口	成人(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。 投与群の女性でLDLコレステロールの低下、HDL ₂ の上昇及びHDL ₃ の低下、血中セロプ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。	Samman & Roberts (1988) 参照73
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；成人)	介入試験	ヒト	10週間	経口	成人女性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) 参照74、75
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；成人)	介入試験	ヒト	90日間	経口	閉経後の女性25例	グルコン酸亜鉛	8(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。	Davisら (2000) 参照76
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；成人)	介入試験	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。	Milneら (2001) 参照77
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；成人)	介入試験	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、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。	Hininger-Favietら (2006) 参照78
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；小児、乳児への影響)	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)	骨髓検査で環状鉄芽球がみられ、銅の欠乏が示唆された。	Botashら (1992) 参照79
ヒトにおける知見 (グルコン酸亜鉛；小児、乳児への影響)	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。	Matthewsら (1998) 参照80

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委員会の判断	参照
ヒトにおける知見(その他の亜鉛;成人)	症例報告	ヒト(鎌状赤血球症)	2年間	経口	26歳男性	亜鉛	150 mg/人/日	低炭酸ガス血症、小赤血球症、好中球減少症。	Prasadら(1978)参照8 1
ヒトにおける知見(その他の亜鉛;成人)	介入試験	ヒト	14週間	経口	成人男性19例	亜鉛グリシン ンキレート	30 mg/人/日(亜鉛として)	毒性所見なし	Bonhamら(2003a, b)参照8 2、8 3
ヒトにおける知見(その他の亜鉛;成人)	追跡コホート研究	ヒト	14年間	経口	男性46,974例	亜鉛		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、484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。	Leitzmannら(2003)参照8 4
ヒトにおける知見(その他の亜鉛;乳児)	介入試験	ヒト	6か月間	経口	乳児68例	硫酸亜鉛	1.8、5.8 mg/L(亜鉛として)	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。検査が実施された42例について、毒性所見なし。 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。	Walravens & Hambidge(1976)参照8 5

<参照>

- 1 厚生労働省, 「グルコン酸亜鉛」の規格基準の改正に関する食品健康影響評価について, 第512回食品安全委員会 (平成26年4月22日)
- 2 日本流動食協会, グルコン酸亜鉛の使用基準拡大に係る要請資料, 2014年4月
- 3 American Chemical Society, SciFinder 検索結果, CAS Registry Number: 4468-02-4, C₁₂H₂₂O₁₄Zn, Zinc, bis(D-gluconato-kO₁,kO₂)-, (T-4)- 2014.
- 4 食品, 添加物等の規格基準 (昭和34年12月28日厚生省告示第370号)
- 5 厚生労働省, 日本人の食事摂取基準 (2010年版), 平成21年5月; 227-30, 269
- 6 Maret W: Zinc biochemistry: From a single Zinc enzyme to a key element of life. *Adv Nutr* 2013; 4:82-91
- 7 Haase H, Overbeck S, Rink L: Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease: Current status and future perspectives. *Exp Gerontol* 2008; 43: 394-408
- 8 Plum LM, Rink L, Haase H: The essential toxin: Impact on human health. *Int J. Environ Res Public Health* 2010; 7: 1342-65
- 9 厚生労働省, 「日本人の食事摂取基準 (2015年版)」策定検討会報告書. II各論 1-7 ミネラル (2) 微量ミネラル②亜鉛 (Zn). 平成26年3月; 296-9, 324-5, 336
- 10 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、規格基準の設定等について. *食品衛生研究* 1983; 33: 831-51
- 11 Food and Drug Administration, 21CFR Ch.I (4-1-97 Edition) HHS. § 182, 1997
- 12 Commission of the European Economic Communities: Council Directive of 21 December 1988 on the Approximation of the Laws of the Member States Concerning Food Additives Authorized for Use in Foodstuffs Intended for Human Consumption. 21 Dec 1988
- 13 Commission of the European Economic Communities: on Infant Formulae and Follow-on Formulae, 14 May 1991.
- 14 食品安全委員会, 添加物 グルコン酸亜鉛の使用基準改正に係る食品健康影響評価に関する審議結果, 平成16年5月
- 15 Zinc. In WHO (ed.), Technical Report Series No.683 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 19-28 April 1982,

WHO, Geneva, 1982; pp. 32-3, 320-39

- 16 Zinc. In WHO (ed.), Food Additives Series 17, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, prepared by the 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982.
- 17 In WHO (ed.), Food Additives Series 42, Safety evaluation of certain Food Additives, prepared by the 51st meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva June 1998: 9-18
- 18 LSRO/FASEB Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Sodium, Potassium, Magnesium and Zinc Gluconates as Food Ingredients, 1978
- 19 IOM Food and Nutrition Board (FNB): A Report of the panel on micronutrients, subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and use of dietary reference intakes, and the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes, Institute of Medicine, Washington D.C. 2001; 12
- 20 Council for Responsible Nutrition(CRN): Vitamin and Mineral Safety 2nd Edition, 2004
- 21 European Commission: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc, Health and Consumer Production Directorate-General, 19 March 2003
- 22 Zinc, In WHO(ed.), Environmental Health Criteria 221. World Health Organization Geneva, 2001
- 23 独立行政法人 製品評価技術基盤機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.131 亜鉛の水溶性化合物 Zinc compounds (water-soluble), 2008年9月
- 24 US EPA(Environmental Protection Agency), Toxicological Review of Zinc and Compounds(CAS No. 7440-66-6) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information Systems(IRIS), July 2005.
- 25 US EPA(Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information Systems(IRIS). Zinc and Compounds(CASRN7440-66-6), Last updated on 2012年8月9日
- 26 Dreno B, Stalder JF, Pecquet C, Boiteau HL, Barrière H: Variations in cutaneous zinc concentrations after oral administration of zinc gluconate. Acta Derm Venereol 1984; 64: 341-4]
- 27 Nève J, Hanocq M, Peretz A, Khalil FA, Pelen F: Absorption and metabolism

-
- of oral zinc gluconate in humans in fasting state, during, after a meal. *Biol Trace Elem Res* 1992; 32: 201-12
- ²⁸ Wegmüller R, Tay F, Zeder C, Brnić M, Hurrell RF: 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
- ²⁹ Yasuno T, Okamoto H, Nagai M, Kimura S, Yamamoto T, Nagano K et al.: The disposition and intestinal absorption of zinc in rats. *Eur J Pharm Sci* 2011; 44: 410-5
- ³⁰ Jeong J, Eide DJ: The SLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 612-9
- ³¹ Cousins RJ: Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res* 2010; 80(0): 243-8
- ³² 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
- ³³ 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.
- ³⁴ Petering HG: Some observations on the interaction of zinc, copper, and iron metabolism in lead and cadmium toxicity. *Environmental Health Perspectives* 1978; 25: 141-5
- ³⁵ Chowdhury BA, Chandra RK: Biological and health implications of toxic heavy metal and essential trace element interactions, *Progr Food Nutr Sci* 1987; 11: 57-113
- ³⁶ Flodin NW: Micronutrient supplements: Toxicity and drug interactions. *Prog Food Nutr Sci* 1990; 14: 277-331
- ³⁷ Lowe NM, Fekete K, Decsi T: Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Med* 2009; 89: 2040-51
- ³⁸ Mutagenic Evaluation of Compound. FDA 75-67 Zinc Gluconate. 1977
- ³⁹ Sharif R, Thomas P, Zalewski P, Fenech M: Zinc deficiency or excess within the physiological range increases genome instability and cytotoxicity, respectively, in human oral keratinocyte cells. *Genes Nutr* 2012; 7: 139-54
- ⁴⁰ Banu BS, Devi KD, Mahboob M and Jamil K: In vivo genotoxic effect of zinc sulfate in mouse peripheral blood leukocytes using Comet assay. *Drug Chem*

- 4¹ 鈴木博: 歯科臨床で使用されている薬物の発癌性と遺伝毒性の検討. 歯学 1987; 74(6): 1385-403
- 4² Seifried HE, Sifried RM, Clarke JJ, Junghans TB, San RHC: A complication of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. Chem Res Toxicol 2006; 19: 627-44.
- 4³ Wong PK: Mutagenicity of Heavy metals. Bull Environ Contam Toxicol 1988;40: 597-603
- 4⁴ Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D: Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European communities. Mutat Res 1981; 90: 91-109
- 4⁵ Marzin DR, Phi HV: Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. Mutat Res 1985; 155: 49-51
- 4⁶ Thompson ED, McDermott JA, Zerkle TB, Skare JA, Evans BLB, Cody DB: Genotoxicity of zinc in 4 short-term mutagenicity assays. Mutat Res 1989; 223: 267-72
- 4⁷ Amacher DE, Paillet SC: Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK⁺ Cells. Mutat Res 1980; 78:279-88
- 4⁸ Deknudt GH, Deminatti M: Chromosome studies in human lymphocytes after in vitro exposure to metal salts. Toxicology 1978; 10: 67-75
- 4⁹ Deknudt PG: Etude des effets clastofeniques du zinc chez les mammiferes. C R Soc Biol 1982; 176: 563-7
- 5⁰ Santra M, Das SK, Talukder G, Sharma A: Induction of micronuclei by zinc in human leukocytes. Biol Trace Elem Res 2002; 88: 139-4
- 5¹ Gupta T, Talukder G, Sharma A: Cytotoxicity of zinc chloride in mice in vivo. Biol Trace Elem Res 1991; 30: 95-101
- 5² Piao F, Yokoyama K, Ma N, Yamauchi T: Subacute toxic effects of zinc on various tissues and organs of rats. Toxicol Lett 2003; 145: 28-35
- 5³ Maita K, Hirano M, Mitsumori K, Takahashi K, Shirasu Y: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats. J pesticide sci 1981; 6: 327-36
- 5⁴ Hagen EC, Radomski JL, Nelson AA: Blood and bone marrow effects of feeding zinc sulfate to rats and dogs. J Am Pharm Assoc (Scient Ed) 1953;

- ⁵⁵ Llobet JM, Domingo JL, Colomina MT, Mayayo E and Corbella J: Subchronic oral toxicity of zinc in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1988; 41: 36-43
- ⁵⁶ Halme VE: Uberdiecancerogene Wirkung von zinkhaltigem trinkwasser: *Vitalstoffe* 1961; 6: 59-66
- ⁵⁷ Walters M and Roe FJC: A study of the effects of zinc and tin administered orally to mice over a prolonged period. *Food Cosmet Toxicol* 1965; 3: 271-6
- ⁵⁸ Ko YH, Woo YJ, Kim JW, Choi H, Kang H, Jeong et al.: *Asian J Androl* 2010;12: 164-70
- ⁵⁹ Khan AT, Graham TC, Ogden L, Salwa SA, Thompson SJ, Shireen KF et al.: A two-generational reproductive toxicity study of zinc in rats. *J Environ Sci Health B* 2007; 42: 403-15
- ⁶⁰ Johnson FO, Gilbreath ET, Ogden L, Graham TC, Gorham S: Reproductive and developmental toxicities of zinc supplemented rats. *Reprod Toxicol* 2011; 31: 134-43
- ⁶¹ Khan, AT, Atkinson A, Graham TC, and Thompson SJ: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of mice. *Environ Sci* 2003; 10: 279-290
- ⁶² Khan AT, Atkinson A, Graham TC: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats. *Environ Sci* 2001; 8: 367-81
- ⁶³ Samanta K, Pal B: Zinc feeding and fertility of male rats. *Internat J Vit Nutr Res* 1986; 56: 105-7
- ⁶⁴ Pal N, Pal B: Zinc feeding and Conception in the rats. *Internat J Vit Nutr Res* 1987; 57: 437-40
- ⁶⁵ Kumar S: Effect of zinc supplementation on rats during pregnancy. *Nutr Rep Int* 1976; 13: 33-6
- ⁶⁶ Campbell JK, Mills CF: The toxicity of zinc to pregnant sheep. *Environ Res* 1979; 20: 1-13
- ⁶⁷ Schlicker SA, Cox DH: Maternal dietary zinc, and development and zinc, iron, and copper content of the rat fetus. *J Nutr* 1968; 95: 287-94
- ⁶⁸ Ketcheson MR, Barron GP, Cox DH: Relationship of maternal dietary zinc during gestation and lactation to development and zinc, iron, and copper content of the prenatal rat. *J Nutr* 1998; 98: 303-11

-
- 69 和田攻：必須微量元素の毒性. 月間フードケミカル 1995; 11: 48-54
- 70 和田攻, 柳沢裕之. 微量元素, 特に亜鉛の有用性と安全性. 医療ジャーナル 1997; 33: 3004-12
- 71 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
- 72 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
- 73 Samman S, Roberts DCK: The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status. *Atherosclerosis* 1988; 70: 247-52
- 74 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
- 75 Fosmire G: Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 225-7
- 76 Davis CD, Milne DB, Nielsen FH: Changes in dietary zinc and copper affect zinc-status indicators of postmenopausal women, notably, extracellular superoxide dismutase and amyloid precursor proteins. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 781-8
- 77 Milne DB, Davis CD, Nielsen FH: Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women. *Nutrition* 2001; 17: 701-8
- 78 Hininger-Favier I, Andriollo-Sanchez M, Arnaud J, Meunier N, Bord S, Graham C et al.: Age- and sex-dependent effects of long-term zinc supplementation on essential trace element status and lipid metabolism in European subjects: the Zenith study. *Br J Nutr* 2006; 97: 569-78
- 79 Botash AS, Nasca J, Dubowy R, Weinbeger L, Oliphant M: Zinc-induced copper deficiency in an infant. *Am J Dis Childr* 1992; 146: 709-11
- 80 Matthew RL, Lada K: Zinc gluconate: Acute ingestion. *Clin Toxicol* 1998; 36: 99-101
- 81 Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, Rabbani P: Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA* 1978; 24: 2166-8
- 82 Bonham M, O'Connor JM, McAnena LB, Walsh PM, Downes CS, Hannigan BM, Strain JJ: Zinc supplementation has no effect on lipoprotein metabolism, hemostasis and putative indices of copper status in healthy men. *Biol Trace Elem Res* 2003; 93: 75-86

-
- 83 Bonham M, O'Connor JM, Alexander HD, Coulter J, Walsh PM, McAnena LB, et al.: Zinc supplementation has no effect on circulating levels of peripheral blood leucocytes and lymphocyte subsets in healthy adult men. *Br J Nutr* 2003; 89: 695-703
- 84 Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL: Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(13): 1004-7
- 85 Walravens PA and Hambidge KM: Growth of infants fed a zinc supplemented formula. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 1114-21
- 86 U.S. Food and Drug Administration, Public Health Advisory: Loss of Sense of Smell with Intranasal Cold Remedies Containing Zinc, 2009, June, 16
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm167282.htm>
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm166931.htm>
- 87 厚生労働省, 平成 24 年国民健康・栄養調査の結果: 平成 25 年 12 月
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h24-houkoku.html>
- 88 厚生労働省, 平成 17 年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について, 平成 17 年
- 89 中村丁次, 戸田和正, 足立香代子, 本田佳子, 宮下実, 川島由起子: 病院食における微量ミネラル含有量の検討, *栄養-評価と治療* 2001; 18(4):511-5
- 90 消費者庁食品表示課長, 特別用途食品の表示許可等について, 消食表第 277 号 14-6, 平成 23 年 6 月 23 日

