

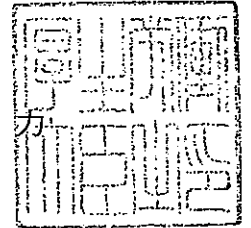
厚生労働省発食安第0329001号

平成 1 6 年 3 月 2 9 日

薬事・食品衛生審議会

会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 坂 口



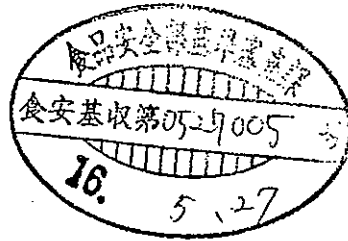
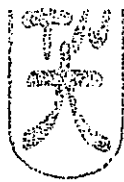
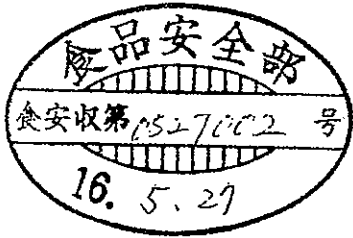
諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第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

1. グルコン酸亜鉛の使用基準改正について
2. グルコン酸銅の使用基準改正について
3. 2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジンの食品添加物としての指定の可否について
4. 2, 3, 5, 6-テトラメチルピラジンの食品添加物としての指定の可否について

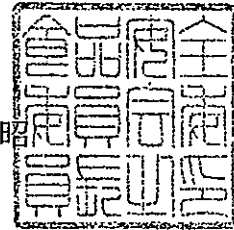




府食第589号
平成16年5月27日

厚生労働大臣
坂口 力 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



グルコン酸亜鉛に係る食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年12月2日付け厚生労働省発食安第1202004号をもって厚生労働大臣から当委員会に対して意見を求められたグルコン酸亜鉛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通知します。

なお、審議結果をまとめたものは、別添のとおりです。

記

グルコン酸亜鉛の許容上限摂取量 (UL) を亜鉛として30 mg/ヒト/日と設定する。

なお、今回評価を行った UL は成人を対象としたものであり、乳幼児～小児が過剰に亜鉛を摂取することがないように、適切な注意喚起が行われるべきである。



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

1 はじめに

グルコン酸亜鉛は、人工栄養児の亜鉛強化の目的で、昭和 58 年（1983 年）に食品添加物として指定され、現在、母乳代替食品への使用のみが認められている¹⁾。

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²⁾。

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³⁾、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⁴⁾。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は、亜鉛に関して、一日摂取許容量（ADI）を設定していないが、1982 年に亜鉛の最大耐容一日摂取量（MTDI）を、暫定値として 0.3～1.0 mg/kg と評価している^{5),6)}。一方、グルコン酸に関しては、1998 年にグルコン酸塩類（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「特定せず（not specified）」と評価している⁷⁾。

2 背景等

要請者は、平成 13 年国民栄養調査等によると、小児を除く幅広い年齢層において亜鉛が不足しており、一部の食品に食品添加物として亜鉛を強化する必要があるとして、厚生労働大臣に対し、グルコン酸亜鉛の使用基準の改正を要請した。このため、食品安全基本法に基づき、厚生労働大臣から食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである（平成 15 年 12 月 2 日、関係書類を接受）。

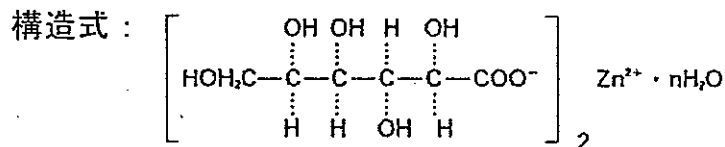
3 使用基準改正の概要

グルコン酸亜鉛を、栄養機能食品であって、通常の食品の形態をしていない液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末に使用できるよう使用基準を改正しようとするもの。

4 名称等

名称：グルコン酸亜鉛

英名：Zinc Gluconate



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

分子量：3 水塩 509.73、無水物 455.69

性状：白色の結晶性の粉末又は粒

5 安全性に関する検討

1) 体内動態

グルコン酸亜鉛をヒトに経口投与した後の皮膚における亜鉛濃度の変化を検討した結果、投与後 24 時間で血漿中亜鉛濃度の上昇がみられ、投与後 72 時間で亜鉛が皮膚に到達したとの報告がある⁸⁾。

グルコン酸亜鉛をヒトが経口摂取した場合等における亜鉛の生物学的利用性への影響等の比較検討から、絶食状態では亜鉛の吸収が早くなり、最高血中濃度 (C_{\max}) も高くなる等、食事状態の違いにより、亜鉛の吸収が影響される旨報告されている⁹⁾。

2) 亜鉛と他のミネラルとの相互作用について

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^{10), 11)}。

また、動物実験等において、亜鉛はカドミウム及び鉛の毒性を軽減すること^{12), 13)}、その他、セレンと拮抗し、セレンの抗ガン作用を低減させるとの報告もある¹⁴⁾。

3) 毒性

グルコン酸亜鉛のマウスでの急性毒性として、雄の LD_{50} は 3,420 mg/kg 体重、雌の LD_{50} は 2,630 mg/kg 体重との報告がある¹⁾。

ラットへの硫酸亜鉛 (亜鉛として 100、500、1,000 ppm) 21 ヶ月混餌投与では、500 及び 1,000 ppm 投与群で腎肥大がみられた^{1), 15)}。

マウス及びラットへの硫酸亜鉛 (0、300、3,000、30,000 ppm) 13 週間混餌投与では、30,000 ppm 投与群のマウス及びラットで体重増加抑制、摂餌量の低下及び膵臓腺房細胞の異常が認められている¹⁶⁾。

亜鉛の経口摂取による過剰症の報告は少ないが¹⁷⁾、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^{18), 19)}。

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/日以上経口投与でみられている¹⁸⁾。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¹⁸⁾。免疫能に関して 100 mg/日以上の多量の亜鉛

投与で影響がみられているが、亜鉛欠乏時にも免疫能は低下する¹⁷⁾。亜鉛の過剰摂取における最も問題になる症状は、銅及び鉄の欠乏症とされている。

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 17 歳の男性患者の症状及び経過について、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報告されている²⁰⁾。

25 ~ 40 歳の成人女性 18 名へのグルコン酸亜鉛（亜鉛として 50 mg/ヒト/日）の 10 週間投与において、血清鉄、ヘマトクリット及び赤血球スーパーオキシドディスムターゼ（ESOD）の有意な減少がみられた²¹⁾。また、成人男性 26 名へのグルコン酸亜鉛（亜鉛として 50 mg/ヒト/日）の 6 週間投与では、4 週間後に ESOD の減少傾向がみとめられ、6 週間後には有意な減少がみられた²²⁾。

成人男性に亜鉛グリシンキレートを亜鉛として 30 mg/ヒト/日 14 週間投与したところ、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みられなかった^{23), 24)}。

成人女性 25 名に 53 mg/ヒト/日の亜鉛を含む食事を 90 日間摂取させたところ、ESOD を除く細胞外スーパーオキシドディスムターゼ（SOD）活性、血清亜鉛、遊離チロキシン濃度等が上昇した²⁵⁾。

閉経後の女性 21 名に 53 mg/ヒト/日の亜鉛を含む食事を 90 日間摂取させたところ、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²⁶⁾。

13 歳の女性に 7 ヶ月間グルコン酸亜鉛（120 mg/ヒト/日、6 カ月後からは 180 mg/ヒト/日）を投与したところ、骨髓検査で輪状鉄芽球がみられ、銅の欠乏が示唆された¹⁹⁾。

4) 亜鉛の許容上限摂取量等について

我が国では、「第 6 次改訂日本人の栄養所要量（1999）」²⁷⁾において、18 ~ 69 歳の人の許容上限摂取量（UL）（参考参照）を 30 mg/ヒト/日と設定している。成人以外については、データが見当たらないため、UL を設定できないとしている。

JECFA では、ADI は設定していないが、1982 年にヒトにおける試験において、600 mg（亜鉛 200 mg に相当）の硫酸亜鉛投与で毒性がなかったことより、亜鉛の暫定的 MTDI を 0.3 ~ 1.0 mg/kg と設定している^{5), 6)}。

米国環境保護庁（EPA）は、1992 年に健康な女性への亜鉛 50 mg/ヒト/日の 10 週間投与で ESOD 活性低下がみられたことをもとに、通常食事から摂取する亜鉛量を約 10 mg/ヒト/日と想定し、60 mg/ヒト/日（1.0 mg/kg 体重/日）を亜鉛の最低有害作用発現量（LOAEL）とし、不確実係数（UF）を 3（LOAEL の設定根拠がヒトにおける試験であること及び亜鉛が必須栄養素であることを考慮）として 1 日許容曝露量（RfD）を 20 mg/ヒト/日としている²⁸⁾。

米国栄養評議会（CRN）は、1997年に30 mg/ヒト/日の亜鉛の摂取では、有害作用を認めていないことから、この量をNOAELとし、また、害になる明らかな証拠はないが、60 mg/ヒト/日の亜鉛摂取で銅依存性のSODが明らかに減少するので、この値をLOAELとしている²⁹⁾。

また、米国医学学会（IOM）では、2001年に亜鉛のLOAELを60 mg/ヒト/日、UFを1.5（個体差や用いた値がLOAELであることを考慮）として、ULを40 mg/ヒト/日としている³⁰⁾。なお、18歳以下の小児等については、別途ULが設定されている。

EUでは、2003年に銅の状態の指標に変化がないことから、NOAELを50 mg/ヒト/日、UFを2（短期のデータであること等を考慮）として、亜鉛のULは25 mg/ヒト/日が推奨されている。なお、17歳以下の小児等については、別途ULが設定されている³¹⁾。

表 UL等設定状況

	JECFA ⁶⁾	米 国			EU ³¹⁾	日本 ²⁷⁾
	(1982)	EPA ²⁸⁾	CRN ²⁹⁾	IOM ³⁰⁾		
		(1992)	(1997)	(2001)	(2003)	(1999)
LOAEL (mg/ヒト/日)	—	60	60	60	—	—
NOAEL (mg/ヒト/日)	—	—	30	—	50	—
暫定MTDI (mg/kg)	0.3-1.0	—	—	—	—	—
UL (mg/ヒト/日)	—	—	—	40	25	30
RfD (mg/日)	—	20	—	—	—	—

5) 1日摂取量の推計等

今回要請の使用基準改正案では、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へ使用できるようにすると共に、「当該食品の一日当たりの摂取量を勘案し、亜鉛の当該食品を通じての一日当たりの摂取量が15 mgを超えないように」使用しなければならないこととされている。平成13年度国民栄養調査の結果³²⁾では、1日1人当たり8.5 mgの亜鉛を摂取しており、この値に今回使用基準を拡大要請するグルコン酸亜鉛の添加最大値15 mgを加えると、1日の亜鉛の摂取量は24 mg程度となる。

なお、亜鉛の摂取は食事由来の他、飲料水からの摂取も考えられるが、平成12年度の調査³³⁾によると、5,525調査地点中5,481地点（99.2%）で0.1 mg/L以下であり、1日3 Lの飲用を仮定しても、水道水からの亜鉛の摂取量は0.3 mg以下であり、亜鉛の1日摂取量に対して大きく影響する因子ではないと推察されている。

6 評価結果

わが国では、グルコン酸類として、グルコン酸亜鉛の他、グルコノデルタラクトン、グルコン酸、グルコン酸カリウム、グルコン酸カルシウム、グルコン酸第一鉄、グルコン酸銅及びグルコン酸ナトリウムが食品添加物として指定されており、グルコン酸類（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）については、1998年にJECFAにおいてADIを「特定せず」と評価している。

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、また、亜鉛はヒトにとって必須元素であることを踏まえ、亜鉛のULについて評価を行った。

亜鉛のLOAELについて、米国環境保護庁（EPA）、米国栄養評議会（CRN）及び米国医学学会（IOM）は、60 mg/ヒト/日（1.0 mg/kg 体重/日）としている。

亜鉛として53 mg/ヒト/日あるいは約40 mg/ヒト/日（通常の食事からの摂取約10 mg/ヒト/日を含む）の投与では、銅の状態の指標に変化はない。EUはこれに基づき、亜鉛のNOAELを50 mg/ヒト/日としている。

JECFAは、亜鉛についてADIを設定していないが、1982年に暫定MTDIを0.3～1.0 mg/kgと評価している。

これまでの我が国のULは30 mg/ヒト/日と設定されているが、30 mg/ヒト/日より高い用量で安全性を示すデータがあり、今回、変更を必要とするような情報は得られていないことから、グルコン酸亜鉛のULは亜鉛として30 mg/ヒト/日と評価した。

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。

7 その他

成人においても、今後、亜鉛の過剰摂取が生じないように注意が必要であり、実際の摂取量の把握及びその結果を踏まえた措置の検討も必要と考えられる。

【引用文献】

- 1) 仲本典正, 平山佳伸, 松田 勉, 山本芳子. 亜鉛塩類及び銅塩類について. *食品衛生研究* (1983) 33: 833-851.
- 2) 21CFR Ch.I (4-1-97 Edition) Food and Drug Administration, HHS. § 182 (1997).
- 3) EEC 指令 (89/107/EEC), 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.

- 4) EEC 指令 (91/321/EEC), 14 May 1991, on Infant Formulae and Follow-on Formulae.
- 5) World Health Organization: Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, Geneva (1982) 32-33.
- 6) World Health Organization: Toxicological Evaluation of Certain Food Additives, 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, Geneva (1982) 320-339.
- 7) World Health Organization: 51st Meeting for Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 9-18 June (1998).
- 8) 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) 64:341-344.
- 9) 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: 201-212.
- 10) Couzy F., C. Keen, M. E. Gershwin, and J. P. Mareschi. Nutritional implications of the interactions between minerals. *Progress in Food and Nutrition Science.* (1993) 17:65-87.
- 11) O'Dell BL. Mineral interactions relevant to nutrient requirements, upper limits of nutrients in infant formulas. (Symposium), November 7-8, 1988, Iowa, IA, USA.
- 12) Petering HG. Some observations on the interaction of zinc, copper, and iron metabolism in lead and cadmium toxicity, *Environ. Health Perspect.* (1978) 25: 141-145.
- 13) Chowdhury BA, Chandra RK. Biological and health implications of toxic heavy metal and essential trace element interactions. *Prog. Food Nutr. Sci.* (1987) 11: 57-113.
- 14) Flodin NW. Micronutrient supplements: Toxicity and drug interactions. *Prog. Food Nutr. Sci.* (1990) 14: 277-331.
- 15) Hagen EC, Radomski JL, Nelson AA. Blood and bone marrow effects of feeding zinc sulfate to rats and dogs. *J. Am. Pharm. Assoc. (Scient. Ed.)* (1953) 42: 700-702.
- 16) Maita K, Hirano M, Mitsumori K, Takahashi K, Shirasu Y. Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats. *J. Pestic. Sci.* (1981) 6: 327-336.
- 17) 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.
- 18) 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: 3004-3012.
- 19) Botash AS, Nasca J, Dubowy R, Weinbeger L, Oliphant M. Zinc-induced copper deficiency in an infant. *Am. J. Dis. Childr.* (1992) 146: 709-711.

- 20) Matthew RL, Lada K. Zinc gluconate: Acute ingestion. *Clin. Toxicol.* (1998) 36: 99-101.
- 21) 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: 145-150.
- 22) Fischer PWF, Giroux A, L'Abbe MR. Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am. J. Clin. Nutr.* (1984) 40: 743-746.
- 23) 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.
- 24) Bonham M, O'Connor JM, Alexander HD, Coulter J, Walsh PM, McAnena LB, Downes CS, Hannigan BM, Strain JJ. 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.
- 25) 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: 781-788 .
- 26) Milne DB, Davis CD, Nielsen FH. Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women. *Nutrition.* (2001) 17: 701-708.
- 27) 健康・栄養情報研究会（編）：第六次改定日本人の栄養所要量，第一出版，東京（1999）10-17 他。
- 28) Zinc and Compounds (CASRN) 7440-66-6, IRIS, Environmental Protection Agency.
- 29) CRN JAPAN（編）：ビタミンとミネラルの安全性，健康産業新聞社，東京（1997）109-111 及びその原著（John N. Hathcock (ed.), Vitamin and Mineral Safety, Council for Responsible Nutrition, Washington DC (1997) 60-61).
- 30) 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, Food and Nutrition Board, Chapter 12, Institute of Medicine, Washington D.C. (2001).
- 31) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc, Health and Consumer Production Directorate-General, European Commission, 19 March 2003.
- 32) 健康・栄養情報研究会（編）：国民栄養の現状（平成13年厚生労働省国民栄養調査結果），第一出版，東京（2003）55-56 他。
- 33) 厚生科学審議会，水質基準見直し等に係る資料，平成14年7月24日厚生科学審議会に水質基準の見直し等について諮問，平成15年4月28日答申。

亜鉛の毒性に関するデータ

試験種類	投与期間	供試動物	投与物質	投与量又は餌中濃度	結果	文献 No.
短期毒性	単回	マウス	グルコン酸亜鉛		LD ₅₀ : ♂ 3,420 mg/kg 体重 LD ₅₀ : ♀ 2,630 mg/kg 体重	1 佐藤ら, 1982(未公表)
	13 週間	マウス、ラット	硫酸亜鉛	0、300、3,000、30,000 ppm	30,000 ppm 群のマウス及びラットで体重増加抑制、摂餌量の低下及び膵臓腺房細胞の異常が認められた。	15 Maita et al, 1981
長期毒性	21 ヶ月間	ラット	硫酸亜鉛	100、500、1,000 ppm (Zn)	500 及び 1,000 ppm 群で腎肥大がみられた。	15 Hagen et al, 1953
ヒトにおける観察	単回	ヒト (17 歳男性)	グルコン酸亜鉛含有錠剤	約 570 mg (Zn)	摂取直後、激しい嘔吐症状が発現。吐血、胸部痛、下痢等の症状はみられなかった。	20 Matthew et al, 1998
	10 週間	ヒト (18 名、25 ~ 40 歳成人女性)	グルコン酸亜鉛	50 mg/ヒト/日 (Zn)※	血清鉄、ヘマトクリット及び ESOD の有意な減少がみられた。	21 ^{1),2)} Yadrick et al, 1989
	6 週間	ヒト (26 名、成人男性)	グルコン酸亜鉛	50 mg/ヒト/日 (Zn)※	4 週間後に ESOD の減少傾向がみとめられ、6 週間後には有意な減少がみられた。	22 ¹⁾ Fischer et al, 1984
	14 週間	ヒト (成人男性)	亜鉛グリシンキレート	30 mg/ヒト/日 (Zn)※	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みられなかった。	23 ³⁾ Bonham, O'Connor, McAnena et al, 2003 24 ³⁾ Bonham, O'Connor, Alexander et al, 2003
	90 日間	ヒト (25 名、成人女性)	亜鉛含有食	53 mg/ヒト/日 (Zn)※※	ESOD 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。	25 ³⁾ Davis et al, 2000
	90 日間	ヒト (21 名、閉経後女性)	亜鉛含有食	53 mg/ヒト/日 (Zn)※※	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かった。	26 ³⁾ Milne et al, 2001
	7 ヶ月間	ヒト (13 歳女性)	グルコン酸亜鉛	120 mg/ヒト/日 (6 ヶ月間投与後、1 ヶ月間は 180 mg/ヒト/日) (Zn)	骨髓検査で輪状鉄芽球がみられた。また、銅の欠乏が示唆された。	19 Botash et al, 1992

ESOD: erythrocyte Cu-, Zn-superoxide dismutase

※ 食事からの摂取量を含まない(通常の食事からの摂取量:約 10 mg/ヒト/日)。

※※ 食事からの摂取量約 3mg/ヒト/日を含む。

*1 米国医学学会 (IOM) 根拠論文 [文献 19, 20]

*2 米国環境保護庁 (EPA) 根拠論文 [文献 21]

*3 EU 根拠論文 [文献 23, 24 25, 26]