

| | |
|-------------------------|---|
| 成分名 | 硫酸亜鉛水和物 |
| 英文名 | Zinc Sulfate |
| CAS No. | 7446-20-0, 7733-02-0(無水物) |
| 収載公定書 | 日局 食添 EP USP |
| A TOXNET DATABASE へのリンク | https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/7446-20-0 |

| | |
|-------|------------------|
| 投与経路 | 用途 |
| 一般外用剤 | 安定(化)剤、分散剤、溶解補助剤 |

JECFA の評価

JECFA は ADI(1日許容摂取量)を設定していないが、硫酸亜鉛を 600mg (亜鉛 200mg に相当)まで漸増投与したヒトを用いた数ヶ月間試験に基づいて、亜鉛の暫定的 MTDI (最大許容 1 日摂取量)を 0.3-1.0mg/kg と設定している¹⁾(第 26 回会議、1982 年)。

1. 単回投与毒性

| 化合物 | 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | 文献 |
|-----------|-----|------|-----------------------------|--------------------------------------|
| 硫酸亜鉛 | マウス | 経口 | 611mg/kg | Caujolle et al., 1964 ¹⁾ |
| 硫酸亜鉛 | ラット | 経口 | 1374mg/kg | Caujolle et al., 1964 ¹⁾ |
| 硫酸亜鉛 | ラット | 経口 | 920mg/kg | Litton Bionetics, 1973 ¹⁾ |
| 硫酸亜鉛 7 水塩 | ラット | 経口 | 750mg/kg | Hahn & Schunk, 1955 ¹⁾ |

2. 反復投与毒性

2-1 マウス

マウスを用いた 14 ヶ月間反復投与試験

150 匹の C3H 系マウスに 500ppm 硫酸亜鉛を飲水投与し、14 ヶ月間反復投与試験(含む途中殺処分)を実施した。なお、対照群には蒸留水を投与した。病理組織学的検査で、下垂体の活性を伴う副腎皮質及びランゲルハンス島の肥大が投与開始後 3 ヶ月から認められた。肝臓、脾臓及び皮膚の亜鉛含量ならびに血漿中のインスリン値及び血糖値に変化は認められなかった¹⁾(Aughey et al., 1977)。

2-2 ラット

ラットを用いた 21 ヶ月間反復投与試験

1 群 8 匹のオズボーンメンデル系ラットに硫酸亜鉛 0、100、500 又は 1000ppm 含有食を与え、21 ヶ月間反復投与試験(含む途中殺処分)を実施した。多染性と高色素性赤血球が混在する小赤血球症が全被験物質投与群に認められたが、持続的ではなかった。骨髓塗沫検査で被験物質投与群に M/E 比の低下(投与群 1.16-1.35、対照群 2.14)が認められ、雄の 500 及び 1000ppm 群の腎

臓に腫大及び表面顆粒状が観察された¹⁾ (Hagan et al., 1953)。

2-3 イヌ

イヌを用いた7週間反復投与試験

10週齢のダルメシアン種のイヌ4匹に硫酸亜鉛200mg/kgを与え、7週間反復投与試験を実施したが、嘔吐のため投与期間の後半には投与量を100、50mg/kgに減少した。その後、50mg/kgの投与量で70週間反復投与試験を実施した。4例全例に低色素性貧血及び軽度の骨髄過形成が観察されたが、骨髄塗沫検査でM/E比に異常は認められなかった¹⁾ (Hagan et al., 1953)。

3. 遺伝毒性

3-1 in vitro

① 復帰変異試験及び宿主経路復帰変異試験

硫酸亜鉛は *S. typhimurium* G46 及び TA1530 株を用いた in vitro 復帰変異試験ならびに *S. cerevisiae* D3 株を用いた宿主経路復帰変異試験において変異率に有意な上昇は認められなかった。*S. cerevisiae* を用いた試験で用量反応性を伴う変異率の上昇が硫酸亜鉛群に認められたが、陰性対照群の4倍以下の値のため陰性と判断された¹⁾ (Litton Bionetics, 1973)。

② ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験

硫酸亜鉛 2.75、27.5 又は 275mg/kg を経口投与したラットの骨髄細胞を用いた分裂中期像による染色体解析に異常は認められなかった¹⁾ (Litton Bionetics, 1973)。

③ ヒト胎児肺由来の細胞を用いた染色体異常試験

硫酸亜鉛 0.1、1.0 又は 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を添加培養したヒト胎児肺由来の細胞を用いた細胞分裂後期像の染色体解析に異常は認められなかった¹⁾ (Litton Bionetics, 1973)。

3-2 in vivo

ラットを用いた優性致死試験

10匹の雄ラットを硫酸亜鉛 2.75、27.5 又は 275mg/kg 投与群、陽性対照群(トリエチレンメラミン 0.3mg/kg)、陰性対照群(生理食塩液)に割り当て、1又は5回経口反復投与による優性致死試験を実施した。1週当たり2匹の雌と交配させる試験を7又は8週間実施したが、異常は認められなかった¹⁾ (Litton Bionetics, 1973)。

4. 癌原性

該当文献なし

5. 生殖発生毒性

5-1 マウス

マウスを用いた生殖試験

CD1 マウスに妊娠6日から15日まで硫酸亜鉛0、0.3、1.4、6.5 又は 30mg/kg を投与した。妊娠17日に帝王切開により胎児を摘出し、胎児の外観及び骨格検査を実施した。着床率、母獣及び胎児の生存率に異常は見られず、さらに催奇形作用は認められなかった¹⁾ (Food and Drug Research Laboratories, 1973a)。

5-2 ハムスター

ハムスターを用いた生殖試験

ハムスターに妊娠 6 日から 10 日まで硫酸亜鉛 0.9、4.1、19.0 又は 88mg/kg を投与した。妊娠 14 日に帝王切開により胎児を摘出し、胎児の外観及び骨格検査を実施した。着床率、母獣及び胎児の生存率に異常は見られず、さらに催奇形作用は認められなかった¹⁾ (Food and Drug Research Laboratories, 1973b)。

5-3 ラット

① ラットを用いた次世代試験

若齢ラットに亜鉛末、酸化亜鉛、塩化亜鉛、硫酸亜鉛又は炭酸亜鉛を 0.25 又は 0.5%含有食を与え、次世代試験を実施した。成長、一般行動、臓器重量、生殖能の検査に異常は認められなかった¹⁾ (Heller & Burke, 1927)。

② ラットを用いた生殖試験

Wistar 系ラットに妊娠 6 日から 15 日まで硫酸亜鉛 0.4、2.0、9.1 又は 42.5mg/kg を投与した。妊娠 20 日に帝王切開により胎児を摘出し、胎児の外観及び骨格検査を実施した。着床率、母獣及び胎児の生存率に異常は見られず、さらに催奇形作用は認められなかった¹⁾ (Food and Drug Research Laboratories, 1973c)。

③ ラットを用いた生殖試験

1 群 4 匹の hooded Wistar 系ラットに妊娠 6 日から 12 日まで硫酸亜鉛 20mg/kg 又は生理食塩液を経口投与し、妊娠 20 日に胎児を摘出し観察した。硫酸亜鉛投与群に胎児数の有意な減少が認められたが、奇形は観察されなかった¹⁾ (Dreosti et al., 198¹⁾)。

6. 局所刺激性

該当文献なし

7. その他の毒性

妊娠ラットを用いた 3H-thymidine 取り込み試験

妊娠 20 日の母獣ラットに硫酸亜鉛を投与した結果、胎児の肝及び脳 DNA の 3H-thymidine 取り込み率は減少した¹⁾(Dreosti et al., 198¹⁾)。

8. ヒトにおける知見

① 硫酸亜鉛 450mg/200mL は成人の催吐用量で、亜鉛の金属味は 15ppm から感知可能で、40ppm は確実感知量である。殆どの食物中の亜鉛含量はこれらの値以下であるが、調理肉及びカキなどの一部の食品にはそれ以上の亜鉛が含まれている。亜鉛 900ppm を含有するカキ 3g/kg を 4 名に与えたが、異常は認められなかった。数ヶ月後に亜鉛 1970ppm を含有するカキを与えた 4 名中 1 名に嘔気、重篤な痙攣及び下痢が認められた¹⁾ (Mannell, 1967)。

② 亜鉛塩に起因する集団中毒が 2 件報告されている。第 1 件目は 300~350 名が罹患し、主な症状は腹部痙攣を伴う重篤な下痢で、その他に血便、しぶり、嘔気、嘔吐及びショック(9 名)で持続時間は 18-24 時間、糞便中に大量の亜鉛が検出されたと記載されている。第 2 件目は後日 2200ppm の亜鉛が検出されたアルコール飲料(1 名当たりの推定摂取量、325-650mg)によるもので、飲んだ約 50 名に急性症状として辛味及び口腔乾燥が、その後下痢、全身不快感、筋肉痛、

複視(1名)が認められたと記載されている¹⁾(Brown et al., 1964)。

③ 経口投与による亜鉛の安全性を確認する目的で、慢性下腿潰瘍の入院患者を硫酸亜鉛 220mg 群又はプラセボ群に割り当て、経口投与による臨床試験を実施した。亜鉛に対する認容性は良好で、血液、腎臓及び肝臓のいずれにも毒性所見は認められなかった²⁾(Tschumi et al., 198¹⁾。

引用文献

1) WHO Food Additive No.17 Zinc sulfate. 1982 (accessed ; Dec. 2004)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je33.htm>

2) Tschumi P, Floersheim GL.. Tolerance of large doses of oral zinc sulfate. Schweiz Med Wochenschr. 1981 Oct 17;111(42):1573-7.

REC JAPAN SAFETY DATA