2.6.7.4 単回投与毒性試験

被験物質:硫酸亜鉛　　(続き)

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	性別及び 一群の動物数	最大非致死量 mg/kg (mg Zn/kg)	概略の致死量 [a] mg/kg (mg Zn/kg)	特記すべき所見	CTD における 記載箇所
Swiss マウス	強制経口 (水/水溶液)	―	10M	―	926(337)	投与 24 時間内に死亡 結膜炎、立毛、体重減少、摂餌量・摂水量の減少、尾の出血・血腫、衰弱	4.2.3.1-1
SD ラット	強制経口 (生理食塩液/懸濁液)	50 100 500 1000 2000 3000	5M	100	920(209)	500: M1/5 死亡 (第 3 日) 1000: M3/5 死亡 (第 3 日) 2000: M4/5 死亡 (第 2、3 日) 3000: M5/5 死亡 (第 1~3 日) 死亡例剖検: 胃及び腸管粘膜潮紅	4.2.3.1-3

―: 不明、　M: 雄、　F: 雌
a: LD_{50} 値

2.6.7.5 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験

実施していない。

2.6.7.6 A　反復投与毒性試験

報告書の題名: Subchronic oral toxicity of zinc in rats

被験物質: 酢酸亜鉛

動物種/系統: SD ラット
投与開始時体重:　70~90 g
初回投与年月日: 不明

投与期間: 3 ヵ月間
休薬期間: なし
投与方法: 経口(飲水)
溶媒/投与形態: 砂糖加飲料水

CTD 記載箇所: 4.2.3.2-1
GLP 適用: 不適合

特記事項: 薬物摂取量算定法：メタボリズムケージに個別収容し、摂水量を毎日量っているので、この値から算出していると考えられる。著者らは主な標的臓器は腎臓と考えている。臓器・組織中亜鉛濃度は、320 mg/kg/day 以上の群で、骨に最も高く、肝臓、腎臓及び血液も有意に高かった。

無毒性量: 320 mg/kg (95 mg Zn/kg)

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	160 (48)	320 (95)	640 (190)
動物数	F: 10	F: 10	F: 10	F: 10
特記すべき所見				
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	2
一般状態				
自発運動の低下	−	−	−	+
体重	／	−	−	増加抑制傾向
摂餌量	／	−	−	−
摂水量	／	−	−	↓
糞量	／	−	−	−
尿量	／	−	↓	↓

F: 雌、　−: 特記すべき所見なし、　+: 当該所見あり、　／: 有意差検定の対照

2.6.7.6 A　反復投与毒性試験

報告書の題名: Subchronic oral toxicity of zinc in rats　(続き)

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	160 (48)	320 (95)	640 (190)
動物数	F: 10	F: 10	F: 10	F: 10
血液学的検査				
Ht (%)	46.7	41.0	49.5	39.0
Hb (g/dL)	12.2	14.5	14.1	10.3
血漿生化学的検査				
Glu (mg/dL)	163.5	142.3	156.3	142.3
AST (U/L)	118.9	96.6	113.2	141.6
ALT (U/L)	40.1	50.4	51.9	42.1
ALP (U/L)	196.9	227.0	228.4	236.7
UN (mg/dL)	39.5	40.5	35.5	59.2**
Crea (mg/dL)	0.7	1.7	0.6	4.4**
器官重量 (%)	／	－	－	－
病理組織学的検査				
ボウマン嚢上皮細胞の扁平化	－	－	－	＋
近位尿細管上皮細胞の剥離と核濃縮	－	－	－	＋
臓器・組織中亜鉛濃度 (μg/g fresh weight)				
脳	9.5	9.4	13.5	15.4
肝臓	20.3	24.7	47.6*	59.9**
腎臓	16.0	20.6	41.1**	38.3**
脾臓	15.6	15.9	22.0	36.4*
心臓	10.5	11.9	16.8*	21.9**
肺	12.7	14.2	20.2	20.7
骨	92.3	127.3	326.3**	330.6**
筋肉	14.5	13.9	18.0	30.0
血液	3.4	4.2	16.3**	21.1***

F: 雌、　－: 特記すべき所見なし、　＋: 当該所見あり、　／: 有意差検定の対照
*: p<0.05、　**: p<0.01、　***: p<0.001　(Student's t test)、
動物数を除くその他の数値は平均値

2.6.7.6 B　反復投与毒性試験

報告書の題名: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats　　被験物質: 硫酸亜鉛

動物種/系統: ICR マウス　　投与期間: 13 週間　　CTD における記載箇所: 4.2.3.2-2

試験開始週齢: 5 週齢　　休薬期間: なし　　GLP 適用: 不適合

初回投与年月日: 不明　　投与方法: 経口(混餌)

溶媒/投与形態: 亜鉛無添加飼料

特記事項: 薬物摂取量算定法：週 2 回の摂餌量測定から算出していると考えられる。動物が排除した飼料は乾燥後秤量して補正し、正確な摂餌量を算出している。被験物質添加飼料 (特に最高投与量) の嗜好性が悪かった。主な標的臓器は、造血器、膵臓外分泌部、前胃、上部小腸及び腎臓と考えられる。

無毒性量: 3000 ppm (雄：104 mg Zn/kg、雌：109 mg Zn/kg)

投与量 ppm (mg Zn/kg[a])	0 (対照)		300 (10.1)		3000 (107)		30000 (1115)	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	4	1
一般状態								
自発運動の低下及び被毛の乱れ	－	－	－	－	－	－	＋	＋
体重	／	／	－	－	－	－	増加抑制	増加抑制
摂餌量 (g/日)	5.6	4.9	5.7	5.0	6.0	5.2	5.4	4.5
飼料効率	0.56	0.69	0.54	0.71	0.46	0.61	0.31	0.29
摂水量 (mL/日)	8.9	7.4	8.3	8.1	8.6	8.5	8.4	6.3

M: 雄、　F: 雌、　－: 特記すべき所見なし、　＋: 当該所見あり、　／: 有意差検定の対照
動物数を除くその他の数値は平均値
a: 雌雄の被験物質摂取量の平均を基に算出

2.6.7.6 B　反復投与毒性試験

報告書の題名: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats　　(続き)

投与量 ppm (mg Zn/kg[a])	0 (対照)		300 (10.1)		3000 (107)		30000 (1115)	
血液学的検査								
動物数	M: 12	F: 12	M: 10	F: 12	M: 11	F: 12	M: 8	F: 11
Ht (%)	42.1	43.9	44.2	44.3	44.1*	44.5	29.3**	31.2**
Hb (g/dL)	13.9	14.5	14.7*	14.7	14.8**	15.1	9.7**	10.2**
RBC ($\times 10^6$/mm^3)	7.0	7.3	7.4*	7.5	7.5*	7.4	5.2*	5.4**
WBC ($\times 10^3$/mm^3)	4.8	3.5	5.6	4.0	4.5	4.5*	3.6*	3.1
白血球百分比(%)								
Lymp	70.2	76.3	67.7	79.4	57.9	79.7	60.0	67.3
Neutro-Stab	1.3	1.3	0.2	0.7	0.6	0.8	0.9	1.0
Neutro-Seg	21.8	14.8	23.3	13.6	34.5	13.0	33.6	25.8
Mono	5.3	5.8	6.1	4.2	5.0	4.2	4.9	4.9
Eosino	1.6	1.8	2.7	2.2	2.0	2.4	0.6	1.0
Others	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
血漿生化学的検査								
動物数	M: 12	F: 11	M: 10	F: 12	M: 10	F: 12	M: 8	F: 10
TP (g/dL)	5.2	5.1	5.0	5.0	4.9*	5.2	4.4***	4.8*
ALP (K-A unit)	2.6	3.2	3.1*	3.1	3.0*	3.6	5.5***	5.6***
Glu (mg/dL)	230	188	258	193	215	190	161***	154*
UN (mg/dL)	28	28	28	29	33*	25	40***	37**
AST (K-unit)	41	50	45	48	54*	51	53*	47
ALT (K-unit)	25	30	36**	28	33*	29	27	23*
Chol (mg/dL)	96	78	109	83	90	65	62***	61*
Ca (mg/dL)	8.6	8.1	8.5	8.0	8.1*	8.2	8.5	8.6**

M: 雄、　F: 雌
*: p<0.05、　**: p<0.01、　***: p<0.001　(Student's　t test)
動物数を除くその他の数値は平均値
a: 雌雄の被験物質摂取量の平均を基に算出

2.6.7.6 B　反復投与毒性試験

報告書の題名: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats　　(続き)

投与量 ppm (mg Zn/kg[a])	0 (対照)		300 (10.1)		3000 (107)		30000 (1115)	
臓器重量(相対重量)								
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 8	F: 11
体重　(g)	47.2	45.2	47.7	46.5	45.3	44.6	38.6***	32.7***
脳　(g)	0.46(0.98)	0.48(1.06)	0.45(0.94)	0.48(1.03)	0.45(0.99)	0.48(1.08)	0.45(1.17*)	0.48(1.47***)
下垂体　(mg)	2.0(0.0042)	2.4(0.0054)	1.9(0.0040)	2.2(0.0046)	1.7(0.0038)	2.2(0.0051)	1.8(0.0047)	1.6***(0.0050)
甲状腺　(mg)	3.3(0.007)	3.5(0.008)	3.8(0.008)	3.2(0.007)	3.7(0.008)	3.7(0.009)	4.2*(0.011***)	3.7(0.011*)
心臓　(g)	0.19(0.39)	0.14(0.31)	0.17(0.36)	0.14(0.30)	0.17(0.38)	0.13(0.29)	0.19(0.49*)	0.15(0.46**)
胸腺　(mg)	24(0.05)	40(0.09)	31*(0.06)	39(0.08)	23(0.05)	40(0.09)	17*(0.05)	24**(0.07)
肝臓　(g)	2.42(5.14)	1.95(4.31)	2.69(5.61)	1.95(4.18)	2.22(4.90)	1.90(4.29)	1.97*(5.10)	1.39***(4.27)
腎臓　(g)	0.77(1.64)	0.42(0.93)	0.75(1.57)	0.45(0.97)	0.72(1.59)	0.44(0.99)	0.73(1.89)	0.53***(1.62***)
脾臓　(g)	0.13(0.28)	0.13(0.29)	0.12(0.25)	0.13(0.28)	0.10*(0.22*)	0.12(0.27)	0.12(0.31)	0.15(0.46**)
副腎　(mg)	4.3(0.009)	10.9(0.024)	5.0*(0.011)	9.6(0.021*)	4.8(0.011*)	10.9(0.025)	4.3(0.011*)	8.0**(0.024)
精巣　(mg)	241(0.51)	—	241(0.52)	—	253(0.57)	—	234(0.61*)	—
卵巣　(mg)	—	18.7(0.043)	—	19.1(0.041)	—	17.3(0.040)	—	12.7**(0.041)
腸腓筋　(g)	0.18(0.39)	0.16(0.35)	0.18(0.38)	0.16(0.34)	0.17*(0.38)	0.16(0.36)	0.16***(0.41)	0.13**(0.40)
剖検所見								
衰弱	—	—	—	—	—	—	+	+
腎臓、甲状腺の貧血性退色	—	—	—	—	—	—	+	+
膵臓の萎縮	—	—	—	—	—	—	+	+
上部小腸の浮腫性肥厚	—	—	—	—	—	—	+	+
軽度脾腫	—	—	—	—	—	—	+	+

M: 雄、　F: 雌、　—: 特記すべき所見なし、　+: 当該所見あり
*: p<0.05、　**: p<0.01、　***: p<0.001　(Student's　t test)
動物数を除くその他の数値は平均値　　臓器重量はいずれかの群に有意差のあるものを記載した。
a: 雌雄の被験物質摂取量の平均を基に算出

2.6.7.6 B　反復投与毒性試験

報告書の題名: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats　　(続き)

投与量 ppm (mg Zn/kg[a])	0 (対照)		300 (10.1)		3000 (107)		30000 (1115)	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 8	F: 11
病理組織学的検査								
膵腺房の減少、腺房細胞の核の腫大、単細胞壊死及び化生	−	−	−	−	−	−	+	+
上部小腸の粘膜カタール	−	−	−	−	−	−	+	+
前胃境界部の潰瘍	−	−	−	−	−	−	+	+
赤脾髄の造血亢進像	−	−	−	−	−	−	+	+
腎皮質の退行性変化	−	−	−	−	−	−	−	+

M: 雄、　F: 雌、　−: 特記すべき所見なし、　+: 当該所見あり
a : 雌雄の被験物質摂取量の平均を基に算出

2.6.7.6 B 反復投与毒性試験

報告書の題名: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats (続き)

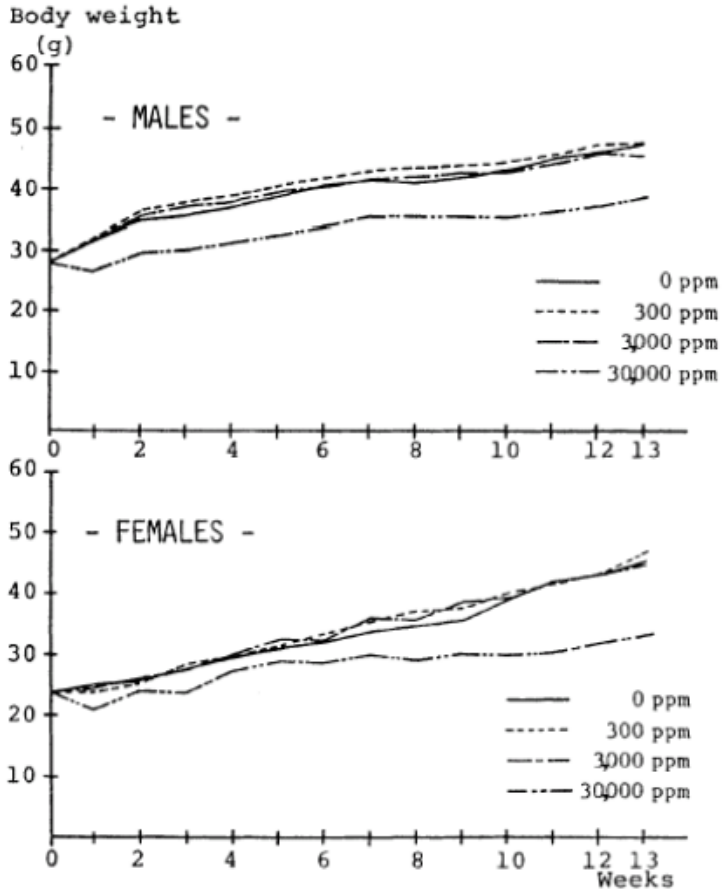


図 1 硫酸亜鉛のマウス 13 週毒性試験における体重推移

2.6.7.6 C　反復投与毒性試験

報告書の題名: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats

被験物質: 硫酸亜鉛

動物種/系統: Wistar ラット
試験開始週齢: 5 週齢
初回投与年月日: 不明

投与期間: 13 週間
休薬期間: なし
投与方法: 経口(混餌)
溶媒/投与形態: 亜鉛無添加飼料

CTD における記載箇所: 4.2.3.2-2
GLP 適用: 不適合

特記事項: 薬物摂取量算定法：週 2 回の摂餌量測定から算出していると考えられる。動物が排除した飼料は乾燥後秤量して補正し、正確な摂餌量を算出している。被験物質添加飼料(特に最高投与量)の嗜好性が雄で悪かった。主な標的臓器は造血器及び膵臓外分泌部と考えられる。

無毒性量: 3000 ppm (雄: 53 mg Zn/kg、雌: 55 mg Zn/kg)

投与量: ppm (mg Zn/kg[a])	0 (対照)		300 (5.4)		3000 (54)		30000 (569)	
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	1[b]	0	0	0	1[b]	0	0
一般状態								
餌を排除する行動	－	－	－	－	－	－	＋	＋
体重	／	／	－	－	－	－	増加抑制	増加抑制
摂餌量 (g/日)	24.6	15.7	24.9	16.1	23.6	15.6	21.3	14.9
飼料効率	2.2	1.6	2.2	1.5	2.0	1.6	1.8	1.5
摂水量 (mL/日)	45.5	36.5	43.9	34.9	44.0	36.2	37.8	34.2

M: 雄、　F: 雌、　－：特記すべき所見なし、　＋：当該所見あり、　／：有意差検定の対照
動物数を除くその他の数値は平均値
a：雌雄の被験物質摂取量の平均を基に算出
b: 化膿性腎盂炎のため切迫屠殺

2.6.7.6 C　反復投与毒性試験

報告書の題名: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats　　(続き)

投与量: ppm (mg Zn/kg[a])	0 (対照)		300 (5.4)		3000 (54)		30000 (569)	
動物数	M: 12	F: 11	M: 12	F: 12	M: 12	F: 11	M: 12	F: 12
血液学的検査								
Ht (%)	41.8	39.4	41.5	38.9	41.1	40.2	40.0**	38.7
Hb (g/dL)	14.9	13.5	14.8	13.6	14.6	14.0**	13.9*	13.2
RBC ($\times 10^6$/mm^3)	6.9	6.4	7.0	6.5	6.8	6.6	6.9	6.6
WBC ($\times 10^3$/mm^3)	7.3	4.5	8.7	4.6	6.2	4.0	4.7***	3.3***
白血球百分比 (%)								
Lymp	87.0	87.0	83.8	86.7	86.7	83.2	88.4	82.8
Neutro-Stab	0.1	0.3	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.2
Neutro-Seg	9.6	9.8	13.2	10.1	11.2	14.0	9.4	14.3
Mono	1.1	0.8	0.9	0.9	1.0	1.1	0.3	0.7
Eosino	2.0	2.0	1.7	1.8	0.8	1.5	1.3	2.1
Others	0.3	0.1	0.5	0.4	0.3	0.1	0.6	0.0
血漿生化学的検査								
TP (g/dL)	6.8	6.8	6.7	6.8	6.6	6.8	6.3***	6.6
ALP (K-A unit)	24.1	18.7	26.3	17.4	21.2	19.6	28.9	19.9
Glu (mg/dL)	195	204	197	197	191	198	198	194
UN (mg/dL)	24	23	24	23	22	23	24	24
AST (K-unit)	87	93	77*	86	76	98	76	87
ALT (K-unit)	45	58	35*	42	34*	57	34*	41
Chol (mg/dL)	60	66	59	75	65	65	49*	65
Ca (mg/dL)	10.4	10.1	10.2	10.1	10.0	9.9*	10.0*	9.7**

M: 雄、　F: 雌
*: p<0.05、　**: p<0.01、　***: p<0.001　(Student's t test)
動物数を除くその他の数値は平均値
a：雌雄の被験物質摂取量の平均を基に算出

2.6.7.6 C　反復投与毒性試験

報告書の題名: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats　　(続き)

投与量: ppm (mg Zn/kg[a])	0 (対照)		300 (5.4)		3000 (54)		30000 (569)	
臓器重量(相対重量)								
動物数	M: 12	F: 11	M: 12	F: 12	M: 12	F: 11	M: 12	F: 12
体重　(g)	453	253	463	257	430	255	371***	231
脳　(g)	1.93(0.43)	1.78(0.70)	2.05(0.44)	1.82(0.71)	1.97(0.46)	1.79(0.70)	1.87(0.50***)	1.80(0.78)
下垂体　(mg)	10.5(0.0023)	11.5(0.0045)	10.9(0.0024)	11.6(0.0045)	11.0(0.0026)	11.3(0.0044)	8.4***(0.0023)	10.3(0.0045)
甲状腺　(mg)	24.2(0.0053)	14.8(0.0058)	28.5(0.0062)	17.6(0.0068)	24.0(0.0056)	17.8*(0.0071)	23.3(0.0063)	17.2(0.0074**)
心臓　(g)	1.31(0.29)	0.80(0.32)	1.35(0.29)	0.85(0.33)	1.23(0.29)	0.84(0.33)	1.07(0.29)	0.79(0.34)
胸腺　(g)	0.48(0.11)	0.40(0.16)	0.48(0.10)	0.42(0.16)	0.47(0.11)	0.39(0.15)	0.39*(0.11)	0.35(0.15)
肝臓　(g)	16.1(3.55)	8.8(3.48)	17.5(3.80)	9.7(3.77)	16.0(3.72)	9.0(3.53)	11.9***(3.20***)	7.5*(3.25)
腎臓　(g)	2.93(0.65)	1.55(0.61)	3.16(0.68)	1.65(0.64)	2.96(0.69)	1.58(0.62)	2.29***(0.62)	1.45(0.63)
脾臓　(g)	0.65(0.14)	0.44(0.17)	0.74(0.16)	0.45(0.18)	0.69(0.16)	0.46(0.18)	0.49***(0.13*)	0.39*(0.17)
副腎　(mg)	48.8(0.011)	53.5(0.021)	46.0(0.010)	55.0(0.021)	47.3(0.011)	52.4(0.021)	42.2(0.011)	54.7(0.024)
精巣　(g)	3.000(0.67)	—	3.028(0.66)	—	2.890(0.68)	—	2.663*(0.72)	—
卵巣　(mg)	—	67.3(0.027)	—	69.5(0.027)	—	67.6(0.027)	—	71.7(0.031)
腸腓筋　(g)	2.52(0.56)	1.58(0.62)	2.70(0.58)	1.61(0.63)	2.43(0.57)	1.61(0.63)	2.16***(0.58)	1.44(0.62)
剖検所見	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査								
膵臓腺房細胞の壊死、変性、化生	—	—	—	—	—	—	—	—
腺房中心細胞の淡明化及び間質の線維化	—	—	—	—	—	—	+	+

M: 雄、　F: 雌、　－：特記すべき所見なし又は該当しない、　＋：当該所見あり
*: p<0.05、　**: p<0.01、　***: p<0.001　(Student's　t test)
動物数を除くその他の数値は平均値　　臓器重量はいずれかの群に有意差のあるものを記載した。
a：雌雄の被験物質摂取量の平均を基に算出

2.6.7.6 C 反復投与毒性試験

報告書の題名: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats (続き)

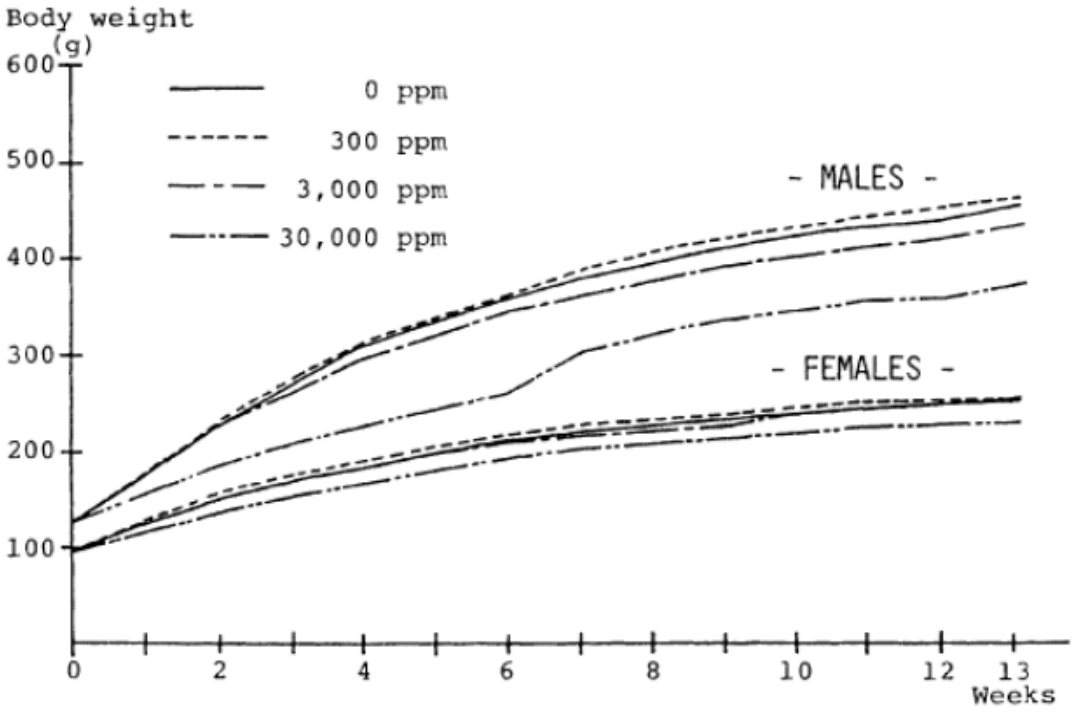


図 1 硫酸亜鉛のラット 13 週毒性試験における体重推移

2.6.7.6 D　反復投与毒性試験

報告書の題名: Blood and bone marrow effects of feeding zinc sulfate to rats and dogs

被験物質: 硫酸亜鉛

動物種/系統: イヌ／ダルメシアン
試験開始週齢: 10 週齢
初回投与年月日: 不明

投与期間: 70 週間
休薬期間: なし
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: カプセル

CTD における記載箇所: 4.2.3.2-3
GLP 適用: 不適合

特記事項: 嘔吐継続のため、200→100→50 mg/kg/day の漸減投与とした。
イヌの特性として強い嘔吐が認められた。主な標的臓器は消化管と考えられる。

無毒性量: 50 mg/kg (11 mg Zn/kg)未満

投与量: mg/kg (mg Zn/kg)		0 (対照)		200 (45)→	→100 (23)→		→50 (11)
動物数		2		4	4		4
(動物番号): 投与期間		(No.1、2): 0~70 週		(No.3、4、5、6): 0~7 週	(No.5): 8~10 週 (No.3、4、6): 8~39 週		(No.5): 11~70 週 (No.3、4、6): 40~70 週
一般状態、体重		－		ほぼ全例で投与後嘔吐が継続(投与 8 週より 100 mg/kg/day に減量)	減量後 3 週に 1 例、32 週に 3 例が嘔吐継続 (50 mg/kg/day に減量)		減量後 1 週間目に 1 例が体重減少と体調悪化のため切迫屠殺(No.6)。残り 3 例は食欲、体重増加に異常なし
血液学的検査		No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6
Hb	0 週	10.0	12.0	10.0	10.0	8.5	10.5
	3 週	10.5	11.0	11.5	11.5	10.5	11.5
	5 週	12.2	12.0	14.0	13.0	13.0	11.9
	7 週	13.0	12.0	11.0	13.0	11.0	11.5
	31 週	14.0	14.0	12.0	13.5	12.8	12.5
	39 週	13.5	15.0	13.5	13.5	11.2	9.0[a]
	53 週	14.0	15.0	12.5	14.0	13.0	—
	61 週	15.0	14.0	10.8	11.0	12.0	—
	70 週	14.0	14.0	10.5	10.0	9.0	—

－：特記すべき所見なし
a：屠殺前（投与 33 週）に採取し測定した。

2.6.7.6 D 反復投与毒性試験

報告書の題名: Blood and bone marrow effects of feeding zinc sulfate to rats and dogs (続き)

投与量: mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	200(45)→	→100(23)→	→50(11)
動物数	2	4	4	4
(動物番号): 投与期間	(No.1、2): 0~70 週	(No.3、4、5、6): 0~7 週	(No.5): 8~10 週 (No.3、4、6): 8~39 週	(No.5): 11~70 週 (No.3、4、6): 40~70 週
血液検査総括	―	Hb の減少傾向を除き、RBC、WBC、白血球百分比に異常なし 骨髄球/赤芽球比に変化なし		
病理組織学的検査	―	骨髄細胞の軽度過形成が認められた以外に異常なし		

―：特記すべき所見なし

2.6.7.7 A In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名:Genotoxicity of zinc in 4 short term mutagenicity assays

被験物質: 酢酸亜鉛

試験の種類: 細菌を用いる復帰突然変異試験
菌株: *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100
代謝活性化系: ラット S-9 mix
溶媒: 不明

独立して実施した試験数: 不明
プレート数: 不明
分析細胞数/培養: 不明
陽性対照: 不明

CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-1
GLP 適用: 不適合
処理年月: 不明

毒性検出法: Maron and Ames (1983)の方法
特記事項: 50~7200 µg/plate (15~2146 µg Zn/plate) の用量を暴露しても細胞毒性及び変異原性は認められなかった。
判定: 陰性

用量	結果
50~7200 µp/plate (15~2146 µg Zn/plate)	生育阻害及び突然変異なし

2.6.7.7 B In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名: Genotoxicity of zinc in 4 short term mutagenicity assays

被験物質: 酢酸亜鉛

試験の種類: マウスリンフォーマ試験
細胞株: L5178 TK$^{+/-}$
代謝活性化系: ラット S-9 mix
溶媒: 水

独立して実施した試験数: 不明
プレート数: 1
分析細胞数/培養: 不明
陽性対照: ethyl methane-sulfonate (EMS)、
7.12-dimethylbenz (a) anthracene (DMBA)

CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-1
GLP 適用: 不適合
処理年月: 不明

毒性検出法: Clive and Spector (1975) 及び Clive et al. (1979) の方法
特記事項: S9 による代謝活性化の有無にかかわらず、用量依存的な陽性反応が認められた。2 倍の変異頻度を来たす量は、-S9 及び+S9 の双方とも 10 µg/mL であった。細胞増殖が著しく阻止される量まで暴露している。
判定: 陽性

代謝活性化	被験物質	濃度 µg/mL (µg Zn/mL)	TK 変異体数	生存細胞数	変異頻度/ 10^4 生存細胞数	% total growth
代謝活性化なし	陰性対照-1	0	61±1	146±9	0.8	—
	陰性対照-2	0	68±7	127±15	1.1	—
	亜鉛	1.3(0.39)	59±1	138±5	0.9	79
		1.8(0.54)	61±6	113±3	1.1	61
		2.4(0.72)	62±6	152±5	0.8	113
		3.2(0.95)	59±1	151±11	0.8	119
		4.2(1.25)	59±1	133±5	0.9	82
		5.6(1.67)	60±3	152±5	0.8	130
		7.5(2.24)	54±14	144±14	0.8	82
		10.0(2.98)	117±14	127±5	1.8	60
		13.0(3.84)	194±12	92±2	4.2	31
	陽性対照 EMS[a] (µL/mL)	0.5	251±19	80±3	6.3	35
		1.0	142±7	17±2	16.7	4

a: ethyl methane-sulfonate

2.6.7.7 B In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名: Genotoxicity of zinc in 4 short term mutagenicity assays (続き)

代謝活性化	被験物質	濃度 μg/mL (μg Zn/mL)	TK 変異体数	生存細胞数	変異頻度/ 10^4 生存細胞数	% total growth
代謝活性化あり	陰性対照-1	0	62±4	143±8	0.9	—
	陰性対照-2	0	38±1	145±11	0.5	—
	亜鉛	4.2(1.25)	63±4	162±5	0.8	111
		5.6(1.67)	92±7	169±6	1.1	112
		7.5(2.24)	87±7	151±6	1.2	79
		10.0(2.98)	78±3	132±21	1.2	74
		13.0(3.84)	94±4	159±10	1.2	79
		18.0(5.36)	108±8	130±14	1.7	49
		24.0(7.15)	194±7	138±10	2.8	33
		32.0(9.54)	275±12	135±8	4.1	19
		42.0(12.52)	230±2	62±5	7.4	8
	陽性対照 DMBA[a] (μg/mL)	5.0	145±1	132±4	2.2	64
		7.5	194±6	125±13	3.1	57

a: 7.12-dimethylbenz (a) anthracene

2.6.7.7 C In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名: Genotoxicity of zinc in 4 short term mutagenicity assays

被験物質: 酢酸亜鉛

試験の種類: 染色体異常試験
独立して実施した試験数: 不明
CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-1
細胞株: CHO 細胞
プレート数: 1
GLP 適用: 不適合
代謝活性化系: ラット S-9 mix
分析細胞数/培養: 不明
処理年月: 不明
溶媒: 水
陽性対照: triethylenemelamine (TEM)、cyclophosphamide (CP)
毒性検出法: Natarajan et al. (1976)の方法の一部改変
特記事項: S9 による代謝活性化の有無にかかわらず、用量依存的な陽性反応が認められた。+S9 は酢酸亜鉛の染色体異常及び細胞毒性発現作用を減弱させた。
判定: 陽性

代謝活性化	被験物質	濃度 µg/mL (µg Zn/mL)	コロニー形成率	染色体異常のタイプ[a]					染色体異常数/細胞
				ctg	ctb	ctf	cte	rings	
代謝活性化なし	陰性対照	0	100(58)[b]	2	0	0	0	0	0
	亜鉛	25(7.45)	100	2	0	0	0	0	0
		34(10.13)	36	1	5	1	15	0	0.42
		45(13.41)	53	3	10	5	22	0	1.74
	TEM[c]	0.5	2	4	23	26	42	1	3.44
代謝活性化あり	陰性対照	0	100(33)	0	0	0	0	0	0
	亜鉛	45(13.41)	73	3	7	0	10	0	0.54
		60(17.88)	76	2	17	2	21	0	1.40
		80(23.84)	58	1	7	0	5	0	1.24
	CP[d]	35	9	9	28	17	45	0	2.60

a: ctg; chromatid gap、 ctb; chromatid break、 ctf; chromatid fragment、 cte; chromatid exchange
b: 各用量のコロニー形成率は陰性対照の値 (カッコ内は 200 細胞を播種して得られたコロニー数) を 100 とした場合の比率で示した。
c: triethylenemelamine
d: cyclophosphamide

2.6.7.7 D In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名:Genotoxicity of zinc in 4 short term mutagenicity assays

被験物質: 酢酸亜鉛

試験の種類: 不定期 DNA 合成試験
細胞株: ラット肝初代培養細胞
代謝活性化系: なし
溶媒: 不明

独立して実施した試験数: 不明
プレート数: 不明
分析細胞数/培養: 不明
陽性対照: 不明

CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-1
GLP 適用: 不適合
処理年月: 不明

毒性検出法: Willams et al.及び Willams の Skare et al.変法
特記事項: 酢酸亜鉛は 10~1000 µg/mL (2.98～298 µg Zn/mL) の範囲で不定期 DNA 合成の誘導及び細胞毒性を示さなかった。
判定: 陰性

代謝活性化	被験物質	用量	結果
代謝活性化なし	酢酸亜鉛	10~1000 µg/mL (2.98~298 µg Zn/mL)	毒性及び不定期 DNA 合成なし

2.6.7.7 E　In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名: Comparison of chromosome damage induced by three zinc compounds using human leukocyte culture

被験物質: 酢酸亜鉛

試験の種類: 染色体異常試験　　独立して実施した試験数: 不明　　CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-2

細胞株: ヒト末梢血白血球　　プレート数: 不明　　GLP 適用: 不適合

代謝活性化系: なし　　分析細胞数/培養: 100 個/プレート　　処理年月: 不明

溶媒: 蒸留水、DMSO　　陽性対照: なし

毒性検出法: 培養開始時及び 24 時間後に処理用量の被験物質を 3.0 X 10^{-5}M、3.0 X 10^{-4}M、1.5 X 10^{-3}M(培養液中最終濃度)(2.0, 19.6, 98.1 µg Zn/mL)の用量で暴露し、培養開始後 48 及び 72 時間後に細胞を回収、染色体標本を作製した。

特記事項: 3 化合物とも、最高濃度 1.5 X 10^{-3}M (98.1µg Zn/mL)では毒性により細胞は死滅した。中及び低濃度の暴露では染色体異常数は有意に増加した。

判定: 陽性

標本作製時間(h)	処理開始時間(h)	染色体異常数/細胞 [a]			
		対照群		酢酸亜鉛	
		蒸留水	DMSO	3×10^{-5}M(2.0 µg Zn/mL)	3×10^{-4}M(19.6 µg Zn/mL)
48	0	0.005	0.005	0.018	0.031
	24	0.005	0.005	0.025	0.040
72	0	0.005	0.006	0.028	0.043
	24	0.005	0.006	0.033	0.051

a: 処理群の値はすべて対照群（蒸留水及び DMSO）に比べて $p<0.001$ で有意差あり（Student's t test）

DMSO: Dimethyl sulfoxide

2.6.7.7 F　In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名: Chromosome changes in human lymphocytes after separate and combined treatment with divalent salts of lead, cadmium and zinc

被験物質: 酢酸亜鉛

試験の種類: 染色体異常試験
細胞株: ヒト末梢血リンパ球
代謝活性化系: なし

独立して実施した試験数: 不明
プレート数: 不明
分析細胞数/培養: 200 cells (完全染色体標本)
酢酸ナトリウム加対照は合計 1600 cells、
無処置対照は合計 2000 cells

CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-3
GLP 適用: 不適合
処理年月: 不明

溶媒: 不明
陽性対照: なし

毒性検出法: 全血 1 mL に各用量の被験物質を加えて 3 時間培養 (G_0期暴露)。その後、遠心して 2 分割し培養液中に分散させ PHA を加えて 48 時間培養し、染色体標本を作製した。Apelt et al. (1981) の方法。

特記事項: なし

判定: 陰性

被験物質	濃度 mole/L (μg Zn/mL)	細胞数	染色体異常数/細胞 [a]	
			ギャップ	構造異常
Zn^{2+}	10^{-7} (0.007)	200	0.060	—
	10^{-6} (0.07)	200	0.090	0.015
	10^{-5} (0.65)	200	0.030	0.005
	10^{-4} (6.54)	200	0.075	—
	10^{-3} (65.41)	200	0.025	0.005
10^{-3}M Na-acetate (対照)	10^{-3}	1600	0.054	0.005
無処置対照	0	2000	0.058	0.005

a: すべての処理群は対照群に比べて有意差なし(Mann-Whitney rank U-test)

2.6.7.7 G　In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名: Cytogenetic effect of inorganic compounds of tungsten, zinc, cadmium and cobalt on animal and human somatic cells

被験物質: 酢酸亜鉛

試験の種類: 染色体異常試験　　独立して実施した試験数: 不明　　CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-4

細胞株: 末梢血白血球　　プレート数: 不明　　GLP 適用: 不適合

代謝活性化系: なし　　分析細胞数/用量: 合計 400~438 cells　　処理年月: 不明

溶媒: 不明　　陽性対照: なし

毒性検出法: 全血に各用量の被験物質を加えて 2 時間培養(G_0 期暴露)。その後遠心して培養液中に分散させ PHA を加えて培養し、染色体標本を作製した。

特記事項: タングステン、カドミウム及びコバルトも陽性であった（データ省略）

判定: 陽性

濃度 μg/mL (μg Zn/mL)	構造異常をもつ細胞数(%)	高 2 倍体細胞数(%)	総異常細胞数(%)	観察細胞数
陰性対照	1.6 (0.6～3.0)	0.7 (0.1～1.7)	2.3 (1.1～4.9)	438
7.0(2.1)	4.0 (2.3～6.1)*	1.0 (0.3～2.2)	5.0 (3.1～7.4)*	400
20.0(6.0)	3.6 (2.0～5.6)	3.6 (2.0～5.6)*	7.2 (4.9～9.9)*	419

*：陰性対照群に比し $p<0.05$ で有意差あり　　(　)：95%信頼限界における上下限値

2.6.7.8 A　In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名: In vivo genotoxic effect of zinc sulfate in mouse peripheral blood leukocytes using Comet Assay

被験物質: 硫酸亜鉛

試験方法: コメットアッセイ
動物種/系統: Swiss albino マウス
週齢: 不明
評価した細胞: 末梢血白血球
分析細胞数/動物: 225 細胞/群
毒性検出法: Singh et al.の方法

処理計画: 単回
計測時間: 投与後 24、48、72、96 時間、1 週間
投与方法: 強制経口、陽性対照は腹腔内
溶媒/投与形態: 蒸留水

CTD における記載箇所: 4.2.3.3.2-1
GLP 適用: 不適合
投与年月: 不明
陽性対照物質: cyclophosphamide (CP)、25 mg/kg

特記事項: 陽性対照物質群(CP 投与後 4 時間)の血液では陰性対照群に比べて著しい comet tail-length の増加がみられた（p<0.001）
判定: 陽性

投与後 採血時間	硫酸亜鉛用量 mg/kg (mg Zn/kg)						
	0	5.70(1.3)	8.55(1.9)	11.40(2.6)	14.25(3.2)	17.10(3.9)	19.95(4.5)
24h	3.22	4.34*	6.31*	9.26*	10.38*	12.64*	15.72*
48h	3.22	3.97*	4.56*	6.38*	7.21*	7.58*	10.13*
72h	3.21	3.23*	3.76*	4.12*	5.36*	5.46*	5.48*
96h	3.20	3.20	3.24*	3.36*	3.44*	3.46*	3.62*
1st week	3.19	3.19	3.19	3.20	3.21	3.21	3.22

データは 225 細胞/群の tail length value の平均値 (3 回試験、3 枚スライド/群)
* : p<0.05 (Student's t test)

2.6.7.8 B In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名: Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities

被験物質: 硫酸亜鉛

試験方法: 骨髄細胞の小核試験
動物種/系統: NMRI マウス
週齢: 不明
評価した細胞: 骨髄細胞
分析細胞数/動物: 1000
毒性検出法: Schmid (1976) の方法
特記事項: なし
判定: 陰性

処理計画: 0 及び 24 時間に各 1 回
計測時間: 投与後 30 時間
投与方法: 腹腔内
溶媒/投与形態: Hanks' balanced salt solution (HBSS)

CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-5
GLP 適用: 不適合
投与年月: 不明

	投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	生存動物数	小核細胞頻度(0/00)
対照	−	4/4	1.9
硫酸亜鉛	28.8(6.53)	4/4	1.7
	57.5(13.0)	4/4	1.9
	86.3(19.6)	3/4	2.9

2.6.7.8 C In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名: 'Mutagenicity screening studies.' for FDA 71-49, zinc sulfate

被験物質: 硫酸亜鉛

試験方法: 骨髄細胞の染色体異常試験
動物種/系統: SD ラット
週齢: 10~12 週齢
評価した細胞: 骨髄細胞
分析細胞数/動物: 250 個 (溶媒対照群は 150 個)
特記事項: なし
判定: 陰性

処理計画: 単回
計測時間: 投与後 6、24、48 時間
投与方法: 強制経口、陽性対照は腹腔内
溶媒/投与形態: 生理食塩液

CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-6
GLP 適用: 不適合
投与年月: 不明
陽性対照物質: triethylenemelamine (TEM)

	投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	標本作製時期 [a]	動物数	細胞分裂頻度(%) [b]	染色体異常を持つ細胞数(%)			
					切断	再結合	その他	計
陰性対照	生理食塩液	6	3	4	0	0	0	0
		24	3	5	0	0	0	0
		48	3	7	0	0	0	0
硫酸亜鉛	2.75(0.62)	6	5	5	0	0	0	0
		24	5	4	0	0	0	0
		48	5	3	0	0	0	0
	27.5(6.24)	6	5	9	0	0	0	0
		24	5	4	0	0	0	0
		48	5	7	0	0	0	0
	275(62.4)	6	5	4	0	0	0	0
		24	5	4	0	0	0	0
		48	5	6	0	0	0	0
陽性対照 [c]	0.3	48	5	4	0.4	27	14	41

a: 投与から屠殺までの時間
b: 500 細胞中の有糸分裂細胞の割合
c: TEM

2.6.7.8 D In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名: 'Mutagenicity screening studies.' for FDA 71-49, zinc sulfate

被験物質: 硫酸亜鉛

試験方法: 骨髄細胞の染色体異常試験
動物種/系統: SD ラット
週齢: 10~12 週齢
評価した細胞: 骨髄細胞
分析細胞数/動物: 250 個 (陰性対照群は 150 個)
特記事項: なし
判定: 陰性

処理計画: 5 日間
計測時間: 最終投与後 6 時間
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: 生理食塩液

CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-6
GLP 適用: 不適合
投与年月: 不明
陽性対照物質: なし

	投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	動物数	細胞分裂頻度(%) [a]	染色体異常を持つ細胞数(%)			
				切断	再結合	その他	計
陰性対照	生理食塩液	3	8	0	0	0	0
硫酸亜鉛	2.75(0.62)	5	5	0	0	0	0
	27.5(6.24)	5	8	0	0	0	0
	275(62.4)	5	6	0	0	0	0

a: 500 細胞中の有糸分裂細胞の割合

2.6.7.8 E　In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名: 'Mutagenicity screening studies.' for　FDA 71-49, zinc sulfate

被験物質: 硫酸亜鉛

試験方法: 優性致死試験
動物種/系統: SD ラット
週齢: 10~12 週齢

処理計画: 単回
計測時間: 別居後 14 日の雌を計測
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: 生理食塩液

CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-6
GLP 適用: 不適合
投与年月: 不明
陽性対照物質: tiethylenemelamine (TEM)

毒性試験法: 1 群 10 匹の雄に所定の被験物質及び対照物質を単回強制投与し(合計 5 群)、1~8 週の間、1 匹の雄に対して毎週 2 匹の新たな雌を月曜日から金曜日までの 5 日間同居させて交配した (雄は土・日曜日休養)。雌は別居後 14 日間飼育して屠殺し、早期死亡胚、後期死亡胎児及び総着床数を調べ、また、黄体数も調べた。

特記事項: なし

判定: 陰性

	投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	週	妊娠率	平均着床数	平均黄体数	平均未着床数	平均吸収胚	死亡胚/総着床数
陰性対照	生理食塩液	2	0.80	12.8	14.3	1.6	0.63	0.05
		4	0.90	12.1	14.0	1.9	0.50	0.05
		6	0.95	11.6	12.8	1.2	0.69	0.06
		8	0.85	11.7	13.2	1.5	0.36	0.04
硫酸亜鉛	2.75(0.62)	2	0.70	11.4	14.5	3.1*	0.58	0.05
		4	0.60*	12.0	12.5*	0.5*	0.34	0.03
		6	0.70*	11.9	13.9	2.0	0.79	0.07
		8	0.75	11.3	14.1	2.7	0.34	0.03
	27.5(6.24)	2	0.65	11.2	13.9	2.6	0.62	0.06
		4	0.60*	11.9	14.3	2.4	0.67	0.06
		6	0.70*	11.5	13.3	1.8	0.79	0.07
		8	0.9	11.9	12.7*	0.8*	0.62	0.06
	275(62.4)	2	0.69	12.9	14.6	1.7	0.70	0.06
		4	0.60*	11.5	12.5*	1.0	0.75	0.07
		6	0.75	11.7	13.2	1.5	0.94	0.08
		8	0.80	10.9	14.1	3.2	0.44	0.04

*：対照群との間に $p<0.05$ で有意差あり

2.6.7.8 E In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名: 'Mutagenicity screening studies.' for FDA 71-49, zinc sulfate (続き)

	投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	週	妊娠率	平均着床数	平均黄体数	平均未着床数	平均吸収胚	死亡胚/総着床数
陽性対照 [a]	0.3	2	0.75	12.3	13.5	1.2	2.14*	0.18*
		4	0.70	12.3	13.5	1.2	0.79	0.07
		6	0.85	12.0	13.7	1.7	0.95	0.08
		8	0.75	12.4	13.1	0.7*	0.74	0.06

*: 対照群との間に $p<0.05$ で有意差あり
a: TEM (腹腔内投与)

2.6.7.8 F In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名: Cytotoxicity of zinc chloride in mice in vivo

被験物質: 塩化亜鉛

試験方法: 骨髄細胞の染色体異常試験
処理計画: 単回、反復(8、16、24 日)
CTD における記載箇所: 4.2.3.3.2-2
動物種/系統: Swiss albino マウス
計測時間: 投与後 24 時間
GLP 適用: 不適合
週齢: 8~10 週齢
投与方法: 腹腔内
投与年月: 不明
評価した細胞: 骨髄細胞
溶媒/投与形態: 生理食塩液
陽性対照物質: cyclophosphamide (CP)
分析細胞数/動物: 染色体異常は各ポイントあたり中期分裂細胞 60 個、分裂指数は 1000 個
特記事項: 単回投与量は LD_{50} の 1/4、 1/3、 1/2 量、反復投与量は LD_{50} の 1/15、 1/10 量/day に相当。
判定: 陽性

単回投与の試験成績

	投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	動物数	染色体異常数/300 細胞					異常細胞数 (%)	染色体異常数 /細胞	分裂指数
			ctg	csg	ctb	csb	rea			
陰性対照	0	5	9	0	1	0	0	1 (0.33)	0.0034	2.41
塩化亜鉛	7.5 (3.6)	5	25	0	20	0	4	22 (7.33)	0.0800	1.83
	10.0 (4.8)	5	28	0	28	0	7	34 (11.32)	0.1168	1.52
	15.0 (7.2)	5	28	0	42	0	5	44 (14.66)	0.1570	1.60
陽性対照	CP 25	5	39	2	282	2	15	119 (43.60)	1.1880	1.76

ctg : chromatid gap csg : chromosome gap ctb : chromatid break csb : chromosome break rea : rearrangement
(注): 単回投与は片側検定 trend test で有意($p<0.05$)

2.6.7.8 F In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名: Cytotoxicity of zinc chloride in mice in vivo (続き)

反復投与の試験成績

	投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	投与期間 (日)	動物数	染色体異常数/300 細胞					異常細胞数 (%)	染色体異常数 /細胞	分裂指数
				ctg	csg	ctb	csb	rea			
塩化亜鉛	2.0(0.96)	8	5	6	2	0	0	1	1 (0.34)	0.0034	2.27
	3.0(1.44)	8	5	35	0	19	0	0	18 (6.00)	0.0632	2.23
	2.0(0.96)	16	5	20	1	4	1	4	9 (3.01)	0.0334	2.21
	3.0(1.44)	16	5	34	0	27	0	5	27 (8.99)	0.1200	1.58
	2.0(0.96)	24	5	10	1	10	0	12	19 (6.30)	0.0732	1.92
	3.0(1.44)	24	5	25	0	44	1	7	48 (16.98)	0.1732	2.13
陰性対照	0	1	5	9	0	1	0	0	1 (0.33)	0.0034	2.41

ctg : chromatid gap csg : chromosome gap ctb : chromatid break csb : chromosome break rea : rearrangement
(注): 反復投与は ANOVA 後 Duncan's multiple range test で有意($p<0.05$)

2.6.7.8 G In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名: Chromosomal aberration in bone marrow cells of mice given a normal calcium or a calcium defficient diet supplemented with various heavy metals

被験物質: 塩化亜鉛

試験方法: 骨髄細胞の染色体異常試験
動物種/系統: C57B1 マウス
週齢: 8 週齢
評価した細胞: 骨髄細胞
分析細胞数/動物:50

処理計画: 30 日間
計測時間: 不明
投与方法: 経口(混餌)
溶媒/投与形態: Ca 欠乏飼料(0.03%Ca)、Ca 正常食(1.1%Ca)

CTD における記載箇所: 4.2.3.3.2-3
GLP 適用: 不適合
投与年月: 不明
陽性対照物質: なし

特記事項: 予試験において、0.5%Zn の 30 日給与は Ca 欠乏食では LD_{50} であったが、Ca 正常食では少数の死亡が認められたのみであった。
判定: Ca 正常食では陰性、Ca 欠乏食では陽性

飼料	体重 (g)	血清中 Ca (mg/100mL)	構造異常細胞数	染色体異常を持つ細胞数(%)							
				ctg	ctb	cte	csg	ace	dsp	t	dic
Control (Ca 正常食)	29.90	10.24	1.80	1.2	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0
Control (Ca 欠乏飼料)	21.80!!	9.45!!	2.00	1.8	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	0.0	0.0
0.5%Zn[a] (Ca 正常食)	17.90**	9.76*!	2.80	1.8	0.2	0.0	0.0	0.4	0.0	0.0	0.4
0.5%Zn (Ca 欠乏飼料)	12.05**!!	8.76	5.00**	3.2	0.0	0.0	0.4	0.6	0.0	0.0	1.2*

ctg：chromatid gap、 ctb：chromatid break、 cte：chromatid exchange、 csg：chromosome gap、 ace：acentric fragment、 dsp：despiralization、 t：translocation、 dic: dicentric chromosome
*対応する Zn 未投与群に比べて p<0.05 水準で有意差あり、 **対応する Zn 未投与群に比べて p<0.01 水準で有意差あり
!対応する Ca 正常食群に比べて p<0.05 水準で有意差あり、 !!対応する Ca 正常食群に比べて p<0.01 水準で有意差あり
a: 0.5%Zn＝825 mg Zn/kg

2.6.7.8 H In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名: Lack of mutagenic effect of cadmium and zinc salts in somatic and germ mouse cells

被験物質: 塩化亜鉛

試験方法: 骨髄細胞の染色体異常試験
動物種/系統: (CBA X C57BL) F_1 マウス
週齢: 2.5~3 ヵ月齢
評価した細胞: 骨髄細胞
分析細胞数/動物: 100 個以上
特記事項: なし
判定: 陰性

処理計画: 単回
計測時間: 投与後 20 時間
投与方法: 腹腔内
溶媒/投与形態: 水

CTD における記載箇所:4.2.3.3.2-4
GLP 適用: 不適合
投与年月: 不明
陽性対照物質: なし

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	動物数	観察細胞数	異常細胞数	異常頻度 (%)	染色体異常数				
					ctb	csb	r	r+ace	dic+ace
0	5	637	40	6.4±0.9	27	8	5	0	0
15 (7.20)	5	551	30	5.4±0.9	24	0	3	3	0

ctb：chromatid break、 csb：chromosome break、 r：ring chromosome、 r+ace：ring chromosome with an acentric fragment、
dic+ace：dicentric chromosome with an acentric fragment

2.6.7.8 I In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名: The effect of orally applied aqueous solutions lead and zinc on chromosome aberrations and induction of sisiter chromatid exchanges in the rat

被験物質: 塩化亜鉛

試験方法: 骨髄細胞の染色体異常試験
動物種/系統: Wistar ラット
週齢: 2.5~3 ヵ月齢
評価した細胞: 骨髄細胞
分析細胞数/動物: 50 個
特記事項: なし
判定: 陽性

処理計画: 14 日間
計測時間: 14 日間投与後の 24 時間後に
骨髄採取、28～31 時間培養後
投与方法: 経口(飲水)
溶媒/投与形態: 水

CTD における記載箇所:4.2.3.3.2-5
GLP 適用: 不適合
投与年月: 不明
陽性対照物質: なし

	投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	動物数	観察細胞数	染色分体ギャップ (細胞あたり)	染色分体切断 (細胞あたり)	染色体切断 (細胞あたり)
対照	0	M: 2、F: 2	200	9(0.05)	4(0.08)	7(0.035)
塩化亜鉛	240 (11.5)	M: 2、F: 2	200	148(0.74) *	85(0.42) *	42(0.21) *

M: 雄、 F: 雌
*：Student's t test で有意差あり

2.6.7.8 J In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名: Lack of mutagenic effect of cadmium and zinc salts in somatic and germ mouse cells　被験物質: 塩化亜鉛

試験方法: 優性致死試験　処理計画: 単回　CTD における記載箇所: 4.2.3.3.2-4
動物種/系統: (CBA X C57B1) F_1 マウス　計測時間: 妊娠 18 日　GLP 適用: 不適合
週齢: 2.5~3 ヵ月齢　投与方法: 腹腔内　投与年月: 不明
溶媒/投与形態: 水　陽性対照物質: なし

毒性検出法: 1 群 7 匹の雄に所定の被験物質液及び溶媒を単回腹腔内投与し、1～6 週の間、1 匹の雄に対して毎週 3 匹を同居させて交配した。
雌は妊娠 18 日に屠殺し、早期死亡胚、後期死亡胎児及び総着床数を調べ、また、黄体数を計測した。

特記事項: なし

判定: 陰性

週	群	使用動物数	妊娠動物数	交尾率(%)	黄体数	着床数	生存胎児数	生存率(%)	死亡率(%)	
									着床前	着床後
1	亜鉛群 [a]	20	18	80.0	140	129	123	87.8	7.9	4.7
	対照群 [b]	21	19	90.5	170	161	141	83.0	5.3	12.5
2	亜鉛群	21	20	95.2	185	159	152	82.2	14.1	4.4
	対照群	21	18	86.7	171	142	132	77.2	17.0	7.1
3	亜鉛群	21	17	80.9	153	143	130	85.0	6.5	9.1
	対照群	21	18	85.7	168	152	140	88.6	3.8	7.9
4	亜鉛群	21	21	100.0	207	194	185	88.9	6.7	4.6
	対照群	21	20	95.2	189	171	161	85.2	9.5	5.8
5	亜鉛群	21	18	85.7	185	167	157	84.9	9.8	6.0
	対照群	21	19	90.5	186	175	166	89.2	5.9	5.2
6	亜鉛群	21	18	86.7	192	175	167	87.0	8.9	4.6
	対照群	21	18	85.7	170	159	153	90.0	6.5	3.8

a: 投与量: 15 mg/kg (7.2 mg Zn/kg)
b: 投与量: 0 mg/kg

2.6.7.9 A　がん原性試験

報告書の題名: A study of the effects of zinc and tin administered orally to mice over a prolonged period

被験物質: 硫酸亜鉛

動物種/系統: Chester Beatty マウス
投与開始時: 新生児
初回投与年月日: 不明

投与期間: 1 年間
投与方法: 経口(飲水)
溶媒/投与形態: 蒸留水
対照群の処理: 飲料水

CTD における記載箇所: 4.2.3.4.2-1
GLP 適用: 不適合

高用量の設定根拠: 不明
特記事項: 哺乳中の母体には飲料水を給与した。
硫酸亜鉛の投与によるがん原性は認められなかった。

投与量［ppm Zn (mg Zn/kg [a])］	0 (対照)	1000 (165)	5000 (825)
有効動物数（45～53 週屠殺数）	24	28	22
体重推移	／	―	―
発現腫瘍（例数）			
肝細胞癌	3	3	3
悪性リンパ腫	3	4	2
肺腺腫	10	9	5
前胃粘膜上皮過形成	／	―	―

／：比較対照、―：対照群と差なし
a: マウスの摂水量を 165 mL/kg 体重として算出

2.6.7.9 B　がん原性試験

報告書の題名: Blood and bone marrow effects of feeding zinc sulfate to rats and dogs

被験物質: 硫酸亜鉛

動物種/系統: Osborne Mendel ラット
試験開始週齢: 不明
初回投与年月日: 不明

投与期間: 21 ヵ月
投与方法: 経口(混餌)
溶媒/投与形態: 飼料
対照群の処理: 亜鉛無添加飼料

CTD における記載箇所: 4.2.3.4.2-2
GLP 適用: 不適合

高用量の設定根拠: 不明
特記事項: 若干の毒性を発現する量を与えても、がん原性は認められなかった。

投与量　[ppm Zn (mg Zn/kg [a])]	0 (対照)	100 (2.3)	500 (11.3)	1000 (22.7)
動物数	M: 4　F: 4	M: 4　F: 4	M: 4　F: 4	M: 4　F: 4
特記すべき所見				
死亡動物数	M: 0　F: 0	M: 0　F: 0	M: 0　F: 0	M: 0　F: 0
一般状態	―	―	―	―
体重	／	―	―	―
摂餌量	／	―	―	―
血液学的検査				
RBC	／	―	―	―
WBC	／	―	―	―
Hb	／	―	―	―
赤血球像	―	多染性又は高血色素性小赤血球症、投与継続中に回復		
白血球像	―	―	―	―

M: 雄、　F: 雌、　／: 比較対照、　―: 特記すべき所見なし
a: ラットの摂餌量を 100 g/kg 体重として算出

2.6.7.9 B　がん原性試験

報告書の題名: Blood and bone marrow effects of feeding zinc sulfate to rats and dogs　(続き)

投与量 ［ppm Zn (mg Zn/kg [a])］	0 (対照)	100 (2.3)	500 (11.3)	1000 (22.7)
骨髄像 (塗沫標本)				
M/E 比	2.14	1.35	1.16	1.17
臓器重量				
肝臓相対重量	／	−	−	−
剖検	−	−	腎臓の肥大及び表面の粗造化	
病理組織学的検査 [b]				
加齢性腎炎	雄 sl　雌 sl	雄 sl　雌 sl	雄 m~sv　雌 sl	雄 m~sv　雌 sl
骨髄細胞 M/E 比↓	−	＋	＋	＋

M: 雄、　F: 雌、　−: 特記すべき所見なし、　＋: 当該所見あり、　／: 比較対照
a: ラットの摂餌量を 100 g/kg 体重として算出
b: 観察臓器・組織: 0 及び 1000 ppm は全臓器・組織、100 及び 500 ppm は肝臓、腎臓、精巣、骨・骨髄のみ
sl: 軽度、　m: 中等度、　sv: 高度

2.6.7.10 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験

実施していない

2.6.7.11　生殖発生毒性試験

受胎能及び初期胚発生に関する試験 (世代試験)

報告書の題名: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats

被験物質: 塩化亜鉛

試験計画 :ICH 4.1.1 準拠？ 非適用

CTD における記載箇所: 4.2.3.5.1-1

動物種/系統: SD ラット

GLP 適用: 不適合

投与開始週齢: 6~7 週齢

投与期間: 雄: 交配前 77 日~交配期間(最大 21 日間)

初回投与年月日: 不明

雌: 交配前 77 日~交配期間(最大 21 日間)~妊娠期間(21 日間)~授乳期間(21 日間)

交尾成立日: 不明

帝王切開日: 不明

投与方法: 強制経口

溶媒/投与形態: 精製水/水溶液

特記事項: 用量設定のための 14 日間投与予試験における MTD の 1/2 量を最高投与量とした。F_0動物に体重増加抑制などが発現する量を与えても、胎児死亡の軽微な増加を除けば F_1 に対する影響はなく、塩化亜鉛のラット生殖能に対する作用は殆どないと考えられる

無毒性量:

F_0 親の一般毒性及び生殖機能: 7.5 mg/kg (3.6 mg Zn/kg 未満)

F_1 胎児: 7.5 mg/kg (3.6 mg Zn/kg)

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	7.5 (3.6)	15.0 (7.2)	30.0 (14.4)
F_0雄				
動物数	10	10	10	10
生存率	10/10	9/10	7/10	9/10
体重増加量(g)	268	223*	239*	209*
摂餌量(g)	1766	1556	1958	1511
飼料効率(%)	15.18	14.34	12.21	13.80
一般状態				
攻撃/過敏	－	＋	＋	＋
耳介後部の脱毛	－	＋	＋	＋

－: 特記すべき所見なし、　＋: 当該所見あり

*: $p<0.05$　(Dunnett's Multiple Comparison Procedure 又は Chi-square test)、動物数を除くその他の数値は平均値

2.6.7.11　生殖発生毒性試験

報告書の題名: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats　　(続き)

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	7.5 (3.6)	15.0 (7.2)	30.0 (14.4)
F_0雄				
血液学的検査	／	Ht↓の傾向 (有意差なし)		
血漿生化学的検査	／	－	Amyl↑、ALP↑、Glu↑の傾向 (有意差なし)	
臓器重量	／	－	－	前立腺↓、精嚢↓
剖検	－	－	－	前立腺小、精嚢小
病理組織学的検査				
胃炎	10/10	10/10	10/10	10/10
脾臓リンパ濾胞抑制	0/10	0/10	2/10	3/10
脾臓ヘモジデリン沈着	0/10	0/10	2/10	4/10
胸腺萎縮	0/10	2/10	2/10	2/10
前立腺腺房萎縮	0/10	0/10	3/10	3/10
前立腺炎	0/10	0/10	0/10	1/10
F_0雌				
動物数	10	10	10	10
生存率	10/10	8/10	7/10	9/10
産後体重(g)	291	279	275*	253*
摂餌量(g)	1752	1509	1422	1331
飼料効率(%)	6.90	7.50	7.30	7.80
一般状態				
攻撃/過敏	－	＋	＋	＋
性器悪露	－	＋	－	＋

－: 特記すべき所見なし、　＋: 当該所見あり、　／: 有意差検定の対照

*: $p<0.05$　(Dunnett's Multiple Comparison Procedure 又は Chi-square test)、動物数を除くその他の数値は平均値

2.6.7.11　生殖発生毒性試験

報告書の題名: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats　　(続き)

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	7.5 (3.6)	15.0 (7.2)	30.0 (14.)
F_0雌				
血液学的検査	／	Ht↓の傾向（有意差なし）		
血漿生化学的検査				
ALP	／	↑傾向	↑傾向	↑傾向
Glu	／	↑傾向	↑傾向	↑傾向
Amyl	／	－	↑傾向	↑傾向
臓器重量	／	－	－	－
剖検				
胃炎	＋	＋	＋	＋
病理組織学的検査				
胃炎	10/10	10/10	10/10	10/10
脾臓リンパ濾胞抑制	0/10	0/10	3/10	4/10
脾臓ヘモジデリン沈着	3/10	0/10	5/10	5/10
胸腺萎縮	0/10	3/10	2/10	5/10
生殖能				
妊娠率(%)	90.00	75.00	71.42	77.77
総産児数	117	60	46	75
産児数/腹	13.00	10.01	9.20	10.71
0 日生児数/腹	12.67	9.50	8.20*	9.00*
F_1出生児				
外表観察	－	－	－	－
生存率(%)				
0 日	97.40	95.00	89.00	84.00
4 日	97.40	98.30	97.60	82.50
21 日	100	100	100	100

－: 特記すべき所見なし、　＋: 当該所見あり、　／: 有意差検定の対照

*: $p<0.05$　(Dunnett's Multiple Comparison Procedure 又は Chi-square test)、動物数を除くその他の数値は平均値

2.6.7.11　生殖発生毒性試験

報告書の題名: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats　　(続き)

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	7.5 (3.6)	15.0 (7.2)	30.0 (14.4)
F_1出生児				
体重(g)				
0 日	6.52	6.32	6.35	6.09
4 日	10.16	10.00	9.98	9.99
7 日	17.40	15.55	14.96	15.13
14 日	30.30	29.20	29.18	27.80
21 日	50.85	45.87	44.29*	44.91*
臓器・組織中亜鉛濃度				
F_0雄　動物数	10	9	7	9
脳	23.00 [a]	24.00	22.25	23.17
肝臓	31.90	35.29	35.75	38.33*
腎臓	24.20	25.14	25.50	30.67
脾臓	22.40	25.29	24.00	32.67
胸腺	32.20	36.14	36.25	42.17*
膵臓	23.70	26.00	27.50	30.00*
精巣	22.50	22.67	24.63	27.83
精巣上体	30.50	31.43	31.38	35.83
前立腺	22.30	27.86	30.86	33.80
精嚢	24.20	28.29	29.00	31.50
F_0雌　動物数	10	8	5	7
脳	12.00	15.33	15.60	16.86
肝臓	26.70	26.56	27.80	28.43
腎臓	23.20	23.78	25.00	27.28
脾臓	20.20	21.33	26.00*	32.14*
胸腺	34.50	34.56	51.40*	59.28*
膵臓	22.50	21.67	25.80	29.00
卵巣	30.40	33.11	44.40*	53.00*
子宮	18.81	23.33	31.40*	33.14*

*: $p<0.05$　(Dunnett's Multiple Comparison Procedure 又は Chi-square test)、動物数を除くその他の数値は平均値
a: µg/g, wet weight

2.6.7.11　生殖発生毒性試験

報告書の題名: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats　　(続き)

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	7.5 (3.6)	15.0 (7.2)	30.0 (14.4)
【臓器・組織中亜鉛濃度】				
F_1出生児　　動物数	雄 9　雌 9	雄 5　雌 5	雄 5　雌 5	雄 6　雌 6
脳	10.00[a]	11.60	11.30	12.58
胃内容	18.44	22.90	24.00	27.45*
胸腺	21.61	27.40	35.60*	34.92*
卵巣	30.63	37.60	54.20*	55.17*
精巣	21.33	21.60	20.80	20.40

*: $p<0.05$　(Dunnett's Multiple Comparison Procedure 又は Chi-square test)、動物数を除くその他の数値は平均値

a: μg/g, wet weight

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

報告書の題名: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats (続き)

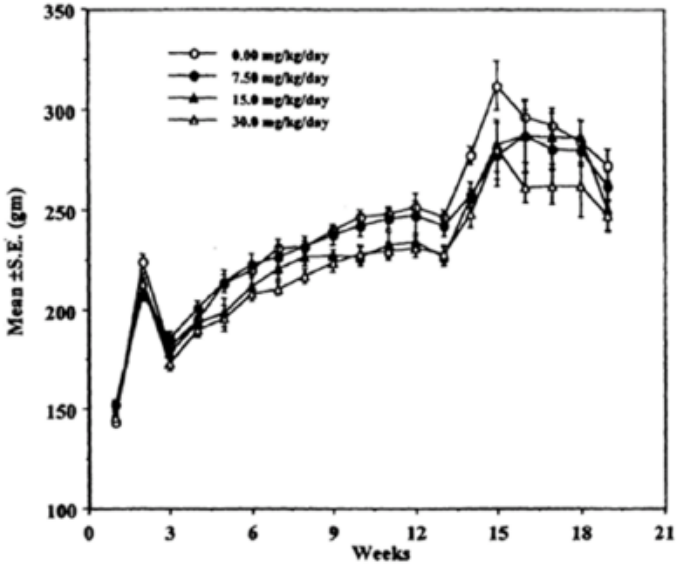


図 1 塩化亜鉛のラット世代試験における体重推移（雌ラット）

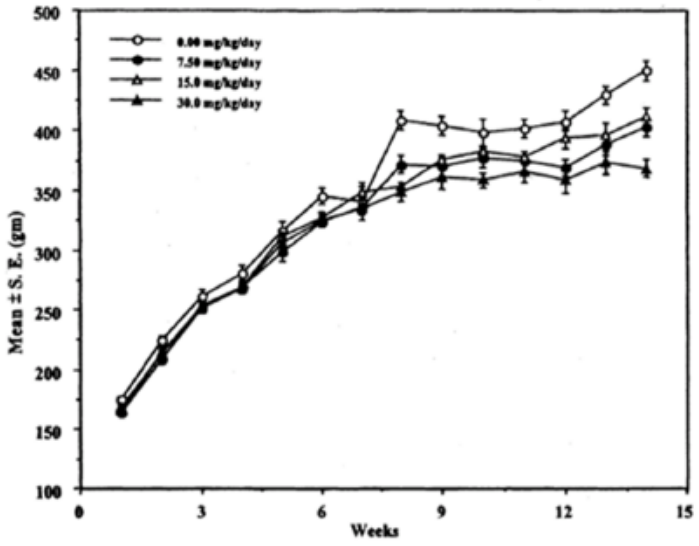


図 2 塩化亜鉛のラット世代試験における体重推移（雄ラット）

2.6.7.12 A 生殖発生毒性試験

胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名: Teratologic evaluation of FDA 71-49 (Zinc Sulfate) in mice

被験物質: 硫酸亜鉛

試験計画 :ICH 4.1.3 準拠？ 非適用
動物種/系統: CD-1 マウス
投与開始週齢: 不明
初回投与年月日: 不明

投与期間: 妊娠 6~15 日
交尾成立日: 不明
帝王切開日: 不明
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: 水/水溶液

CTD における記載箇所: 4.2.3.5.2-1
GLP 適用: 不適合

特記事項: 母体の感受期に30 mg/kg/日を強制経口投与しても催奇形性は認められなかった。
無毒性量:

F_0 雌: 30 mg/kg (6.8 mg Zn/kg)
F_1 胎児: 30 mg/kg (6.8 mg Zn/kg)

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	硫酸亜鉛			
		0.3 (0.07)	1.4 (0.3)	6.5 (1.5)	30.0 (6.8)
母体/雌動物					
妊娠物数	21	23	21	22	22
妊娠末期生存率(%)	100	100	100	100	100
体重(g)					
0 日	31.2	29.3	31.3	30.6	29.6
6 日	34.2	32.0	34.1	34.0	31.6
11 日	37.7	35.9	37.6	38.0	34.1
15 日	45.2	43.4	46.1	46.4	41.5
17 日	51.6	48.2	51.4	52.8	47.5
平均黄体数(/母体)	12.3	12.6	11.3	14.0	12.1
平均着床数(/母体)	11.5	11.3	11.5	12.3	11.1
吸収胚数	9	19	3	15	8

2.6.7.12 A　生殖発生毒性試験

報告書の題名: Teratologic evaluation of FDA 71-49 (Zinc Sulfate) in mice　　(続き)

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	硫酸亜鉛			
		0.3 (0.07)	1.4 (0.3)	6.5 (1.5)	30.0 (6.8)
胎児					
生産児数	229	239	238	254	237
死産児数	4	1	0	1	0
性比(M/F)	1.04	1.10	1.03	0.90	0.81
体重(g)	0.87	0.89	0.92	0.92	0.87
外表異常又は変異	0	0	0	0	0
軟部組織異常又は変異	0	0	0	0	0
骨格異常又は変異					
観察胎児数/ 母動物数	158/21	169/22	167/21	180/22	166/22
胸骨化骨核低形成/NLA	95/20	76/20	67/19	72/19	94/20
化骨核 2 分割/NLA	3/3	4/4	3/3	2/2	4/4
化骨核過剰/NLA	0/0	1/1	9/3	0/0	0/0
化骨核欠如/NLA	20/7	6/4	16/6	16/8	19/10
肋骨数 13 以上/NLA	18/9	43/15	63/15	30/15	29/10
椎骨化骨核低形成/NLA	8/3	3/3	1/1	0/0	6/1
頭蓋骨閉鎖不全/NLA	2/1	1/1	0/0	0/0	5/1
Craniostosis/NLA	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
顔面骨欠損/NLA	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
四肢化骨核低形成/NLA	8/3	3/3	0/0	4/3	6/1
舌骨欠損/NLA	57/16	18/9	35/14	30/11	27/13
舌骨減形成/NLA	23/13	23/11	18/12	15/13	35/16
骨盤骨低形成/NLA	0/0	1/1	0/0	0/0	4/1

M: 雄、　F: 雌
NLA : (No. of litter affected) 異常又は変異を発現した母動物数

2.6.7.12 B 生殖発生毒性試験

胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名: Teratologic evaluation of FDA 71-49 (Zinc Sulfate) in rats

被験物質: 硫酸亜鉛

試験計画 :ICH 4.1.3 準拠？ 非適用
動物種/系統: Wistar ラット
投与開始週齢: 不明
初回投与年月日: 不明

投与期間: 妊娠 6~15 日
交尾成立日: 不明
帝王切開日: 不明
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: 水/水溶液

CTD における記載箇所: 4.2.3.5.2-1
GLP 適用: 不適合

特記事項: 母体感受期に42.5 mg/kg/日を強制経口投与しても催奇形性は認められなかった。
無毒性量:

F_0 雌: 42.5 mg/kg (9.7 mg Zn/kg)
F_1 胎児: 42.5 mg/kg (9.7 mg Zn/kg)

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	硫酸亜鉛			
		0.4 (0.1)	2.0 (0.5)	9.1 (2.1)	42.5 (9.7)
母体/雌動物					
妊娠物数	20	22	22	23	25
妊娠末期生存率(%)	100	100	100	100	100
体重(g)			記載なし		
平均黄体数(/母体)	11.7	11.3	12.3	11.8	12.4
平均着床数(/母体)	11.4	10.4	11.9	11.3	11.0
吸収胚数	2	9	1	2	1

2.6.7.12 B　生殖発生毒性試験

報告書の題名: Teratologic evaluation of FDA 71-49 (Zinc Sulfate) in rats　(続き)

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	硫酸亜鉛			
		0.4 (0.1)	2.0 (0.5)	9.1 (2.1)	42.5 (9.7)
胎児					
死産児数	1	1	0	0	0
性比(M/F)	0.85	1.01	0.98	0.92	0.90
体重(g)	3.88	3.83	3.82	3.82	3.81
外表異常又は変異	0	0	0	0	0
軟部組織異常又は変異	0	0	0	0	0
骨格異常又は変異					
観察胎児数/母動物数	159/20	155/22	181/22	179/23	192/25
胸骨化骨核低形成/NLA	66/19	77/22	80/21	69/18	95/21
化骨核 2 分割/NLA	1/1	1/1	1/1	0/0	1/1
化骨核欠如/NLA	17/8	6/3	8/6	23/9	5/4
波状肋骨/NLA	16/7	8/3	11/6	7/7	12/5
肋骨数 13 以上/NLA	1/1	0/0	1/1	6/3	1/1
椎骨化骨核低形成/NLA	20/10	17/9	10/8	9/7	14/6
頭蓋骨閉鎖不全/NLA	21/11	16/10	22/9	24/13	20/9
舌骨欠損/NLA	19/8	21/10	21/11	29/13	19/10
舌骨減形成/NLA	3/3	14/7	17/9	17/10	12/6

M: 雄、　F: 雌
NLA : (No. of litter affected) 異常又は変異を発現した母動物数

2.6.7.12 C　生殖発生毒性試験

胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名: Teratologic evaluation of compound FDA 71-49 (Zinc Sulfate) in rabbits　　被験物質: 硫酸亜鉛

試験計画 :ICH 4.1.3 準拠？ 非適用　　投与期間: 妊娠 6~18 日　　CTD における記載箇所:4.2.3.5.2-2

動物種/系統: Dutch-belted ウサギ　　交尾成立日: 不明　　GLP 適用: 不適合

投与開始週齢: 不明　　帝王切開日: 不明

初回投与年月日: 不明　　投与方法: 強制経口　　溶媒/投与形態: 水/水溶液

特記事項: 妊娠動物を得るためにHCGを静注後人工授精している。母体の感受期に60.0 mg/kg/日 (13.6 mg Zn/kg/日) 強制経口投与しても、催奇形性は認められなかった。

無毒性量:

F_0 雌: 60 mg/kg (13.6 mg Zn/kg)

F_1 胎児: 60 mg/kg (13.6 mg Zn/kg)

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	硫酸亜鉛			
		0.6 (0.14)	2.8 (0.6)	13.0 (3.0)	60.0 (13.6)
母体/雌動物					
妊娠動物数	11	11	14	10	12
死亡又は流産動物数	0	1	2	0	1
組入動物数(母動物数)	11	10	12	10	11
体重(kg)					
0 日	3.14	3.20	3.43	3.19	2.91
6 日	3.16	3.44	3.63	3.43	3.16
12 日	3.41	3.52	3.60	3.35	3.21
18 日	3.53	3.60	3.62	3.41	3.19
29 日	3.77	3.73	3.79	3.64	3.29
平均黄体数(/母体)	9.45	10.70	10.70	9.40	9.50
平均着床数(/母体)	7.00	8.50	8.67	7.40	8.27
吸収胚数	10	14	24	8	13

2.6.7.12 C　生殖発生毒性試験

報告書の題名: Teratologic evaluation of compound FDA 71-49 (Zinc Sulfate) in rabbits　(続き)

投与量 mg/kg (mg Zn/kg)	0 (対照)	硫酸亜鉛			
		0.6 (0.14)	2.8 (0.6)	13.0 (3.0)	60.0 (13.6)
胎児					
生産児数	67	65	79	65	78
死産児数	0	6	1	1	0
性比(M/F)	0.72	1.10	1.47	1.41	1.05
体重(g)	42.3	40.5	36.3	40.3	38.4
外表異常又は変異			軟部組織と併合		
軟部組織異常又は変異					
観察胎児数/母動物数	67/11	65/9	79/10	65/10	79/10
モンスター/NLA	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
無尾/NLA	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
臍ヘルニア/NLA	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
3 脚状＋腸肝瘤/NLA	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
腸肝瘤/NLA	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
骨格異常又は変異					
観察胎児数/母動物数	67/11	65/9	79/10	65/10	79/10
胸骨化骨核低形成/NLA	8/6	6/5	10/6	6/4	5/3
化骨核 2 分割/NLA	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
化骨核癒合/NLA	2/2	0/0	1/1	0/0	1/1
化骨核過剰/NLA	0/0	0/0	1/1	0/0	1/1
化骨核欠如/NLA	7/4	10/4	5/3	5/2	6/2
肋骨癒合/縦裂/NLA	1/1	2/2	1/1	1/1	0/0
椎骨化骨核不整/NLA	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0
化骨核癒合/NLA	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
頭蓋骨化骨核欠損/NLA	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0

M: 雄、　F: 雌
NLA : (No. of litter affected) 異常又は変異を発現した母動物数

2.6.7.13 生殖発生毒性試験

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

実施していない。

2.6.7.14 新生児を用いた試験

実施していない。

2.6.7.15 局所刺激性試験

実施していない。

2.6.7.16 A その他の毒性試験 (膵臓に対する影響)

報告書の題名: The effects of oral zinc supplementation in the mouse

被験物質: 硫酸亜鉛

動物種/系統: C3H マウス
試験開始週齢: 6 週齢~2 ヵ月齢
初回投与年月日: 不明
特記事項:なし
無毒性量: 0.05%(18.8 mg Zn/kg)

投与期間: 12 ヵ月間
休薬期間: なし
投与方法: 経口(飲水)
溶媒/投与形態: 蒸留水/水溶液

CTD における記載箇所: 4.2.3.7.7-1
GLP 適用: 不適合

投与量 (mg Zn/kg)	0 (対照)		18.8	
一般状態 (外観、活動性、食欲)	―		―	
体重	― (21~30 g)		― (対照群より約 1g 重い)	
臓器内亜鉛濃度 (投与 5 ヵ月)	雄	雌	雄	雌
肝臓 (μg/g)	86.8±15.3	80.7±3.8	95.6±5.8	79.0±13.3
脾臓 (μg/g)	202.8±21.3	224.6±41.2	195.7±21.0	193.9±40.7
皮膚 (μg/g)	46.2±18.7	55.8±16.2	58.9±5.0	53.8±18.0
血漿生化学的検査				
Ins (投与 6 ヵ月)	12±1.4 μU/mL		差なし[a]	
Glu (投与 6 ヵ月)	1.42±0.06 mg/mL		差なし[a]	
病理組織学的検査	―		膵臓: ラ島の肥大、ラ島細胞内空胞、細胞は拡張血管で分離 (投与 9~12 ヵ月) 副腎: 皮質の肥厚、束状帯細胞の肥大、空胞化(投与 3 ヵ月以降)	
電子顕微鏡検査	―		膵臓: β 細胞肥大、ミトコンドリアの肥大、α 細胞に異常なし 副腎: 束状帯細胞に多数の脂質滴、内皮下の空隙に顆粒滴 下垂体前葉: ACTH 細胞の顆粒多数、肥大	
組織化学検査	―		副腎: 皮質 3 層の Chol 反応は陽性 (投与 6 ヵ月以降)	

―: 異常なし
a: 原著においてデータの記載が省略

2.6.7.16 A　その他の毒性試験　(膵臓に対する影響)

報告書の題名: The effects of oral zinc supplementation in the mouse　　(続き)

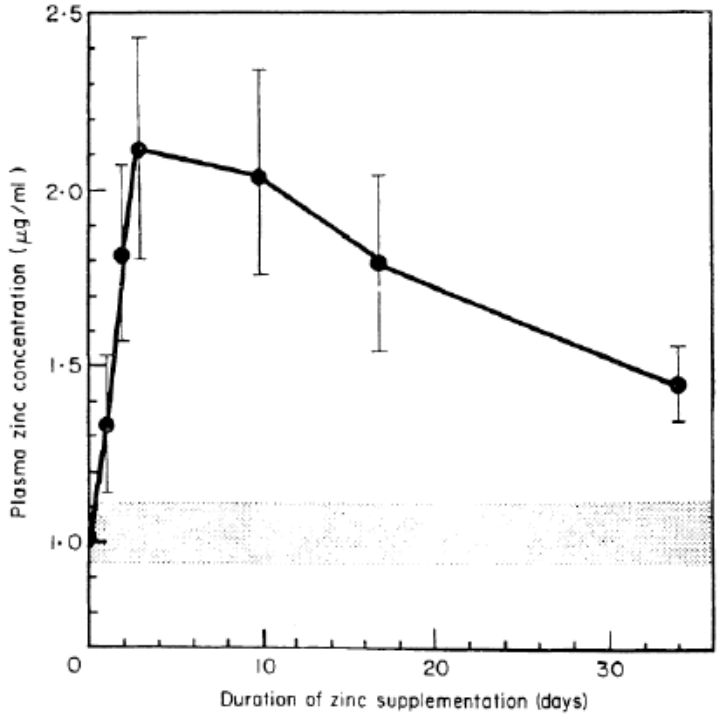


図 1　硫酸亜鉛投与期間中のマウスの血中亜鉛濃度推移

2.6.7.16 B　その他の毒性試験　(膵臓に対する影響)

報告書の題名: マウスにおける Zn 投与による急性膵炎

被験物質: 硫酸亜鉛

動物種/系統: ddY マウス
投与開始時体重: 33~39 g
初回投与年月日:不明

投与期間: 単回
休薬期間: なし
投与方法: 皮下
溶媒/投与形態: 蒸留水/水溶液

CTD における記載箇所: 4.2.3.7.7-2
GLP 適用: 不適合

特記事項: 硫酸亜鉛 100～500 mg Zn/kg、皮下単回投与後 72 時間観察した用量設定試験を行い、その結果から本試験の投与量を 50 及び 300 mg Zn/kg とし、皮下投与と定めた。

無毒性量: 50 mg Zn/kg 未満

投与量 (mg Zn/kg)	0 (対照)					50					300				
動物数	7					7					7				
血清生化学的検査(Amyl)	／					↑*					↑**				
臓器重量(膵臓)	／					—					↑*				
病理組織学的検査(膵臓)[a]	①	②	③	④	⑤	①	②	③	④	⑤	①	②	③	④	⑤
腺房細胞変性	0	0	0	0	0	1	1	1	1	3	2	3	3	4	2
腺房細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	4	3	2
間質の細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	2	3	3
浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	2	2

／: 有意差検定の対照、　—: 特記すべき所見なし
*: $p<0.05$、　**: $p<0.01$ (Student's t test)
a: 各群 5 例を検査
①~⑤: 動物番号
0: 所見なし　1: 軽微　2: 軽度　3: 中等度　4: 重度

2.6.7.16 B　その他の毒性試験　(膵臓に対する影響)

報告書の題名: マウスにおける Zn 投与による急性膵炎　(続き)

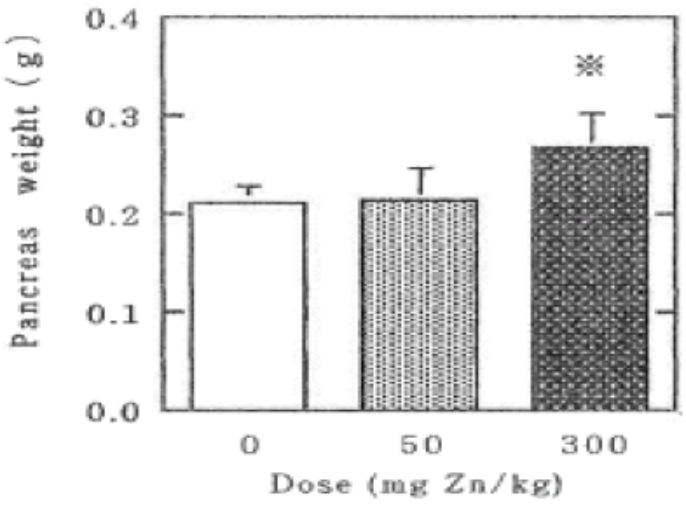


図 1　硫酸亜鉛の皮下投与後のマウスの膵臓重量

平均±SD (n=7)　*: p<0.05 で有意差あり(Student's t 検定)

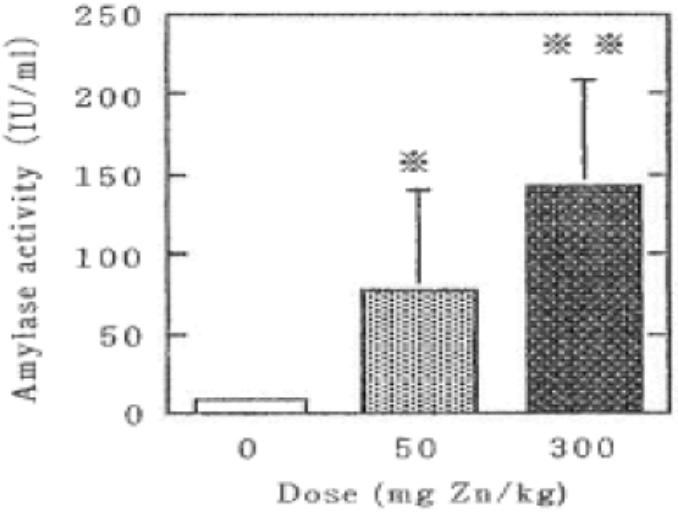


図 2　硫酸亜鉛の皮下投与後のマウスの血中アミラーゼ活性

平均±SD (n=7)　*、**: p<0.05, 0.01 で有意差あり (Student's t 検定)

2.6.7.16 C その他の毒性試験 (膵臓に対する影響)

報告書の題名: Pancreatic exocrine damage induced by subcutaneous injection of a low dosage of zinc

被験物質: 硫酸亜鉛

動物種/系統: ddY マウス
試験開始週齢: 7 週齢
初回投与年月日: 不明

投与期間: 単回
休薬期間: なし
投与方法: 皮下
溶媒/投与形態: 生理食塩液/水溶液

CTD における記載箇所: 4.2.3.7.7-3
GLP 適用: 不適合

試験方法: 投与後 3、6、10、24 時間後に屠殺し、血漿及び膵臓を採取した。1 ポイント当たり各群 2~3 匹の動物を使用した。また、膵臓をホモジナイズ、遠心分離によりサイトゾル分画を得た。

性別及び 一群の動物数	投与量 mg Zn/kg	検査項目	特記すべき事項
M: 7	0 (対照)、0.1、0.5、1、5、12.5、25、 50	血漿中 α-Amyl 及び Glu、 膵臓サイトゾル分画中 α-Amyl 及び MT、 膵臓中亜鉛、膵臓の病理組織学的検査	病理組織学的には、好中球浸潤、外分泌部のチモーゲン脱顆粒、空胞化、線維化、壊死が認められたが、ラ島には変化がなかった。 この実験条件で、亜鉛はたとえ少量投与でも、膵臓外分泌部に急性の損傷を来たすが、ラ島細胞には影響を与えない。

M: 雄

2.6.7.16 C　その他の毒性試験　(膵臓に対する影響)

報告書の題名: Pancreatic exocrine damage induced by subcutaneous injection of a low dosage of zinc　(続き)

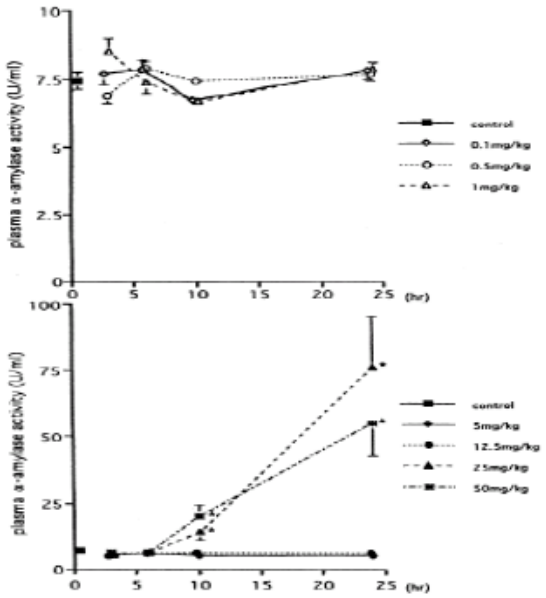


図 1　硫酸亜鉛の皮下投与後のマウスの血漿 α アミラーゼ活性の変動

(対照群は生食投与) *: p<0.05、　**: p<0.01 で有意差あり　(Newmann-Keuls' multiple comparison test)

上図は低投与量 (0.1~1 mg/kg)　下図は高投与量 (5~50 mg/kg)

2.6.7.16 C　その他の毒性試験　(膵臓に対する影響)

報告書の題名: Pancreatic exocrine damage induced by subcutaneous injection of a low dosage of zinc　(続き)

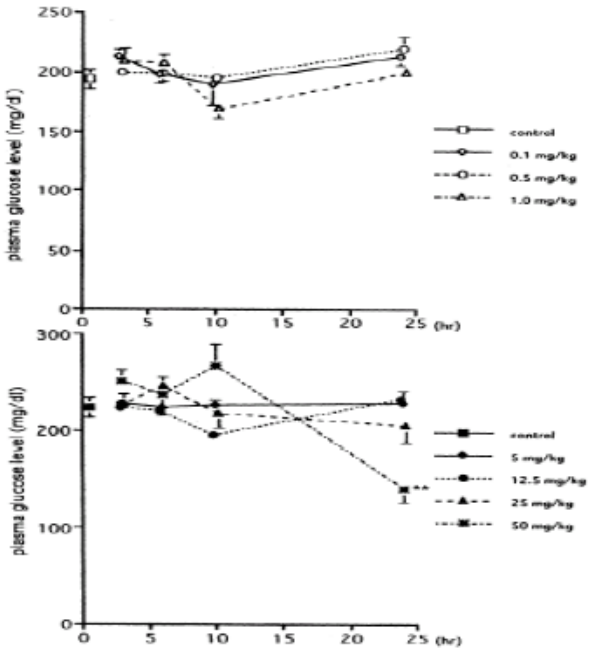


図 2　硫酸亜鉛の皮下投与後のマウスの血漿グルコースの変動

(対照群は生食投与)*: p<0.05、　**: p<0.01 で有意差あり
(Newmann-Keuls' multiple comparison test)
上図は低投与量 (0.1~1 mg/kg)　下図は高投与量 (5~50 mg/kg)

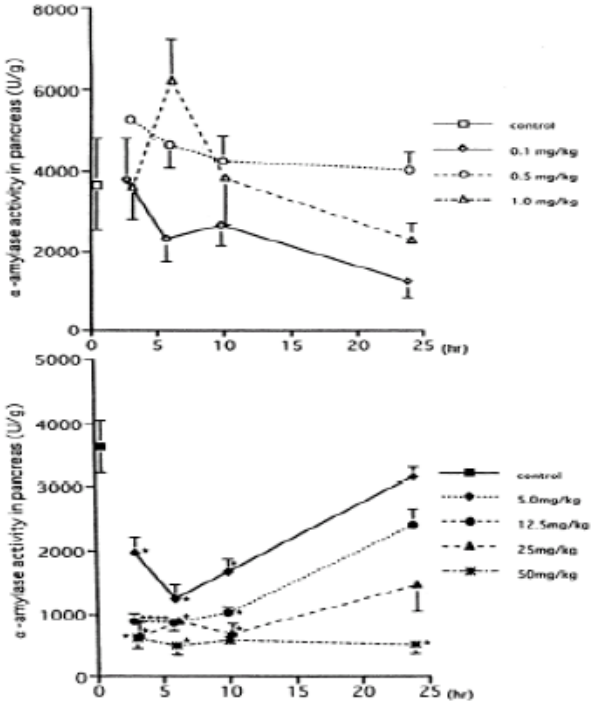


図 3　硫酸亜鉛の皮下投与後のマウスの膵臓 α アミラーゼ活性の変動

*: p<0.05、　**: p<0.01 で有意差あり
(Newmann-Keuls' multiple comparison test)
上図は低投与量 (0.1~1 mg/kg)　下図は高投与量 (5~50 mg/kg)

2.6.7.16 C　その他の毒性試験　(膵臓に対する影響)

報告書の題名: Pancreatic exocrine damage induced by subcutaneous injection of a low dosage of zinc　　(続き)

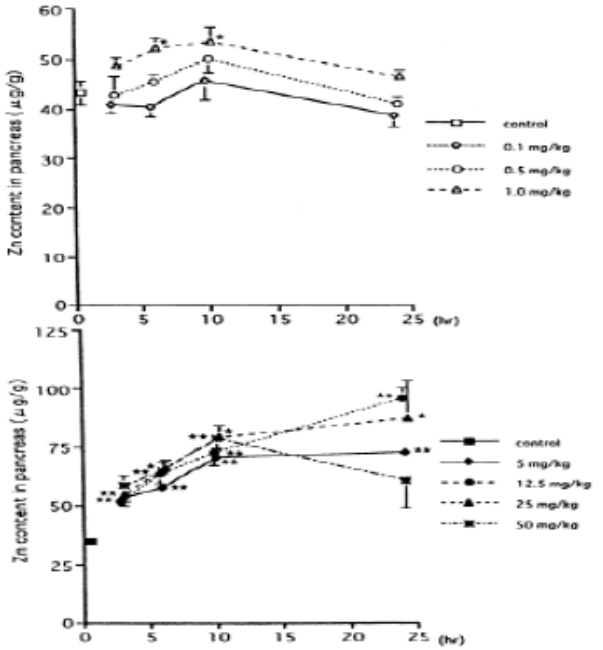


図 4　硫酸亜鉛の皮下投与後のマウスの膵臓の亜鉛濃度の変動

*: p<0.05、　**: p<0.01 で有意差あり

(Newmann-Keuls' multiple comparison test)

上図は低投与量 (0.1~1 mg/kg)　下図は高投与量 (5~50 mg/kg)

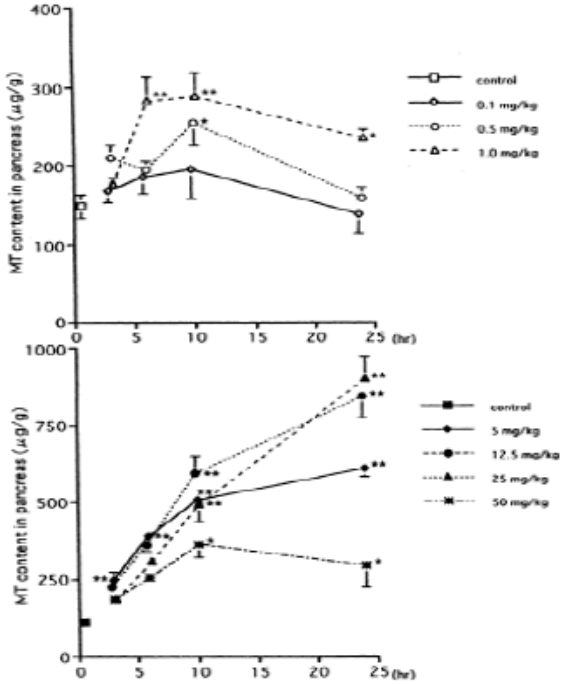


図 5　硫酸亜鉛の皮下投与後のマウスの膵臓の MT 濃度の変動

*: p<0.05、　**: p<0.01 で有意差あり

(Newmann-Keuls' multiple comparison test)

上図は低投与量 (0.1~1 mg/kg)　下図は高投与量 (5~50 mg/kg)

2.6.7.16 D その他の毒性試験 (膵臓に対する影響)

報告書の題名: Treatment of Wilson's disease with zinc. V. Changes in serum levels of lipase, and amylase, alkaline phosphatase in patients with Wilson's disease

被験物質: 酢酸亜鉛

動物種/系統: SD ラット
試験開始時体重: 成獣
初回投与年月日:不明

投与期間:2 ヵ月間
休薬期間: なし
投与方法: 強制経口(1 日 2 回)
溶媒/投与形態: 水/水溶液

CTD における記載箇所: 4.2.3.7.7-4
GLP 適用: 不適合

特記事項: 亜鉛投与による銅欠乏を避けるため、銅添加飼料を給与している(ウイルソン病では銅欠乏は起こらない)。この実験条件で亜鉛の毒性は認められなかった。これらの投与量は体重換算でヒトウイルソン病治療投与量の 2.5~25 倍に相当する。

無毒性量: 57.1 mg Zn/kg

飼料中銅添加量(ppm)	0	100	100	100	100
酢酸亜鉛投与量(mg Zn/kg)	0	0	5.7	28.5	57.1
動物数	6	6	9	9	10
死亡動物数	1[a]	—	2[a]	—	—
膵臓の炎症性変化[b]	1/5	4/6	0/7	4/9	4/10

—: 異常なし
a: マイコプラズマ感染
b: 膵管あるいは血管周囲にリンパ球及びマクロファージの浸潤を伴う微小な炎症病巣

2.6.7.16 E その他の毒性試験 (膵臓に対する影響)

報告書の題名: Studies on the pancreas and liver of normal and of zinc–fed cats

被験物質: 酸化亜鉛

動物種/系統: ネコ
試験開始時体重: 平均 3500 g
初回投与年月日:不明

投与期間: 不明
休薬期間: なし
投与方法: 経口(混餌)
溶媒/投与形態: 飼料(ウシ心臓缶詰、サケ缶詰)

CTD における記載箇所: 4.2.3.7.7-5
GLP 適用: 不適合

特記事項: 嘔吐、食思不良のため、酸化亜鉛の投与量の増減が行われた。0、0.5 g/cat/日(当初)→0.25 g/cat/日(1 ヵ月)→0.4 g/cat/日(数日)→0.3 g/cat/日(2～3 ヵ月)、(0.25~0.3 g/cat/日は亜鉛量として 62~75 mg Zn/kg)

投与量 (mg Zn/kg)		0 (対照)	62~75
体重 (g)	投与開始	3459±518[a]	3600±642
	投与終了	3734±406	2758±713
臓器重量 (g)	肝臓	77.2±14.4	79.9±23.9
	膵臓	7.18±1.54	4.22±1.71
膵臓亜鉛含量 (mg)	含量/g	0.072±0.020	0.48±0.10
	総含量	0.53±0.20	2.07±0.90
肝臓亜鉛含量 (mg)	含量/g	0.058±0.01	0.90±0.27
	総含量	4.49±1.93	70.72±25.50
血糖 (%)		0.105±0.012	0.121±0.033
膵臓インスリン値 (U)	含量/g	1.68±0.55	2.56±1.38
	総含量	11.52±2.79	10.40±5.00
膵臓の病理組織学的所見		異常なし	腺房組織の退行性変化、細胞浸潤、偽小葉状結節性線維化、ラ島には異常なし

a: mean±SD

2.6.7.17 A その他 (各種亜鉛塩の血中濃度)

(1) 被験物質: 炭酸亜鉛

報告書の題名: Zinc absorption, intraluminal zinc and intestinal metallothionein levels in zinc-deficient and zinc-replete rodents

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び動物数/群	7 日目の血清亜鉛濃度 [b]	CTD における記載箇所
Swiss White マウス	経口(混餌)	7 日間	48.5 ppm (8 mg Zn/kg[a])	雌 /7 匹	1.09±0.11 µg/mL	4.2.3.7.7-6

a: マウスの摂餌量を 165 g/kg 体重として換算
b: 定量法: γ−カウンターによる放射能測定

報告書の題名: Zinc absorption, intraluminal zinc and intestinal metallothionein levels in zinc-deficient and zinc-replete rodents

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び動物数/群	7 日目の血清亜鉛濃度 [b]	CTD における記載箇所
Wistar ラット	経口(混餌)	7 日間	48.5 ppm (4.9 mg Zn/kg[a])	雄 /6 匹	1.22±0.10 µg/mL	4.2.3.7.7-6

a: ラットの摂餌量を 100 g/kg 体重として換算
b: 定量法: γ−カウンターによる放射能測定

報告書の題名: Bioavailability in the rat of zinc and iron from the basic salts $Zn_5(OH)_8Cl_2.H_2O$,$Fe(OH)SO_4$ and $Fe_4(OH)_{11}NO_3.2H_2O$

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び動物数/群	血漿亜鉛濃度 [a]	CTD における記載箇所
Wistar ラット	経口(混餌)	14 日間	13 mg Zn/kg	雄 /20 匹	1.86±0.034 µg/mL	4.2.3.7.7-8

a: 定量法: 原子吸光光度計による Zn の定量

2.6.7.17 A その他 (各種亜鉛塩の血中濃度)

(1) 被験物質: 炭酸亜鉛 (続き)

報告書の題名: Influence of maternal dietary Zn intake on expression of diabetes-induced teratogenicity in rats

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び動物数/群	血漿中亜鉛濃度 [b]	CTD における記載箇所
SD ラット	経口(混餌)	20 日間	4.5 mg Zn/kg (0.45 mg Zn/kg[a]) 24.5 mg Zn/kg (2.45 mg Zn/kg[a]) 500 mg Zn/kg (50.0 mg Zn/kg[a])	妊娠雌	0.22±1.67 µM (0.67±0.11 µg/mL) 18.56±1.38 µM (1.21±0.09 µg/mL) 24.61±1.01 µM (1.61±0.06 µg/mL)	4.2.3.7.7-9

a: ラットの摂餌量を 100 g/kg 体重として換算
b: 定量法: 原子吸光光度計による Zn の定量

2.6.7.17 B その他 (各種亜鉛塩の血中濃度)

(2) 被験物質: 塩化亜鉛

報告書の題名: Evolution of weight and zinc level in thymus and spleen of rats after zinc treatment

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び動物数/群	血清中亜鉛濃度 [a]	CTD における記載箇所
Wistar ラット	腹腔内	1~2、4 週間	2 mg Zn/kg	雄/5 匹	1 週目 : 6.8±1.3 µg/mL 2 週目 : 7.1±1.3 µg/mL 3 週目 : 8.3±1.0 µg/mL 4 週目 : 9.1±1.0 µg/mL	4.2.3.7.7-7

a: 定量法: 原子吸光光度計による Zn の定量

2.6.7.17 C その他 (各種亜鉛塩の血中濃度)

(3) 被験物質: 酢酸亜鉛

報告書の題名: Investigation of excretion and absorption of different zinc salts in puppies

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び動物数/群	血漿亜鉛濃度 [a] (mean±SE)	CTD における記載箇所
ビーグル イヌ	経口(混餌)	2 週間	対照:	雄/6 匹	0.74±0.016 µg/mL	4.2.3.7.7-10
			2 mg Zn/kg		0.97±0.020 µg/mL	
			4 mg Zn/kg		1.16±0.023 µg/mL	

a:定量法: 原子吸光光度計による Zn の定量