

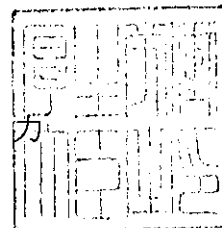
グルコン酸銅の使用基準の改正について

厚生労働省発食安第0329001号

平成16年3月29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

添加物 グルコン酸銅の使用基準改正に 係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）

1 はじめに

グルコン酸銅は、人工栄養児の銅強化の目的で、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、グルコン酸銅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、グルコン酸銅等の栄養強化剤は、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、銅に関して、一日摂取許容量（ADI）を設定していないが、1982 年に銅の最大耐容一日摂取量（MTDI）を、暫定値として 0.05 ～ 0.5 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銅が不足しており、一部の食品に食品添加物として銅を強化する必要があるとして、厚生労働大臣に対し、グルコン酸銅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）。

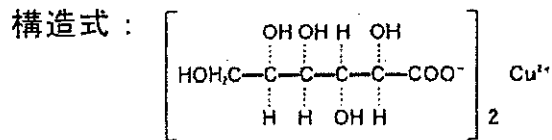
3 使用基準改正の概要

グルコン酸銅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：グルコン酸銅

英名：Copper Gluconate



化学式：C₁₂H₂₂CuO₁₄

分子量：453.84

性状：淡青色の粉末

5 安全性に関する検討

1) 変異原性試験

Salmonella Typhimurium TA97 株及び TA102 株を用いた変異原性試験では、S9mix の存在の有無にかかわらず、グルコン酸銅濃度 1 mg/plate まで変異原性は認められていない⁸⁾。

2) 体内動態

グルコン酸銅の生理食塩水溶液 (0.05 及び 0.10 mmol/kg 体重(約 23 及び 45 mg/kg 体重)) のマウスへの腹腔内投与後 4 時間で、肝臓及び腎臓中の銅濃度が高まったとの報告がある⁹⁾。

3) 銅と他のミネラルとの相互作用について

銅の吸収に関して亜鉛は拮抗関係があり、銅は鉄の吸収や利用を助ける¹⁰⁾。動物実験等において、銅がカドミウムの毒性を軽減することが報告されている^{11), 12)}。また、食事中的銅濃度が低いと、鉛の吸収が増加する知見があり、銅と鉛も拮抗関係にあることが示唆されている¹¹⁾。

4) 毒性

グルコン酸銅のマウスでの急性毒性として、雄の LD₅₀ は 1,350 mg/kg 体重、雌の LD₅₀ は 1,250 mg/kg 体重との報告がある¹⁾。

ラットへの硫酸銅 (銅として 200 ppm) 14 週間混餌投与では、成長に影響はなく、肝臓、腎臓、大腿骨の銅濃度の軽度な上昇がみられた^{1), 13)}。

ラットにグルコン酸銅 (銅として 1,600 ppm) を 40-44 週間混餌投与したところ、12 週から摂餌量及び体重増加度の低下がみられ、35 週までに 83% の死亡が認められた。また肝臓に著明な銅の蓄積が認められた^{1), 14)}。

ラットに硫酸銅 (銅として 530、1,600 ppm) を 40-44 週間混餌投与したところ、1,600 ppm 投与群において 12 週より摂取量及び体重増加度低下がみられ、肝臓に銅が蓄積し、35 週までに 25% の死亡が認められた。また、投与群の肝臓に銅が蓄積した^{1), 14)}。

雄ラット (Fischer344) への硫酸銅 (銅として 750、1,000、1,250、1,500 及び

2,000 $\mu\text{g/g}$ 餌) 3ヶ月間混餌投与により、肝中銅濃度は1,000 $\mu\text{g/g}$ 餌以上投与群において対照群に比べ有意に増加し、1,250 $\mu\text{g/g}$ 餌以上投与群で肝臓に壊死等の組織学的変化及び体重抑制が認められた¹⁵⁾。

成熟及び幼若ラット (Fischer344) に硫酸銅 (銅として 1,500 ppm) をそれぞれ 18 週間及び 16 週間混餌投与したところ、全ての投与群で肝障害が観察されたが、幼若ラットの方が肝への銅の蓄積が多く、肝障害も著しかった¹⁶⁾。

Fischer ラットへの塩化銅 (銅として 150、300、600 ppm) 60 日間混餌投与により、体重の増加への影響は観察されていないが、300 及び 600 ppm 投与群で血清 GOT 及び GPT 活性が対照群に比べ上昇した。また、600 ppm 投与群で対照群に比べ肝臓中銅濃度が顕著に増加し、すべての投与群で腎臓中銅濃度が対照群に比べ増加した¹⁷⁾。

雌雄各群 6-8 匹のイヌに 0.012、0.06 及び 0.24% (3、15、60 mg/kg 体重相当) のグルコン酸銅を 6、12 ヶ月間混餌投与したところ、0.06%投与群で脾臓に、0.24%投与群で肝臓、腎臓及び脾臓に銅蓄積が認められ、0.24%、12 ヶ月投与群で 12 匹中 1 匹に肝障害がみられたが、組織学的変化はみられていない¹⁸⁾。

ウサギに硫酸銅の 1%溶液を 479 日間経口投与 (10 ml、銅として約 12.5 mg/kg 体重に相当) したところ、肝障害がみられた¹⁹⁾。

銅過剰症に関して、先天性の銅代謝異常を有するウイルソン氏病の病態モデル動物、LEC (Long-Evans-Cinnamon) ラットの雄に食餌中の銅濃度を変えて (通常食餌 : 0.74 mgCu/100g、銅過剰食餌 : 10 mgCu/100g 及び銅欠乏食餌 : <0.01 mg Cu/100g) 10 ~ 16 週齢飼育した結果、通常食餌群と銅過剰食餌群では黄疸症状が生後 16 週で現れたが、銅欠乏食餌群の LEC ラットには現れなかった²⁰⁾。

LEC 雄性ラット (5 週齢) に 0.126 mg/日の銅 (食餌摂取 15 g/日、ラット体重 500 g で 0.252 mg/kg 体重相当) を与えたところ、16 週齢以降に黄疸が現れている²¹⁾。

80 日齢の LEC 雌性ラットに 3.0 mg/kg 体重の銅を 3 日間連続で投与したところ、4 匹のうち 2 匹が死亡した²²⁾。

約 3/4 が銅代謝異常の遺伝子を有するベドリントンテリア犬では、肝臓への銅の蓄積量が肝臓の乾燥重量当たり 400 $\mu\text{g/g}$ (通常の成犬の値 : 200 $\mu\text{g/g}$) を超えると肝臓の組織学的な変化がみられ、375 $\mu\text{g/g}$ より少なければ、ベドリントンテリア犬特有の症状は出ないと報告されている^{23), 24)}。

銅はポリフェノール類の存在下で *in vitro* において酸化的遺伝子傷害を惹起することが報告されている。牛の胸腺 DNA を用いたカテキンと各種金属共存下の DNA の損傷の検討において、銅と銀に DNA 損傷が著明に起こること²⁵⁾、カテコールと銅の共存で酸化的 DNA 傷害が起こること²⁶⁾、及びアミノフェノールと銅の存在下で DNA 損傷が起こること²⁷⁾等が報告されている。これらは何れも試験管内の試験であり、銅濃度は銅として数 ppm とそれほど高くないが、ポリフェ

ノール類は数百 ppm と高く、ポリフェノールが代謝を受けずに高濃度で生体内に存在することは考え難く、また、銅がフリーのイオン状態で試験されているが、体内にはフリーのイオン状態の銅は存在しないと考えられることから、ヒトの体内でこのような酸化的遺伝子傷害の反応が起こることはないと推察されている。

ヒト（男性3名、女性4名）への12週間グルコン酸銅 10 mg/日（5 mg 銅/カプセル、1日2回）投与では、投与による影響は認められていない²⁸⁾。

ヒトにおける銅の過剰摂取における症状は、銅の代謝障害によって発症するWilson病の症状に近い症状であり、肝臓障害、眼球等の臓器への銅の沈着等が起こり、腎毒性は特にないと報告されている^{29), 30)}。

成人で銅を摂取した際の有害作用の報告が見当たらないことから、銅について最低有害作用発現量（LOAEL）は確立されていない³¹⁾。

仮に、銅を多量摂取しても、上腹部痛や吐き気、嘔吐、下痢などの有害作用により、多量の銅吸収は生じにくいとされている³²⁾。インドにおいて、銅が溶出したミルクを長期間にわたり飲用した子どもたちが、肝硬変を発症した事例が報告されているが、このときの銅の摂取量は 0.9 mg/kg/日と報告されており³³⁾、JECFA の暫定 MTDI（0.05 ~ 0.5 mg/kg）を上回っている。

5) 銅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年）」³²⁾において、18 ~ 69歳の人々の許容上限摂取量（UL）（参考参照）を9 mg/ヒト/日と設定している。その他の対象者ではデータが少なくULを設定できていない。

JECFA では、ADI は設定していないが、1982年にイヌの1年間反復投与試験における無影響量（NOEL）を約5 mg/kg/日とし、これに基づいて、銅としての暫定 MTDI を0.05 ~ 0.5 mg/kg と評価している^{5), 6)}。

米国栄養評議会（CRN）では、1997年に無毒性量（NOAEL）を9 mg/ヒト/日と評価している³¹⁾。

米国医学学会（IOM）では、2001年にグルコン酸銅 10 mg/ヒト/日の12週間投与で肝機能への影響がなかったことから、この値を銅のNOAELとし、不確実係数（UF）を1（多くのヒトの試験結果があることを考慮）として、ULを10 mg/ヒト/日と算出している³³⁾。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年に米国医学学会と同様にNOAELを10 mg/ヒト/日とし、UFを2（潜在的な個体差による変動を考慮）として、銅のULとして5 mg/ヒト/日を推奨している³⁴⁾。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。

表 UL 等設定状況

	JECFA ^{5), 6)} (1982)	米 国		EU ³⁴⁾ (2003)	日本 ³²⁾ (1999)
		CRN ³¹⁾ (1997)	IOM ³³⁾ (2001)		
LOAEL (mg/ヒト/日)	—	—	—	—	—
NOAEL (mg/ヒト/日)	—	9	10	10	—
MTDI (mg/kg)	0.05-0.5	—	—	—	—
UL (mg/ヒト/日)	—	—	10	5	9

6) 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、銅の当該食品を通じての一日当たりの摂取量が 5.0 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³⁵⁾では、1日1人当たり 1.25 mg の銅を摂取している。この値に今回使用基準を拡大要請するグルコン酸銅の添加最大値 5.0 mg を加えると、1日の銅の摂取量は 6.3 mg 程度となる。

なお、銅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³⁶⁾によると、5,523 調査地点中 5,513 地点 (99.8%) で 0.1 mg/L 以下であり、1日3Lの飲用を仮定しても、水道水からの銅の摂取量は 0.3 mg 以下であり、銅の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

我が国では、グルコン酸類として、グルコン酸銅の他、グルコノデルタラクトン、グルコン酸、グルコン酸亜鉛、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。

グルコン酸銅については、銅としての摂取を評価することが適当であり、また、銅はヒトにとって必須元素であることを踏まえ、銅の UL について評価を行った。

成人で銅を摂取した際の副作用の報告が見当たらないことから、銅について LOAEL は確立されていない。

ヒトに1日10 mg のグルコン酸銅を12週間投与した結果、影響は認められていない。米国医学学会 (IOM) 及び EU もこの値を NOAEL と評価している。

JECFA は、銅について ADI を設定していないが、1982 年にイヌの1年間反復投与試験における NOEL を約 5 mg/kg/日とし、これに基づき、暫定 MTDI を 0.05 ~

0.5 mg/kg と評価している。

これまでの我が国の UL は 9 mg/ヒト/日と設定されているが、この値は、ヒト 12 週間投与試験の NOAEL 10 mg/ヒト/日よりも小さい値であり、今回入手した情報からは、これを変更する必要はないと考えられることから、グルコン酸銅の UL は銅として 9 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～小児が過剰に銅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。

【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, 33 (9), 833-851 (1983).
- 2) 21CFR Ch.1 (4-1-97 Edition) Food and Drug Administration, HHS. § 182 (1997).
- 3) EC 指令 (96/84/EC of the European Parliament and of the Council), 19 December 1996, Amending Directive 89/398/EEC on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Foodstuffs Intended for Particular Nutritional Uses.
- 4) EEC 指令 (2001/15/EC), 15 February 2001, on Substances that may be Added for Specific Nutritional Purposes in Foods for Particular Nutritional Uses.
- 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) 31-32.
- 6) World Health Organization: Toxicological Evaluation on Certain Food Additives, 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, Geneva (1982) 265-296.
- 7) World Health Organization: 51st Meeting for Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 9-18 June 1998.
- 8) 藤田 博, 中野雅行, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102 を用いた食品添加物の変異原性試験 (第 3 報). 東京衛研年報. (1988) 39: 343-350.
- 9) 北條康司, 橋本育子, 宮本陽子, 川添禎浩, 水谷民雄. 栄養強化剤 Copper (II) Gluconate の投与によりマウス肝臓に誘導された *in Vivo* での毒性及び Glutathione, Ascorbic Acid, 銅の濃度変化. 薬学雑誌. (2000) 120: 311-314.
- 10) Boyd L, O'Dell. Mineral interactions relevant to nutrient requirements, upper limits of nutrients in infant formulas (Symposium), November 7-8, 1988, Iowa, IA, USA.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Kulwich R, Hansard SL, Comar CL, Davis GK. Copper, molybdenum and zinc interrelationships in rats and swine. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* (1953) 84: 487-491.
 - 14) Harrison JWE, Levin SE, Trabin B. The safety and fate of potassium sodium copper chlorophyllin and other copper compounds. *J. Am. Pharm. Assoc.* (1954) XLIII: 722-737.
 - 15) Aburto EM, Cribb AE, Fuentealba IC, Ikede BO, Kibenge FS, Markham F. Morphological and biochemical assessment of the liver response to excess dietary copper in Fischer 344 rats. *Can. J. Vet. Res.* (2001) 65: 97-103.
 - 16) Fuentealba IC, Mullins JE, Aburto EM, Lau JC, Cherian GM. Effect of age and sex on liver damage due to excess dietary copper in Fischer 344 rats. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* (2000) 38: 709-717.
 - 17) Sugawara N, Li D, Sugawara C, Miyake H. Response of hepatic function to hepatic copper deposition in rats fed a diet containing copper. *Biol. Trace Elem. Res.* (1995) 49: 161-169.
 - 18) Shanaman JE, Wazeter FX, Goldenthal EI. One year chronic oral toxicity of copper gluconate, W10219A, in beagle dogs. Res. Rept. No. 955-0353., Warner-Lanbert Res. Inst., Morris Plains, N.J. (1972). (非公表)
 - 19) Tachibana K. Pathological transition and functional vicissitude of liver during formation of cirrhosis by copper. *Nagoya J. Med. Sci.* (1952) 15: 108-114.
 - 20) Sakurai H, Kamada H, Fukudome A, Kito M, Takeshima S, Kimura M, Otaki N, Nakajima K, Kawamo K, Hagino T. Copper-metallothionein induction in the liver of LEC rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1992) 185: 548-552.
 - 21) Nomiyama K, Nomiyama H, Kameda N, Tsuji A, Sakurai H. Mechanism of hepatorenal syndrome in rats of Long-Evans Cinnamon strain, an animal model of fulminant Wilson's disease. *Toxicology.* (1999) 132: 201-214.
 - 22) Sugawara N, Sugawara C, Katakura M, Takahashi H, Mori M. Harmful effect of administration of copper on LEC rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* (1991) 73: 289-297.
 - 23) Owen C Jr, McCall J. Identification of carrier of the Bedlington terrier copper disease, *Am. J. Vet. Res.* (1983) 44: 694-696.
 - 24) Haywood S, Hall E. Copper toxicosis in Bedlington terriers. *Vet. Rec.* (1992) 131: 272.
 - 25) Hayakawa F, Kimura T, Hoshino N, Ando T. DNA cleavage activities of (-)-epigallocatechin, (-)-epicatechin, (+)-catechin, and (-)-epigallocatechin gallate with various kind of metal ions. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* (1999) 63: 1654-1656.
 - 26) Oikawa S, Hirose I, Hirakawa K, Kamanishi S. Site specificity and mechanism of oxidative DNA damage induced by carcinogenic catechol. *Carcinogenesis* (2001) 22:

- 1239-1245.
- 27) Ohkuma Y, Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by a metabolite of carcinogenic *o*-anisidine: Enhancement of DNA damage and alteration in its sequence specificity by superoxide dismutase. *Arch. Biochem. Biophys.* (2001) 389: 49-56.
 - 28) .Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR. Lack of effects of copper gluconate supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* (1985) 42: 681-682.
 - 29) 和田 攻, 吳 国用, 真鍋重夫. 微量金属代謝とその異常. *日本臨床*. (1981) 39: 191-206.
 - 30) Brewer GJ, Prasad AS. Oral zinc therapy to Wilson's disease. *Ann. Intern. Med.* (1983) 99: 314-320.
 - 31) 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) 16, 95-96 及びその原著 (John N. Hathcock (ed.), Vitamin and Mineral Safety, Council for Responsible Nutrition, Washington DC (1997) 52-53).
 - 32) 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.
 - 33) 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).
 - 34) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Copper, 5 March 2003.
 - 35) 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, 68-73.
 - 36) 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.

銅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.
変異原性		TA97, TA102	硫酸銅、グルコン酸銅	S9mix± 0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1 mg/plate	S9mixの有無にかかわらず、1 mg/plate まで変異原性はみとめられない。	8 藤田ら, 1988
短期毒性	単回	マウス	グルコン酸銅		LD ₅₀ : ♂1,350 mg/kg 体重 LD ₅₀ : ♀1,250 mg/kg 体重	1 佐藤ら, 1982 (未公表)
	3日間	LEC ラット (80日齢)		3 mg/kg (Cu)	4匹中2匹死亡。	18 Sugawara et al, 1991
	10-16週間	LEC ラット (先天性銅代謝異常、ウイルソン氏病モデル動物)		<0.01 mgCu/100 g (銅欠乏群), 0.74 mgCu/100 g (通常群), 10 mgCu/100 g (銅過剰群)	通常食餌群、銅過剰食餌群において、生後16週で黄疸症状が現れた。	16 Sakurai et al, 1992
	14週間	ラット	硫酸銅	200 ppm (Cu)	成長に対する影響なし。肝臓、腎臓、大腿骨等の銅濃度軽度上昇	13 Kulwich et al, 1953
	15週間	LEC ラット (5週齢-20週齢)		0.126 mg/匹/日	16週齢以降に黄疸が現れた。	17 Nomiyama et al, 1999
長期毒性	40-44週間	ラット	グルコン酸銅	1,600 ppm (Cu)	12週より摂餌量、体重増加度低下。35週までに83%が死亡。肝臓に著明な銅の蓄積。	14 Harrisson et al, 1954
	40-44週間	ラット	硫酸銅	530, 1,600 ppm (Cu)	530 ppm 群では成長への影響なし。1,600 ppm 群において12週より摂餌量、体重増加度低下、35週までに25%が死亡。投与群の肝臓に銅の蓄積。	14 Harrisson et al, 1954
	3ヵ月間	雄ラット	硫酸銅	50, 1,000, 1,250, 1,500, 2,000 µg/g 餌 (Cu)	肝中銅濃度は1,000 µg/g 以上の群において、対照群に比べ有意に増加し、1,250 µg/g 以上の群で肝臓に壊死等の組織学的変化及び体重抑制が認められた。	15 Aburto et al, 2001
	18週間/16週間	成熟ラット/幼若ラット	硫酸銅	1,500 ppm (Cu)	全投与群で肝障害が観察されたが、幼若ラットの方が肝への銅の蓄積が多く、肝障害も著しかった。	16 Fuentcalba et al, 2000
	60日間	ラット	塩化銅	150, 300, 600 ppm (Cu)	300及び600 ppm群で血清GOT及びGPT活性が対照群に比べ上昇した。600 ppm群で対照群に比べ肝臓中銅濃度が顕著に増加し、全投与群で腎臓中銅濃度が対照群に比べ増加した。	17 Sugawara et al, 1995
	6, 12ヶ月間	イヌ (各群♂♀各6-8匹)	グルコン酸銅	0.012, 0.06, 0.24% (3, 15, 60 mg/kg)	0.06%群で脾臓に、0.24%群で肝臓、腎臓及び脾臓に銅蓄積がみとめられた。0.24%、12ヶ月投与群において、12匹中1匹に肝障害がみられた。	18 ^{*1} Shanaman et al, 1972
	479日間	ウサギ	硫酸銅	1%溶液を10 ml (約12.5 mgCu/kg に相当)	肝障害がみられた (ヒトの肝硬変に若干似ている)。	19 Tachibana et al, 1952
ヒトにおける観察	12週間	ヒト (男性3名、女性4名)	グルコン酸銅	5 mgCu/capsule (1日2回)	10 mg/日の投与では、影響は認められない。	28 ^{*2} Pratt et al, 1985

*1 JECFA 根拠論文 [文献3, 18]

*2 米国医学学会 (IOM)、EU 根拠論文 [文献28]

(参考)

許容上限摂取量 (Tolerable Upper Intake Level)

許容上限摂取量 (UL) は、一般の人々の集団の中で、ほとんど全ての人に対して健康上の有害影響のリスクとはならないと考えられる日常的な栄養素摂取の最高量である。摂取量が UL を超えると、有害作用のリスクが増す。「許容摂取」という用語は、ありえる有益な影響という意味を含まないようにするために選ばれた。この用語は、高い蓋然性をもって、生物学的に許容しうる摂取量という意味を含むものである。UL は摂取の推奨量を示すものではない。RDA (Recommended Dietary Allowance) または AI (Adequate Intake) を超えて栄養素を摂取した場合の健康な人に対する有益性は、確立されていない。

UL は、強化食品への興味及び利用の増大と栄養補助食品 (サプリメント) の使用が増加しているため、有用である。有害作用が総摂取量によるものであれば、UL は食物、水及びサプリメントからの栄養素の総摂取量に基づくものである。しかしながら、有害作用がサプリメントあるいは食品強化剤の摂取のみによるものであれば、UL は総摂取量ではなく、それらからの栄養素の摂取のみに基づくものである。UL は慢性的・日常的に用いられるものに適用する。

多くの栄養素では、UL を検討するには不十分なデータしかない。このことは、多量摂取で有害作用の可能性がないことを意味するものではない。有害作用についてのデータが非常に限られている場合、特別な注意喚起は正当なものと考えられるだろう。

(出典)

Dietary Reference Intakes: A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy Press Washington, D.C. 1998

グルコン酸銅の使用基準の改正に関する部会報告書（案）

1. はじめに

グルコン酸銅は、銅強化の目的で、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。なお、グルコン酸の化合物としてはグルコン酸及びグルコン酸カリウム等が食品添加物として既に指定されている。

平成 13 年国民栄養調査によると、成人等において銅が不足している。なお、銅は牛の肝臓のほか、カキ、エビなどの魚介類、大豆などの豆類、種実類等に含有されている。

2. 使用基準改正の概要

グルコン酸銅を「保健機能食品」に限り使用できるよう使用基準を改正するものである。使用基準案については、7. 使用基準案のとおり、下線太字の部分を追記する。

グルコン酸銅は、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。

グルコン酸銅は、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乳したとき、その1Lにつき、銅として0.60mg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。グルコン酸銅は、保健機能食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる当該銅の量が5mg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。

3. 諸外国における使用状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は、1982 年に銅の最大一日耐容摂取量（MTDI）を暫定値として 0.05~0.5 mg/kg と評価している。一方、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。

米国では、グルコン銅は一般に安全と認められる物質（GRAS 物質）として取り扱われており、使用基準は設定されていない。実態としては、サプリメント類、あめ類、飲料等に用いられている。

EU では、グルコン酸銅等の栄養強化剤は、食品添加物ではなく、食品成分扱いとなっており、特段の制限なく使用することができるが、調製乳についてのみ使用量の制限が規定されている。

4. 有効性

(1) 食品添加物としての有効性

栄養素としての銅については、薬事・食品衛生審議会の平成 16 年 3 月 16 日付の答申（以下「答申」という。）に基づき、食品衛生法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 23 号）第 21 条第 1 項第 1 号シの規定に基づく栄養機能食品の表示に関する基準（平成 13 年厚生労働省告示第 97 号）が改正され、次の機能表示が認められたところである。

- ・ 銅は、赤血球の形成を助ける栄養素です。

- 銅は、多くの体内酵素の正常な働きと骨の形成を助ける栄養素です。

年齢別・男女別の銅の摂取量（平成 13 年国民栄養調査結果を抜粋）と銅の所要量（第 6 次改定日本人の栄養所要量より抜粋）については表 1 のとおり。

表 1 銅の摂取量及び所要量

年齢（歳）		銅の摂取量*及び所要量** (mg/人/日)									
		総数	1-6	7-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-
男女計	摂取量	1.25	0.75	1.20	1.31	1.15	1.19	1.26	1.40	1.44	1.25
男性	摂取量	1.35	0.77	1.28	1.47	1.26	1.32	1.36	1.48	1.57	1.33
	所要量	-	0.8-1.3	1.3-1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.6
女性	摂取量	1.17	0.73	1.12	1.13	1.06	1.08	1.16	1.34	1.34	1.2
	所要量	-	0.8-1.2	1.2-1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.4

(2) 食品中での安定性

砂糖 10.0%、クエン酸 2.5%からなる液剤（溶剤は水）及び砂糖 80.0%、クエン酸 20.0%からなる粉末にグルコン酸銅を添加した際の食品中での安定性を検討した。食品中の食品添加物の分析法に従い、包装容器はポリエチレン製の商品類似包装を使用し、①室温で 6 ヶ月、②温度 40°C、相対湿度 75%で 8 週間保存した際の銅残存率をそれぞれ測定した結果は表 2 のとおり。

表 2 食品添加物の食品中での安定性検討結果 (n=3)

	銅含有量 (mg Cu/kg) / 残存率 (%)			
	開始時	4 週間後*	8 週間後*	6 ヶ月後**
液剤	1.9/100	2.1±0.04/111	2.1±0.06/111	2.0±0.08/105
粉末	8.8/100	8.6±0.09/98	9.1±0.13/103	8.6±0.18/98

* 40°C、湿度 75%の恒温恒湿槽にて保存、 **室温で保存

(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

グルコン酸銅は現在母乳代替食品への使用が認められているが、母乳代替食品には、たんぱく質、脂質、糖質や銅以外の無機質及びビタミン等、ほとんどの栄養成分が含まれている。保健機能食品もほぼ同様の栄養成分が含まれると考えられることからグルコン酸銅の他の栄養成分に対して特段の留意を払う必要はないと考えられる。

5. 食品安全委員会により評価された銅の許容上限摂取量等について

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 15 年 12 月 2 日付厚生労働省発食安第 1202005 号により食品安全委員会あて意見を求めたグルコン酸銅に係る食品影響評価について、以下のとおり評価案が提案されている。

許容上限摂取量 (UL) 9mg/人/日 (銅として)

7. 使用基準案

(1) 対象品目

申請者は「消費者が自ら欲して能動的に摂取する可能性の高い食品、すなわち、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」としているが、使用量の上限を設けること、特定保健用食品を含む保健機能食品には摂取の目安量の表示が義務づけられていることなどから、「保健機能食品」とすることが適当であると考えられる。

(2) 使用量

薬事・食品衛生審議会の銅の栄養機能表示に係る答申の上限が5mgであること、申請者も同様の主張をしていることなどから、上限を5mgとすることが適当である。

具体的には、グルコン酸銅は、保健機能食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる当該銅の量が5mg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旨の使用基準を設定する。

(3) その他

薬事・食品衛生審議会の銅の栄養機能表示に係る答申に基づき、注意事項として「本品は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。一日の摂取目安量を守ってください。乳幼児・小児は本品の摂取を避けてください。」との表示が義務づけられている。

6. 銅と1日摂取量との関係

使用基準は1日当たりの摂取目安量に対して規定されていることから、1日摂取量の推定は要しないと考える。

(参考)

これまでの経緯

平成13年 5月 9日 使用基準改正の要請
平成13年 5月14日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成13年 6月～ この間、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成15年1月 食品添加物調査会で計6回の審議が行われた。
平成15年 6月30日 薬事・食品衛生審議会への諮問取り下げ
平成15年12月 2日 厚生労働大臣から食品安全委員会会長あてに使用基準改正
に係る食品健康影響評価について依頼
平成15年12月11日 第23回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成16年 3月 3日 第5回食品安全委員会添加物専門調査会
平成16年 4月 1日～ 第39回食品安全委員会（報告）
食品安全委員会において国民からの意見聴取
平成16年 4月 8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

[委員]

小沢 理恵子	日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
工藤 一郎	昭和大学薬学部教授
鈴木 久乃	日本栄養士会会長
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
○長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授
中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室教授
成田 弘子	日本大学短期大学部非常勤講師
西島 基弘	実践女子大学生生活科学部食品衛生学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科助教授
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康・栄養調査研究部長
四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長

(○：部会長)

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会食品添加物調査会

1. 開催年月日

平成13年 6月15日
平成13年12月7日
平成13年12月19日
平成14年 5月21日
平成14年12月12日
平成15年 1月20日

[委員]

石綿 肇	国立医薬品食品衛生研究所大阪支所生物試験部長 (H13. 12. 19 まで)
鈴木 勝士	日本獣医畜産大学生理学教授
関田 清司	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毒性第二室長
出川 雅邦	静岡県立大学薬学部衛生化学教室教授
中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室教授
林 真	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変異遺伝部長
廣瀬 明彦	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総合評価研究室主任研究官
廣瀬 雅雄	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
福島 昭治	大阪市立大学医学部長
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長 (H14. 5. 21 より)
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康・栄養調査研究部長
四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長 (H14. 12. 12 より)

(○：調査会座長、のべ15名)

注：括弧内は各委員の調査会委員期間

[参考人]

石見 佳子	独立行政法人国立健康・栄養研究所 食品機能研究部 機能性評価研究室長 (H14. 12. 12、H15. 01. 20)
西牟田 守	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養所要量研究部 微量栄養成分代謝研究室室長 (H14. 12. 12、H15. 01. 20)
山田 和彦	独立行政法人国立健康・栄養研究所 食品表示分析・規格研究部長 (H14. 12. 12、H15. 01. 20)