

グルコン酸銅の使用基準拡大に係る要請資料

目 次

1. 資料概要	1
2. 起源又は発見の経緯	
(1) 起源又は発見の経緯	3
(2) 外国における使用状況	3
3. 物理化学的性質及び成分規格に関する資料	
(1) 食品添加物の安定性	3
(2) 食品中の食品添加物の分析法	4
4. 有効性に関する資料	
(1) 食品添加物としての有効性	4
(2) 食品中での安定性	5
(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響	5
5. 安全性に関する資料	
(1) 変異原性試験	6
(2) 体内動態に関する資料	6
(3) 他のミネラルとの相互作用及びそれぞれの安全性について	6
(4) 毒性に関する資料	6
(5) 食品添加物の一日摂取量に関する資料	9
6. 使用基準案に関する資料	
(1) 対象品目の制限	10
(2) 使用量の制限	10
(3) その他	11
7. 添付資料	11

1. 資料概要

(1) 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

グルコン酸銅は銅塩類の一つとして、人工栄養児の銅強化の目的で 1983 年食品添加物に指定された¹⁾。現在、使用基準においてグルコン酸銅は、母乳代替食品以外の食品への使用が認められていない。また、その他のグルコン酸及びその塩類として、グルコン酸亜鉛、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いる。

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、同様、最大一日負荷量を 0.5 mg/kg と評価している^{2, 3, 4, 8)}。一方、グルコン酸に関して、同様 JECFA では 1998 年にグルコン酸類の ADI に関しては「特定せず」と評価している⁴⁾。

米国においてグルコン酸銅は、一般に安全と認められる物質 (GRAS 物質) として取り扱われ⁵⁾、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。

EU においては、グルコン酸銅等の栄養強化剤は、食品添加物に分類されず、食品成分扱いとなっている⁶⁾。指令等⁷⁻¹⁶⁾により、栄養強化剤の使用法等が策定されつつあるが、銅の使用量の制限は調製乳に設定されるのみ¹⁰⁾、他の食品に関しては制限されていない。

諸外国においてグルコン酸銅は、サプリメント類の栄養強化剤として使用されていると共に、あめ類やチューインガム等に使用されている¹⁷⁾。

(2) 物理化学的性質及び成分規格に関する資料

グルコン酸銅の食品中での安定性について、使用基準拡大を要請する食品中において検討したところ、当該食品中で安定に存在することを確認した (本資料 P5, 表 6 参照)。また、当該食品中のグルコン酸銅の分析法を検討したところ、既に報告された分析法¹⁸⁾で、添加したグルコン酸銅に係る銅は効率よく回収されていることを確認した。

(3) 有効性に関する資料

銅は生体内で酸素の運搬、酸化還元、酸素添加等に関与しており、不足により骨格異常、毛髪の色素脱落及び心筋変性等の症状が現れ^{19, 20)}、また、貧血も惹起される¹⁹⁻²¹⁾。しかし、平成 13 年国民栄養調査結果等²²⁻²⁵⁾によると、銅は大半の年齢層において不足している。日本人の栄養所要量—食事摂取基準の活用—²⁶⁾によると、ミネラルに係る栄養指導事項は、カルシウム、鉄及びナトリウムのみで、銅は食事摂取基準活用上において考慮されていない。

グルコン酸銅は母乳代替食品への使用が認められている。母乳代替食品にはタンパク質、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おり、この中でグルコン酸銅が他の栄養成分に対して影響を及ぼさないことより、今回要請する食品中においても、他の栄養成分に対して影響を及ぼさないことが推察される。

(4) 安全性に関する資料

① 変異原性試験及び体内動態に関する資料

Salmonella Typhimurium を用いた変異原性試験において、TA97 株及び TA102 株において S9 の存在の有無にかかわらず、濃度 1 mg/plate まで変異原性は認められていない²⁷⁾。また、グルコン酸銅の生理食塩水溶液 (約 23 及び 45 mg/kg) をマウスに腹腔内投与すると投与後 4 時間で、肝臓中の銅濃度が高まることが報告されている²⁸⁾。

② 他のミネラルとの相互作用について

亜鉛は銅の吸収に関して拮抗関係があり、銅は鉄の吸収や利用を助け、貧血の改善と密接な関係がある²⁹⁾。銅とカドミウムは拮抗し、カドミウムの毒性を銅が軽減する^{30, 31)}。食事の中の銅濃度が低いと、鉛の吸収が増加し、銅と鉛も拮抗関係にあることが示唆されている³⁰⁾。

③ 毒性に関する資料

銅の急性、短期及び長期毒性試験結果^{1, 32, 33)} から、ヒトへの感受性を10倍として仮に銅の無毒性量 (NOAEL) を推定すると、表8 (P7) に示すとおり (87~222 mg/人/日) となった。

我が国において、銅の許容上限摂取量 (UL) は9 mg/人/日と考えられている^{22, 54)}。JECFA は銅の無影響量 (NOEL) を約5 mg/kg/日 (イヌ) と評価している^{2, 3)}。米国においては、医学学会がNOAEL及びULを共に10 mg/人/日^{44, 47, 49, 54)}、栄養評議会がNOAELを9 mg/人/日⁴³⁾と算出している。EUではNOAELを10 mg/人/日、ULを5 mg/人/日と算出している^{45, 50-52)}。一方、最低副作用発現量 (LOAEL) は確立されていない。その理由は、銅は比較的中毒作用の低い物質であり⁴³⁾、成人に対して銅を慢性的に摂取した際の副作用の報告が少ないからであるとされている^{22, 43)}。

銅の過剰症に関して、ウイルソン氏病の病態モデル動物のLEC (Long-Evans-Cinnamon) ラット及びベドリントンテリア犬での検討例が存在する。LEC ラットに通常食餌を与えると、銅の中毒症状である黄疸等の症状が現れるが、銅欠乏食餌を与えた場合、黄疸症状は発症しない³⁴⁻³⁶⁾。また、ベドリントンテリア犬においても胎児の間は肝臓中の銅蓄積は少ないが、生後、食餌によって肝臓中の銅が増加している^{37, 38)}。ヒトに対する銅の過剰摂取の症状として、ウイルソン氏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おこると報告されている^{19, 42)}。一方、銅はポリフェノール類の存在下で *in vitro* で酸化的遺伝子傷害を惹起することが報告されているが³⁹⁻⁴¹⁾、高濃度のポリフェノール類が代謝を受けずに生体内に存在することは考え難く、しかも、銅がフリーのイオン状態であることから、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無いと推察される。

④ 食品添加物の一日摂取量に関する資料

今回要請の使用基準改正案の使用対象食品は、栄養機能食品であって通常の食品の形態をしていないものであり、その摂取は消費者の判断によるため、銅の摂取量がその他の食品から摂取する量と併せてUL以下となる様、使用基準の量的制限を設定する必要があると共に、推奨摂取量等の情報を当該商品に示すことが必要である。

(5) 使用基準案に関する資料

銅は摂取量 (所要量) とNOAELもしくはULの幅 (安全域) が狭いため、使用基準として対象食品を限定することが望ましいと考えた。即ち、グルコン酸銅は、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である、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、錠剤及び粉末に限り使用出来るよう、対象食品を限定することが望ましいと考える。

使用量の制限も併せて銅の過剰症を防止する目的で望ましいと考え、「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」とした。この5.0 mgの根拠は、我が国においてULと考えられている9 mg/日²²⁾ から、銅の摂取量の最大摂取量である3.6 mg^{54, 55)}を差し引いて算出した。なお、前記ULを基に算出した銅の使用量の制限は、成人に関するもので、小児の銅摂取に関しては、何らかの注意喚起が必要であると考えられる^{44, 45)}。

2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

(1) 起源又は発見の経緯

グルコン酸銅は銅塩類のひとつとして、人工栄養児の銅強化の目的で 1983 年食品添加物に指定された¹⁾。現在、使用基準においてグルコン酸銅は、母乳代替食品以外の食品への使用が認められていない。また、その他のグルコン酸及びその塩類として、グルコン酸亜鉛、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いる。この中で、グルコン酸亜鉛、グルコン酸カルシウム及びグルコン酸第一鉄に使用基準が設定されている。

(2) 外国における使用状況

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、同様、最大一日負荷量を、0.5 mg/kg と評価している^{2), 3)}。一方、グルコン酸類に関して、同様 JECFA では、1998 年にグルコン酸類 (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のグループとして) の ADI に関しては「特定せず」と評価している⁴⁾。

米国においてグルコン酸銅は、一般に安全と認められる物質 (GRAS 物質) として取り扱われ、1984 年 6 月に安全性再評価が終了している⁵⁾。また、米国においてグルコン酸銅は、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。

EU においては、グルコン酸銅等の栄養強化剤は、食品添加物に分類されず、食品成分扱いとなっている⁶⁾。1989 年の EEC 指令⁷⁾により、乳幼児用ミルク、離乳食、乳児食品、減量のための低カロリー食品及び医療用栄養食品等の 9 品目に関して、栄養強化剤の使用法等に関しての規格が今後策定される予定とされ、その後、1996 年及び 1999 年の指令により、手続きの進め方が追加された^{8), 9)}。また、幼児及び小児用食品に関しては 1999 年の EEC 指令¹⁰⁾が (表 1)、減量のための低カロリー食品に関しては 1996 年の EC 指令¹¹⁾が、特別用途食品 (Foods for particular nutritional uses) に関しては 2001 年の EC 指令¹²⁾が、フードサプリメントに関しては 2002 年の EC 指令¹³⁾がそれぞれ発表されている。更に、食品に関しては指令案¹⁴⁾が公表され

表 1 EEC 指令に基づく調製乳の銅の最大量と最小量

	銅の量* ($\mu\text{g}/100\text{ kcal}$)			
	乳児用調製乳		幼児用調製乳	
	牛乳	牛乳+大豆	牛乳	牛乳+大豆
最小量	20	20	-	-
最大量	80	80	-	-

*1996 年¹⁵⁾ 及び 1999 年¹⁶⁾ に一部改訂あり

ている。使用量の上限値及び下限値は表 1 に示す調製乳に制限されるのみで¹²⁾、その他の食品 (乳幼児用食品及び離乳食からサプリメントまで) に関しては使用量の制限は設定されていない。

諸外国におけるグルコン酸銅を使用した具体的な食品の一例を添付資料に示すが¹⁷⁾、サプリメント類の栄養強化剤として使用されていると共に、飲料や粉末飲料への使用も存在した。

3. 物理化学的性質及び成分規格に関する資料

(1) 食品添加物の安定性

使用基準拡大を要請する食品中においてのグルコン酸銅の安定性を検討したところ、当該食品中で安定に存在することを確認した (本資料 P5, 表 6 参照)。

(2) 食品中の食品添加物の分析法

液剤及び粉末について、グルコン酸銅を添加した際の食品中の食品添加物の分析法を検討した。

「食品中の食品添加物分析法・解説書」¹⁸⁾ 収載の銅塩類を母乳代替食品へ添加した場合の分析法を

適用したところ、表2に示すように、添加したグルコン酸銅に係る銅の回収率は94及び88%と、効率よく回収されていることを確認した。なお、食品中の食品添加物（グルコン酸銅）の分析法検討のために、液剤及び粉末を製造した際の原材料等の配合処方表は表3のとおりである。

表2 食品中のグルコン酸銅の分析結果 (n=3)

	銅の量 (mg/kg Cu として)				回収率 (%)
	添加前	添加量	理論量	分析値	
液剤	0*	2.0	2.0	1.9±0.04	94
粉末	0*	10	10	8.8±0.35	88

*約0.2 mg/kg 以下

表3 各食品の処方 (配合)

処 方	液 剤		粉 末	
	砂 糖	10.0%	砂 糖	80.0%
	クエン酸	2.5%	クエン酸	20.0%
	グルコン酸銅	0.0014%	グルコン酸銅	0.0071%
	水	適 量		
	合 計	100%	合 計	100%

4. 有効性に関する資料

(1) 食品添加物としての有効性

銅はセルロプラスミン、チトクロームオキシダーゼ、チロシナーゼ、アスコルビン酸酸化酵素、ドパミン-β-水酸化酵素、スーパーオキシドジスムターゼなどの構成成分として、生体内で酸素の運搬、酸化還元、酸素添加などの働きに関与しており、また、鉄と共に造血機能に関与するほか、エラスチン、コラーゲンなどの結合組織代謝や、電子伝達系の一員として関係している^{19, 20)}。銅が不足すると、骨格異常、毛髪の色素脱落や構造異常及び心筋変性などの症状が現れることが明らかにされている²⁰⁾。また、銅含有酵素のいくつかは鉄の利用に関係し、銅欠乏により貧血も惹起されることが報告されている¹⁹⁻²¹⁾。

表4 銅の摂取量及び所要量

		銅の摂取量*及び所要量** (mg/人/日)									
年齢 (歳)		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
	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
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

* 銅の摂取量は平成13年国民栄養調査結果⁴⁶⁾より抜粋

**銅の所要量は第6次改定日本人の栄養所要量²²⁾より抜粋

表4は平成13年国民栄養調査結果の銅に係る部分を抜粋したもので、年齢別更に男女別に銅の摂取量を示すと共に、第6次改定日本人の栄養所要量²²⁾より抜粋した銅の所要量との比較を示している。更に、要請者は「マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査」²³⁾で集計された年齢別食品喫食量に食品成分表に示されているそれぞれの食品に含まれる銅の含量²⁴⁾を乗じ、1日1人当たりの平均的な銅摂取量を推定²⁵⁾し、その結果を表5に示した。

表5 銅の摂取量推定値及び所要量

		銅の摂取量*及び所要量** (mg/人/日)				
年齢 (歳)		1-6	7-14	15-19	20-64	65-
推定摂取量		0.81	0.90	0.94	0.98	0.97
所要量	男性	0.8-1.3	1.3-1.8	1.8	1.8	1.6-1.8
	女性	0.8-1.2	1.2-1.6	1.6	1.6	1.4-1.6

* 銅の摂取量はマーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査から算出

**銅の所要量は第6次改定日本人の栄養所要量²²⁾より抜粋

銅の摂取量及び同推定量は、おおよそ全ての年齢層において不足している結果となった。また、第6次改定日本人の栄養所要量—食事摂取基準の活用—²⁶⁾によると、ミネラルに係る栄養指導事項は、カルシウム、鉄及びナトリウムのみで、不足が考えられる銅は食事摂取基準活用上において考慮されていない。

以上より、銅は小児を除く幅広い年齢層で不足していることが明らかであり、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ことが明らかとなった。

(2) 食品中での安定性

液剤及び粉末にグルコン酸銅を添加した際のそれぞれ食品中での銅の安定性を検討した。各食品の処方、本書3. (2)として「食品中の食品添加物の分析法」において、前述したものと同試料を本検討に供した。包装容器はポリエチレン製の商品類似包装を使用し、室温で6ヶ月及び40℃、相対湿度75%の恒温恒湿槽で8週間保存した際の銅の残存率を測定した。

表6に示す結果のように、各食品に添加した銅の残存率は室温6ヶ月保存時98~105%、温度40℃、相対湿度75%で8週間保存時103~111%であり、添加された銅は、食品中で安定的に存在することが確認された。なお、分析法は現行の母乳代替食品へ添加した場合の分析法¹⁸⁾を適用した。

表6 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℃、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

現状、グルコン酸銅は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、タンパク質、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。この中でグルコン酸銅が他の栄養成分に対して影響を及ぼさないことより、今回要請する食品中においても、他の栄養成分に対して影響を及ぼさないことは容易に推察される。

5. 安全性に関する資料

(1) 変異原性試験

Salmonella Typhimurium を用いた変異原性試験において、TA97 株及び TA102 株において S9 の存在の有無にかかわらず、濃度 1 mg/plate まで変異原性は認められていない²⁷⁾。

(2) 体内動態に関する資料

体内動態の資料に関してはマウス腹腔内投与での検討例が存在し、グルコン酸銅の生理食塩水溶液 (0.05 及び 0.10 mmol/kg (約 23 及び 45 mg/kg)) を腹腔内投与すると投与後 4 時間で、肝臓中の銅濃度が高まることが報告されている²⁸⁾。

(3) 他のミネラルとの相互作用及びそれぞれの安全性について

他のミネラルとの相互作用として、亜鉛は銅の吸収に関して拮抗関係がある²⁹⁾。また、銅は鉄の吸収や利用を助けることが報告されており、銅摂取による貧血の改善は鉄との密接な関係がある²⁹⁾。これらの知見は、亜鉛や鉄を強化した食品には、同時に銅の強化が、必要もしくは有用であることを示唆している。一方、動物実験等において、銅とカドミウムは拮抗し、カドミウムの毒性を銅が軽減することが報告されている^{30, 31)}。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³⁰⁾。

(4) 毒性に関する資料

銅の過剰症を考察する知見として、表 7 に示す等の毒性評価が動物を用いて行われている。

表 7 動物を用いた銅の毒性評価

	試 験	化合物	動物種	試験方法	結 果	文献
1	急性毒性	グルコン酸銅	マウス	経口	LD ₅₀ : ♂1,350 mg/kg LD ₅₀ : ♀1,250 mg/kg	1)
2	短期毒性	グルコン酸銅	ラット	経口, 飼料中に添加銅として 1,600ppm (♂98, ♀109mg Cu/kg 相当)*	・12 週より摂餌量, 体重増加度低下 ・35 週までに 83% が死亡 ・肝臓に著名な銅の蓄積	1, 32)
3	短期毒性	硫酸銅	ラット	経口, 飼料中に添加銅として 530, 1,600ppm (♂30, 114 mg Cu/kg 相当)** (♀37, 114 mg Cu/kg 相当)***	・飼料中 530ppm 群は成長への影響なし ・1,600ppm 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。肝臓に銅蓄積	1, 32)
4	短期毒性	硫酸銅	ラット	経口, 飼料中に添加銅として 200ppm (14.5 mg Cu/kg 相当)****	・成長に対する影響なし ・肝臓, 腎臓, 大腿骨の銅濃度軽度上昇	1, 33)
5	長期毒性	硫酸銅	ウサギ	経口 銅として 12.5 mg/kg 479 日	肝障害が見られた (ヒトの肝硬変に若干似ている)	1)
6	長期毒性	グルコン酸銅	イヌ	経口 銅として 3, 15, 60 mg/kg 12 ヶ月	60 mg/kg 投与群において, 12 匹中 1 匹のみに肝障害が見られた	3, 48)

* 餌中の Cu は 160 mg/100g, ♂及び♀の体重をそれぞれ 327g 及び 235g と仮定し, 摂餌量を同 20g 及び 16g でそれぞれ算出

** 餌中の Cu は 53 mg 及び 160 mg/100g, 体重をそれぞれ 358 g 及び 280 g と仮定し, 摂餌量を 20 g で算出

*** 餌中の Cu は 53 mg 及び 160 mg/100g, 体重をそれぞれ 232 g 及び 224 g と仮定し, 摂餌量を 16 g で算出

**** 餌中の Cu は 20 mg/100g, ラットの体重を 275 g と仮定し, 摂餌量を 20 g/日で算出