

添加物専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたグルコン酸亜鉛及びグルコン酸銅の使用基準改正に係る食品健康影響評価（平成 15 年 12 月 2 日厚生労働省発食安第 1202004 号及び第 1202005 号）、並びに 2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジン及び 2,3,5,6-テトラメチルピラジンの指定に係る食品健康影響評価（平成 15 年 11 月 21 日厚生労働省発食安第 1121003 号及び第 1121004 号）については、平成 16 年 3 月 3 日に開催された第 5 回添加物専門調査会(座長：福島昭治)において審議され、結果がとりまとめられた。

また、審議結果については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. グルコン酸亜鉛及びグルコン酸銅の使用基準改正に係る食品健康影響評価、並びに 2-エチル-3,(5or6)-ジメチルピラジン及び 2,3,5,6-テトラメチルピラジンの指定に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記 4 品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 16 年 4 月 1 日（木）開催の食品安全委員会（第 39 回会合）終了後、平成 16 年 4 月 28 日（水）までの 4 週間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、添加物専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

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（案）

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、また、亜鉛は肉類、乳製品等、主に動物性の食品に多く含有され、動物性食品を多く摂取する欧米人に比べ、日本人は亜鉛が摂取し難いと推察し、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）。

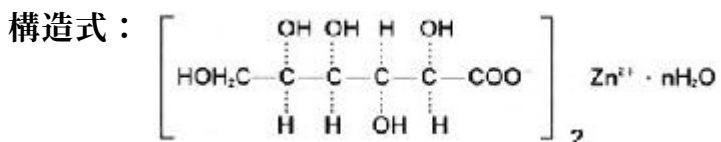
3 使用基準改正の概要

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⁾。

一晩断食後と通常的に食事を摂取後にグルコン酸亜鉛をヒトに経口投与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 ヶ月後からは 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⁾ (1982)	米 国			EU ³¹⁾ (2003)	日本 ²⁷⁾ (1999)
		EPA ²⁸⁾ (1992)	CRN ²⁹⁾ (1997)	IOM ³⁰⁾ (2001)		
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その他、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。

【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, Barri`ere H. Variations in cutaneous zinc concentrations after oral administration of zinc gluconate. *Acta Derm. Venereol.* (1984)64:341-344.
 - 9) N`eve 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, Weinberger 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 adultmen. *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 : ♂ 3,420mg/kg 体重 LD ₅₀ : ♀ 2,630mg/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、30,000ppm	30,000ppm 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 ヵ月間	ラット	硫酸亜鉛	100、500、1,000 ppm(Zn)	500 及び 1,000ppm 群で腎肥大がみられた。	15 Hagenetal,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 570mg (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	50mg/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	50mg/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	30mg/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	53mg/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	53mg/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 ヵ月間	ヒト (13 歳女性)	グルコン酸亜鉛	120mg/ヒト/日(6 ヵ月間投与後、1 ヶ月間は 180mg/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-superoxidedismutase

※ 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 10mg/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〕

(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

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（notspecified）」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）。

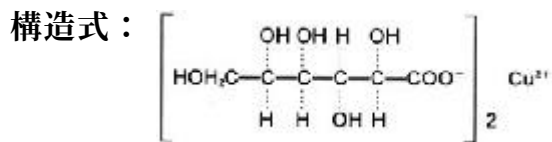
3 使用基準改正の概要

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： $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CuO}_{14}$

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 LD_{50} は 1,350 mg/kg 体重、雌の LD_{50} 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 µg/g 餌) 3 ヶ月間混餌投与により、肝中銅濃度は 1,000 µg/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 µg/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 µg/g (通常の成犬の値: 200 µg/g) を超えると肝臓の組織学的な変化がみられ、375 µg/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性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 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 3 L 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) Harrisson 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, 呉 国用, 真鍋重夫. 微量元素代謝とその異常. *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、Wilson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 Nomiya 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 Harrison 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 Harrison 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 Fuentealba 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

2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジンを添加物として 定めること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

2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジンは、アーモンド様の加熱香気を有し、食品中に天然に存在、または加熱により生成する¹⁾。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、キャンディー、清涼飲料、肉製品等、様々な加工食品に香りを再現するため添加されている。

2. 背景等

厚生労働省は、平成 14 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、国が主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般この条件に該当する香料の成分として、2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジンについて評価資料がまとまったことから、食品安全基本法に基づき、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 11 月 21 日、関係書類を接受）。

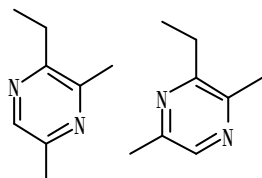
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3. 名称等

名称：2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジン

英名：2-Ethyl-3, (5or6)-dimethylpyrazine

構造式：



化学式： $C_8H_{12}N_2$

分子量：136.22

CAS 番号：13925-07-0, 55031-15-7

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

細菌（*Salmonella typh.* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538）を用いた復帰突然変異試験において 0～50,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ で陰性であった²⁾。ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で陰性であった²⁾。

(2) 反復投与

雌雄ラットへの混餌投与 90 日間反復投与試験（18 mg/kg 体重/日）において、対照群との差

は認められていない³⁾。無毒性量（NOAEL）は 18 mg/kg 体重/日と考えられている。

(3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)では、発がん性の評価はされていない。

(4) その他

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

5. 摂取量の推定

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法に基づく、米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ 9 µg 及び 44 µg⁴⁾。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に認可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報がある⁵⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 9 µg から 44 µg の範囲にあると想定される。なお、米国では、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の 98 倍との報告もある⁶⁾。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与試験成績の NOAEL 18 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（9～44 µg/ヒト/日）を日本人平均体重（50 kg）で割ることで算出される推定摂取量（0.00018～0.00088 mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 20,454～100,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は、ピラジン誘導体に分類される食品成分である。メチル基置換ピラジン類の主な代謝産物は、メチル基が酸化された水溶性のピラジンカルボン酸類、あるいは、ピラジン環も水酸化されたヒドロキシピラジンカルボン酸類である⁷⁾。ピラジン-2-カルボン酸はヒト及びイヌなどの動物において、また 5-ヒドロキシピラジン-2-カルボン酸は動物において、抗結核剤のピラジナミドの主要代謝産物として報告されており、尿中へ排泄される^{8), 9)}。

本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、効率の良い代謝経路が存在し、経口毒性は低いことが示唆されることよりクラス II に分類される¹⁰⁾。

8. JECFA における評価

JECFA では、2001 年にピラジン誘導体のグループとして評価され、クラス II に分類されている。想定される推定摂取量（9～44 µg/ヒト/日）は、クラス II の摂取許容量（540 µg/ヒト/日）を大幅に下回るため、香料としての安全性の問題はないとされている⁴⁾。

9. 「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」に基づく評価

本物質は、クラス II に分類され、生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、

また、90 日間反復投与試験に基づく安全マージン（20,454～100,000）が 90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量（9～44 µg/ヒト/日）が構造クラス II の摂取許容量（540 µg/ヒト/日）を超えていない。

10. 評価結果

2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジンを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。

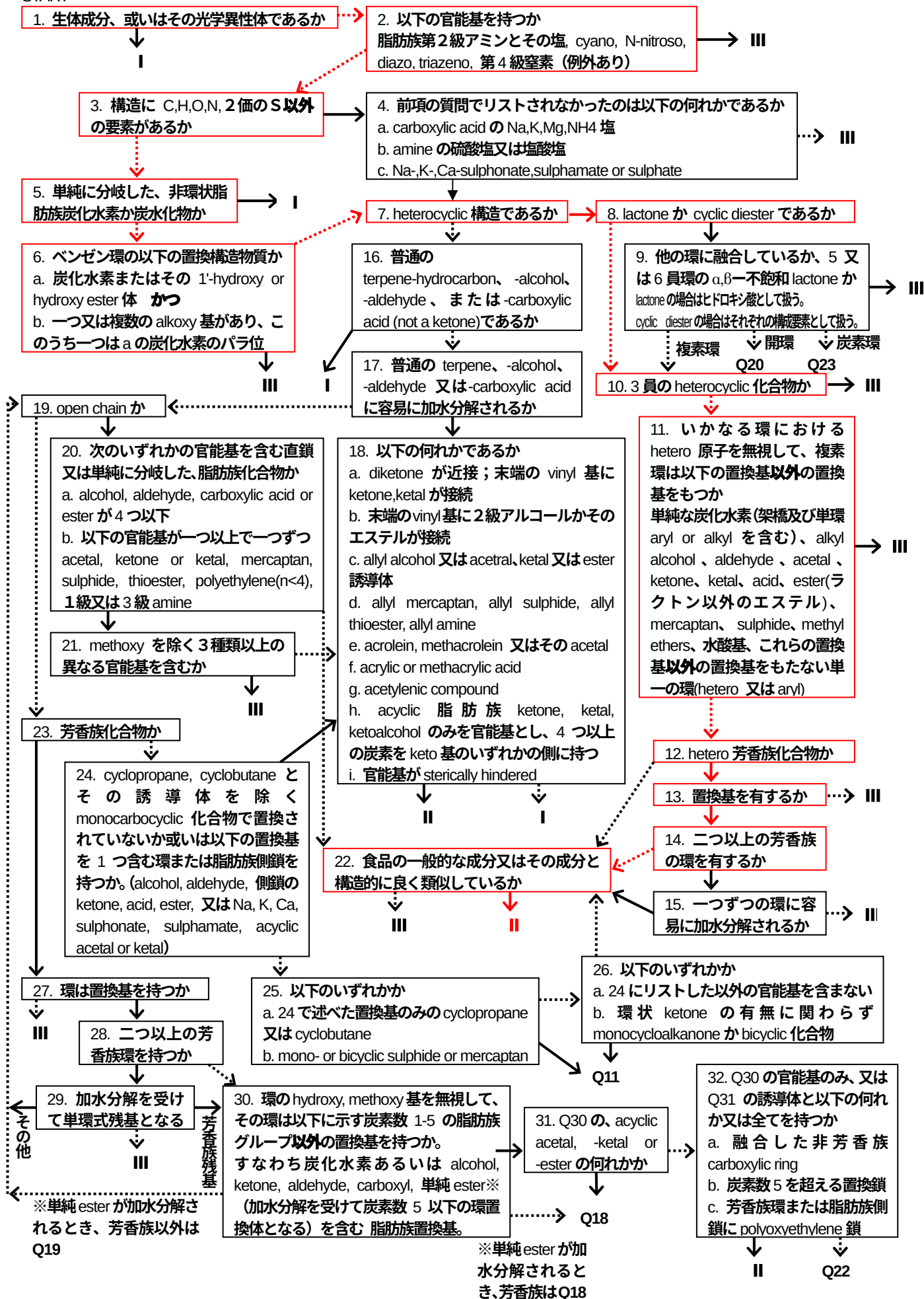
【引用文献】

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) Heck JD, Vollmuth TA, Cifone MA, Jagannath DR, Myhr B, Curren RD. An evaluation of food flavoring ingredients in a genetic toxicity screening battery. *The Toxicologist*. (1989) 9: 257.
- 3) Oser BL. 90-Day feeding study with 2-ethyl-3,5(6)-dimethyl pyrazine in rats. Unpublished report. (1969).
- 4) 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48.(draft : unpublished)
- 5) 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」、日本香料工業会
- 6) Adams TB, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, Munro IC, Newberne PM, Portoghese PS, Smith RL, Waddell WJ, Wagner BM. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* (2002) 40: 429-451.
- 7) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*. (1975) 5: 389-399.
- 8) Weiner IM, Tinker JP. Pharmacology of pyrazinamide: Metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug-induced urate retention. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1972) 176: 411-434.
- 9) Whitehouse LW, Lodge BA, By AW, Thomas BH. Metabolic disposition of pyrazinamide in the rat: Identification of a novel in vivo metabolite common to both rat and human. *Biopharm. Drug Dispos.* (1987) 8: 307-318.
- 10) アルキルピラジン類の構造クラス

香料構造クラス分類 (2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジン)

YES : → , NO :→

START



2,3,5,6-テトラメチルピラジンを添加物として定めることに 係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）

1. はじめに

2,3,5,6-テトラメチルピラジンは、ローストナッツ様の加熱香気を有し、食品中に天然に存在、または加熱により生成する¹⁾。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、キャンディー、清涼飲料、肉製品等、様々な加工食品に香りを再現するため添加されている。

2. 背景等

厚生労働省は、平成 14 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、国が主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般この条件に該当する香料の成分として、2,3,5,6-テトラメチルピラジンについて評価資料がまとまったことから、食品安全基本法に基づき、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 11 月 21 日、関係書類を接受）。

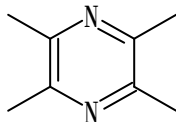
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3. 名称等

名称：2,3,5,6-テトラメチルピラジン

英名：2,3,5,6-Tetramethylpyrazine

構造式：



化学式：C₈H₁₂N₂

分子量：136.22

CAS 番号：1124-11-4

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

細菌（*Salmonella typh.* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538）を用いた復帰突然変異試験において 0～10,000 µg/plate で陰性であった²⁾。また、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において、1,150 µg/ml で陰性であった²⁾。

(2) 反復投与

雌雄ラットへの混餌投与 90 日間反復投与試験（雄 50 mg/kg 体重/日、雌 55 mg/kg 体重/日）において、雄では、対照群との差が認められず、雌では、55 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑

制、食事効率の低下は認められたが、病理学的な所見は認められなかった³⁾。本試験の結果から無毒性量（NOAEL）は 50 mg/kg 体重/日と考えられている。

(3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)では、発がん性の評価はされていない。

(4) その他

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

5. 摂取量の推定

本物質の年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法に基づく、米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ 19 µg 及び 8 µg⁴⁾。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に認可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報がある⁵⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 8 µg から 19 µg の範囲にあると想定される。なお、米国では、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の 54 倍との報告もある⁶⁾。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与試験成績の NOAEL 50 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（8～19 µg/ヒト/日）を日本人平均体重（50 kg）で割ることで算出される推定摂取量（0.00016～0.00038 mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 131,579～312,500 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は、ピラジン誘導体に分類される食品成分である。メチル基置換ピラジン類の主な代謝産物は、メチル基が酸化された水溶性のピラジンカルボン酸類⁷⁾、あるいは、ピラジン環も水酸化されたヒドロキシピラジンカルボン酸類である⁸⁾。ピラジン-2-カルボン酸はヒト及びイヌなどの動物において、また 5-ヒドロキシピラジン-2-カルボン酸は動物において、抗結核剤のピラジナミドの主要代謝産物として報告されており、尿中へ排泄される^{9),10)}。

本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、他のメチル基置換誘導体と同様の代謝経路が存在し、経口毒性が低いことが示唆されることよりクラス II に分類される¹¹⁾。

8. JECFA における評価

JECFA では、2001 年にピラジン誘導体のグループとして評価され、クラス II に分類されている。想定される推定摂取量（8～19 µg/ヒト/日）は、クラス II の摂取許容量（540 µg/ヒト/日）を大幅に下回るため、香料としての安全性の問題はないとされている⁴⁾。

9. 「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」に基づく評価

本物質はクラス II に分類され、生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、

また、90 日間反復投与試験結果に基づく安全マージン（131,579～312,500）が 90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量（8～19 µg/人/日）がクラス II の摂取許容量（540 µg/ヒト/日）を越えていない。

10. その他

薬理作用から本物質の添加物としての使用について疑問を呈する論文¹²⁾もあったが、香料としての使用において考えられる濃度よりも論文の実験条件は高い濃度であり、香料として使う限りにおいては問題はないと考えられた。

11. 評価結果

2,3,5,6-テトラメチルピラジンを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。

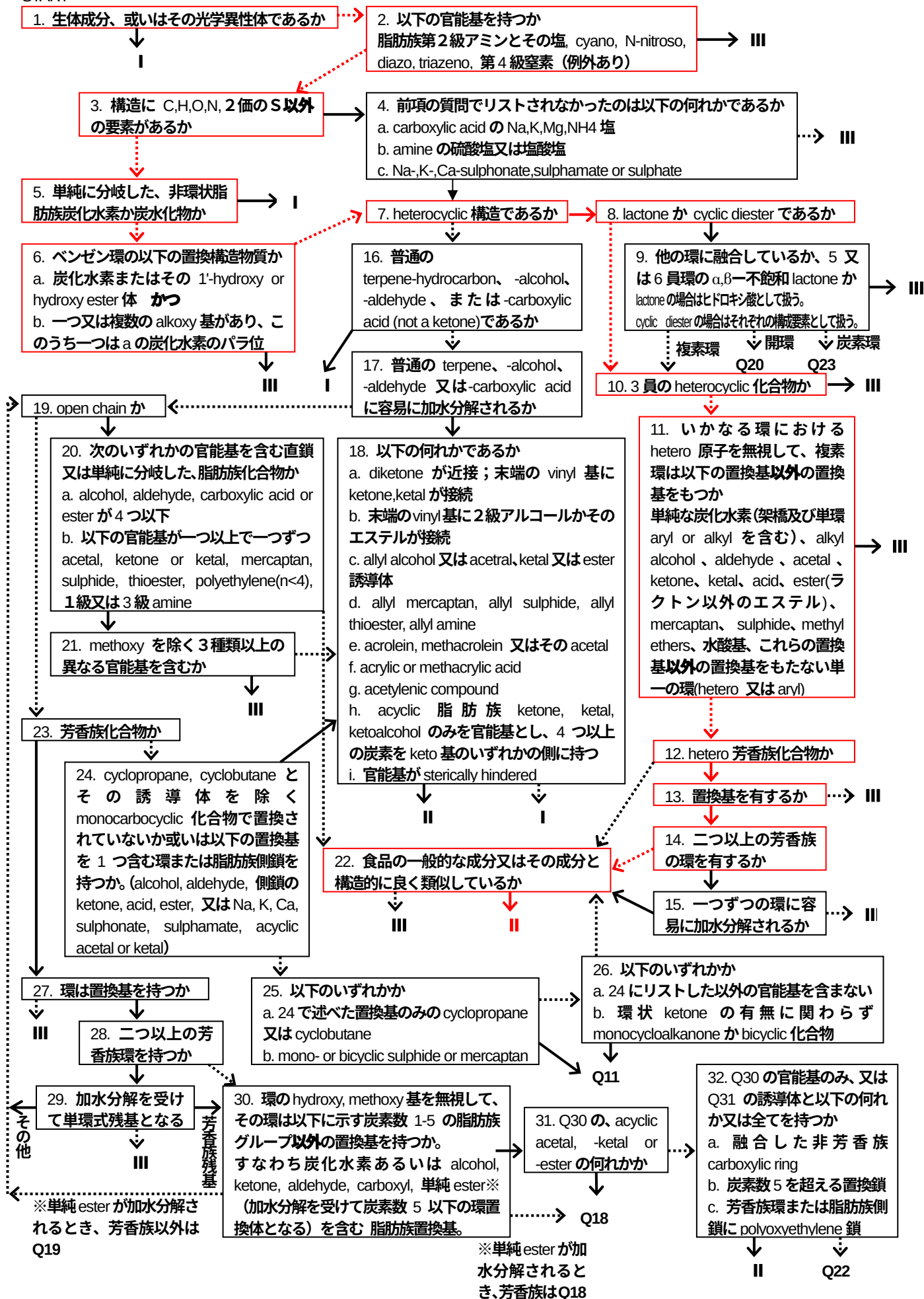
【引用文献】

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) Heck JD, Vollmuth TA, Cifone MA, Jagannath DR, Myhr B, Curren RD. An evaluation of food flavoring ingredients in a genetic toxicity screening battery. *The Toxicologist*. (1989) 9: 257.
- 3) Oser BL. 90-Day feeding study with 2-ethyl-3,5(6)-dimethyl pyrazine in rats. Unpublished report. (1969).
- 4) 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48.(draft : unpublished)
- 5) 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」、日本香料工業会
- 6) Adams TB, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, Munro IC, Newberne PM, Portoghese PS, Smith RL, Waddell WJ, Wagner BM. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* (2002) 40: 429-451.
- 7) Ye Y, Wang S, Jiang J. Studies on the metabolites of tetramethylpyrazine in human urine. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. (1996) 18: 288-291.
- 8) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*. (1975) 5: 389-399.
- 9) Weiner IM, Tinker JP. Pharmacology of pyrazinamide: Metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug-induced urate retention. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1972) 176: 411-434.
- 10) Whitehouse LW, Lodge BA, By AW, Thomas BH. Metabolic disposition of pyrazinamide in the rat: Identification of a novel in vivo metabolite common to both rat and human. *Biopharm. Drug Dispos.* (1987) 8: 307-318.
- 11) アルキルピラジン類の構造クラス
- 12) Grisold M, Koppel H, Gasser R. First description of the effect of a non-sulfonylurea compound, tetramethylpyrazine, on coronary response to desoxyglucose-induced ischemia. *Acta. Med. Austriaca*. (1998) 25: 16-20.

香料構造クラス分類 (2,3,5,6-テトラメチルピラジン)

YES : → , NO :→

START



香料の安全性評価における構造クラスの分類について

個々の香料は、構造及び推定代謝経路等から構造クラスⅠ、Ⅱ、Ⅲに分類される。

クラスⅠ：単純な化学構造を有し、効率の良い代謝経路があり、経口毒性が低いことが示唆される物質。

クラスⅡ：クラスⅠとクラスⅢの中間的な構造を有する。クラスⅠの物質のように経口毒性が低いとはいえない構造を有するが、クラスⅢの物質と違って毒性を示唆する特徴的構造は有しないもの。クラスⅡの物質は反応性のある官能基を含むことがある。

クラスⅢ：容易に安全であると推定できないような化学構造を持つか、または重大な毒性を示唆する可能性のある化学構造を有する物質。

(参考) JECFA における構造クラス毎の暴露許容値

既存のデータベースをもとに設定された構造クラス毎の暴露許容値。

構造クラス	5 パーセントタイル NOEL ($\mu\text{g/kg}$ 体重/日)	許容暴露閾値 ($\mu\text{g/日}$)
Ⅰ	2993	1800
Ⅱ	906	540
Ⅲ	147	88

5 パーセントタイル NOEL (注) に 60 (一人の体重を 60 kg と仮定) を乗じ、安全係数 100 で除して許容暴露閾値を得た。

(注) 5 パーセントタイル NOEL とは、各構造クラスに分類される物質を、NOEL の低い順に累積していった際、各構造クラスの物質 5%が含まれる NOEL の値。