

(案)
添加物評価書
硫酸銅

2022年（令和4年）1月
食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる
添加物に関するワーキンググループ

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門 委員名簿.....	2
要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 名称等.....	4
3. 化学式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 性状.....	4
6. 製造方法.....	5
7. 安定性.....	5
8. 起源又は発見の経緯.....	5
9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴.....	5
10. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	6
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	8
II. 一日摂取量の推計等.....	10
1. 現在の摂取量.....	10
2. 使用基準改正後の摂取量.....	25
III. 安全性に係る知見の概要.....	28
1. 体内動態.....	28
2. 毒性.....	61
3. ヒトにおける知見.....	88
IV. 我が国及び国際機関等における評価.....	91
1. 我が国における評価.....	91
2. 国際機関等における評価.....	93
V. 食品健康影響評価.....	98
<別紙：略称>.....	102
<参照>.....	103

1 ○審議の経緯

2021年9月28日 厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（令和3年9月28日厚生労働省発生食0928第1号）、関係書類の接受

2021年10月5日 第834回食品安全委員会（要請事項説明）

2021年12月9日 第6回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ

[2022年1月31日](#) [第7回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ](#)

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 （2021年7月1日から）

山本 茂貴（委員長）

浅野 哲（委員長代理 第一順位）

川西 徹（委員長代理 第二順位）

脇 昌子（委員長代理 第三順位）

香西 みどり

松永 和紀

吉田 充

5

6 ○食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門
7 委員名簿

8 （2021年10月1日から）

梅村 隆志（座長）

石塚 真由美（座長代理）

伊藤 清美

杉山 圭一

高須 伸二

多田 敦子

戸塚 ゆ加里

松井 徹

9

10 <第6回、[第7回](#)ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門
11 参考人名簿>

奥田 徹（山梨大学大学院総合研究部附属 ワイン科学研究センター長）

瀧本 秀美（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部長）

北條 仁（一般財団法人残留農薬研究所 毒性部生殖・発生毒性研究室長）

12

13

要 約

~~製造用剤として使用される添加物「硫酸銅」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。~~

事務局より：

「要約」は、「Ⅴ．食品健康影響評価」を記載した後、記載いたします。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

製造用剤（参照1、2、3、4）【委員会資料、概要書、7、8】

2. 名称等

和名：硫酸銅

英名：Cupric Sulfate（参照 1、5）【委員会資料、1】

【第6回WGにて確認済み】

多田専門委員：

P4, 2.名称等の和名が、硫酸銅（Ⅱ）となっておりますが、添加物の名称に合わせ硫酸銅とする方が良いのではないのでしょうか。実際の化学式については、3. 化学式に示されています。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

3. 化学式

$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ （硫酸銅（Ⅱ）五水和物）¹（参照 1、5）【委員会資料、1】

【第6回WGにて確認済み】

多田専門委員：

P4, 3. 化学式及び 4. 分子量において、（五水和物）となっておりますが硫酸銅の場合は（Ⅰ）と（Ⅱ）がありますので、（Ⅱ）であることが明確になるように、（硫酸銅（Ⅱ）五水和物）とするほうが良いと思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ、3. 化学式及び4. 分子量の記載を修正いたしました。

4. 分子量

249.69（硫酸銅（Ⅱ）五水和物）（参照 5）【1】

5. 性状

今般、厚生労働省に「硫酸銅」²の規格基準の改正を要請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）は、その成分規格について、「本要請において、成分規格の変更はない。」としている（[参照 2](#)）【概要書】。現在の成分規格では、性

¹ CAS 登録番号：7758-99-8（硫酸銅（Ⅱ）五水和物）

² 本評価書では、指定添加物としての硫酸銅を表す際には「硫酸銅」と表記し、また指定添加物としての硫酸亜鉛等も同様に表記した。

1 状として「本品は、青色の結晶若しくは粒又は濃青色の結晶性の粉末である」と
2 されている。（参照 [2-1](#)）【~~概要書、~~[委員会資料 4](#)】

3 4 6. 製造方法

5 規格基準改正要請者は、「硫酸銅」の製造方法について、「銅くずを強熱し、
6 過量の硫黄を加えて二硫化銅を作る。反応終了後、再び加熱すると硫化銅は硫酸
7 銅に酸化されるので、熱時希硫酸に溶かし、濃縮して結晶化させる」又は、「銅
8 くずに硫酸を加え、加熱すると二酸化硫黄を発生して硫酸銅が生成する。この際、
9 硫酸に少量の硝酸を加えると反応は促進される。銅くず 30 部を蒸留水 250 部、硫
10 酸 50 部及び 25%硝酸 80 部よりなる混液中に加え、加熱して銅を完全に溶解させ
11 る。更に加熱して蒸発乾固し、硝酸を除き、残留物を 1.5 倍量の蒸留水に加熱して
12 溶かし、このろ液を濃縮して硫酸銅の結晶を析出させる」としている。（参照 2、
13 6）【概要書、31】

14 15 7. 安定性

16 規格基準改正要請者は、「硫酸銅（II）五水和物は、結晶水を 5 分子含有してい
17 るが、25℃に放置すると 2 分子、110℃では 4 分子、250℃では 5 分子の結晶水が
18 失われる。通常、製品としては固体状態で安定である³」と説明している。（参照
19 2、6、7）【概要書、31、78】

20 21 8. 起源又は発見の経緯

22 規格基準改正要請者は、国際ブドウ・ワイン機構（OIV⁴）が 1989 年に、現行
23 の国際的ワイン醸造規範に収載されている硫酸銅（II）五水和物の規定を採択し、
24 その使用目的として硫化水素による好ましくない香味の除去を挙げていると説明
25 している。（参照 2、4）【概要書、8】

26 27 9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴

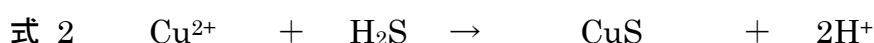
28 規格基準改正要請者は、硫酸銅の水への溶解度は 20.7 g/100 mL（無水物として）
29 （20℃）と大きいので、「硫酸銅」を[表 1 の](#)使用基準案上限の 10 mg/L 添加した
30 場合、硫酸銅は、式 1 のとおりぶどう酒中で銅イオンと硫酸イオンに解離し、式
31 2 のとおり銅イオンが不快な臭いの原因となる硫化水素⁵（[参照 8、9](#)）^[87、88]と反応す
32 ることによって硫化銅を生成すると説明している。~~（参照 2、6、10、11）~~【概要
33 書、31、90、91】[。](#)また、硫化銅（CuS）の水への溶解度は 0.000033 g/100 mL

³ 原著では、「意図されたとおりに使用され、取り扱われ、保管された場合には分解しない」と記載されている。

⁴ 本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

⁵ 硫化水素は、ぶどう酒の香りの複雑さに貢献する一方で、腐った卵臭といった不快な香りの原因となる。硫化水素は、酵母が代謝の過程で生成することが知られており、ブドウ果粒中に、酵母の栄養素としての窒素が欠乏すると、酵母はより多くの硫化水素を生成することが報告されている。

(18℃) と極めて低く、水やエタノールに不溶とされており、生成した硫化銅 (CuS) は沈殿し、おり引きやろ過により取り除かれると説明している。(参照 2、8、11、12、13) 【概要書、87、91、93、94】。なお、硫酸銅は一般的に発酵終了後のぶどう酒に添加されることが多く、10 mg/L の硫酸銅を添加した実験では、添加された銅については、発酵開始時に添加した場合は添加量の 9 割程度が、また発酵終了後に添加した場合には 4 割程度が除去されるとされている。(参照14) 【92】



【第 6 回WGにて確認済み】

奥田専門参考人：

ワインの部分を中心に読んでみましたが、特に大きな問題になる部分は無いと思いました。
還元臭はワイン業界では大きな問題になっており、散見されます。海外では普通に用いられる硫酸銅が使えるようになることは、ワインメーカーにとっては朗報です。
健康上問題が無ければ、この提案で良いような気がいたします。

【第 6 回WGにて確認済み】

多田専門委員：

p5, L33 及 p6, L2 の 2 か所の硫化銅について

硫化銅も (I) と (II) があり、式 2 を見れば硫化銅 (II) の CuS であることが分かりますが、それぞれ (II) についての情報であることが明確になるよう、いずれも、硫化銅 (CuS) としてはいかがでしょうか。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

10. 我が国及び諸外国等における使用状況

(1) 我が国における使用状況

我が国において、「硫酸銅」は、1957 年~~(昭和 32 年)~~に食品添加物として指定されたが、1971 年~~(昭和 46 年)~~に削除され、改めて 1983 年~~(昭和 58 年)~~にグルコン酸銅とともに銅塩類として一括して指定されている。(参照 6)

【31】

人工栄養児の銅欠乏症の発現予防の観点から、母乳代替食品へのみ使用が認められており、標準調乳濃度に調製したとき銅として 0.6 mg/L 以下の範囲での添加が認められている。(参照 6、15、16) 【31、32、33】

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

硫酸銅は、食品添加物に関するコーデックス一般規格（GSFA）のリストに収載されていない。なお、GSFA における食品添加物の定義に加工助剤や栄養強化剤は含まれておらず、加工助剤については、「加工助剤として使用される物質に関するガイドライン」において、適正製造規範（GMP）の条件に従い使用するものとしてされている。（参照17、18、19）【18、19、20】

② 米国における使用状況

硫酸銅は、一般に安全とみなされる（GRAS）物質とされており、加工助剤や栄養補助剤として GMP の条件に従い食品に使用することが認められている。（参照20）【24】

また、ワイン醸造規則において、ワインから硫化水素等を除去する目的で硫酸銅を用いる場合は、硫酸銅の添加量は、銅として 6.0 mg/L を超えないこと、最終製品において銅の残留濃度が 0.5 mg/L を超えないことが規定されている。（参照21）【9】

ただし、2018 年に、米国産ワインに関する規則において、最終製品における銅の残留濃度を 0.5 mg/L から 1 mg/L に引き上げることが予備的結論として承認されている。（参照22）【25】

③ 欧州連合における使用状況

欧州連合（EU）において、硫酸銅は食品添加物として指定されていない⁶。（参照23、24）【21、22】

一方、EU 域内で適用される醸造規則において、硫酸銅（II）五水和物の使用上限は、処理された製品の銅濃度が 1 mg/L（未発酵の新鮮なぶどうのマスト⁷や、わずかに発酵したぶどうのマストから作られたリキュールワイン⁸では 2 mg/L）を超えて残存しないことを条件として、1 g/hL（10 mg/L）以下とされている。（参照25）【4】

【第6回WGにて確認済み】

多田専門委員：

⁶ EU 域内で使用が認められている食品添加物及びその使用基準が規定された欧州議会・閣僚理事会規則 1333/2008 には、硫酸銅の記載はない。なお、同規則は加工助剤には適用されない。

⁷ 規格基準改正要請者は、用語の定義として、マストは「一般的に、ぶどうを除梗・破碎してできた果汁でアルコール発酵が終了していないものを指す。」としている。

⁸ 規格基準改正要請者は、用語の定義として、リキュールワインは「ぶどうのマスト、ワイン若しくはそれらの混合物に、ぶどう由来の蒸留物等を加えた酒類で、我が国においては一般的にぶどう酒に該当する。」としている。

p7, L28 の 1 g/hL の部分は単位が異なるため、1 g/hL (10 mg/L) としてはいかがでしょうか。

事務局より：

ご意見を踏まえ、追記いたしました。

事務局より：

第 6 回 WG のご意見を踏まえ、P7L28 と同様に、P8L9 に「(10 mg/L)」を追記しました。

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリアとニュージーランドで共通する加工助剤に関する規則において、硫酸銅は、脱色剤、清澄剤、ろ過剤、吸着剤として、GMP 下で、あらゆる食品に使用することが認められている。(参照26、27) 【27、28】

オーストラリアでは、硫酸銅は、ワイン、発泡ワイン及び強化ワインに対して加工助剤として GMP 下での使用が認められている。(参照28) 【10】

また、EU とワインの取引に関する協定⁹において、硫酸銅は、処理された製品の銅濃度が 1 mg/L を超えないことを条件として、最大 1 g/hL (10 mg/L) まで使用でき、その範囲で硫酸銅を使用して製造したワインを相手国内で流通できるとされている。(参照29、30) 【29、30】

1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

今般、「硫酸銅」について、厚生労働省に規格基準改正の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法（平成 15 年 ~~5 月 23 日~~法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされたものである。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、「硫酸銅」の使用基準について、表 1 のとおり改正することを検討するとしている。(参照 1) 【委員会資料】

表 1 「硫酸銅」の使用基準改正案

改正案	現行
硫酸銅は、 <u>ぶどう酒及び</u> 母乳代替食品以外の食品に使用してはならない。	硫酸銅は、母乳代替食品以外の食品に使用してはならない。

⁹ 2009 年に「ワインの取引に関する欧州共同体とオーストラリア間の協定（Agreement between the European Community and Australia on trade in wine）」を締結しており、この協定は 2020 年時点でも有効である。

<u>硫酸銅の使用量は、硫酸銅（II）五水和物として、ぶどう酒にあってはその 1 L につき 10 mg 以下でなければならない。また、硫酸銅は、銅として、ぶどう酒にあってはその 1 L につき 2 mg を超えて残存しないように使用しなければならない。</u>	
硫酸銅は、<u>母乳代替食品にあっては、</u>乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の二 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（6）の規定による厚生労働大臣の承認を受けて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 1 L につき、銅として、0.60 mg を超える量を含むないように使用しなければならない。	硫酸銅は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令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(6)の規定による厚生労働大臣の承認を受けて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 1 L につき、銅として、0.60 mg を超える量を含むないように使用しなければならない。

II. 一日摂取量の推計等

I. 9のとおり、ぶどう酒に硫酸銅を使用した場合、硫酸銅はぶどう酒中で銅イオンと硫酸イオンに解離するため、硫酸銅に加え、銅イオン及び硫酸イオンの摂取量についても推計を行った。

1. 現在の摂取量

(1) 硫酸銅

規格基準改正要請者は、現行現在の使用基準の下、「硫酸銅」は、人工栄養児の銅強化を目的として使用食品添加物に指定されているが、現状、において「硫酸銅」を摂取する可能性があるのは乳児のみであるからみ、今般今回の使用基準改正により新たに使用対象食品となるぶどう酒を摂取する可能性がある20歳以上の成人については、その「硫酸銅」の摂取はないと説明している。(参照 2、6、15、16) 【概要書、31、32、33】

本ワーキンググループは、20歳以上の成人においては、現在は「硫酸銅」の摂取はないと考えた。

(2) 銅イオン

① 食事由来の銅の摂取量

「令和元年国民健康・栄養調査報告」によると、銅の一日摂取量は、20歳以上の男女で1.14 mg/人/日である。(参照31) 【162】

② 添加物由来の銅の摂取量

規格基準改正要請者は、添加物由来の銅について、「硫酸銅」は母乳代替食品に、「銅クロロフィリンナトリウム」及び「銅クロロフィル」は一部の食品に、「グルコン酸銅」は母乳代替食品、特定保健用食品及び栄養機能食品に使用することが認められていると説明し(参照 2、6、15、16) 【概要書、31、32、33】、これらのうち、「銅クロロフィリンナトリウム」及び「銅クロロフィル」由来の銅については、「令和元年国民健康・栄養調査報告」において示された食品事由来の銅の摂取量に含まれていると説明している(参照 2) 【概要書】。また、「グルコン酸銅」由来の銅については、食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)において、「グルコン酸銅は、特定保健用食品及び栄養機能食品に使用するとき、当該食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる銅の量が5 mgを超えないようにしなければならない」と定められている。(参照32) 【163】

以上より、規格基準改正要請者は、添加物由来の銅の摂取量を最大5 mg/人/日と仮定し、これに、現在の銅の摂取量として食品事由来及び添加物由来の銅

の摂取量である 1.14 mg/人/日を合計し、現在の銅の摂取量を 6.14 mg/人/日と推計している。

本ワーキンググループは、母乳代替食品に使用された「グルコン酸銅」由来の銅の摂取については、今般今回の使用基準改正により新たに使用対象食品となるぶどう酒を摂取する可能性がある 20 歳以上の人は摂取することはないと考える。そうすると、規格基準改正要請者の説明は妥当と考えられ、現在の銅の摂取量を 6.14 mg/人/日と推計した。

【第 6 回WGにて確認済み】

多田専門委員：

P10, L37、P11L1 について

下記の下線部分のように変更してはいかがでしょうか。

以上より、規格基準改正要請者は、添加物由来の銅の摂取量を最大 5 mg/人/日と仮定し、現在の銅の摂取量は、として食品由来及び添加物由来の銅の摂取量 1.14 mg/人/日を合計し、6.14 mg/人/日と推計したている。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

(3) 硫酸イオン

① 食事（たんぱく質（含硫アミノ酸））由来の硫酸イオンの摂取量

米国医学研究所¹⁰（2005）は、たんぱく質のほか、無機物及び飲料水由来のものも含め、硫酸塩の合計一日摂取量を 3.25～5.55 g/人/日¹¹（平均 4.40 g/人/日）と推計している。そして、米国医学研究所（2005）は、たんぱく質由来の含硫アミノ酸であるメチオニン及びシステインの一日摂取量であるそれぞれ 2 g が酸化される結果、合計 960 mg¹²の硫黄又は 2.8 g¹³の無機硫酸が生じるとしている。たんぱく質由来としては含硫アミノ酸であるメチオニン及びシステインの一日摂取量に両アミノ酸中の硫黄の割合（硫黄の原子量/各アミノ酸の分子量）を乗じて硫黄の摂取量を求め、これらを合計した上で硫酸に換算しているようである。（参照33）【167】

そこで、食品群毎のたんぱく質の一日摂取量【令和元年国民健康・栄養調査報告 第 9 表の 2】に、たんぱく質中のメチオニン及びシスチン¹⁴の平均含

¹⁰ 現在は米国医学アカデミー（National Academy of Medicine）に改称。

¹¹ アミノ酸由来 2.8 g/日、飲料水由来 0.26～1.3 g/日、食品由来 0.2～1.5 g/日を合計したもの。

¹² メチオニン及びシステインが全て酸化され、これらの硫黄の割合（硫黄の原子量/各アミノ酸の分子量）を乗じて得られる硫黄の合計生成量に相当している。

¹³ 硫黄の合計生成量を換算して得られる硫酸イオン生成量に相当している。

¹⁴ シスチンの成分値は、システインとシスチン（2分子のシステインが結合したもの）の合計で、システイン量を 1/2 シスチン量として表したもの。

1 量【日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）アミノ酸成分表編】を乗じて、両
2 アミノ酸の一日摂取量を求めた（参照 31、34）【追 6、追 7、追 8】、次に、
3 両アミノ酸中の硫黄の割合（硫黄の原子量/各アミノ酸の分子量）を乗じ
4 てそれらを合計し、これを硫酸イオンに換算した結果、表 2 のとおり、たん
5 ぱく質（含硫アミノ酸）由来の硫酸イオンの一日摂取量は、20 歳以上で 2.2
6 g/人/日（硫酸イオン相当量）と推計された。（参照 34）【追 7】

事務局より：

第 6 回 WG において、瀧本専門参考人より、「令和元年国民健康・栄養調査報告」及び「日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）アミノ酸成分表編」を用いて、たんぱく質由来の摂取量の推計がある程度可能とのご意見をいただきました。

また、米国医学研究所（2005）【167】は、たんぱく質由来の硫酸の算出方法は明示しておりませんが、その結果からすると、たんぱく質中のメチオニン及びシステインの摂取量（それぞれ 2 g/日）に、各アミノ酸中の硫黄の割合（硫黄の原子量/各アミノ酸の分子量）を乗じたものを合計（960 mg）し、これを硫酸イオンに換算（960 mg×硫酸イオンの式量/硫黄の原子量＝2.8 g）して算出していると考えられました。

以上を基に、食事（たんぱく質（含硫アミノ酸））由来の硫酸イオン（相当量）の摂取量を以下のとおり推計しました。

まず食品群毎のたんぱく質の一日摂取量（下表 A。「令和元年国民健康・栄養調査報告」参照）に、「日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）アミノ酸成分表編」から得られるたんぱく質中のメチオニン及びシステインの平均含量（下表 B 及び C）をそれぞれ乗じて、たんぱく質由来のメチオニン及びシステインの一日摂取量を推計しました。次に、両含硫アミノ酸中の硫黄の割合（硫黄の原子量/アミノ酸の分子量）を乗じて硫黄の一日摂取量を求め両者を合計し、これを硫酸イオンに換算しました。

1）食事（たんぱく質）由来の硫酸イオンの摂取量の推計方法が適当かご確認ください。

松井専門委員：

お示しの「表 2 食事（たんぱく質（含硫アミノ酸））由来の硫酸イオンの摂取量」の計算は問題ないと思います。

しかし、「含硫アミノ酸由来の硫酸イオン摂取量」の表現は気になります。含硫アミノ酸には硫酸イオンは含まれておらず、異化されると硫酸イオンが発生します。正確には硫酸イオン相当量ですので、表現をご検討ください。

事務局より：

(3) ①の「含硫アミノ酸由来の硫酸イオン摂取量」の記載 (P11L10、P12L 5、L6) を修正いたしましたので、ご確認ください。

瀧本専門参考人：

表 2 の計算方法自体は問題ないと思います。出典がもう少しわかりやすくなるよう、「令和元年国民健康・栄養調査報告 第 9 表の 2」としてはどうでしょうか。

事務局より：

ご意見を踏まえ、〈参照〉31 及び P11L21 に追記いたしました。

2) 食事 (たんぱく質) 由来の硫黄が全て硫酸イオンとなると仮定しましたが、この仮定は妥当であるかご確認ください。

松井専門委員：

「たんぱく質由来の硫黄が全て硫酸イオンとなると仮定した計算」の妥当性ですが、成人の場合は定常状態と考えてよく、問題ないでしょう。なお、参考文献 Lakshmanan ら (1976) 【追 9】をお送りします。対照期のメチオニン摂取量は分かりませんが、メチオニンやシスチンの尿中排泄は μmol オーダーですので、硫酸イオンと比べるとわずかだと思います。ご検討ください。

多田専門委員：

食事中のたんぱく質のメチオニンやシスチンの硫黄の量から硫酸イオンに換算して、硫酸イオンとしての推計に計上すべきかどうかについては、たんぱく質由来の硫黄が実際にどの程度硫酸イオンとして曝露し得るのかというところかとも思われます。

事務局より：

米国医学研究所 (2005) 【167】は、食事中的無機物由来の硫酸の摂取量及び水などの飲料水中の硫酸の摂取量についても算出しています。無機質や水由来の摂取量について本評価での推計の要否をご確認ください。仮に推計する場合には、推計方法・推計に用いるデータについてご教示ください。

松井専門委員：

アミノ酸以外にチアミンなどビタミンにもイオウは含まれていますが、これら

からのイオウばく露は無視できると思います。タウリンにもイオウは含まれており、日本人と同様にタウリン含量が高い水産物の摂取が多い韓国での調査（DOI: 10.1007/978-981-13-8023-5_21）ではタウリン摂取は 300 mg/d 程度だと思いますので、含硫アミノ酸摂取量よりかなり少ないと思います。なお、日本人のタウリン摂取量調査や食品中タウリン含量データベースを知りません。

水道水からの硫酸イオンばく露は容易に推計できると思いますので、加えてもよいでしょうが、これも無視できると思います。参考までに、日本人の飲水量【追 10】、四国の水道水中硫酸イオン【追 11】については論文がありますので、添付しました。水摂取を 2 L/d、硫酸イオン濃度を 50 mg/L とすると、100 mg/d となります。これらについてはもっと適切なデータがあると思います。記述するなら、ご専門の先生にお聞きした方が良いでしょう。

瀧本専門参考人：

成分表でも水道水由来の無機質の分析値はありましたが、硫黄は含まれていませんでした。松井先生のご提案に賛成です。

松井専門委員：

「ようである」の表現は評価書としては好ましくないと思います。ここでは原文に沿って、本文で「たんぱく質由来の含硫アミノ酸であるメチオニン及びシステインの一日摂取量であるそれぞれ 2 g が酸化される結果、合計 960 mg のイオウ又は 2.8 g の無機硫酸が生じるとしている。」とし、数値の脚注として「メチオニン及びシステインがすべて酸化され、これらの硫黄の割合（硫黄の原子量/各アミノ酸の分子量）を乗じて得られる硫黄の合計生成量と、それを換算し得られる硫酸イオン生成量に相当している。」と記述したらいかがですか？ご担当の先生方にご相談ください。

事務局より：

ご意見を踏まえ、本文の修正及び脚注 12、13 の追加をいたしましたので、ご確認ください。

松井専門委員：

脚注 14 について、「システインを、1/2 シスチン量として表したものの。」とした方が良いでしょう。ご担当の先生方にご相談ください。

多田専門委員：

「システインとシスチン（2 分子のシステインが結合したもの）の合計で」を削

除した場合、これらの合計であることが分かりにくくなるため、当初の記載のほうがよろしいかと思います。

松井専門委員：

「シスチンの成分値は、システインとシスチン（2分子のシステインが結合したもの）の合計で、システイン量を 1/2 シスチン量として表したものの。」でいかがでしょうか。

多田専門委員：

松井先生の修文案で結構です。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしましたので、ご確認ください。あわせて表 2 の注 1) も修正いたしました。

1 表 2 食事（たんぱく質（含硫アミノ酸））由来の硫酸イオンの摂取量

食品群	【A】 たんぱく 質の一日 摂取量(20 歳以上)[g]	たんぱく質中の含硫ア ミノ酸の平均含量 [mg/g たんぱく質]		たんぱく質由来の含硫 アミノ酸の一日摂取量 [mg]		たんぱく質（含硫アミノ酸）由来 の硫酸黄の一日摂取量[mg] 注2			たんぱく 質（含硫 アミノ 酸）由来 の硫酸イ オン（相 当量）の 一日摂取 量[mg] 注3
		【B】 メチオニ ン	【C】 シスチン ^注 1	【A×B】 メチオニ ン	【A×C】 シスチン	【A×B× （アミノ 酸中の硫 黄の割 合）… ①】 メチオニ ン	【A×C× （アミノ 酸中の硫 黄の割 合）… ②】 シスチン	【①+ ②】 メチオニ ン+シス チン	
穀類	14.7	21.7	25.2	318.9	369.7	68.5	98.7	167.2	500.9
いも類	0.6	17.7	21.2	10.6	12.7	2.3	3.4	5.7	17.0
豆類	5.8	5.8	17.0	33.6	98.6	7.2	26.3	33.5	100.5
砂糖類	0.0	15.4	15.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
種実類	0.5	22.5	21.0	11.2	10.5	2.4	2.8	5.2	15.6
野菜類	3.0	17.1	15.9	51.2	47.6	11.0	12.7	23.7	71.0
果実類	0.6	14.6	20.8	8.8	12.5	1.9	3.3	5.2	15.6
キノコ類	0.4	14.6	16.3	5.8	6.5	1.3	1.7	3.0	9.0
藻類	0.3	28.8	16.9	8.6	5.1	1.9	1.4	3.2	9.6
魚介類	13.1	34.1	13.6	447.3	178.7	96.1	47.7	143.8	430.9
肉類	17.3	29.1	13.1	503.4	226.6	108.2	60.5	168.6	505.3

卵類	<u>5.3</u>	<u>36.9</u>	<u>25.7</u>	<u>195.6</u>	<u>136.2</u>	<u>42.0</u>	<u>36.4</u>	<u>78.4</u>	<u>234.8</u>
乳類	<u>4.4</u>	<u>26.9</u>	<u>10.9</u>	<u>118.3</u>	<u>47.8</u>	<u>25.4</u>	<u>12.8</u>	<u>38.2</u>	<u>114.4</u>
油脂類	<u>0.0</u>	<u>26.0</u>	<u>14.6</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>
菓子類	<u>1.5</u>	<u>18.2</u>	<u>22.2</u>	<u>27.3</u>	<u>33.3</u>	<u>5.9</u>	<u>8.9</u>	<u>14.7</u>	<u>44.1</u>
嗜好飲料類	<u>1.0</u>	<u>12.7</u>	<u>24.2</u>	<u>12.7</u>	<u>24.2</u>	<u>2.7</u>	<u>6.4</u>	<u>9.2</u>	<u>27.5</u>
調味料・香辛料類	<u>3.7</u>	<u>14.4</u>	<u>12.1</u>	<u>53.2</u>	<u>44.9</u>	<u>11.4</u>	<u>12.0</u>	<u>23.4</u>	<u>70.2</u>
合計	<u>72.2</u>	<u>356.3</u>	<u>306.4</u>	<u>1806.5</u>	<u>1254.9</u>	<u>388.2</u>	<u>334.9</u>	<u>723.1</u>	<u>2166.4</u> (2.2 g)

注1) シスチンの成分値は、システインとシスチン（2分子のシステインが結合したもの）の合計で、システイン量を1/2シスチン量として表したものの。

注2) アミノ酸中の硫黄の量は、32.065（硫黄の原子量）、149.21（メチオニンの分子量）、120.15（1/2シスチンの分子量）を用いて算出。

注3) $(①+②) \times 96.063$ （硫酸イオンの式量）/32.065（硫黄の原子量）により算出換算値＝32.065（硫黄の原子量）/96.063（硫酸イオンの式量）。

多田専門委員：

表の注3の記載で、換算値とありますが、何の換算値かが分かりにくいため、下記の様な記載をご検討ください。

注3) $(①+②) \times 96.063$ （硫酸イオンの式量）/32.065（硫黄の原子量）により算出。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

② 水道水由来の摂取量

事務局より：

多田専門委員から、以下のとおり水道水由来の硫酸イオンの摂取量を推計してはどうかとのご意見をいただきました。

ついては、

- 1) 水道水由来の摂取量について本評価での推計の要否をご確認ください。
- 2) 水道水由来の摂取量の推計が必要とされた場合、多田専門員ご意見を踏まえ、水道統計に基づく推計を行うこととし、水道水由来の硫酸イオンについては、清涼飲料水評価書「銅」(2008)(参照 98)【追 1】及び評価書「鉛」(2021)(参照 35)【追 16】に倣い、水道水質データベースの令和元(2019)年度水道統計水質分布表(給水栓水)最高値(参照 38)【追 15】から求めた95パーセンタイル以上となる値(50 mg/L)を用いて推計しました。なお、水道水の一日本摂取量は、清涼飲料水評価書「銅」に倣い、2 Lと仮定しました。

この推計でよろしいかご確認ください。

なお、2.(3) 摂取量推計等のまとめも水道水由来の摂取量の推計を行った場合の値に修正した案を記載しました。

多田専門委員：

EFSA Journal (2019) (参照 36)【54】の p23 の 3.4 Exposure estimate 以降の記載、特に p26 3.4.2 Exposure via other sources では、WHO の Sulfate in Drinking-water を引用するなどしており、food 由来以外に水由来を重視しているようです。

WHO の Sulfate in Drinking-water (参照 37)【追 14】では、p2-3 の Exposure に Exposure についての記述があります。また、p5-6 の Conclusions も参考になると思われ、味に影響を及ぼす境界濃度はナトリウム塩として約 250 mg/L であるとの記載が見受けられます。

日本における水道水質データは、水道水質データベース (<http://www.jwwa.or.jp/mizu/>) で確認できます。原水その他の項目に分かれており、それぞれ各都道府県の管理目標のシートに硫酸イオンの項目が有り、値が記載されているシートが確認できます。

事務局より：

水道水質データベースのデータを用いて水由来の硫酸イオンの摂取量を推計する場合の具体的な推計方法についてお教えいただけますでしょうか。

多田専門委員：

国内での水道水データに基づく推計方法として、食品安全委員会での清涼飲料水における「銅」の評価書（参考 98）【追 1】を参考にすることが出来ると思います。

「銅」の評価書では、水道統計を引用しており、水道統計の水質編を引用するのが適切と考えられるため、そちらを引用してください。最新版としては、水道統計「令和元年度」（第 102 号）が今年度（令和 3 年度）に発行されていると水道協会の HP（<http://www.jwwa.or.jp/syuppan/hakkou.html>）に記載が有ります。【水道統計水質編（平成 31 年 4 月 1 日～令和 2 年 3 月 31 日）第 102-2 号、公益社団法人 日本水道協会】

従いまして、「銅」の評価書と同様にして、汚染物質等の専門調査会で水道水由来の汚染物質について推計する際の方法で推計するという事でいかがでしょうか。

別の方法としては、味に影響を及ぼす以上には通常入っていないであろうと推測し、WHO（参照 37）【追 14】の p5-6 の Conclusions に記載の有った、味に影響を及ぼす境界濃度がナトリウム塩として約 250 mg/L を参考にして、これを上限と考える推計方法もあろうかと思います。

事務局より：

お教えいただいた「水道水質データベース」について、「水道統計「令和元年度」（第 102 号）」書籍の内容の一部が、水道水質データベースの HP に掲載されているようです。

推計方法としてご教示いただいた、清涼飲料水評価書「銅」（2008）（参照 98）【追 1】においては、水道水からのばく露として、以下の 2 点が記載されております。

- 1）原水と浄水における最高値の水質分布表を示し、水質基準値と比較し、水質基準値より下回っている割合がどのくらいか提示。
- 2）参考として、銅の水質基準値を用いて、水を 1 日当たり 2L 摂水するとして、一日当たりの摂取量を推計。

また、ご参考までですが、直近の評価書「鉛」（2021）（参照35）【追 16】においては、飲料水からの摂取量（ばく露量）として、以下の 2 点が記載されております。

- 1）給水栓水における最高値の水質分布表（*）を示し、水質基準値と比較し、水質基準値より下回っている割合がどのくらいか提示。（（参照 38）【追 15】P17、194（PDF の通しページ数））

*参照に「水道水質データベース」とされておりましたので HP を確認したところ、最新版（令和元年度）の水質分布表を確認することができました。

2) 他の個別知見において、鉛の飲料水からの推定一日摂取量を推計。

その上で、銅や鉛などを評価した化学物質・汚染物質専門調査会と同様の方法で評価するとした場合、1) の水質分布表を示すことは可能ですが、硫酸イオンは、水質基準値が設定されておりませんので、1) の「水質基準値より下回っている割合がどのくらいか」という点については評価が難しいと考えております。

多田専門委員：

・銅の評価書では、基準値の 2% 以下となった割合が、 $5034/5224 \times 100=96.36\%$ 、

・鉛の評価書では、基準値以下となった割合が、 $7710/8047 \times 100=95.81\%$ であり、これらに相当する濃度レベルを用いて推計しています。

従いまして、これまでの水道由来の評価を参照するとすれば、銅や鉛と同様に 95% タイル以上となる量を推計に用いるというのはいかがかと思います。

例えば、令和元年度調査で、お送りいただいた水質分布表（参照 38）【追 15】を見ますと硫酸イオン 50 mg/L 以下であれば、 $572/592 \times 100=96.62\%$ を網羅することとなります。この濃度を用いて推計するのがよいかと思います。

[水道水由来の摂取量の推計が必要とされた場合の記載案]

EFSA（2014）では、WHO（2004）を引用し、飲料水に自然由来の硫酸塩が多く含まれている地域では、飲料水が食事由来のその主な摂取源となる可能性があるとしている。（参照36、37）【54、追 14】

令和元年度の水道統計における硫酸イオンの給水栓水での検出状況（表 3）から、各測定地点における最高値別でみると、全国 592 測定地点中、572 地点（約 96%）で 50 mg/L 以下であった（参照38）【追 15】。硫酸イオンの濃度が 50 mg/L の水道水を一日当たり 2 L 摂水すると仮定した場合、水道水由来の一日摂取量は、100 mg/人/日と推計された。

表 3 給水栓水での硫酸イオンの検査結果

水源 種別	測定 地点 数	検出濃度分布										
		≒ 5.0 (m g/L)	≒ 10.0 (m g/L)	≒ 20.0 (m g/L)	≒ 30.0 (m g/L)	≒ 40.0 (m g/L)	≒ 50.0 (m g/L)	≒ 60.0 (m g/L)	≒ 70.0 (m g/L)	≒ 80.0 (m g/L)	≒ 90.0 (m g/L)	90.1 (m g/L)
全体	592	108	149	148	83	54	30	6	2	4	2	6
表流水	165	25	30	52	29	11	15	0	0	1	0	2

ダム 湖沼	38	2	15	11	6	2	1	0	1	0	0	0
地下水	252	49	83	62	24	24	5	2	0	1	1	1
その他	137	32	21	23	24	17	9	4	1	2	1	3

③ 添加物由来の硫酸イオンの摂取量

規格基準改正要請者は、添加物由来の硫酸について、「硫酸銅」に加え、我が国では「硫酸亜鉛」、「硫酸アルミニウムアンモニウム」等の硫酸塩を含む添加物の使用が認められていると説明し（参照 2、39、40）【概要書、72、165】、（1）のとおり、現状において「硫酸銅」を摂取する可能性があるのは乳児のみであり、20 歳以上の成人については、「硫酸銅」由来の硫酸イオンの摂取はなく（参照 2、6、15、16）【概要書、31、32、33】また、「硫酸銅」以外の添加物由来の硫酸の摂取量については、令和元年度厚生労働科学研究による食品添加物生産量統計調査に基づき、約 60.2～72.3 mg/人/日¹⁵と推計している。（参照 2、41）【概要書、166】

¹⁵ 令和元年度厚生労働科学研究の食品添加物生産量統計に基づいて、以下のとおり算出。

A: 「硫酸カルシウム」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量

= 「硫酸カルシウム」の一人一日摂取量 (mg/人/日) ×硫酸イオンの式量/「硫酸カルシウム」の分子量
= 65.58×96.063/172.17 ≒ 36.59 mg/人/日

B: 「硫酸アルミニウムアンモニウム」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量

= 「硫酸アルミニウムアンモニウム」の一人一日摂取量 (mg/人/日) ×硫酸イオンの式量×硫酸イオン数/「硫酸アルミニウムアンモニウム」の分子量
= 1.4× (96.063×2/453.33～96.063×2/237.15) ≒ 0.59～1.13 mg/人/日

C: 「硫酸アルミニウムカリウム」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量

= 「硫酸アルミニウムカリウム」の一人一日摂取量 (mg/人/日) ×硫酸イオンの式量×硫酸イオン数/「硫酸アルミニウムカリウム」の分子量
= 17.8× (96.063×2/474.39～96.063×2/258.21) ≒ 7.21～13.24 mg/人/日

D: 「亜鉛塩類(硫酸亜鉛)」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量

= 「亜鉛塩類(硫酸亜鉛)」の一人一日摂取量 (mg/人/日) ×硫酸イオンの式量/「亜鉛塩類(硫酸亜鉛)」の分子量
= 13.7×96.063/287.55 ≒ 4.58 mg/人/日

E: 「硫酸カリウム」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量

= 「硫酸カリウム」の一人一日摂取量 (mg/人/日) ×硫酸イオンの式量/「硫酸カリウム」の分子量
= 0.0014×96.063/174.26 ≒ 0.00 mg/人/日

F: 「硫酸第一鉄」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量

= 「硫酸第一鉄」の一人一日摂取量 (mg/人/日) ×硫酸イオンの式量/「硫酸第一鉄」の分子量
= 2.31× (96.063/278.01～96.063/151.91) ≒ 0.80～1.46 mg/人/日

G: 「硫酸ナトリウム」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量

= 「硫酸ナトリウム」の一人一日摂取量 (mg/人/日) ×硫酸イオンの式量/「硫酸ナトリウム」の分子量
= 2.28× (96.063/322.19～96.063/142.04) ≒ 0.68～1.54 mg/人/日

H: 「硫酸マグネシウム」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量

= 「硫酸マグネシウム」の一人一日摂取量 (mg/人/日) ×硫酸イオンの式量/「硫酸マグネシウム」の分子量
= 25× (96.063/246.47～96.063/174.41) ≒ 9.74～13.77 mg/人/日

I: 「チアミンラウリル硫酸塩」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量

= 「チアミンラウリル硫酸塩」の一人一日摂取量 (mg/人/日) ×硫酸イオンの式量/「チアミンラウリル硫酸塩」の分子量
= 0.148× (96.063/815.16) ≒ 0.02 mg/人/日

以上より、A+B+C+D+E+F+G+H+I=36.59+(0.59～1.13)+(7.21～13.24)+4.58+0.00+(0.80～1.46)+

また、吸収された亜硫酸塩は硫酸へと代謝されるとされていることから【添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」（2020）】、添加物である亜硫酸塩¹⁶由来の硫酸イオンの摂取量についても推計した。添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」（2020）において、亜硫酸塩の推定一日摂取量は、二酸化硫黄として、0.116 mg/kg 体重/日（6.39 mg/人/日）とされており、この二酸化硫黄が全て硫酸イオンになると仮定して、亜硫酸塩由来の摂取量を9.58 mg/人/日¹⁷（硫酸イオン相当量）と推計した。（参照42）【追 12】

本ワーキンググループは、以上を合計し、現在の規格基準改正要請者の説明を踏まえ、「硫酸銅」以外の添加物~~添加物~~由来の硫酸イオンの摂取量を60.269.8～72.381.9 mg/人/日と推計した。

本ワーキンググループは、現在の硫酸イオンの摂取量として成人の食事由来の摂取量 2.2 mg/人/日、水道水由来の摂取量 100 mg/人/日及び添加物由来の摂取量 60.269.8～72.381.9 mg/人/日を合計し、2.32 g/人/日と推計した。

多田専門委員：

【机上配付資料 1】に、硫黄を含む食品添加物を列記しました。硫酸イオンを生じる可能性があり、生産量統計で摂取量が 0 でない添加物としまして、チアミンラウリル硫酸塩も計上していただく方が良いと思われます。

事務局より：

多田専門委員のご意見を踏まえ、③添加物由来の硫酸イオンの摂取量に「チアミンラウリル硫酸塩」の摂取量を推計を追記しました。

奥田専門参考人：

27 ページ 2 行目のワイン由来の硫酸イオンですが、硫酸銅以外に、亜硫酸が酸化して硫酸になる経路も考えられます。硫酸まで酸化している亜硫酸がどの程度あるのかはよくわかりませんが、量としては、極微量になると思います。本件は、無視しても良い量であると思いますが、お知らせいたします。

$(0.68 \sim 1.54) + (9.74 \sim 13.77) + 0.02 = 60.2149 \sim 72.3432 \div 60.2 \sim 72.3 \text{ mg/人/日}$

¹⁶ 亜硫酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、ピロ亜硫酸カリウム及びピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素アンモニウム水（二酸化硫黄として）

¹⁷ 亜硫酸塩類由来の硫酸イオンの一日摂取量

$$= \text{「亜硫酸塩類」の一日摂取量（二酸化硫黄として）（mg/kg 体重/日）} \times \text{国民全体の平均体重（kg 体重）} \times \frac{\text{硫酸イオンの式量}}{\text{二酸化硫黄の分子量}}$$
$$= 0.116 \times 55.1 \times 96.063 / 64.06 \div 9.58 \text{ mg/人/日}$$

事務局より：

亜硫酸由来の硫酸について、亜硫酸塩類の添加物由来の硫酸イオンの摂取量として、(2.(2)ではなく、) 1.(3)に追記しました。添加物評価書「亜硫酸水素アンモニウム水」(2020)において、亜硫酸塩類の推定一日摂取量は、二酸化硫黄として、0.116 mg/kg 体重/日(6.39 mg/人/日)とされており、これが全て硫酸イオンになると仮定し、硫酸イオンに換算して推計しました。

1) 添加物である亜硫酸塩類由来の摂取量について本評価での推計の要否をご確認ください。

2) 本評価での推計が必要な場合、亜硫酸塩類由来の二酸化硫黄が全て硫酸イオンとなると仮定しましたが、この仮定は妥当であるかご確認ください。

多田専門委員：

亜硫酸塩や亜硫酸水素アンモニウム水の二酸化硫黄としての量を、全て硫酸イオンになると仮定して硫酸イオンの推計を行うことにつきましては、少し検討をする方が良いのではないかと思います。これらはそれぞれ亜硫酸塩類、亜硫酸水素アンモニウム水として、二酸化硫黄換算での評価がされていることから、これらが実際にどの程度硫酸イオンとしての人への曝露要因となるのかを考慮して硫酸イオンの推計に加えることができると良いと思われます。

多田専門委員：

【机上配付資料1】にも示しましたが、食品添加物にも硫黄を含む品目は、L-メチオニン、DL-メチオニン、L-シスチン、L-システイン塩酸塩、タウリンなど種々あり、食事のメチオニンやシスチンの硫黄から硫酸イオン換算するならば、これら食品添加物由来の硫黄からも硫酸イオン換算する必要があるのかどうかという点が疑問として生じます。

事務局より：

食事(たんぱく質(含硫アミノ酸))由来の摂取量を推計しておりますが、硫黄を含む添加物(L-メチオニン、DL-メチオニン、L-シスチン、L-システイン塩酸塩、タウリンなど)由来の摂取量の推計の要否をご確認ください。

松井専門委員：

タウリンはかなりの量が食品(添加物以外)に含まれていることが想定されますが、食品からの日本人の摂取量は不明だと思います。添加物としてのタウリン摂取量の推計では、あまり意味はないと思います。

多田専門委員：

分子量情報と、生産量統計とから予め試算しておいていただくことなどはできませんでしょうか。

事務局より：

硫黄を含む添加物（硫酸、亜硫酸塩を含む添加物は除く）由来の硫酸イオンの摂取量について、試算したところ、7.46～7.65 mg/人/日でした。（机上配付資料 1 参照）

多田専門委員：

P22L14-15 について、下記のとおり修正ください。

食事由来の摂取量 2.2 mg/人/日

↓

食事由来の摂取量 2.2 g/人/日

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

瀧本専門委員：

P22L14 について、「成人の」を追記しました。

P22L16 について、表 2 では 2166 mg/人/日のようです。

事務局より：

表 2 における食事由来の摂取量（2166.4 mg/人/日）については、「令和元年国民健康・栄養調査報告」のたんぱく質の一日摂取量（g）において、有効である桁は小数第一位（「mg」表記とした場合、下 3 桁目から有効）となっておりますので、食事由来の摂取量（mg）も同様に整数部分の下 3 桁目から有効であると考え、2200 mg すなわち 2.2 g としました。

【第 6 回WGと同様の記載】

事務局より：

「硫酸銅」以外の添加物由来の硫酸の摂取量について、生産量統計調査に基づき 60.2～72.3 mg/人/日と推計しております。一方、米国の情報ではありますが、規格基準改正要請者は、米国医学研究所（2005）の知見（硫酸塩の摂取量が 4.40 g/人/日）も挙げております。2.（3）摂取量推計等のまとめでは、ぶどう酒からの摂取量の現在の摂取量に対する割合を示しており、現在の摂取量としては、控

えめな値を記載しました。

瀧本専門参考人：

いいと思います。

2. 使用基準改正後の摂取量

(1) ぶどう酒の摂取量

表 1 の使用基準案によれば、使用基準改正後に新たに「硫酸銅」の使用対象食品となるのはぶどう酒のみであることから、その摂取量について検討した。

「国税庁令和元年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）」によれば、2019 年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、それぞれ 352,549 kL/年及び 9,723 kL/年であり、合計は 362,272 kL/年であるとされる。

（参照43）【168】

規格基準改正要請者は、果実酒及び甘味果実酒が全てぶどうを主原料として作られているものと仮定し、過大な見積もりにはなるが、果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量を我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量とみなしている。

（参照 2）【概要書】

また、規格基準改正要請者は、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量（362,272 kL/年）を成人人口（104,013 千人）で除した値を成人 1 人当たりのぶどう酒の年間飲酒量と仮定し、1 日当たり、成人 1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量は、9.54 mL/人/日と推計しているた。（参照44）【169】

さらに、規格基準改正要請者は、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、「令和元年国民健康・栄養調査」において、飲酒習慣のある者（週に 3 日以上、飲酒日 1 日当たり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割合（20.5%）を成人人口に乗じて計算した場合、1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量は、46.5 mL/人/日と推計しているた。（参照 31）【164】

本ワーキンググループは、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、46.5 mL/人/日を 1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量とした。

(2) ぶどう酒からの摂取量

① 硫酸銅

規格基準改正要請者は、ぶどう酒中で銅イオンと硫酸イオンに解離すると考えられているたが、本ワーキンググループは、表 1 の使用基準案における銅硫酸銅（II）五水和物としての最大残存使用量（210 mg/L）の硫酸銅がぶどう酒中に残存した場合を仮定し、使用基準改正後のぶどう酒からの硫酸

- 1 銅の摂取量は、0.2340-298 mg/人/日¹⁸（無水物として）と推計した。なお、
2 実際の摂取量は、上述の推計量よりも少ないと考えた。

【第6回WGにて確認済み】

事務局より：

使用基準改正後のぶどう酒からの硫酸銅の摂取量については、次の1)及び2)の推計を考えましたが、いずれが適当でしょうか。なお、現在の評価書案は1)の場合で推計しています。

- 1) 表1の使用基準案に規定された硫酸銅(II)五水和物としての最大使用量(10 mg/L)の硫酸銅がぶどう酒中に全部残存したと仮定して推計
- 2) 表1の使用基準案に規定された銅としての最大残存量(2 mg/L)の硫酸銅がぶどう酒中に全部残存したと仮定して推計

瀧本専門参考人：

2)の場合でよいと思います。

事務局より：

第6回WGでの議論を踏まえ、2)の場合で推計し直しましたので、ご確認ください。また、(3)摂取量推計等のまとめもあわせて修正いたしました。

3
4 ② 銅イオン

- 5 本ワーキンググループは、表1の使用基準案における銅としての最大残存
6 量(2 mg/L)の硫酸銅がぶどう酒中に残存した場合を仮定し、使用基準改正
7 後のぶどう酒からの銅イオンの摂取量は、0.093 mg/人/日¹⁹と推計した。

【第6回WGにて確認済み】

事務局より：

使用基準改正後のぶどう酒からの銅の摂取量については、次の1)及び2)の推計を考えましたが、いずれが適当でしょうか。なお、現在の評価書案は2)の場合で推計しております。

- 1) 表1の使用基準案に規定された硫酸銅(II)五水和物としての最大使用量(10 mg/L)の硫酸銅がぶどう酒中に全部残存したと仮定して推計
- 2) 表1の使用基準案における銅としての最大残存量(2 mg/L)の硫酸銅がぶどう酒中に全部残存したと仮定して推計

瀧本専門参考人：

¹⁸ 使用基準改正後(使用上限)のぶどう酒からの硫酸銅の摂取量(無水物として)
=最大銅残存量の「硫酸銅」×ぶどう酒推定一日摂取量×硫酸銅(II)無水物の分子量/銅の原子量硫酸銅
-(II)五水和物の分子量
=240 mg/L×46.5 mL/人/日÷1000×159.609÷63.546249.69÷0.2340-298 mg/人/日

¹⁹ 使用基準改正後のぶどう酒からの銅イオンの摂取量
=最大銅残存量×ぶどう酒推定一日摂取量
=2 mg/L×46.5 mL/人/日÷1000÷0.093 mg/人/日

2) の場合でよいと思います。

③ 硫酸イオン

本ワーキンググループは、表 1 の使用基準案における硫酸銅 (II) 五水和物としての最大使用量 (10 mg/L) の硫酸銅を添加し、その全量がぶどう酒中に残存した場合を仮定し、使用基準改正後のぶどう酒からの硫酸イオンの摂取量は、0.179 mg/人/日²⁰と推計した。

(3) 摂取量推計等のまとめ

本ワーキンググループは、使用基準改正後の硫酸銅の摂取量は、(2) ①のとおりぶどう酒からの摂取量である 0.2340.298 mg/人/日 (無水物として) と推計した。

また、銅イオンの摂取量については、1. (1.2) の現在の摂取量 (6.14 mg/人/日) 及び 2. (2) ②のぶどう酒からの摂取量 (0.093 mg/人/日) を合計し、6.23 mg/人/日と推計した。なお、ぶどう酒からの銅イオンの摂取量 (0.093 mg/人/日) は、現在使用基準改正前の銅の摂取量 (6.14 mg/人/日) の 1.5% である。

さらに、硫酸イオンの摂取量については、1. (3) の現在の摂取量 (2.32 g/人/日) 及び 2. (2) ③のぶどう酒からの摂取量 (0.179 mg/人/日) を合計し、2.32 g/人/日と推計した。なお、ぶどう酒からの硫酸イオンの摂取量 (0.179 mg/人/日) は、現在使用基準改正前の硫酸の摂取量 (2.32 g/人/日) の 0.008% である。

事務局より：

硫酸イオンの摂取量は、水道水由来の摂取量の推計を行った場合の値で記載しています。

²⁰ 使用基準が改正後された場合 (使用上限) のぶどう酒から由来の硫酸イオンの摂取量
= 最大使用量の「硫酸銅」×ぶどう酒推定一日摂取量×硫酸の分子量/硫酸銅 (II) 五水和物の分子量
= 10 mg/L × 46.5 mL/人/日 ÷ 1000 × 96.063 ÷ 249.69 ≒ 0.179 mg/人/日

1 Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

【第6回WGと同様の記載】

事務局より：

(1) 硫酸銅は、ぶどう酒に添加後、銅イオン及び硫酸イオン解離すること、また、添加物評価書「グルコン酸銅」(2004)において、銅としての評価も行っていることから、銅イオン及び硫酸イオンに係る知見も併せて総合的に評価する方針でよろしいでしょうか。

(2) 銅イオン(銅塩類)については、添加物評価書「グルコン酸銅」(2004)以降の知見について提出されています。また、硫酸銅については、年代に関わらず硫酸銅を被験物質とした知見が提出されています。

硫酸銅は、I. 9. のとおり、ぶどう酒に添加後、銅イオン及び硫酸イオンに解離すると考えられることから、銅イオン及び硫酸イオンに関する知見も併せ、総合的に「硫酸銅」の体内動態及び毒性に関する評価を行うこととした。

銅イオンについては、添加物評価書「グルコン酸銅」(2004)における知見のほかに、それ以外に安全性に係る新たな知見として提出された資料についても検討を行った。

硫酸イオンについては、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)で体内動態に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念がないとされている。また、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」(2017)では、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)の後、新たな知見は認められていないため、安全性に懸念のある知見はないとされている。さらに、その後、新たな知見は認められていないため、本評価書では、体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

1. 体内動態

(1) 硫酸銅

硫酸銅を被験物質とした知見は、以下のとおりである。なお、添加物評価書「グルコン酸銅」(2004)には硫酸銅を被験物質とした体内動態の知見の記載はされていない。

① 吸収、分布、代謝、排泄(ラット)(Johnson 及び Lee (1988); OECD (2014) にて引用)

Long Evans ラット(雄、6匹/群)に、硫酸銅(II)五水和物で調製した銅含有飼料(飼料中の銅含有濃度²¹(参照45)【追2】: 3.5 mg/kg、5.4 mg/kg、

²¹ ラットの銅要求量は 5.0 mg/kg 体重

10.5 mg/kg 及び 26.4 mg/kg) を 2 週間与えた後、0.9%生理食塩水-5 mM グリシンに溶解した ^{67}Cu (化学形態不明) ~~30- μCi~~ を筋肉注射し、注射後 6 日目から 4 日間糞便及び尿を採取し、~~臓器の各放射比活性並びに~~糞便及び尿中への排泄量を同位体希釈法を用いて測定し、放射比活性から銅の収支バランス及び真の吸収率²²を求める試験 (試験 1²³) が実施されている。また、Long Evans ラット (雄、週齢不明、6 匹/群) に、硫酸銅 (II) 五水和物で調製した銅含有飼料 (飼料中の銅含有濃度量²¹ (参照 45) [追 2] : 0.40 mg/kg²⁴、1.7 mg/kg、3.5 mg/kg、5.4 mg/kg、10.6 mg/kg 及び 21.1 mg/kg) を 2 週間与えた後、~~15- μCi の~~ ^{67}Cu を筋肉注射し、試験 1 と同様の方法で銅の収支バランス及び真の吸収率を求める~~とともに糞便及び尿採取期後に、肝臓、腎臓及び血漿中の銅濃度を求める~~試験 (試験 2A²⁵) 及び Long Evans ラット (雄、週齢不明、12 匹/群) に硫酸銅 (II) 五水和物で調製した銅含有飼料 (飼料中の銅含有濃度量²¹ (参照 45) [追 2] : 0.40 mg/kg²⁴、1.7 mg/kg、3.5 mg/kg、5.4 mg/kg、10.6 mg/kg 及び 21.1 mg/kg) を与え、1 週間後に一晩絶食させ、各食餌群の半数のラットに ~~5- μCi の~~ ^{67}Cu を筋肉注射し、各食餌群の残りのラットは、 ^{67}Cu で標識した各銅含有飼料 3 g の試験飼料 (試験飼料中の銅含有量 : 1.2 μg 、5.1 μg 、10.5 μg 、16.2 μg 、31.8 μg 、63.3 μg) を 2 時間週間かけて摂取させ、ホールボディカウンターで 14 日間 ^{67}Cu の保持量を測定し、 ^{67}Cu の吸収率²⁶を求める試験 (試験 2B²⁷) が実施されている。

試験 1 並びに試験 2A 及び試験 2B の結果、銅の糞便中、尿中及び糞便中内因性排泄量、収支バランス、真の吸収率、生物学的半減期²⁸は表 4 のとおりであり、投与量が増えるほど銅の糞便中内因性排泄量が大幅に増加し、銅の投与量が 3.5 mg/kg から 10.6 mg/kg において銅の収支バランスに差は認められず、銅の真の吸収率は最大で 48%あり、~~つた。生物学的半減期は銅の投与量が多くなるほど短くなった。~~また、試験 2A の結果、肝臓、腎臓及び血漿中の銅濃度量は、表 5 のとおりであった。Johnson 及び Lee (1988) は、銅の投与量が増えるほど銅の真の吸収率が低下し、糞便中内因性排泄量が増加するため、投与した銅の大部分は糞便中に排泄されるとしている。また、銅の恒常性維持には、銅の吸収よりも排泄のほうが重要であるとしている。なお

²² 銅の真の吸収率 = $\{I - F + (F \cdot Sf/Sm)\} / I$

I=銅の摂取量、F=銅の糞便排泄量、Sf=糞便の放射比活性、Sm=組織の放射比活性、 $F \cdot Sf/Sm$ は銅の糞便中内因性排泄量 (一旦吸収した銅の腸管への排泄量) を示す。

²³ 原著では、Experiment 2 と記載されている。

²⁴ 0.40 mg/kg は硫酸銅 (II) 五水和物を添加していないと考えられる。

²⁵ 原著では、Experiment 3A と記載されている。

²⁶ ^{67}Cu の吸収は、 ^{67}Cu の放射性減衰を補正した後、横軸に時間、縦軸に保持率 (注射又は経口 ^{67}Cu) の対数をプロットし、各々の線形部分の切片から算出した。

²⁷ 原著では、Experiment 3B と記載されている。

²⁸ ^{67}Cu の生物学的半減期は、投与後 3 日目から 14 日目までの経口投与及び注射したラットの全身保持プロットの傾きから算出した。

さらに、同位体希釈法及びホールボディカウンターを用いた銅の吸収量には有意な差はなかったが、ホールボディカウンターを用いた場合、同位体希釈法よりも値が大きくなる傾向があったとしている。（参照46）【96】

表 4 銅の糞便中、尿中及び糞便中内因性排泄量、収支バランス並びに真の吸収率

		試験実験 1				試験実験 2					
銅の投与量	(mg/kg)	3.5	5.4	10.5	26.4	0.4	1.7	3.5	5.4	10.6	21.1
	(μg/日)	56±20	86±10	156±11	473±15	7±1	33±2	63±4	92±4	180±14	403±22
銅の糞便中排泄量 (μg/日)		34±4	75±7	138±2	431±13	5±1	24±4	43±4	78±7	163±17	358±33
銅の尿中排泄量 (μg/日)		3±1.1	3±0.7	4±1.1	5±0.9	1±0.2	2±0.8	3±0.3	3±0.6	4±1.1	5±1.7
銅の収支バランス (μg/日)		19±5	11±4	14±12	29±25	2±0.2	8±3	18±4	11±7	13±9	41±15
銅の糞便中内因性の排泄量 (μg/日)		5±3	14±5	22±5	38±14	1±0.2	4±1	6±2	15±5	24±8	46±4
銅の真の吸収率 (同位体希釈法) (%)		48±8	29±6	25±7	17±4	46±4	40±10	41±6	30±5	23±7	22±4
銅の吸収率 (ホールボディカウンター) (%)		—	—	—	—	37±10	63±17	54±8	54±15	48±12	25±5
⁶⁷ Cu の生物学的半減期 (ホールボディカウンター法) (日)		—	—	—	—	2.36	2.32	2.23	2.13	2.07	1.96

表 5 肝臓、腎臓及び血漿中の銅濃度量

銅の投与量	(mg/kg)	0.4	1.7	3.5	5.4	10.6	21.1
	(μg/日)	7±1	33±2	63±4	92±4	180±14	403±22
血漿中の銅 (μg/dL)		5±2 ^a	33±20 ^a	82±10 ^b	85±8 ^b	98±26 ^b	87±11 ^b
肝臓中の銅 (μg/g 乾重)		2.4±1.4 ^a	9.5±2.3 ^b	13.8±1.7 ^c	13.3±1.4 ^c	13.7±2.6 ^c	16.0±2.1 ^c
腎臓中の銅 (μg/g 乾重)		4.9±0.7 ^a	7.5±0.7 ^{ab}	9.5±1.3 ^{bc}	11.8±1.3 ^c	12.7±1.9 ^c	17.6±4.2 ^d

a、b、c、d：上付き文字が異なる行内の値は有意に異なる（P<0.05）。

OECD（2014）は、銅の吸収率を報告している様々な動物実験の結果を踏まえ、ラットは銅の吸収効率を高め、胆汁排泄を減らすことで低銅食に適応することが示され、食餌中の銅濃度が高くなると、銅の吸収率が低下し、糞便中及び内因性の銅の排泄が増加するとしている。（参照47）【97】

【第6回WGと同様の記載】

松井専門委員：

P28,L26、P29,L1 について、データは硫酸銅（II）五水和物添加量ではなく、飼料中銅含量であり、硫酸銅を添加して、上記の含量にしていると思います。ご確認ください。

P29,L2 について、元の Cu の形態不明ですが、生理的食塩水とグリシンに溶解したものとなっていると思います。確認してください。

P29,L7-8 について、データは硫酸銅（II）五水和物としてではなく、飼料中銅含量だと思います。TABLE I. Composition of Diet では copper-free; some diets were supplemented with CuSO₄ as described in the text となっており、少なくとも 0.40 mg/kg は硫酸銅を添加していないと考えられます。

P29,L26-28 について、吸収が抑制されれば、糞便中排泄が増加します。「銅の真の吸収率が低下した、糞便中内因性排泄量が増加するので、投与した銅の大部分は糞便中に排泄されるとしている。」としたらいかがですか？

なお、著者は吸収より排泄が恒常性維持には重要であると記述しています。Excretion of Cu appears to be more important than Cu absorption in maintaining homeostasis

この試験では、銅の投与量が要求量以上（3.5 から 10.6 mg/kg 過剰の場合です。）に増えても銅の出納（balance）が変わらなかったとしており、これは重要だと思います。恒常性機能が働いていることを示していると思います。

臓器中 Cu 含量と各臓器の ^{67}Cu 半減期、分布・代謝なども示されていると思います。分布、代謝で示すべきです。

ホールボディカウンターでは真の吸収が高めに出ることも記述されています。[Van den Berg](#) 及び [Beynen](#) 【99】ではホールボディカウンターを用いて真の吸収を測定しており、真の吸収はこの知見と比べ高いと思います。両論文の真の Cu 吸収率値の相違を説明するために、ホールボディカウンターでは真の吸収が高めに出ることを記述する方が良いでしょう。

脚注にラットの銅要求量を示したらいかがですか？（以降もです）

ラットの銅要求量は 5.0 mg/kg（NRC1995）です。これを示すと理解しやすいのでは？なお、[Van den Berg](#) 及び [Beynen](#) 【99】では欠乏 vs 充足であることが示されています。

伊藤専門委員：

松井専門委員のコメントにいずれも同意いたします。

動物を代謝ケージに移したのは投与 6 日後ですが、その後、組織中の放射能測定までの日数（4 日）についても記載が必要ではないでしょうか？

松井専門委員：

同意します。

この 4 日間に糞尿採取していると思います。（Animals were killed after 4 days of balance collections.）ご確認ください。この点も入れた方が良いでしょう
評価書案の表のデータはどちらも筋肉内投与（Isotope Dilution）のデータでしょう。表 4 では、Isotope Dilution と Whole-Body Counting のデータの違いが示されています。

伊藤専門委員：

脚注 22 の「I=銅の摂取」→「I=銅の摂取量」

松井専門委員：

同意します。

上記の修正をするならば、「F=銅の糞便排泄」→「F=銅の糞便排泄量」でしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

松井専門委員：

P29L3 について、「臓器の各放射比活性」が示されていますが、その結果の記述はないと思います。結果を示さないなら、削除した方が良いでしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、「臓器の各放射比活性」を削除いたしました。

松井専門委員：

試験 2A の結果として臓器中銅量が記述されていますが、方法が示されていません。「真の吸収率を求めるとともに糞便及び尿採取期後に、肝臓、腎臓及び血漿中の銅量を求める試験」としたらいかがですか？

事務局より：

ご意見を踏まえ、試験方法を追記いたしました。

松井専門委員：

P29L16 について、以下のように修正ください。

「各銅含有飼料 3 g の試験飼料」→「各銅含有飼料 3 」g（「の試験飼料」は削除）

事務局より：

ご意見を踏まえ、「の試験飼料」を削除いたしました。

松井専門委員：

体内動態のまとめでは「生物学的半減期は銅の投与量が多くなるほど短くなった。」との記述がありますが、これ以外の知見は充足群と欠乏群のみの比較です。ここでは「生物学的半減期は表 4 のとおり」とだけ記述されています。この知見のどこかで、「生物学的半減期は銅の投与量が多くなるほど短くなった。」を示した方が良いでしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、P29L24-25 に追記いたしました。

事務局より：

②のご意見を踏まえ、トレーサーの投与量を削除いたしました。

【第6回WGと同様の記載（（1）分布・代謝の項に対するコメントを移動）】

松井専門委員：

少なくとも、吸収、排泄（ラット）（Johnson 及び Lee（1988）などには[分布・代謝](#)の記述があると思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

② 吸収、分布、排泄（ラット）（[V](#)an den Berg 及び Beynen（1992）； OECD（2014）にて引用）

Wistar ラット（雄、食餌内容に応じて 9 匹ずつ 2 群に分割）に、銅含有飼料（飼料中の銅含有濃度量²¹（参照 45）^{【追 2】}：1.0 mg/kg²⁹（銅欠乏飼料群）又は 5.0 mg/kg³⁰（銅充足飼料群））を 2628 日間与え、11 日目から 13 日目の間及び 24 日目から 26 日目の間に、[ガンマカウンター](#)で糞便中及び尿中の銅量を測定するとともに、[24 日目に ⁶⁴Cu 酢酸を腹腔内投与した後、ホールボディカウンターで ⁶⁴Cu の全身保持量を測定し、ガンマカウンターで 24 日目から 26 日目の糞便中及び尿中の ⁶⁴Cu を測定する試験が実施されている。また、試験最終日に血液と臓器を採集し、銅量を測定した。また、24 日目に ⁶⁴Cu 酢酸を腹腔内投与し、ホールボディカウンターで ⁶⁴Cu の全身保持量を測定した。](#)

その結果、銅の見かけの吸収率³¹は表 6 のとおりであり、銅の摂取量が少ないと、銅の吸収の見かけの効率が高かった。また、⁶⁴Cu の尿中及び糞便中排泄率並びに血漿及び各臓器中の銅濃度量はそれぞれ表 7 及び表 8 のとおりであり、血漿及び各臓器中の銅濃度量は、銅充足飼料群と比較して、銅欠乏飼料群は有意に低かった。さらに、[⁶⁴Cu の全身保持量は、銅の摂取量が少ないほど高く、](#)銅欠乏飼料群及び銅充足飼料群の ⁶⁴Cu の生物学的半減期は、それぞれ 19.0 日及び 6.0 日であった。（参照 48）**【98】**。

²⁹ 原著では、計算値と記載されている。6 回の測定の平均値は 0.8 mg/kg。

³⁰ 硫酸銅（II）五水和物で調製。原著では、計算値と記載されている。6 回の測定の平均値は 5.3 mg/kg。

³¹ 銅の見かけの吸収率（相対値）は以下の式を用いて算出した。

銅の見かけの吸収率（相対値）＝100×（銅の摂取量－糞便中の銅量）/銅の摂取量

表 6 銅の摂取量、糞便中の銅量銅の見かけの吸収率^注

飼料中の銅含有濃度量 (mg/kg)	1.0 ²⁹	5.0 ³⁰
銅の摂取量 (μg/日)	12	74
糞便中の銅量 (μg/日)	4	43
銅の見かけの吸収率 (%)	70	42

注) 給餌開始後 11～13 日と 24～26 日の値。各食餌群のラット 9 匹の平均値。

表 7 ⁶⁴Cu の尿中及び糞便中排泄率^注

飼料中の銅含有濃度量 (mg/kg)	1.0	5.0
⁶⁴ Cu の尿中排泄率 (%)	2	7
⁶⁴ Cu の糞便中排泄率 (%)	6	21

注) 給餌開始後 24～26 日の値。各食餌群のラット 9 匹の平均値。

表 8 血漿及び各臓器中の銅濃度 ⁶⁴Cu 量^注

飼料中の銅含有濃度量 (mg/kg)	1.0	5.0
血漿 (μg/mL)	<0.1	1.09
肝臓 (μg/g 乾重)	6.49	10.33
心臓 (μg/g 乾重)	11.76	20.44
腎臓 (μg/g 乾重)	8.84	17.01
脾臓 (μg/g 乾重)	1.50	5.29
筋肉 (μg/g 乾重)	1.48	4.52
骨 (μg/g 乾重)	2.05	2.74
皮膚 (μg/g 乾重)	0.90	3.65

注) 各食餌群のラット 9 匹の平均値。~~飼料中の銅含有量による有意差あり (P<0.001)。~~

【第 6 回WG と同様の記載】

松井専門委員：

P34,L4 について、各群の動物数を確認してください。アスコルビン酸投与群は無視しても良いのでは？ Expt 4.なら各群 9 匹だと思います。

P34,L5 について、1 mg/kg 飼料には硫酸銅は含まれていません。(Table 1. Expts 3 and 4. Composition of the purified diets used)

脚注 31 はおかしいです。見かけの吸収に尿は関係ありません。(見かけの吸収は balance と差がないことを示したいのですか？)

この Expt 4 では ^{64}Cu 酢酸腹腔内投与により、糞便中内因性排泄を測定していると思います。また、全身の ^{67}Cu 代謝、 ^{67}Cu 尿中排泄、臓器中 Cu が示されています。この試験は欠乏 vs 充足ですが、これらを記述する方が良いかどうかをご検討ください。

伊藤専門委員：

松井専門委員のコメントにいずれも同意いたします。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

松井専門委員：

修正案です。ご確認をお願いします。

28 日間与え、11 日目から 13 日目の間及び 24 日目から 26 日目の間に、糞便中及び尿中の銅を測定するとともに、24 日目に ^{64}Cu 酢酸を腹腔内投与し、24 日目から 26 日目の間に、ガンマカウンタで糞便中及び尿中の ^{64}Cu を測定するとともにホールボディカウンタで ^{64}Cu の全身保持量を測定した。また、試験最終日に血液と臓器を採集し、銅量を測定した。

伊藤専門委員：

松井先生のご修正案につきまして、事務局で統一されている方法の書き方（・・・試験が実施されている）に準ずるとしますと、たとえば以下になりますでしょうか。

「24 日目に ^{64}Cu 酢酸を腹腔内投与した後、ホールボディカウンターで ^{64}Cu の全身保持量を測定し、ガンマカウンターで 24 日目から 26 日目の糞便中及び尿中の ^{64}Cu を測定する試験が実施されている。」

松井専門委員：

伊藤先生の方法の記述に対するご提案が適切だと思います。同意します。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正案を反映いたしました。また、 ^{64}Cu の全身保持量の結果を追記しました。

伊藤専門委員：

^{64}Cu 酢酸の投与量 ($25\ \mu\text{g Cu/kg}$ 体重) の記載は不要でしょうか？

松井専門委員：

放射性トレーサー投与量について、論文では放射エネルギーを示すのが普通な気がします。(放射能比活性 (Ci/g など) も材料では示されることが普通ですが)

この論文では伊藤先生のご指摘にあるように「 $25\ \mu\text{g Cu/kg}$ 体重」のみが示されていますが、これは ^{64}Cu の半減期が数時間で、正確な放射エネルギーが解からないためな気がします。

放射性トレーサー投与量の表記は他の知見を含め、統一した方が良いでしょう。伊藤先生の③へのコメントにもありますが、すべての知見で、トレーサー投与量を示さないことではいかがでしょうか？

伊藤専門委員：

トレーサーの投与量は記載しないことに同意いたします。

事務局より：

ご意見を踏まえ、本評価書ではトレーサーの投与量は示さないこととして統一いたします。

松井専門委員：

表 6 について、表 7 に沿って、脚注に給餌開始後 11-13 日と 24-26 日の値をまとめて算出したことを示した方が良いでしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、表 6 の注釈に追記いたしました。

伊藤専門委員：

表 8 の注釈に「飼料中の銅含有量による有意差あり ($P < 0.001$)」とありますが、全ての臓器について有意差があることを明記するか、表の各数値にマークを付けるなどした方がわかりやすいのではないのでしょうか。

松井専門委員：

表 8 の注釈の「飼料中の銅含有量による有意差あり ($P < 0.001$)」

この知見の有意差は 2 way-ANOVA の結果であり、1.0 群と 5.0 群の差の検定結果ではありません。(アスコルビン酸投与 アスコルビン酸+銅投与のデータを含めた統計です。) 表 6 や表 7 の元表でも同様に 2 way-ANOVA の結果が記載され

ていますが、表 6 や表 7 では有意差は示されてません。

表 8 の注釈の「飼料中の銅含有量による有意差あり (P<0.001)」は削除でいかがでしょうか？

有意差を示したい場合は、アスコルビン酸のデータもすべて示す必要があり、かなり煩雑になります。

伊藤専門委員：

表 8 の注釈の有意差については削除することに同意いたします。

事務局より：

ご意見を踏まえ、表 8 の注釈の「飼料中の銅含有量による有意差あり (P<0.001)」を削除いたしました。

③ 吸収、排泄（ラット）（Van den Berg ら（1994）；OECD（2014）にて引用）

Wistar ラット³²（雄、3 週齢、期間 1～3 において食餌内容に応じて 618 匹ずつ 2 群に分割）に、試験飼料（飼料中の銅含有濃度 ²¹（参照 45）^{【追 2】}：1.0 mg/kg³³（銅欠乏飼料群）又は 5.0 mg/kg³⁴（銅充足飼料群））を与え、硝酸溶液に溶解し酢酸ナトリウム緩衝液（0.05 mol/L、pH 5.4）で希釈した ⁶⁴Cu 液で標識した銅含有各飼料（飼料中の銅含有量 ¹⁸（参照 49）^{【追 2】}：1.0 mg/kg³⁵（銅欠乏飼料群）又は 5.0 mg/kg³⁶（銅充足飼料群））を経口投与、または ⁶⁴Cu 液を腹腔内投与し、投与直後から 96 時間後まで一定間隔で、その直後に、ホールボディカウンターによりで全身糞便中の放射活性を計測し、銅の真の吸収率を求める試験（試験 1）を実施している。投与スケジュールについて、0 日目、21 日目及び 42 日目に各群 6 匹のラットのうち内、3 匹のラットには対し⁶⁴Cu 標識したて混餌を投与し、残り 3 匹には ⁶⁴Cu を腹腔内投与し、また、7 日目、28 日目及び 49 日目に、前回混餌投与したラットには腹腔内投与、前回腹腔内投与したラットには混餌投与した。糞便は、0 日目から 14 日目、21 日目から 35 日目及び 42 日目から 56 日目の間に採取した。また、各糞便採取期終了時に血液と肝臓を採取した。

次に、非近交系 Wistar ラット³⁷（雄、7 週齢）に、試験開始前の 10 日間、

³² 銅の真の吸収量の測定終了時の平均体重（平均値±標準誤差）について、投与後 14 日目は 178±3 g、投与後 35 日目は 270±4 g、投与後 56 日目は 308±6 g であった。

³³ 原著では、計算値と記載されている。4 回の測定の平均値は 1.1 mg/kg。

³⁴ 硫酸銅（II）五水和物を添加し調製。原著では、計算値と記載されている。4 回の測定の平均値は 5.2 g/kg。

³⁵ 原著では、計算値と記載されている。4 回の測定の平均値は 1.1 mg/kg。

³⁶ 硫酸銅（II）五水和物を添加し調製。原著では、計算値と記載されている。4 回の測定の平均値は 5.2 g/kg。

³⁷ 平均体重（平均値±標準誤差）について、0 日目は 148±5 g、投与後 7 日目は 261±3 g、投与後 14 日目は 284±4 g、投与後 28 日目は 345±6 g、投与後 56 日目は 407±9 g であった。

銅として 5.0 mg/kg を含む飼料を与え、試験前期間の終わり（試験 0 日目）に、無作為に選んだラット 6 匹は胆管カニュレーションを行い、残りのラットは試験 1 と同じ食餌内容に応じて 24 匹ずつ 2 群に分割し、各食餌群 24 匹のうちラット 6 匹に胆管カニュレーションを試験 7、14、28、56 日目に行い、銅の胆汁中排泄濃度を求める試験（試験 2）を実施している。試験開始 7 日前から試験 0 日目、0 日目から 7 日目、7 日目から 14 日目、21 日目から 28 日目、48 日目から 55 日目の間に糞便を採取した。胆汁流量の概日変化の影響を防ぐため、9 時から 13 時に胆汁を採取し、胆汁分泌量は、胆汁液の密度を 1.0 g/mL と仮定して重量法を用いて測定した。

試験 1 の結果、銅の見かけの吸収率³⁸及び真の吸収率³⁹及び糞便中内因性排泄量⁴⁰並びに血漿中及び肝臓中の銅濃度量は表 9 及び表 10 のとおりであった。銅の摂取量投与量が少ないと、銅の吸収の見かけの効率が高かった。銅欠乏飼料群では、投与後試験 14 日以内に銅の真の吸収が増加したが、その後はその増加量が徐々に少なくなった。銅欠乏飼料群では、銅の糞便中排泄量が大幅に減少した。また、⁶⁴Cu の腹腔内投与による生物学的半減期は、銅欠乏飼料群では有意に増加した。なお、吸収率は、Johnson 及び Lee (1988) の同位体希釈法により求めた値より高かった。

また、試験 2 の結果、銅の胆汁中排泄濃度は表 11 のとおりであり、見かけの銅吸収量は、銅充足飼料群に比較して、銅欠乏飼料群では銅の胆汁中排泄濃度が少なくとも試験 7 日目から有意に減少した。14 日後に有意に増加したが、胆汁流量は各食餌群間で有意差が認められなかった（平均 0.30 mL/100 g 体重）。銅欠乏飼料群では、投与 7 日以内に血漿中の銅が低下し、肝臓中の銅濃度も低下した。

Van den Berg ら (1994) は、銅欠乏飼料群では、銅の吸収効率が高まり、胆汁中の銅の排泄が減少したことは、Johnson 及び Lee (1988) の報告と一致しており、これは銅欠乏飼料群において ⁶⁴Cu の生物学的半減期が増加したことを支持するものであるとしている。また、銅充足飼料群の胆汁中排泄濃度量は約 0.2 µg/100 g 体重/時間、銅の糞便中内因性排泄濃度量は約 0.3 µg/100 g 体重/時間であり、これは、銅の胆汁中排泄が糞便中内因性排泄の大部分を占めるという知見を支持するものであるとしている。銅欠乏飼料群では、投与後試験 7 日目から銅の胆汁中性排泄濃度量及び糞便中内因性排泄量が有意に低下した。銅欠乏飼料群では銅の状態が低下していたため、銅の胆汁中排

³⁸ 見かけの銅の吸収率 = ((銅の摂取量 - 糞便中の銅量) / 銅の摂取量) × 100

³⁹ 真の銅吸収率を求めるために、⁶⁴Cu 腹腔内投与及び ⁶⁴Cu 混餌投与後、各々について横軸に時間、縦軸に % 放射能保持率の対数をプロットしたグラフを作成した。各々の曲線の直線部分を外挿して得られた 0 時間切片を求め、⁶⁴Cu 混餌投与後の切片を ⁶⁴Cu 腹腔内投与後の切片で除し、100 を掛けて算出したものを真の銅吸収率とした。

⁴⁰ 銅の糞便中内因性排泄量 = 銅の真の吸収量 - 銅の見かけの吸収量

泄の減少は、銅の状態を新たな定常状態にするために必要な二次的な代償メカニズムであると考えられるとしている。（参照49）【99】。

表 9 銅の見かけの吸収率及び真の吸収率（試験 1）^{注1}

	銅の投与量 (mg/kg)	銅の見かけの吸収率 (%)	銅の真の吸収率 (%)	銅の糞便中内因性排泄量 (μg/日)
期間 1 (投与後試験 0～14 日目)	1	46±4 ^{*注2}	72±6 ^{*注2}	3±1 ^{*注2}
	5	32±2	55±5	16±3
期間 2 (投与後試験 21～35 日目)	1	48±3 ^{*注2}	66±3	3±1 ^{*注2}
	5	31±2	56±13	22±10
期間 3 (投与後試験 42～56 日目)	1	53±3 ^{*注2}	58±7	3±1 ^{*注2}
	5	22±3	52±10	24±7

注1) 数値は各食餌群につき、ラット 3～6 匹の平均値±標準誤差。

注2) 「*」付きの値は、5.0 mg/kg 投与群との有意差あり (P<0.05)。

表 10 血漿中及び肝臓中の銅濃度量（試験 1）^{注1}

	銅の投与量 (mg/kg)	血漿中の銅濃度量 (μg/mL)	肝臓中の銅濃度量 (μg/g 乾重)
期間 1 (投与後 0～試験 14 日目)	1	0.07±0.04 ^{*注2}	8.3±0.7 ^{*注2}
	5	0.93±0.04	13.8±0.4
期間 2 (投与後 21～試験 35 日目)	1	0.24±0.10 ^{*注2}	9.9±0.5 ^{*注2}
	5	0.96±0.04	12.2±0.1
期間 3 (投与後 42～試験 56 日目)	1	0.61±0.11 ^{*注2}	10.8±0.5 ^{*注2}
	5	0.96±0.04	12.7±0.4

注1) 数値は各食餌群につき、ラット 6 匹の平均値±標準誤差。

注2) 「*」付きの値は、5.0 mg/kg 投与群との有意差あり (P<0.05)。

表 11 銅の胆汁中排泄濃度量（試験 2）^{注1}

	飼料中の銅含有濃度量 (mg/kg)	銅の胆汁中排泄濃度量 (μg/100 g 体重/時間)
0 日目	5	0.29±0.12

期間 1 (投与後試験 7 日目)	1	0.02±0.01 ^{*注2}
	5	0.11±0.06
期間 2 (投与後試験 14 日目)	1	0.06±0.04 ^{*注2}
	5	0.24±0.07
期間 3 (投与後試験 28 日目)	1	0.03±0.02 ^{*注2}
	5	0.16±0.06
期間 4 (投与後試験 56 日目)	1	0.03±0.02 ^{*注2}
	5	0.19±0.07

注 1) 数値は各食餌群につき、ラット 5～6 匹の平均値±標準誤差。

注 2) 「*」付きの値は、5.0 mg/kg 投与群との有意差あり (P<0.05)。

【第 6 回WGと同様の記載】

松井専門委員：

P38,L4-5 について、以下を確認してください（吸収を調べたのは 2 飼料群各 6 匹ずつですが、実際の各データは表 9 脚注のように 3-6 匹だと思います。）

銅充足飼料（diets with an adequate amount of copper (5 mg Cu/kg)）または銅欠乏飼料（a diet that was deficient in copper (1 mg Cu/kg)）です。

P38,L7 について、これだと 56 日間 ⁶⁴Cu を投与したことになると思います。

P38,L6-7 について、⁶⁴Cu 標識は金属 ⁶⁴Cu を硝酸で溶解し、酢酸ナトリウム緩衝液（0.05 mol/L, pH 5.4）で希釈したもの

P38,L5-6 について、ちなみに前の試験同様、1 mg/kg 群飼料には硫酸銅は含まれていません（Table 1 Composition of the Purified Diets Used）。

P38,L16-18 について、糞便の放射活性測定は内因性糞中排泄を算出するためでしょう。ホールボディーカウンターで全身の ⁶⁴Cu を、腹腔内投与と混餌投与直後から測定し、このデータから真の Cu 吸収を測定していると思います。ご確認ください。

肝臓中銅含量、内因性糞中排泄、胆汁排泄も記述されています。腹腔内投与による半減期も示されています（数値は一部他の処理の個体も含まれますので、使いにくいですが、定性的な記述は可能でしょう。）この試験は欠乏 vs 充足ですが、記述する方が良いかどうかをご検討ください。

表 9 について、グループはおかしいと思います。期間でしょうか？

伊藤専門委員：

松井専門委員のコメントにいずれも同意いたします。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

松井専門委員：

③のタイトルに「、排泄」を追加してください。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

松井専門委員：

修正案です。ご確認をお願いします。

Wistar ラット（雄、3 週齢、18 匹ずつ 2 群に分割）に、試験飼料（飼料中の銅含有量 18（参照 49）【追 2】：1.0 mg/kg（銅欠乏飼料）又は 5.0 mg/kg（銅充足飼料））を与え、硝酸溶液に溶解し酢酸ナトリウム緩衝液（0.05 mol/L、pH 5.4）で希釈した ^{64}Cu 液で標識した各飼料を経口投与、または ^{64}Cu 液を腹腔内投与し、投与直後から 96 時間後まで一定間隔でホールボディカウンターにより全身中の放射活性を計測し、銅の真の吸収率を求める試験（試験 1）を実施している。

伊藤専門委員：

松井先生のご修正案につきまして、 ^{64}Cu の投与量（5 μg ）の記載は不要でしょうか？

トレーサーの投与量は不要かもしれないと思いましたが、文献①では（ μCi の単位ですが）記載されていますので、統一されても良いかと思いました。

松井専門委員：

②のようにトレーサー投与量を示さないことでいかがでしょうか？

伊藤専門委員：

トレーサーの投与量は記載しないことに同意いたします。

事務局より：

修正案を反映いたしましたので、ご確認ください。

また、②でのご意見を踏まえ、本評価書ではトレーサーの投与量は示さないこととして統一いたします。

松井専門委員：

方法に記述がありません。この結果を削除するかまたは方法に血漿と肝臓のサンプリングを示してください。

事務局より：

試験 2 の結果を修正いたしましたので、ご確認ください。

松井専門委員：

表 9～表 11 の脚注では「注 2）5.0 mg/kg 投与群との有意差あり（ $P < 0.05$ ）。」となっていますが、表 14 を参考に、注 2）「*」付きの値は 5.0 mg/kg 投与群との有意差あり（ $P < 0.05$ ）。として表中の「注 2」を「*」に変更した方が良いでしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

④ 吸収、排泄（ヒト）（van Ravesteyn（1944））

健康成人 3 名（A：女性；23 歳、B：男性；30 歳、C：女性；26 歳）に通常の食事を 6 日間摂取させ（第 1 期）、その後 150 mg/人/日の硫酸銅（詳細不明⁴¹、銅として 114.56 mg/人/3 日⁴²）を 3 日間経口投与し、投与開始から 6 日間⁴³、糞便中の銅濃度を測定する（第 2 期）試験（試験 1）を実施している。なお、第 1 期においても、同様に糞便中の銅濃度を測定している。また、健康成人 2 名（A 及び B）については、銅の胆汁中排泄を測定する試験（試験 2）を実施している。

その試験 1 の結果、銅の見かけの吸収率⁴⁴は、被験者 A は 29%、被験者 B は 27.5%、被験者 C は 24%であった。また、試験 2 の結果、被験者 A 及び被験者 B とともに胆汁中排泄は大きく増加した。van Ravesteyn（1944）は、お

⁴¹ 硫酸銅の投与量（150 mg/人/日）及び銅に換算したときの 3 日間の投与量（114.56 mg/人/3 日）を踏まえると、試験に用いた硫酸銅は、硫酸銅（II）五水和物であると考えられる。

⁴² 「日本人の食事摂取基準（2020 年版）」ではにおいて、銅の耐用上限量は 18 歳以上の男女一律で 7 mg/人とされている。

⁴³ 被験者 C では、第 2 期終了時に経口投与した硫酸銅が全すべて糞便と一緒に消失していることを確認するため、第 2 期を 9 日間に設定した。

⁴⁴ 体内に保持された銅の割合＝~~（銅の投与量－糞便中の銅量）~~ / 銅の投与量 × 100 として算出しており、実際は銅の見かけの吸収率を示している。

1 そらく少なくとも経口投与した銅の約 25%が消化管から吸収され、投与開始
2 から 6～9 日目に、投与した硫酸銅の 65～75%が糞便中に回収されるとしてい
3 る。銅が消化管から吸収されることは、投与後数日で胆汁中排泄が投与前の 2
4 倍以上になっていることから分かるとしている。（参照50）【100】
5

【第 6 回WG と同様の記載】

松井専門委員：

P43,L5 について、銅として 114.56 mg だと思います。確認してください。

胆汁中銅濃度も検討していると思います。健常人のデータは記述した方が良いでしょう。

脚注に銅食事摂取基準を入れたらいかがですか？理解が進むと思います。（以下同です）

伊藤専門委員：

松井専門委員のコメントにいずれも同意いたします。

脚注 44 に「銅の吸収率（体内に保持された銅の割合）」とありますように、吸収率として記されている数値（被験者 A 29%、被験者 B 27.5%、被験者 C 24%）は、吸収率というより「体内保持率」などの方が正確ではないでしょうか。

松井専門委員：

これについて私も悩みました。

Thus 114.56-82.04 = 32.52 mg of copper or 29 % of the copper sulphate given, were retained in the body.（被験者 A の記述）となっていますので本文では、「体内保持」です。しかし、実際には吸収です。「本文に忠実に表記」を原則とすると、伊藤先生のご提案とおりです。修正するなら、脚注を体内に「保持された銅の割合 = ((銅の投与量－糞便中の銅量) / 銅の投与量) × 100」としており、実際は銅の見かけの吸収率を示している。」としたらいかがですか？

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

松井専門委員：

「in total」ですので、「114.56 mg/人/3 日」ではないでしょうか？
そうならば、用いたのは硫酸銅（Ⅱ）五水和物であることが分かります。この点

を脚注に示しても良いでしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。また、脚注 41 に、試験に用いた硫酸銅が硫酸銅（II）五水和物であると考えられる旨を追記しました。

⑤ 吸収、排泄（ヒト）（Turnlund ら（1989）；OECD（2014）及び EFSA（2015）にて引用）

健常成人（男性 12 名、年齢：22～35 歳、実験 1 日目の平均体重：71±3 kg、実験 91 日目の平均体重：73±3 kg）に硫酸銅（詳細不明）で調製した銅含有食（食事中的銅含有量⁴²：1.68 mg/人/日）を 24 日間（期間 1）、次に銅含有食（食事中的銅含有量³⁶：0.785 mg/人/日）を 42 日間（期間 2）、さらに銅含有食（食事中的銅含有量³⁶：7.53 mg/人/日）を 24 日間（期間 3）摂取させ、また、銅の吸収量を測定するために塩酸溶液に溶解した ⁶⁵Cu（酸化銅（II））を期間 1 の 13 日目、期間 2 の 7、8 日目と 31、32 日目、期間 3 の 13 日目に摂取させ、同位体希釈法を用いて、摂取量中及び糞便中の銅量並びに ⁶⁵Cu を測定した。銅の内因性の糞便中への損失量は、期間 1 と期間 3 は最後の 18 日間、期間 2 は最後の 36 日間について求めた。

その結果、銅の見かけの吸収率⁴⁵及び銅の内因性の糞便中への損失量⁴⁶は、~~以下の~~表 12 のとおりであった。Turnlund ら（1989）は、銅の吸収率は食事中的銅摂取量に依存し、銅摂取量が多くなるほど、吸収率が低下したとしている。また、銅摂取量が多くなるほど、銅の内因性損失量が増加するとしている。さらに、食事中的銅含有量が比較的少ない場合、吸収がおそらく最も重要なコントロールポイントであることを示唆しており、摂取量が少なく、内因性損失が減少すると、吸収される割合が著しく増加し、また、食事中的銅含有量が高い場合は、吸収率が低下しても過剰な銅の吸収を完全に防ぐことはできず、この過剰な銅は内因性損失が増加することによって除去されると報告している。（参照51）【101】

表 12 銅の見かけの吸収率及び内因性の糞便中への損失量

	期間 1	期間 2		期間 3
		初期	後期	
銅の投与量 (mg/人/日)	1.68	0.785		7.53

⁴⁵ ⁶⁵Cu の吸収量＝摂取された ⁶⁵Cu の量－⁶⁵Cu 摂取後の糞便中の ⁶⁵Cu の量

⁴⁶ 吸収されなかった食事性銅（全食事性銅に吸収されなかった ⁶⁵Cu の割合を乗じたもの）を糞便中の銅量から差し引いて算出した。

銅の見かけの吸収率 ^注 (%)	36.3±1.3	56.2±1.1	55.0±1.5	12.4±0.9
銅の内因性の糞便中への 損失量 (mg)	0.61	0.36	0.33	0.97

注) 数値は平均値±標準誤差。

OECD (2014) は、Turnlund ら (1989) は、重要な研究であり、信頼できる銅の見かけの吸収率を報告したとしている。また、この研究結果から、吸収が銅の調節の初期段階であることが示唆されたとしている。(参照 47)

【97】

EFSA (2015) は、SCF (1993) は、0.79 mg/日を 42 日間摂取した男性でも銅の状態が低下しなかった Turnlund ら (1989) の研究に基づき、平均必要量 (0.8 mg/日) を設定しており、たEFSA (2015) は、これに言及と報告している。(参照52) 【52】

【第 6 回WG と同様の記載】

松井専門委員：

P45,L6-8 について、食事中銅含量です。

P45,L9 について、酸化銅の吸収は非常に低いです。塩酸溶液にしていると思います。確認してください。

平均は不要でしょう。以下同じです。

伊藤専門委員：

松井専門委員のコメントにいずれも同意いたします。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

⑥ 吸収、排泄 (ヒト) (Turnlund ら (1998) ; OECD (2014) 及び EFSA (2015) にて引用)

健常成人 (男性 12 名、平均年齢 : 26±4 歳、平均体重 : 試験開始時 74.3±8.2 kg、試験終了時 74.1±7.9 kg、1 名脱落) に、硫酸銅 (詳細不明) で調製した銅含有食 (食事中の銅含有量⁴² : 0.66 mg/人/日) を 24 日間 (期間 1) 、次に銅含有食 (食事中の銅含有量³⁶ : 0.38 mg/人/日) を 42 日間 (期間 2) 、

さらに、銅含有食（食事中的銅含有量³⁶：2.49 mg/人/日）を 24 日間（期間 3）摂取させ、また、試験期間中に、5 名には塩酸溶液で溶解した ⁶⁵Cu（酸化銅（II））を含む飲料水を計 4 回摂取させ、別の 6 名には塩酸溶液で溶解した ⁶⁵Cu（酸化銅（II））を計 3 回静脈内投与し、その後 12 日間の糞便中の ⁶⁵Cu 放射活性を同位体希釈法を用いて測定する試験を実施している。

その結果、各期間での銅の見かけの吸収率及び真の吸収率⁴⁷並びに ⁶⁵Cu の糞便中の排泄率⁴⁸は、以下の表 13 のとおりであり、Turnlund ら（1998）は、銅の摂取量が多いほど糞便中の ⁶⁵Cu の内因性排泄率が高くなるとしている。また、試験結果は、銅の内因性糞便中排泄が、体内の銅の貯蔵量を調節する主要なポイントであることを示唆しているが、この調節は、食事による銅の最低摂取量である 0.38 mg/人/日では、銅の状態を維持するのに十分ではなかったとしている。（参照 51、53、54）【101、108、追 3】

表 13 銅の見かけの吸収率及び真の吸収率並びに ⁶⁵Cu の糞便中の排泄率

	期間 1	期間 2	期間 3
銅の摂取量（mg/人/日）	0.66	0.38	2.49
銅の見かけの吸収率（n=4）（%）	54 ^a	67 ^b	44 ^a
⁶⁵ Cu の糞便中の排泄率（n=6）（%）	26 ^a	12 ^b	34 ^a
銅の真の吸収率（n=4）（%）	73	77	66

a、b：上付き文字が異なる行内の値は有意に異なる（P<0.05）⁴⁹。

【第 6 回WG と同様の記載】

事務局より：

Turnlund ら（1998）は、添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）以前の知見ですが、同評価書に記載されておりません。一方、OECD（2014）及び EFSA（2015）で引用されています。評価書「硫酸銅」には記載すべきでしょうか。

松井専門委員：

記載すべきです。Turnlund ら（1989）と同様の Cu が 3 水準の設定ですが、こちらでは銅の真の吸収が示されており、内因性排泄の重要性がより明瞭になっています。Turnlund ら（2005）では真の吸収が 2 水準の設定で示されています。

⁴⁷ 真の平均吸収率は、経口摂取した ⁶⁵Cu の平均吸収率を静脈内投与した ⁶⁵Cu の平均排泄率で補正して推定した。

⁴⁸ 静脈内投与後 12 日間に排泄された ⁶⁵Cu の投与量に対する割合。

⁴⁹ 原著では、「有意に異なる（P>0.05）」とされているが、誤植であると思われる。

伊藤専門委員：

私も評価書に記載することに同意いたします。

1

【第6回WGと同様の記載】

松井専門委員：

^{65}Cu は塩酸で溶解して用いられていますので、酸化銅とは言えません。

この試験では、食事中銅含量を硫酸銅で調製していますので、体内動態（1）硫酸銅に入れるのが適切でしょう。この論文で引用されていた食事調整法の論文を提供します。

The results suggest that endogenous copper excretion is a major point of regulation of the body's copper stores

this regulation was not sufficient to maintain copper status at the lowest intake of dietary copper, 0.38 mg/d.

この2点は記述した方が良いでしょう。

平均は不要でしょう。

伊藤専門委員：

「経口投与させ」→「経口投与し」あるいは「摂取させ」

表 13 の注釈「 $P > 0.05$ 」は元論文の通りですが、「有意に異なる」(significantly different) ですので「 $P < 0.05$ 」の誤りではないでしょうか。

松井専門委員：

同意します。誤植ですね。「誤植であると思われる」を脚注で示した方が良いでしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

松井専門委員：

P47L4、P47L5 について、 ^{65}Cu と ^{63}Cu は安定同位体です。

Turnlund ら（1989）を参照して書いてください。

事務局より：

Turnlund ら（1989）の記載に倣い、修正いたしましたので、ご確認ください。

2

⑦ 吸収、排泄（ヒト）（Harvey ら（2003）：OECD（2014）及び EFSA（2015）にて引用）

健康成人（男性 12 名、平均年齢：32±11 歳、平均体重：78.4±9.3 kg）に、硫酸銅（詳細不明）で調製した銅含有食（食事の銅含有量⁴²：0.7 mg/人/日、1.6 mg/人/日及び 6.0 mg/人/日）を 8 週間摂取及び、42 日目に ~~3.0 mg の~~⁶⁵Cu（塩化銅（II））を単回経口摂取させ、その後約 14 日間、糞便を採取し、非標識銅及び ⁶⁵Cu の糞便中への排泄量を測定し、銅の吸収率及び非標識銅の内因性損失量を算出する試験を実施している。

その結果、銅の見かけの吸収率⁵⁰及び真の吸収率⁵¹並びに非標識銅の内因性損失量⁵²は以下の表 14 のとおりであり、銅の吸収率については、投与量による有意な差は認められなかったが、非標識銅の内因性損失量は、高用量銅含有食の場合、低用量銅含有食及び中用量銅含有食の場合と比較して、有意に増加した。（参照 55）【102】

表 14 銅の見かけの吸収率及び真の吸収率並びに非標識銅の内因性損失量

銅の投与量（mg/人/日）	低用量	中用量	高用量
	0.7	1.6	6.0
銅の見かけの吸収率（%）	41±12	42±15	45±13
銅の真の吸収率（%）	48±13	45±14	48±11
非標識銅の内因性損失量 ^注 （mg/日）	0.45±0.25*	0.81±0.16*	2.46±1.11

注）「*」付きの値は、高用量銅含有食の値と有意に異なる（P<0.05）。

OECD（2014）は、Harvey ら（2003）の試験について、銅の摂取量が吸収率（見かけと真の吸収率）に有意な影響を及ぼさなかったことや、各用量食事レベルにおける見かけの吸収率と真の吸収率の値が類似していたことは、Turnlund ら（1989、1998、2005）の知見や動物実験データ（Van den Berg ら（1994））と矛盾⁵³するし、また Turnlund ら（1989、1998、2005）の知見や動物実験データ（Van den Berg ら（1994））と一致しないと指摘している。（参照 47）【97】

EFSA（2015）は、Harvey ら（2003）の試験を含む成人を対象とした研究結果を踏まえ、混合食からの銅の吸収率は約 50%と考えている。また、Harvey ら（2003）の試験については、尿中、汗中、経皮での損失が測定されていないことを指摘している。（参照 52）【52】

⁵⁰ 銅の見かけの吸収率 = (⁶⁵Cu の投与量 - 糞便中 ⁶⁵Cu 量) / ⁶⁵Cu の投与量

⁵¹ 銅の真の吸収率 = (⁶⁵Cu の投与量 - 糞便中 ⁶⁵Cu 量 + ⁶⁵Cu の内因性損失量) / ⁶⁵Cu の投与量

⁵² 非標識銅の内因性損失量 = 非標識銅の糞便中の量 - 非標識銅の食事中用量 + (非標識銅の食事中用量 × 吸収された ⁶⁵Cu 量) / ⁶⁵Cu の投与量

⁵³ Turnlund（1989、1998、2005）では、真の吸収について有意な変化は認められていない。

【第 6 回WG と同様の記載】

松井専門委員：

平均は記述不要でしょう。

P49,L22 について、OECD (2014) で Turnlund ら (1998) も言及されています。なお、Turnlund ら (1998, 2005) でも真の吸収は有意な変化ではないと思います。ご確認ください。

伊藤専門委員：

松井専門委員のコメントにいずれも同意いたします。

表 14 の「銅の投与量」の単位 (mg/kg/日) → (mg/人/日)

表 14 の注釈「著しく異なる」→「有意に異なる」

松井専門委員：

同意します。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

⑧ 吸収、排泄（ヒト）(Turnlund ら (2005) : OECD (2014) 及び EFSA (2015) にて引用)

健常成人（男性 9 名、年齢範囲：26～49 歳、平均体重：74±13 kg（期間 1）、76±13 kg（期間 2））に、銅として 1.6 mg/人/日⁴²を含む食事を 18 日間摂取させる試験（期間 1）を実施し、その後、通常の食事及び銅として 7 mg/人/日を含む銅サプリメント（硫酸銅（詳細不明）で調製）を 129 日間摂取させ、さらにその後、銅として計 7.8 mg/人/日³⁶の摂取となるよう、銅として 1.6 mg/人/日含有の食事及び銅として 6.2 mg/人/日を含む銅サプリメント（硫酸銅（詳細不明）で調製）を 18 日間摂取させる試験（期間 2）を実施している。各期間の 7 日目に被験者 3 人に [Turnlund ら \(1998\) と同様に塩酸溶液に溶解した](#) ⁶³Cu（酸化銅（II））を[含むエネルギー飲料を経口](#)摂取させ、他の 6 人には[塩酸溶液で溶解した ⁶³Cu](#)を静脈内投与し、各期間を通じて尿と糞便を採取し、~~Turnlund ら (1998) と同様に塩酸溶液に溶解した~~⁶³Cu の尿中及び糞便中への排泄量を測定し、銅の吸収量を算出した。

その結果、銅の尿中及び糞便中への排泄量、⁶³Cu の尿中及び糞便中への累

計排泄率並びに銅の見かけの吸収率⁵⁴及び真の吸収率⁵⁵は以下の表 15 のとおりであった。銅の尿中及び糞便中への排泄量並びに ⁶³Cu の糞便中への累計排泄率については、期間 1 と比較して期間 2 が有意に高く、一方 ⁶³Cu の尿中への累計排泄率については、期間 1 と比較して期間 2 が有意に低かった。（参照 56、53）【103、108】

表 15 銅の尿中及び糞便中への排泄量、⁶³Cu の尿中及び糞便中への累計排泄率並びに銅の見かけの吸収率及び真の吸収率

	期間 1	期間 2
銅の投与量 (mg/人/日)	1.6	7.8
銅の尿中への排泄量 ^{注1} (μg/日)	20 ^a	26 ^b
銅の糞便中への排泄量 ^{注1} (mg/日)	1.6 ^a	7.1 ^b
⁶³ Cu の尿中への累計排泄率 ^{注2} (%)	2.1 ^a	1.3 ^b
⁶³ Cu の糞便中への累計排泄率 ^{注2} (%)	27 ^a	46 ^b
銅の見かけの吸収率 ^{注3} (%)	29 ^a	16 ^b
銅の真の吸収率 (%)	40	29

a、b：上付き文字が異なる行内の値は有意に異なる (P<0.05)。

注 1) 各期間の 7 日目以降の 12 日間における一日当たりの銅の平均排泄量 (n=9)。

注 2) 静脈内投与から 12 日間での ⁶³Cu の平均累計排泄率 (n=6)。

注 3) 内因性排泄の補正前 (n=3)。

OECD (2014) は、Turnlund ら (2005) が、尿などの排泄経路は、ヒトにおける銅のマイナーな排泄経路であると指摘していると報告しており、胆道からの排泄とそれに続く糞便への排泄が、ヒトと動物における銅の主な排泄経路であるとしている。（参照 47）【97】

EFSA (2015) は、Turnlund ら (2005) の研究が汗や経皮による損失を考慮していないことを指摘している。また、Turnlund ら (2005) 等の研究結果を踏まえ、尿中の銅は、食事による銅の摂取量にほとんど影響されず、11 μg/日から 60 μg/日の範囲であるとしている。（参照 52）【52】

【第 6 回 WG と同様の記載】

松井専門委員：

P50,L14 について、トレーサーは Turnlund ら (1998) の方法で調製したとなっています。Turnlund ら (1998) を参照してください。

⁵⁴ 銅の見かけの吸収率 = (銅の摂取量 - 銅の摂取後 12 日間に糞便中排泄された ⁶³Cu の量) × 100

⁵⁵ 銅の真の吸収率は、見かけの銅吸収率を ⁶³Cu を静脈内投与した被験者の同期間に糞便中排出された ⁶³Cu の割合で補正することによって求めた。

伊藤専門委員：

松井専門委員のコメントに同意いたします。

脚注 54 と 55 の「糞便中及び尿中へ排泄された」→「糞便中へ排泄された」ではないでしょうか？

松井専門委員：

同意します。

Apparent copper absorption was calculated by subtracting the amount of oral tracer recovered in the stools in a 12-d period after the feeding from the amount fed. This includes the tracer that was absorbed and then excreted during those 12 d.

見かけの吸収は尿に排泄されたものも含む（蓄積を意味していない）

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

松井専門委員：

前にコメントしましたが、酸化銅はほとんど吸収されません。「 ^{63}Cu （酸化銅（II））」ではありません。トレーサーは Turnlund ら（1998）の方法で調製したとなっています。Turnlund ら（1998）では ^{65}Cu を使っており、ここでは ^{63}Cu ですが、Turnlund ら（1998）を参考にして記述してください。

事務局より：

ご意見を踏まえ、Turnlund ら（1998）と同様の方法で調整したことが分かるように、P50L14 の記載を P50L11-12 と L13 に移動しました。

（２）銅塩類

添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）において、グルコン酸銅の体内動態について以下の知見が記載されている。（参照57）【69】

分布（ラット）（北條ら（2000））

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。（参照58）【グルコン酸銅 9】

添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）の後の新たな銅塩類の体内動態に係る知見は以下のとおりである。

① 吸収、分布、排泄（ラット）（Coudray ら（2006））

9、22、44 及び 88 週齢の Wistar ラット（雄、10 匹/群）に試験飼料金属含量食（銅源には~~炭酸銅を用い、銅~~）として 7 mg/kg²¹（参照 45）【追 2】）を 30 日間与え、4 週目のはじめに塩酸溶液に溶解した ⁶⁵Cu（elemental Cu）を含む複数の安定同位体溶液を強制経口投与し、4 日間糞便及び尿を採取し、剖検時に肝臓・脛骨を採取し、ICP-誘導結合質量分析法で ⁶⁵Cu を測定する試験を実施している。

その結果、腸管における ⁶⁵Cu の吸収率⁵⁶、肝臓中及び骨中の銅含有濃度量並びに ⁶⁵Cu の糞便中及び尿中への排泄量は以下の表 16 のとおりであり、ラットの週齢による有意差はなかった。（参照 59、45）【106、追 2】

表 16 腸管における ⁶⁵Cu の吸収率、肝臓中及び骨中の銅含有量並びに ⁶⁵Cu の糞便中及び尿中への排泄量^注

	9 週齢 (測定時 13 週 齢)	22 週齢 (測定時 26 週 齢)	44 週齢 (測定時 48 週 齢)	88 週齢 (測定時 92 週 齢)
⁶⁵ Cu の投与量	71.5±2.0 ^b	70.3±0.6 ^a	70.0±0.7 ^a	70.1±1.1 ^a
腸管における ⁶⁵ Cu の吸収率 (%)	18.9±8.2	19.6±8.6	15.6±3.7	14.7±5.0
肝臓中の銅含有濃度量 (mg/kg 湿重)	3.77±0.39	3.34±0.47	3.58±0.42	3.31±0.53
骨中の銅含有濃度量 (mg/kg 乾重)	2.46±0.41	2.37±0.41	2.55±0.67	2.32±0.49
⁶⁵ Cu の糞便中への 排泄量 (μg)	58.0±6.2	56.6±6.3	59.1±3.0	59.8±3.3
⁶⁵ Cu の尿中への 排泄量 (μg)	1.08±0.29	0.85±0.43	0.85±0.48	0.93±0.29

注) 値は、ラット 10 匹の平均値±標準偏差。

a、b: 上付き文字が異なる行内の値は有意に異なる (P<0.05)

【第 6 回 WG と同様の記載】

松井専門委員：

P53,L5 について、供試された AIN-93 mineral mix に含まれているのは炭酸銅です。資料が必要ならばお送りします。

⁶⁵Cu は安定同位元素です。

⁵⁶ 腸管における ⁶⁵Cu の平均吸収率 = (⁶⁵Cu の投与量 - (⁶⁵Cu の糞便中排泄量 + ⁶⁵Cu の尿中排泄量)) / ⁶⁵Cu の投与量

⁶⁵Cu は塩酸に溶解して用いられています。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

松井専門委員：

P53L4 について、「試験飼料（銅源には炭酸銅を用いた）」とした方が良いでしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしましたので、ご確認ください。

② 吸収、代謝、排泄（ヒト）（Harvey ら（2005）；OECD（2014）及び EFSA（2015）にて引用）

健常成人（男性 6 名、年齢範囲：34～57 歳）に ⁶⁵Cu（塩化銅（II））を静脈内投与し、糞便を 14 日間採取した。さらに、4 週間後、⁶⁵Cu（塩化銅（II））を経口投与し、血液を 7 日間、糞便を 14 日間採取する試験を実施している。

その結果、銅の見かけの吸収率は $33 \pm 3\%$ であった。また、静脈内投与した場合の銅の排泄量で補正し算出した銅の真の吸収率は $48 \pm 5\%$ 、経口摂取した場合の銅の排泄量で補正し算出した銅の真の吸収率は $49 \pm 4\%$ であり、有意差はなかった。また、静脈内投与の場合、⁶⁵Cu の排泄率は 32%、経口投与の場合、吸収された ⁶⁵Cu の排泄率の推定値⁵⁷は 35%であり、有意差はなかった。さらに、Harvey ら（2005）は、肝初回通過により吸収された銅の約 74%が除去され、その後、80%がセルロプラスミンに結合して血液中に放出され、20%が腸管に再排泄されることを報告している。（参照60）【107】

EFSA（2015）は、Harvey ら（2005）の試験を含む成人を対象とした研究結果を踏まえ、混合食からの銅の吸収率は約 50%と考えている。（参照 52）【52】

（3）銅

① 銅のホメオスタシス（総説）（Wijmenga 及び Klomp ら（2004））

銅の経口摂取の許容範囲は、成人で 1.3～13 mg/人/日とされている。食事から摂取された銅は、その約 15%が各組織に運ばれ、残りの約 85%が排泄される。通常の生理状態では、銅の排泄の約 98%が胆汁を経由し、尿からはわずかに 2%しか排泄されないことから、肝臓は胆汁の排泄を調節することで全身

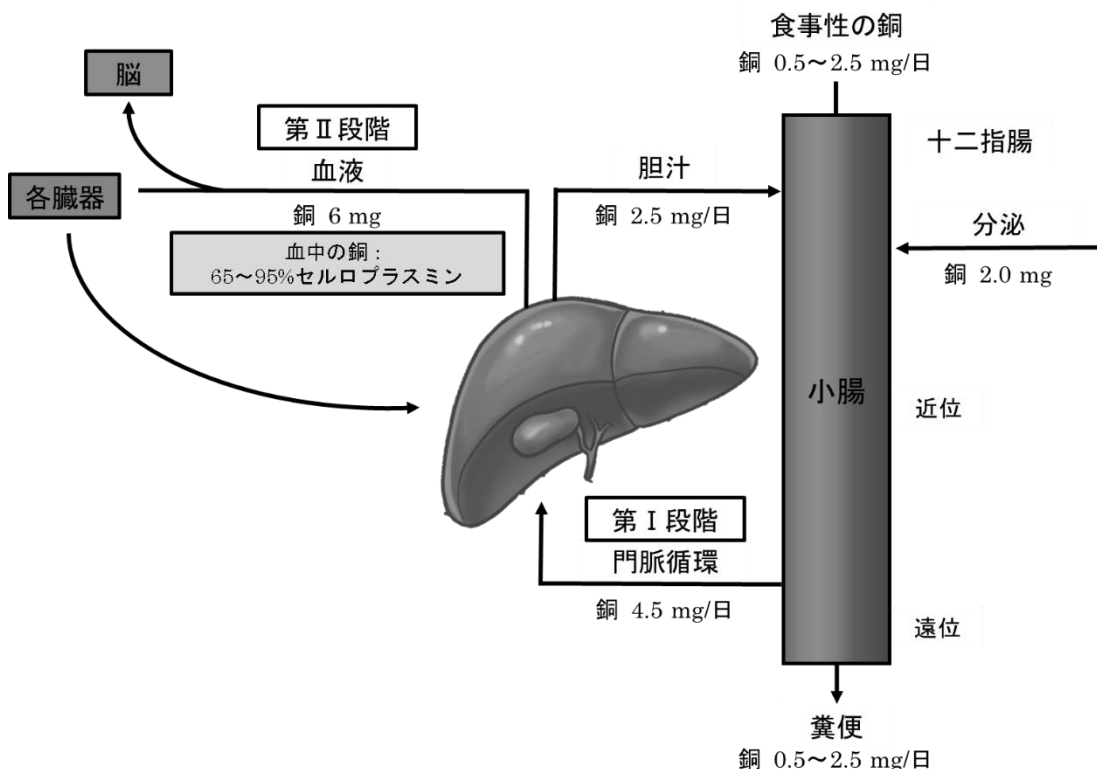
⁵⁷ 経口投与量のうち吸収されてから糞便へ排泄された割合。

の銅の恒常性を保っている臓器であると考えられる。食事から摂取された銅は、上部腸管の粘膜から吸収され、全身に運ばれる。銅は血流に入り、タンパク質やアミノ酸と結合する。循環血中に存在する銅の大部分は肝臓に取り込まれる。（参照61）【追4】

② 銅のホメオスタシス（総説）（van den Berhe 及び Klomp（2009））

体内の銅のホメオスタシスを維持するために、銅の取り込み、分布、排泄は厳密に制御されている。食事から摂取された銅は、主に胃十二指腸及び十二指腸小腸で吸収される。腸での食事中銅の吸収量は、約 0.6～1.6 mg/日である。銅は約 4.5 mg/日が消化管内に排泄されるが、そのほとんどが膵液（約 2 mg/日）及び胆汁（約 2.5 mg/日）に含まれており、唾液及び胃液にもわずかに含まれる。銅の取り込みと分布の第Ⅰ段階では、吸収された銅は門脈循環に運ばれ、ほぼ全ての銅が血清タンパク質に結合する。銅の大部分は肝臓に取り込まれ、アポセルロプラスミンに取り込まれる。銅の分布の第Ⅱ段階では、ホロセルロプラスミンが血液中に排泄される。肝細胞内の過剰な銅は、肝臓で銅 ATP アーゼ（ATP7B）を介して胆汁中に分泌排泄される。この銅は糞便中に排泄される（2.5 mg/日）。銅の糞便中への排泄量は、0.5～2.5 mg/日程度であり、分泌された銅のほとんどが再吸収される。（参照62）【追5】

図 1 銅のホメオスタシス



松井専門委員：

P55L8-9 について、胃と十二指腸でしょうか。確認してください。

事務局より：

P55L8-9 の記載は、Wijmenga 及び Klomp ら (2004) 【追 5】の Figure 1 の説明文から引用しており、そこでは、食事性の銅は、主に十二指腸と小腸で吸収されるとされております。一方、Introduction では、銅の吸収は主に胃と十二指腸で起こると記載されております。

銅の吸収場所に胃を加え、「食事から摂取された銅は、主に胃、十二指腸及び小腸で吸収される。」としてよろしいか記載ご確認ください。体内動態のまとめ及び食品健康影響評価において、松井専門委員より、銅の吸収場所について、「十二指腸及び小腸」→「胃、十二指腸及び小腸」と修正意見をいただいておりますが、(3) ②の記載方法が決まり次第、体内動態のまとめ及び食品健康影響評価の記載をあわせて修正するようにいたします。

松井専門委員：

「十二指腸及び小腸」→「胃及び十二指腸」と修正ください。

図説では十二指腸及び小腸となっていますが、この表現はおかしいです。十二指腸も小腸です。本文では、「Absorption of copper occurs mainly in the stomach and duodenum Intestinal copper uptake seems to be restricted to the stomach and the proximal part of the intestine」が繰り返されております。

(4) 体内動態のまとめ、V. 食品健康影響評価も同様です。

事務局より：

ご意見を踏まえ、P55L8-9 「十二指腸及び小腸」を「胃及び十二指腸」に修正いたしました。また、(4) 体内動態のまとめ及びV. 食品健康影響評価も同様に修正しました。

松井専門委員：

net ですので、「腸での食事中銅の吸収量は、」が良いでしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

松井専門委員：

「分泌された銅のほとんどが再吸収される」と齟齬をきたすため、「胆汁中に分泌される。銅の糞便中への排泄量は、0.5～..」と修正ください。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしましたので、ご確認ください。

③ 分布（総説）（Bost ら（2016））

Bost らの総説（2016）によると、銅はヒトの体全体に約 110 mg 存在し、筋肉に約 28 mg、骨に約 46 mg、肝臓に約 10 mg、血漿に約 1 µg/mL の濃度で分布するとまとめている。（参照63）【74】

【第6回WGと同様の記載】

伊藤専門委員：

Bost ら（2016）と厚生労働省日本人の食事摂取基準 2020 年版策定検討会報告書（2019）はいずれも食事由来の銅に関する全般的な内容で、「銅塩類」でも「分布」のみでもないと思いますが、この配置と内容で問題ないでしょうか？

松井専門委員：

添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）において、グルコン酸銅の体内動態について以下の知見が記載されている。」となっています。

以下

分布（ラット）（北條ら（2000））

添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）の後の新たな銅塩類の体内動態に係る知見は以下のとおりである。

Coudray ら（2006）～厚生労働省日本人の食事摂取基準 2020 年版策定検討会報告書（2019）

ですので、Bost ら（2016）と厚生労働省日本人の食事摂取基準 2020 年版策定検討会報告書（2019）をここに入れるならば、「新たな銅塩類の体内動態」→「新たな銅の体内動態」とするくらいしか思いつきません。

このようにするなら、前にコメントしましたいくつかの総説を入れた方が良いでしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

食事由来の銅に関する全般的な内容を含む知見（Bost ら（2016）、厚生労働省日本人の食事摂取基準 2020 年版策定検討会報告書（2019））について、「炭酸カルシウム（第 2 版）」に倣い、「銅」として項立てし、（3）「銅」において記載する

こととしております。

また、松井専門委員からご提供いただいた Wijmenga 及び Klomp ら (2004)、van den Berhe 及び Klomp (2009) の知見について、(3)「銅」に追記しましたので、ご確認ください。

厚生労働省日本人の食事摂取基準 2020 年版策定検討会報告書 (2019) について、van den Berhe 及び Klomp (2009) の知見と重複しております。評価書には記載しないこととしてよろしいでしょうか。

松井専門委員：

厚生労働省日本人の食事摂取基準 2020 年版策定検討会報告書 (2019) の記載はここでは不要だと思います。

伊藤専門委員：

厚生労働省日本人の食事摂取基準 2020 年版策定検討会報告書 (2019) については記載しないことに同意いたします。

事務局より：

ご意見を踏まえ、厚生労働省日本人の食事摂取基準 2020 年版策定検討会報告書 (2019) は削除いたしました。

~~④ 分布、代謝（ヒト）（厚生労働省日本人の食事摂取基準 2020 年版策定検討会報告書（2019））~~

~~厚生労働省日本人の食事摂取基準 2020 年版策定検討会報告書（2019）では、吸収された銅は、門脈を経て肝臓へ取り込まれ、セルロプラスミンとして血中へ放出されることを報告している。（参照64）【73】~~

(4) 体内動態のまとめ

ラットに硫酸銅又は銅塩類を経口投与した試験では、銅の見かけの吸収率は 42～70%、真の吸収率は 17～48%であり、ほとんどの試験において銅の摂取量が多くなるほど吸収率は低下し、内因性糞便中損失量は増加した。ヒトにおける試験では、見かけの吸収率は 12～67%、真の吸収率は 29～77%であった。Johnson 及び Lee (1988)、Turnlund ら (1998) 及び Harvey ら (2003) の結果から、糞便中の内因性排泄が銅の恒常性維持に最も重要であることが示唆されている。胃十二指腸及び十二指腸小腸で吸収された銅は、門脈を経て肝臓へ取り込まれ、セルロプラスミンとして血中へ放出される。銅の主な排泄経路としては、尿中への排泄は少なく、多くが胆汁を介して糞便中に排泄されることが示唆されている。銅の安定同位体の生物学的半減期は、銅の投与量が多くなるほど短くなった。銅の分布については、Johnson 及び Lee (1988) 及び

1 [Van den Berg](#) 及び [Beynen](#) (1992) では、銅の投与量が多くなるほど血漿及
2 び臓器中の銅量は増加した。また、ヒトの体全体に約 110 mg 存在し、筋肉に約
3 28 mg、骨に約 46 mg、肝臓に約 10 mg、血漿に約 1 µg/mL の濃度で分布する
4 とされている。

【第6回WGと同様の記載】

松井専門委員：

ラットにおけるホールボディカウンター法による真の吸収率の数値ははずした方が良いでしょう。

吸収、排泄（ラット）（[Johnson](#) 及び [Lee](#) (1988)、吸収、排泄（ヒト）（[Harvey](#) ら (2003)、③吸収、排泄（ヒト）（[Turnlund](#) ら (1998) から内因性糞中排泄が恒常性維持に最も重要であることを示した方が良いでしょう。

なお、ヒトでは銅摂取増加に伴う有意な真の吸収低下を示す論文はないでしょう。

吸収、排泄（ラット）（[Johnson](#) 及び [Lee](#) (1988)）に記述されている代謝や分布を示した方が良いでしょう。

銅の吸収や排泄に関する分子メカニズムもかなり解かってきています。不要ですか？また、銅の体内代謝を示す図があります。これを記載してもよいでしょう。

Nutr Rev. 2009 Nov;67(11):658-72. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00250.x.

New developments in the regulation of intestinal copper absorption

Peter V E van den Berghe 1, Leo W J Klomp

Molecular regulation of copper excretion in the liver.

Wijmenga C, Klomp LW.

Proc Nutr Soc. 2004 Feb;63(1):31-9. doi: 10.1079/pns2003316.

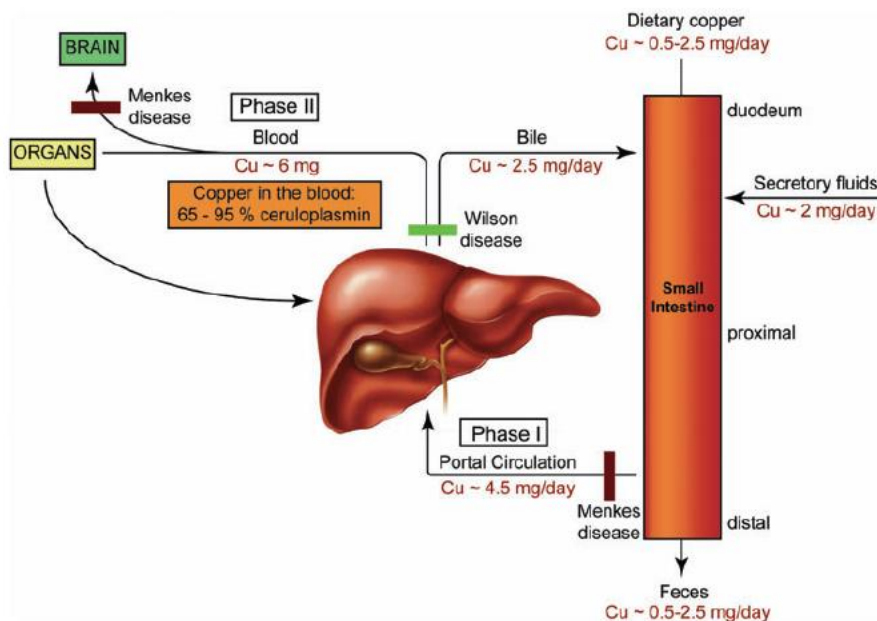
資料を送ることも可能です。

伊藤専門委員：

「糞便中及び胆汁中に排泄される」→「糞便中に排泄される」でよいのではないのでしょうか？

松井専門委員：

胆汁中を削除するか、または「胆汁を介して糞便中に排泄される」が良いと思います。



前にコメントした総説です。

Nutr Rev. 2009 Nov;67(11):658-72. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00250.x.

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

松井専門委員：

修正しました。

P58L15 の銅の吸収場所について、(3) ②の修正と同様に「胃及び十二指腸」に修正ください。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

① 硫酸銅

硫酸銅を被験物質とした遺伝毒性試験については、飼料添加物評価書「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」（2019）において表 17 の知見が検討されている（参照65）**【70】**。その後の新たな知見については表 18 のとおりである。~~（参照66）~~**【70】**

表 17 硫酸銅に関する遺伝毒性の試験成績

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA102)	硫酸銅五水和物 最高用量 3,000 nM/plate	陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）	Marzin & Phi (1985) (参照67) 【126】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA97、TA102)	硫酸銅 最高用量 1,000 µg /plate	陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）	藤田ら (1988) (参照68) 【128】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100)	硫酸銅 最高用量 5,000 µg /plate	陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）	Moriya ら (1983) (参照69) 【127】
	突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Bacillus subtilis</i> 168)	硫酸銅 最高用量 2.0 mM	陽性	Berek & Kiss (1974) (参照70) 【143】
DNA 損傷試験 (SOS クロモ試験) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Escherichia coli</i> PQ37)	硫酸銅五水和物	最高用量 1,000 nM/ml	陰性（代謝活性化非存在下）	Olivier & Marzin (1987) (参照71) 【137】

	不 定 期 DNA 合 成 (UDS) 試験 (<i>in vitro</i>)	ラット初代肝細胞	硫酸銅五水 和物	7.9、15.7、 41.4、78.5 μM/L	陽性 (10 mM ヒド ロキシ尿素 の有無にか かわらず) (7.9～ 78.5 μM/L)	Denizeau & Marion (1989) (参 照72) 【138】
染 色 体 異 常	染色体異 常試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (Swiss、雄、6 匹/群) 骨髄細胞	硫酸銅五水 和物	0、1.1、 1.65、2、 3.3、6.6 mg/kg 体重 単回腹腔内 投与、6、12 及び 24 時間 後	陽性 (1.1 ～ 6.6 mg/kg 体 重、6～24 時間後)	Agarwal ら (1990) (参 照73) 【139】
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (CBA、雄、5 ～6 匹/群) 骨髄細胞	硫酸銅五水 和物	6.6、13.2、 19.8 mg/kg 体重 単回腹腔内 投与、24 又 は 48 時間後	陰性	Tinwell & Ashby (1990) (参 照74) 【134】
		マウス (Swiss、性別 不明、3 匹/群) 骨髄細 胞	硫酸銅五水 和物	0、5、10、 20 mg/kg 体 重 2 回腹腔内投 与、最終投 与 6 時間後	陽性 (5～ 20 mg/kg 体重) 注 1	Bhunya & Pati (1987) (参照75) 【132】
		ラット (SD、12 匹、 妊娠雌) 着床前胚、母 動物骨髄細胞注 2	硫酸銅	8 mg/kg 体重 単回腹腔内 投与、30 時 間後採材	陰性	Ornaghi & Giavini (1989) (参 照76) 【136】

注 1) 陽性対照群が設けられておらず、WHO (1998) (参照77) 【2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅 42】
では解釈困難とされている。

注 2) 着床前胚を採取した母動物のうち 7 匹から骨髄細胞を採取した。

表 18 硫酸銅に関する遺伝毒性の試験成績（新たな知見規提出）

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照
DNA 損傷・染色体異常	コメットアッセイ及び小核試験 (<i>in vitro</i>)	ラット初代脾臓細胞 (Wistar、雄)	硫酸銅 銅として 40 μM 12 時間処理	陽性	Mandil ら (2020) (参照 78) 【125】

② 銅塩類

添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）において、表 19 の知見が検討されている（参照 57）【69】。その後の新たな知見については表 20 のとおりである。

表 19 銅塩類に関する遺伝毒性の試験成績

試験種類	試験対象	被験物質	用量	結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA97、TA102)	グルコン酸銅 最高用量 1,000 μg /plate	陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）	藤田 ら (1988) (参照 68) 【128】

表 20 銅塩類に関する遺伝毒性の試験成績（新たな知見規提出）

試験種類	試験対象	被験物質	用量	結果	参照
DNA 損傷	コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1 株)	銅盤抽出培養液 1.56、2.25、3.07、5.67、7.42 mg/L 24 時間処理	陽性 (5.67、7.42 mg/L)	Grillo ら (2010) (参照 79) 【151】

③ 遺伝毒性のまとめ

飼料添加物評価書「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」（2019）において、硫酸銅を含む銅化合物の遺伝毒性について以下のとおり評価されている。

「Cu-(HMTBa)₂⁵⁸を含む銅化合物については、染色体異常誘発性を有するものの、遺伝子突然変異誘発性はないと考えられた。この機序については、

⁵⁸ 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅

銅は酸化還元活性遷移元素であり、潜在的に Fenton/Haber-Weiss 反応⁵⁹を触媒し、活性酸素種が生成することが知られていることから、銅の染色体異常誘発性は活性酸素種が生成したことによる間接的な影響と考えられた。

また、ヒトに対する銅の遺伝毒性については、過負荷の条件における場合を除いて予見されておらず、通常のヒトの経口摂取の範囲においては、一般的に遺伝毒性があるとは考えられていない。

HMTBa⁶⁰については、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと評価している。

したがって、食品安全委員会肥料・飼料等調査会は、Cu-(HMTBa)₂ が飼料添加物として適切に使用される場合において、食品を通じて、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は生じないと考えた。」

上記の評価以降に発表された Mandil ら (2020) によるコメットアッセイ及び小核試験の結果は陽性とされているが、当該試験は銅の活性酸素ストレスを抗酸化物質添加によって軽減させる効果を評価するものであることに加え、細胞の 50%致死濃度の銅を用いて実施された試験であり、陽性とされた変化は前述の活性酸素種の間接的な影響によるものと考えられた。また、銅盤抽出培養液を用いた Grillo ら (2010) によるコメットアッセイについても細胞毒性が見られる用量での結果であり、同様に考えた。

以上より、本ワーキンググループは、硫酸銅には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

【第6回WGと同様の記載】

事務局より：

飼料添加物評価書「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」(2019)において評価されている知見のほかに、Mandil ら (2020) によるコメットアッセイ及び小核試験(参照 78) 【125】が提出されており、陽性の結果です。細胞の 50%致死濃度での試験であることから、活性酸素種による間接的な影響と考え、まとめの文章を作成しました。また、銅盤抽出培養液を用いた Grillo ら (2010) によるコメットアッセイ(参照 79) 【151】についても陽性の結果ですが、細胞毒性の認められる濃度での陽性結果であることから、同様に考えました。これらの試験の解釈についてご確認ください。

戸塚専門委員：

遺伝毒性のまとめに関する部分をご記載いただきました通りで特に問題はない

⁵⁹ 過酸化水素及び超酸化物からヒドロキシラジカルを発生させる反応。鉄が触媒となり反応を進行させる。

⁶⁰ 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン (2-ヒドロキシ-4-メチルチオ酪酸)

と思います。

杉山専門委員：

特段追加のコメントはございません。（戸塚先生のご意見に異論はございません。）現状、事務局案で問題ないかと考えます。

Mandil ら（2020）の報告では、小核試験とコメットアッセイ時において硫酸銅処理により強い細胞毒性が生じており、これら試験の陽性結果については遺伝毒性とは直接関係ない非特異的な作用も関与する可能性が排除できないと考えます。なお、表 18 に関しては、念の為タイトルにも新規データであることを明記することを提案致します。

事務局より：

表 18 及び表 20 の表タイトルに「（新[たな知見規提出](#)）」と追記いたしました。

（２）急性毒性

添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）において硫酸銅を被験物質とした急性毒性試験の知見は記載されていない。硫酸銅を被験物質とした知見については、表 21 のとおりである。

表 21 硫酸銅に関する急性毒性の試験成績

被験物質	動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重) (銅換算値 mg/kg 体重)	参考文献
硫酸銅 (II) 五水和物	ラット (系統不明)	960 (244 ^注)	Smyth ら (1969) (参照80) 【109】
硫酸銅 (詳細不明)	ラット (系統不明)	300	Spector (1956) (参照81) 【110】

注) 換算値 = 63.546 (銅原子量) / 249.69 (硫酸銅 (II) 五水和物分子量)

（３）反復投与毒性

① 硫酸銅

添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）において、硫酸銅を被験物質とした以下の a. ～ e. の知見が検討されている（[参照 57](#)）[【69】](#)。それ以外に、f. の知見が提出されている。

【第 6 回WG と同様の記載】

事務局より：

添加物評価書「グルコン酸銅」(2004)に記載されている知見について、基本的には内容を変更せず、体裁のみ最近の例に整えました。ただし、原著を確認して必要と考える追記等を赤字のとおりしました。添加物評価書「グルコン酸銅」(2004)には、個別の毒性試験に対する食品安全委員会としての判断(NOAEL等)記載はありませんが、本ワーキンググループとしての判断について追記する必要はありますでしょうか。

高須専門委員：

これまでのぶどう酒添加物に係る評価書では試験ごとに NOAEL の判断を実施していたと思いますので、必要かと思いますが、一方で(a)～(e)の試験は肝臓の検査しかしていない、試験の詳細が把握できない、実施された年代が古いなど NOAEL の判断が困難な試験であると考えます。

事務局より：

a. ～ e. の試験について、NOAEL の判断が困難である旨を追記しましたので、ご確認ください。

石塚専門委員：

d. ラット 40～44 週間反復経口投与試験(Harrisson ら(1954))について、年代が古いことは理由にしない方が良いと思います。

高須専門委員：

d. の Harrisson ら(1954)について、年代が古いのは確かですが、それ自体を NOAEL が判断できない根拠とするよりも、試験の内容や記述が不十分であるという書き方がよろしいかと思います。

原著を確認したところ、著者らは硫酸銅投与群で以下のような変化があったと記載しています。

- ・体重増加抑制(雄高用量群)
- ・胃重量の増加(雌高用量群)
- ・血中非タンパク性窒素の増加(雄投与群)
- ・肝臓の黄疸色素(ビリルビン)沈着(雌雄投与群)

しかし、これら変化の統計学的な有意差は不明です。また、病理所見については各用量における発生頻度が不明です。

NOAEL の判断については、最低限の検査はしていると思いますので、「毒性試験としての検査項目が不十分である」とするのは難しいと思います。

一方、上述のように結果の詳細が不明であることから、NOAELの判断は難しいと考えます。

事務局より：

d. の Harrison ら（1954）において NOAEL が得られない理由について、年代が古い旨は削除し、結果の詳細が不明である旨のみとし、有意差や発生頻度が不明である旨を追記しました。

a. ラット 14 週間反復経口投与試験（Kulwich ら（1953）；[仲本ら厚労省安全性評価データ](#)（1983）にて引用）

Wistar 離乳ラット（性別不明、各群 3～5 匹）に、 ^{64}Cu で標識された硫酸銅（銅として 200ppm）を表 22 のとおり投与群を設定して、14 週間混餌投与（摂餌量 20 g/日）したのち、動物の成長と各組織の放射活性を測定する試験が実施されている。

表 22 用量設定

用量設定（銅として）（ppm）	0（対照群）	200
-----------------	--------	-----

その結果、ラットの成長に影響はなく、投与群で肝臓、腎臓及び大腿骨の銅濃度の軽度な上昇が見られた。（参照 16、[60—82](#)）【33、[69—112](#)】

本ワーキンググループは、本試験は臓器中の銅、モリブデン及び亜鉛の濃度の変化を観察した試験であり毒性試験としての検査項目が不十分であること並びに単一の投与群で実施されていることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

b. ラット 3 か月間反復経口投与試験（Aburto ら（2001））

F344 ラット（雄、各群 5 匹）に硫酸銅を表 23 のとおり投与群を設定して、3 か月間混餌投与し、肝臓中の銅濃度及び病理組織変化を調べる試験が実施されている。

表 23 用量設定

用量設定（銅として） （ppm） ^{注1}	18（対照群） ^{注2}	750	1,000	1,250	1,500	2,000
-----------------------------------	-----------------------	-----	-------	-------	-------	-------

注1）被験物質投与群は基礎飼料の銅含有量を加味して調製

注2）基礎飼料のみ。18ppm の銅を含有

その結果、試験終了時には対照群に比較して 1,000ppm 以上の投与群で

肝臓中の銅濃度が有意に増加した。また 1,250ppm 以上の投与群で、体重が有意に低く、体重抑制には用量相関が認められた。また、肝臓の病理組織検査で壊死等の所見が著明に認められ、ローダミン染色によって銅顆粒の増加が確認された。(参照 16、83)【33、グルコン酸銅 15】

本ワーキンググループは、本試験は銅摂取による肝臓への影響を観察した試験であり、肝臓以外への影響が不明であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

c. ラット 18 週間及び 12 週間反復経口投与試験 (Fuentelba ら (2000))

成熟及び幼若 F344 ラット (雌雄、各群 4~11 匹) に硫酸銅を表 24 のとおり投与群を設定して、それぞれ 18 週間及び 12 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 24 用量設定

用量設定 (銅として) (ppm)	<10 (対照群) 注	1,500
-------------------	-------------	-------

注) 基礎飼料のみ。銅の含有は<10ppm

その結果、成熟ラット、幼若ラットともに被験物質投与群で肝障害が観察された。幼若ラット肝臓の銅の蓄積は成熟ラットに比して多く、肝障害の程度も著しかった。(参照 16、84)【33、グルコン酸銅 16】

本ワーキンググループは、本試験は銅摂取による肝臓への影響を観察した試験であり、肝臓以外への影響が不明であること及び単一の投与群で実施されていることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

d. ラット 40~44 週間反復経口投与試験 (Harrisson ら (1954) ; 仲本ら厚生労働省安全性評価データ (1983) にて引用)

SD ラット (雌雄、各群 25 匹) に硫酸銅を表 25 のとおり投与群を設定して、40~44 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 25 用量設定

用量設定 (銅として) (ppm)	0 (対照群) 注	530	1,600
-------------------	-----------	-----	-------

注) 基礎飼料のみ

その結果、1,600ppm 投与群において投与 12 週から摂餌量及び体重増加量の減少が見られ、同群の 25%が投与 35 週までに死亡した。また、1,600ppm 投与群の肝臓に銅の蓄積が認められた。(参照 16、60—85)【33、69—グルコン酸銅 14】

本ワーキンググループは、本試験は実施された年代が古く各変化の統計学的有意差や病理所見の発生頻度の記載がなく結果の詳細が不明であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。

e. ウサギ反復経口投与試験（Tachibana（1952）；仲本ら厚生省安全性評価データ（1983）にて引用）

ウサギ（詳細不明）に硫酸銅 1 %溶液（10 mL）を表 26 のとおりの内容で、毎日又は 1 日おきに反復経口投与する試験が実施されている。

表 26 投与内容

被験物質投与量	銅投与量 ^注	投与期間
1 %溶液 10 mL	約 12.5 mg/kg 体重	最長 479 日

注）数値は添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）より引用

病理組織学的検査の結果、肝障害が認められた。（参照 16、60、86）【33、69、116】

本ワーキンググループは、本試験は銅摂取による肝臓への影響を観察した試験であり、肝臓以外への影響が不明であること及び単一の投与群で実施されていることから、NOAELを得ることはできないと判断した。

【第 6 回WGにて確認済み】

高須専門委員：

記載方法に関してですが、「主な評価」「病理組織学検査」は、表「投与内容」に記載内容としては適当でないと思います。文章として「病理組織学的検査の結果、、、」などとするのはいかがでしょうか。

事務局より：

ご意見を踏まえ、表中の「主な評価」「病理組織学検査」を削除し、表の直後の文章にまとめました。

f. ラット及びマウス 92 日間及び 15 日間反復経口投与試験（Hébert ら（1993）；ECHA（2013）及び OECD（2014）にて引用）

【第 6 回WGと同様の記載】

事務局より：

概要書（P40～）に記載の 15 日間及び 92 日間反復投与毒性試験（ラット及びマウス）（Hébert ら（1993））（参照 87）【67】については、添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）

以前の試験ですが当該評価書には記載されていません。

1

【第6回WGと同様の記載】

事務局より：

15 日間及び 92 日間反復投与毒性試験（ラット及びマウス）（Hébert ら（1993））（参照 87）【67】については、複数の試験が含まれていますが、（a）～（e）の各試験ではなく、（f）にまとめて NOAEL 等の考察を記載する案を作成しました。記載箇所及び内容を含めご確認ください。

高須専門委員：

15 日間の試験(a)は、あくまでも 92 日間の試験(b, c)の予備試験として実施されていますので、(b, c)の試験について NOAEL を判断するのが適当と考えます。また、(a)の試験の内容は(b, c)にまとめて記載するのがいいのではないかと思います。

事務局より：

15 日間試験については、ラット及びマウスそれぞれの 92 日間試験の項目内に移動させ、内容は、表を用いずに文章及び箇条書きのみで簡潔にまとめました。

高須専門委員：

(a)の試験については簡潔な内容でよろしいかと考えます。

事務局より：

第6回WGでの議論を踏まえ、構成の修正、加筆修正等行いました。

- ・（a）15 日間試験（混餌投与）：参考資料に移動。検査項目が限定的である旨を追記。
- ・（b）及び（c）92 日間試験：予備試験（15 日間試験）の内容を削除。（c）マウスの試験では検査項目が限定的である旨を追記。
- ・（d）15 日間試験（飲水投与）：参考資料に移動

石塚専門委員：

修正に異論ありません。

高須専門委員：

追加の意見はありません。

2

(b) ラット 92 日間及び 15 日間反復経口投与試験

F344/N ラット（雌雄、各群 20 匹）に硫酸銅(II)五水和物を表 27 のとおり投与群を設定して、92 日間混餌投与する試験が実施されている。そのうち雌雄各群 10 匹は中間期の臨床検査に供した。

表 27 用量設定

用量設定 (ppm)		0 (対照群)	500	1,000	2,000	4,000	8,000
硫酸銅(II)五水和物換算 摂取量 (mg/kg 体重/日) 注1	雄	0	32	64	129	259	551
	雌	0	34	68	135	267	528
銅換算摂取量 (mg/kg 体重/日) 注2	雄	0	8.1	16.3	32.8	65.9	140.2
	雌	0	8.7	17.3	34.4	68.0	134.4

注1) 原著より引用。硫酸銅(II)五水和物としての量。原著より引用。

注2) 銅としての量。OECD (2014) より引用。

各投与群で認められた毒性所見は表 28、病理組織所見は表 29 のとおりである。

表 28 毒性所見

投与群	雄	雌
8,000ppm	- 赤血球数、網状赤血球数の増加 - 血清総タンパク、アルブミンの減少、尿素窒素の増加 - 尿中 AST の増加	- 体重増加抑制 - ヘモグロビン、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン量の減少
4,000ppm 以上	- 体重増加抑制 - ヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少 - 血清 5-NT の増加 - 尿中 NAG の増加	- 平均赤血球容積の減少 - 血清 ALT、SDH の増加 - 血清総タンパク、アルブミンの減少 - 尿中 NAG の増加
2,000ppm 以上	- 平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少 - 血清 ALT、SDH の増加	- 血清尿素窒素の増加 - 尿中 AST の増加

表 29 病理組織所見

		用量 (ppm)				
		0	1,000	2,000	4,000	8,000
雄	・肝臓の炎症巣増加	0/10 注1	0/10	1/10	10/10	10/10
	・腎皮質尿細管（細胞内、管腔）	0/10	0/10	3/10	10/10	10/10

	の好酸性小滴増加 ^{注2} ・尿細管上皮細胞巨大核 ・前胃腺胃境界縁の扁平上皮過形成の増加	0/10 0/10	0/10 0/10	0/10 10/10	0/10 10/10	10/10 10/10
雌	・肝臓の炎症巣増加 ・腎皮質尿細管（細胞内、管腔）の好酸性小滴増加 ^{注2} ・尿細管上皮細胞巨大核 ・前胃腺胃境界縁の扁平上皮過形成の増加	0/10 0/10 0/10 0/10	0/10 1/10 0/10 0/10	0/10 9/10 0/10 7/10	6/10 10/10 0/10 10/10	10/10 10/10 10/10 10/10

注1) 発現例数/検査例数

注2) 小滴はタンパク質に対して陽性に染色されたが、鉄、PAS 及び抗酸性（リボフスチン）染色では陰性であった。雄ラットの対照群と高用量群の腎臓切片は α2u-グロブリンに対して陽性に染色されたが、投与群ラットと対照群ラットとの間で染色性に明確な差異は認められなかった。

また、以下の所見が認められた。

- ・摂餌量は、8,000ppm 群の雌雄ラットで対照群と比べてわずかに減少したが、その他の投与群は対照と同程度であった。
- ・各用量群当たり 4 匹のラットの脾臓切片に Perl の鉄染色を施して鉄（ヘモジデリン）の存在について評価した。その結果、雌雄ラットの 8,000ppm 群では、赤脾髄のマクロファージの細胞質に鉄顆粒は少ししか観察されなかった。2,000 及び 4,000ppm 群の脾臓では鉄反応陽性顆粒物質の減少は対照群と比較してごく 僅わずか認められた。

前胃の病変について、Hébert ら（1993 年）は、硫酸銅が多くの動物種で胃の刺激物であることが示されていることから、被験物質による胃粘膜の慢性的な刺激の結果であるとしている。

なお、誤投与により死亡した 1,000ppm 群の雌ラット 1 匹を除いて、全てのラットは試験終了まで生存した。試験期間中、硫酸銅(II)五水和物の投与に起因する臨床症状は観察されなかった。

~~予備試験として、F344/N ラット（雌雄、各群 5 匹）に硫酸銅(II)五水和物を 0、1,000、2,000、4,000、8,000 及び 16,000ppm の用量で、15 日間摂餌投与する試験が実施されている。その結果、以下の所見が認められた。~~

~~・2,000ppm 以上の投与群（雌雄）で前胃・腺胃境界縁の扁平上皮過形成及び角化亢進~~

~~・4,000ppm 以上の投与群（雌雄）で腎皮質尿細管の細胞質及び内腔におけ~~

- ・好酸性タンパク質小滴の数及びサイズの増加
- ・~~16,000ppm 投与群（雌雄）で摂餌量の減少~~
- ・~~8,000ppm 以上の投与群（雌雄）で体重増加量の減少~~
- ・~~8,000ppm 以上の投与群（雌雄）で骨髓の造血細胞の減少~~
- ・~~8,000ppm 以上の投与群（雄）で肝臓の慢性活動性炎症~~
- ・~~16,000ppm 投与群（雌雄）で脾臓の赤血球系造血の減少~~
- ・~~16,000ppm 投与群（雌）で肝臓の慢性活動性炎症~~

Hébert ら（1993 年）は、92 日間反復投与試験及び 15 日間反復投与（混餌及び飲水）の結果を総合して被験物質の前胃に対する刺激性、肝臓、腎臓、造血系に及ぼす影響を考慮し、ラットにおける NOEL を 1,000ppm と考察している。（参照 87）【67】

OECD（2014）は、92 日間反復投与試験における前胃、肝臓及び腎臓の毒性に関する NOAEL をともに 1,000ppm（銅として雄 16.3 mg/kg 体重/日、雌 17.3 mg/kg 体重/日）としている。（参照 47）【97】

ECHA（2013）は、92 日間反復投与試験における NOAEL を 1,000ppm（銅として雄 16 mg/kg 体重/日、雌 17 mg/kg 体重/日）としている。（参照 91）【113】

（c）マウス 92 日間及び~~15 日間~~反復経口投与試験

B6C3F₁ マウス（雌雄、各群 10 匹）に硫酸銅(II)五水和物を表 30 のとおり投与群を設定して、92 日間混餌投与する試験が実施されている。なお、本試験では血液生化学検査、尿検査等は行われていない。

表 30 用量設定

用量設定 (ppm)		0（対照群）	1,000	2,000	4,000	8,000	16,000
<u>硫酸銅(II)五水和物</u> 換算摂取量 (mg/kg <u>体重</u> /日) 注1	雄	0	173	382	736	1,563	3,201
	雌	0	205	494	1,048	2,106	4,157
銅換算摂取量 (mg/kg <u>体重</u> /日) 注2	雄	0	44.0	97.2	187.3	397.8	814.7
	雌	0	52.2	125.7	266.7	536.0	1058.0

注1）原著 Table より引用。硫酸銅(II)五水和物としての換算量

注2）OECD（2014）より引用。銅換算：63.546（銅）/249.69（硫酸銅(II)五水和物）×各硫酸銅(II)五水和物摂取量

各投与群で認められた病理組織所見は表 31 のとおりである。

表 31 病理組織所見

		用量 (ppm)					
		0	1,000	2,000	4,000	8,000	16,000
雄	・前胃腺胃境界縁の扁平上皮過形成の増加	0/10	0/10	0/10	2/10	6/10	10/10
雌	・前胃腺胃境界縁の扁平上皮過形成の増加	0/10	0/10	0/10	5/10	8/10	10/10

発現例数／検査例数

また、以下の所見が認められた。

- ・被験物質投与群では、用量に関連して体重増加量が早期より低下し、高い用量群で明らかに認められた。摂餌量は全ての投与群で対照群と同程度であった。

なお、全てのマウスは試験終了まで生存し、試験期間中、硫酸銅(II)五水和物の投与に起因する可能性がある臨床症状は観察されなかった。ラットの脾臓において鉄が減少したために、マウスの脾臓の切片について鉄を染色した結果、投与群と対照群で脾臓の鉄陽性顆粒の量に差は認められなかった。

~~予備試験として、B6C3F₁マウス（雌雄、各群5匹）に硫酸銅(II)五水和物を0、1,000、2,000、4,000、8,000及び16,000ppmの用量で、15日間混餌投与する試験が実施されている。その結果、以下の所見が認められた。~~

- ~~・2,000ppm以上の投与群（雌雄）で前胃・腺胃境界縁の過形成及び角化亢進~~
- ~~・8,000ppm以上の投与群（雌雄）で摂餌量が減少~~
- ~~・16,000ppm投与群（雄）で体重増加量が減少~~

Hébert ら（1993）は、92 日間反復投与試験及び 15 日間反復投与（混餌及び飲水）の結果を総合して、被験物質により前胃腺胃境界縁の過形成と角化亢進が引き起こされたとし、マウスにおける NOEL を 2,000ppm と判断している。（参照 87）【67】

OECD（2014）及び ECHA（2013）は、92 日間反復投与試験における NOAEL を 2,000ppm（銅として雄 97.2 mg/kg 体重/日、雌 125.7 mg/kg 体重/日）としている。（参照 47、91）【97、113】

~~（d）ラット及びマウス 15 日間反復経口投与試験（飲水投与）＜削除し、
（e）のとおり記載予定＞~~

~~F344/N ラット（雌雄、各群 5 匹）及び B6C3F₁ マウス（雌雄、各群 5 匹）
に硫酸銅(II)五水和物を表 32 のとおり投与群を設定して、15 日間飲水投与
する試験が実施されている。~~

表 32 用量設定

用量設定 (ppm)			0 (対照群)	300	1,000	3,000	10,000 ^{注3}
ラ ッ ト	硫酸銅摂取量 (mg/kg/ 日) ^{注1}	雄	0	41	113	175	140
		雌	0	39	102	121	120
	銅摂取量 (mg/kg/日) ^{注2}	雄	0	10	29	45	—
		雌	0	10	26	31	—
マ ウ ス	硫酸銅摂取量 (mg/kg/ 日) ^{注1}	雄	0	41	95	226	524
		雌	0	58	140	245	683
	銅摂取量 (mg/kg/日) ^{注2}	雄	0	10	24	58	—
		雌	0	15	36	62	—

注1) 硫酸銅(II)五水和物としての量。原著より引用。

注2) 銅としての量。OECD (2014) より引用。

注3) 最終体重が測定されていないため、数値はあるが適切ではないと考えられる。OECD では not available としている。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 のとおりである。(参照 84) 【67】

表 33 毒性所見

投与群	毒性所見	
	ラット	マウス
10,000ppm	- 死亡又は瀕死切迫殺（雌雄全例） - 臨床症状	- 死亡又は瀕死切迫殺（雌雄全例） - 臨床症状 - 多数組織中の実質細胞の減少
3,000ppm	- 死亡又は瀕死切迫殺（雌 1 匹） - 臨床症状 - 摂水量の減少（雌雄） - 体重増加量の減少（雌雄）	- 死亡又は瀕死切迫殺（雄 1 匹、雌 3 匹） - 臨床症状 - 摂水量の減少（雌雄） - 体重増加量の減少（雌雄） - 多数組織中の実質細胞の減少
1,000ppm	腎臓近位尿細管上皮細胞のタンパク質滴のサイズと数の増加（雄）	所見なし
300ppm	腎臓近位尿細管上皮細胞におけるタンパク質液滴のサイズと数の増加	所見なし

1

【第6回WGと同様の記載】

事務局より：

15 日間飲水投与試験については、被験物質を混合した飲水の嗜好性低下による
と考えられる死亡が多数認められ、評価が困難と考えました。参考資料とし、＜
参考資料とした場合の記載案＞のとおりに簡潔に記載することideいかがでしょう
か。

高須専門委員：

参考文献でよろしいと思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ、＜参考資料とした場合の記載案＞のとおりに簡潔に記載しま
す。

石塚専門委員：

各群 5 匹であるというのも参考資料に落とした理由にならないでしょうか。

事務局より：

参考資料とした理由に追記しました。

事務局より：

第6回WGでの議論を踏まえ、(d) 飲水試験を参考資料とした理由を修正しま
した。

石塚専門委員：

修正に異論ありません。

高須専門委員：

追加の意見はありません。

＜参考資料とした場合の記載案＞

(○) 参考資料

以下の知見については、(b) 及び (c) の 92 日間反復投与試験の予
備試験として実施された試験であること又は各群 5 匹で実施された試験
であること及び被験物質の混合により飲水の嗜好性が低下したことによ
り、飲水量減少、体重増加量減少、死亡等が認められており、試験結果

を適切に評価することが困難であることから、参考資料として記載した。

＜(b) 及び (c) の項目内に移動予定＞ (a) ラット及びマウス 15 日間反復経口投与試験（混餌投与）

F344/N ラット（雌雄、各群 5 匹）及び B6C3F₁ マウス（雌雄、各群 5 匹）に硫酸銅(II)五水和物を表 32 のとおり投与群を設定して、15 日間混餌投与する試験が実施されている。なお、本試験は、前述 (b) 及び (c) の 92 日間反復投与試験の用量設定のための予備試験として実施されているため、血液生化学検査及び尿検査等を行われていない。

表 32 用量設定

用量設定 (ppm)			0 (対照群)	1,000	2,000	4,000	8,000	16,000
ラット	硫酸銅(II)五水和物 換算摂取量 (mg/kg 体重/日) 注 1	雄	0	92	180	363	777	1,275
		雌	0	89	174	367 注 3	769	1,121
	銅換算摂取量 (mg/kg 体重/日) 注 2	雄	0	23.4	45.8	92.4	197.7	3,24.5
		雌	0	22.7	44.3	93.4	195.7	2,85.3
マウス	硫酸銅(II)五水和物 換算摂取量 (mg/kg 体重/日) 注 1	雄	0	168	362	773	1,154	2,817
		雌	0	210	408	849	1,563	3,068
	銅換算摂取量 (mg/kg 体重/日) 注 2	雄	0	42.8	92.1	196.7	293.7	716.9
		雌	0	53.4	103.8	216.1	397.8	780.8

注 1) ~~硫酸銅(II)五水和物としての量。~~原著より引用。

注 2) ~~銅としての量。~~OECD (2014) より引用。

注 3) 原著では 637 mg/kg 体重/日と記載されているが、367 mg/kg 体重/日の誤りだと思われる。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 のとおりである。

表 33 毒性所見

投与群	ラット	マウス
16,000ppm	- 肝臓の慢性活動性炎症（炎症性単核細胞浸潤）（雌） - 脾臓の赤血球系造血の減少（雌雄）	
8,000ppm 以上	- 体重増加量の減少（雌雄） - 肝臓の慢性活動性炎症（炎症性単核細胞浸潤）（雄）	

	・骨髄の造血細胞の減少（雌雄）	
4,000ppm 以上	・腎皮質尿細管の細胞質及び内腔における好酸性タンパク質小滴 ^注 の数及びサイズの増加（雌雄）	
2,000ppm 以上	・前胃・腺胃境界縁の扁平上皮過形成及び角化亢進（雌雄）	・前胃・腺胃境界縁の過形成及び角化亢進（軽度）

注）小滴は、タンパク染色に強陽性、PAS 陰性。

また、以下の所見が認められた。

- ・ 16,000ppm 投与群のラット（雌雄）及び 8,000ppm 以上の投与群のマウス（雌雄）において、摂餌量が減少した。
- ・ 16,000ppm 投与群のマウス（雄）において、体重増加量が減少した。

摂餌量の減少について、Hébert ら（1993）は、銅特有の毒性ではなく、混合飼料の嗜好性の低下に起因すると考察している。

なお、いずれの用量群においても死亡や瀕死例は認められなかった。

当該試験は後述（b）及び（c）の 92 日間反復投与試験の用量設定として実施されており、原著では NOAEL については判断されていない。（参照 87）【67】

OECD（2014）は、本試験における NOAEL をマウス、ラットとも 1,000ppm（銅としてラット：雄 23.4 mg/kg 体重/日、雌 22.7 mg/kg 体重/日、マウス：雄 42.8 mg/kg 体重/日、雌 53.5 mg/kg 体重/日）としている。（参照 47）【97】

ECHA（2013）は、本試験における NOAEL をマウス、ラットともに 1,000ppm（銅としてラット：23 mg/kg 体重/日、マウス：雄 43 mg/kg 体重/日、雌 53 mg/kg 体重/日）としている。（参照 91）【113】

事務局より：

原著【67】P467 の Chronic-active inflammation（【67】P465 の Fig.2 参照）を表 33 中では「慢性活動性炎症（炎症性単核細胞浸潤）」と記載しており、第 6 回 WG でご議論いただいたところですが、「慢性活動性炎症」を削除し、「炎症性単核細胞浸潤」とすることでよろしいか、確認させてください。

高須専門委員：

「炎症性単核細胞浸潤」の表現でよろしいかと存じます。

石塚専門委員：

「慢性活動性炎症」ということばも正式文書等で使用されていますが、前回の議論を踏まえて、この修正でよいと思います。

(d) ラット及びマウス 15 日間反復経口投与試験（飲水投与）

F344/N ラット（雌雄、各群 5 匹）及び B6C3F₁ マウス（雌雄、各群 5 匹）に硫酸銅(II)五水和物を 0、300、1,000、3,000 及び 10,000ppm の用量で、15 日間飲水投与する試験が実施されている。

3,000ppm 以上の投与群（ラット、マウス）では、飲水量の減少と死亡又は瀕死、多数組織中の実質細胞の減少が認められ、動物は、立毛、衰弱、異常姿勢、活動低下、呼吸困難、振戦、及び虚脱などの臨床症状を示した。Hébert ら（1993）は、これらは被験物質を含んだ飲水に対する嗜好性の低下に起因するとしている。また、300ppm 以上の投与群（雄ラット）で腎臓近位尿細管上皮細胞のタンパク質滴のサイズと数の増加が認められた。

Hébert ら（1993）は、本試験における NOAEL を設定していない。（参照 87）【67】

OECD（2014）は、本試験における NOAEL を判断していない。（参照 47）【97】

ECHA（2013）は、本試験におけるラットの LOAEL を 300ppm（銅として 10 mg/kg 体重/日）、マウスの NOAEL を 1,000ppm（銅として雄 24 mg/kg 体重/日、雌 36 mg/kg 体重/日）としている。（参照 91）【113】

(f) まとめ

Hébert ら（1993）は、上記（a）～（~~e~~d）のラット及びマウスにおける混餌投与及び飲水投与試験の結果を踏まえ、マウスでは混餌投与時の前胃の病変に基づいた NOEL を 2,000ppm とし、これは被験物質の刺激性に起因するとしている。また、ラットでは同様に混餌投与時の前胃に対する刺激性、並びに肝臓、腎臓及び造血系に及ぼす影響が認められたことから、NOAEL を 1,000ppm としている。（参照 87）【67】

ECHA（2013）及び OECD（2014）では、それぞれの混餌投与試験の NOAEL をマウス 2,000ppm、ラット 1,000ppm としている。上記の評価における銅の投与量としての換算値は、90 日試験（92 日投与）においてマウスで雄 97 mg/kg 体重/日、雌 126 mg/kg 体重/日、ラットで雄 16 mg/kg 体重/日、雌 17 mg/kg 体重/日とされている。（参照 47、91）【97、113】

本ワーキンググループは、上記の試験結果を総合的に判断し、ラットにおいては前胃、肝臓、腎臓及び造血系の所見が認められたことから NOAEL を 1,000ppm 投与群から算出した雄で 16 mg/kg 体重/日、雌 17 mg/kg 体重/日（銅として）と判断した。また、マウスにおいては前胃の所

見が認められたことから、NOAEL を 2,000ppm 投与群から算出した雄で 97 mg/kg 体重/日、雌で 126 mg/kg 体重/日（銅として）と判断した。

② 銅塩類

銅塩類を被験物質とした反復投与毒性試験に係る知見については、添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）以降の新たな知見は提出されていない。

a. 参考資料

以下の知見については、肝炎のモデル動物を用いた試験であることから、参考資料として記載した。

銅代謝異常モデルラット反復投与試験（Nomiyama ら（1999））

先天性の銅代謝異常を有する LEC（Long-Evans-Cinnamon）ラットの雄を用いた反復投与試験は、表 34 のとおりであった。（参照 52、88）【69、グルコン酸銅 21】

表 34 試験内容

投与動物	銅投与量	投与期間	結果
10 週齢	混餌投与 0.074ppm（通常） 1ppm（銅過剰） <0.001ppm（銅欠乏）	6 週間 （10～16 週齢まで）	通常食餌群と銅過剰食餌群には黄疸症状、銅欠乏食餌群には黄疸症状なし
5 週齢	混餌投与 0.126 mg/日 ^注	11 週間以上	16 週齢以降に黄疸
80 日齢	3.0 mg/kg 体重/日	3 日間	2/4 例死亡

注）食餌摂取 15 g/日、ラット体重 500 g で 0.252 mg/kg 体重相当

【第 6 回 WG と同様の記載】

高須専門委員：

肝炎のモデル動物を用いた試験であることから、参考文献として取り扱うのが妥当であると考えます。

事務局より：

参考資料として記載し、参考資料とした理由について追記しました。

石塚専門委員：

後述の b. ベドリントンテリア犬における報告（Owen 及び McCall（1983））、

Haywood 及び Hall (1992)) と同じ扱いにする方が良いと思います。

事務局より：

後述の b. ベドリントンテリア犬における報告と併せ、参考資料とするか、あるいは削除するかについてご検討ください。

＜2つの試験を参考資料とする場合の記載案＞

以下の知見については、肝炎のモデル動物又は銅代謝異常の遺伝子を有する犬種を用いた試験であることから、参考資料として記載した。

事務局より：

第6回WGでの議論を踏まえ、2つの試験を削除しました。

~~b. ベドリントンテリア犬における報告 (Owen 及び McCall (1983)、
Haywood 及び Hall (1992)) <削除又は参考資料>
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 よりすくなくれば、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。(参照 52、89、90) 【69、グルコン酸銅 23、グルコン酸銅 24】~~

【第6回WGと同様の記載】

高須専門委員：

この犬種に特有な疾患に関する報告であるため、安全性評価に用いる試験として適当でないと考えます。グルコン酸銅評価書からの転記かと思いますが、この試験は削除するのがよろしいかと考えます。

石塚専門委員：

前述の銅代謝異常モデルラット反復投与試験 (Nomiya ら (1999)) と同じ扱いにする方が良いと思います。

(4) 発がん性試験

硫酸銅及び銅を被験物質とした発がん性に関する知見は提出されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

添加物評価書「グルコン酸銅」(2004)において硫酸銅を被験物質とした生

殖発生毒性試験の知見は記載されていない。硫酸銅を被験物質とした知見については、以下のとおりである。

① 硫酸銅

a. ラット 2 世代生殖毒性試験（Mylchreest（2005）（非公表）GLP：OECD（2014）及び ECHA の報告（2013）にて引用）

SD ラット（雌雄の親動物、P1 世代：各群 30 匹、F1 世代：各群 30 匹）に、硫酸銅（II）五水和物を、表 34 のとおり投与群を設定して、P1 世代では、交配開始前に少なくとも 70 日間とその後、P1 雄は試験開始後 109～113 日まで、P1 雌は分娩後 21 日まで混餌投与し、F1 世代では、21 日齢の離乳時から交配開始前に少なくとも 70 日間とその後、F1 雄は試験開始後 119 日まで、F1 雌は分娩後 21 日まで混餌投与する試験が実施されている。P1 及び F1 親動物は上記の投与期間終了時に、F1 及び F2 児動物（離乳児）は離乳日に、それぞれ剖検した。そのほか、各投与群の P1 及び F1 親動物並びに P1 及び F1 離乳児について、肝臓、脳又は血漿に含まれる銅、鉄、マンガン及び亜鉛の濃度を測定した。

表 34 用量設定

用量設定（ppm）（硫酸銅（II）五水和物）として ^注	0（対照群）	100	500	1,000	1,500
--	--------	-----	-----	-------	-------

各投与期間における被験物質摂取量を表 35 に示す。

表 35 投与期間ごとの被験物質摂取量

	世代、性別及び時期		投与用量（硫酸銅（II）五水和物）として（ppm）			
			100	500	1,000	1,500
摂取量 （mg/kg 体重/日）（銅として）	P1 雄	交配開始前 70 日間	1.53	7.7	15.2	23.6
	P1 雌	交配開始前 70 日間	1.92	9.6	19.1	29.5
		妊娠期間	1.67	8.6	17.0	26.2
		哺育開始後 14 日間	3.39	17.7	33.8	55.7
	F1 雄	交配開始前 70 日間	2.25	11.5	23.5	36.1
	F1 雌	交配開始前 70 日間	2.65	13.3	26.7	43.8
		妊娠期間	1.69	8.5	17.1	26.5
		哺育開始後 14 日間	3.27	17.6	35.2	55.4

その結果、親動物に認められた毒性所見は表 36 のとおりである。F1 親動物に毒性所見は認められなかった。

表 36 毒性所見（親動物）

投与群	雄	雌
1,500-ppm	所見なし	P1：脾臓の重量減少（絶対重量及び相対重量）

そのほか、以下の所見が認められた。

- ・ P1 及び F1 親動物の雌雄では、被験物質投与群において体重又は体重増加量の有意な増加あるいは減少が観察されたが、その程度は小さく散発的で、用量相関性が見られないことから、被験物質投与と関係ないとしている。
- ・ 1,500ppm 投与群の P1 雌及び F1 雌の肝臓に含まれる銅の濃度が増加した。脳に含まれる銅の濃度は、1,500ppm 投与群の F1 雌で増加した。
- ・ 1,500ppm 投与群の P1 雌では、肝臓に含まれる鉄の濃度が減少した。

なお、親動物の一般状態、臓器（生殖器、内分泌器官、肝臓、腎臓、脳）重量及び病理検査に被験物質投与の影響は認められなかった。

生殖能力に関しては、以下の所見が認められた。

- ・ 1,500ppm 投与群の F1 雌では膣開口時の平均日齢（33.6 日）が対照群の平均日齢（32.1 日）と比べて高値で膣開口が遅延したが、背景対照データ（31.3～33.9 日）の範囲内であり、被験物質投与の影響ではないとしている。

なお、P1 及び F1 親動物において、精子検査、発情周期、交尾率、受胎率、妊娠期間、平均着床痕数、平均出産児数、及び F1 雄の包皮分離に被験物質投与の影響は認められなかった。

児動物に認められた毒性所見は表 37 のとおりである。

表 37 毒性所見（児動物）

投与群	F1 離乳児（雌雄）	F2 離乳児（雌雄）
1,500-ppm	・ 脾臓の重量減少（絶対重量 ^注 ）	・ 脾臓の重量減少（絶対重量及び相対重量）

注）相対重量に統計的有意差はないが対照群と比較して 10%程度減少

そのほか、以下の所見が認められた。

- ・1,000 及び 1,500ppm 投与群では、雌雄の F1 及び F2 離乳児の肝臓に含まれる銅の濃度が増加した。脳に含まれる銅の濃度は、1,500ppm 投与群の雄の F1 及び F2 離乳児で増加した。1,500ppm 投与群の雌雄の F2 離乳児では、血漿に含まれる鉄の濃度が減少した。（参照 47、91）【97、113】

なお、F1 及び F2 児動物については、出生時の同腹児数、出生時の生存児数、性比、哺育 4 日の生存率、哺育率、体重、並びに離乳児の臓器（肝臓、脳、胸腺）重量及び病理検査（肝臓、脳）に被験物質投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、ECHA（2013）では、生殖毒性に係る NOEL を最高用量の 1,500ppm としている。また、1,500ppm 投与群の P1 雌親動物並びに雌雄の F1 及び F2 離乳児で脾臓の重量が減少したことに基づき、親動物及び児動物の一般毒性に係る NOEL を 1,000ppm としている。（参照 91）【113】

OECD（2014）では、本試験で認められた脾臓の重量の低下は生殖影響とは考え難く、本試験の結果は他の毒性試験の結果とあわせて判断すべきであるとしている。（参照 47）【97】

本ワーキンググループとしては、親動物の生殖能力に対する影響が認められないことから、本試験における生殖毒性に係る NOAEL を最高用量の 1,500ppm（23.6 mg/kg 体重/日）と判断した。また、1,500ppm 投与群の P1 雌親動物並びに雌雄の F1 及び F2 離乳児において脾臓の重量減少が認められたことから、親動物の一般毒性及び児動物に対する毒性に係る NOAEL を 1,000ppm（15.2 mg/kg 体重/日）と判断した。

【第 6 回WGと同様の記載】

事務局より：

- （1）生殖に関する毒性は認められていないことから、生殖毒性に係る NOAEL は最高用量とすることによろしいでしょうか。

北條専門参考人：

生殖毒性に係る NOAEL を最高用量の 1,500ppm とする判断は妥当と思われます。

(2) 親動物、児動物ともに脾重量の減少が認められていることから、親動物の一般毒性及び児動物に対する毒性に係る NOAEL を 1,000ppm 投与群とすることでよろしいでしょうか。

北條専門参考人：

1,500ppm 投与群の P1 雌親動物と雌雄の F1 及び F2 離乳児において脾臓の重量減少が認められたので、親動物の一般毒性及び児動物に対する毒性に係る NOAEL を 1,000ppm とする判断は妥当と思われます。

(3) (1) 及び (2) の NOAEL について、mg/kg 体重/日として表す際には、表 35 のうち、それぞれどの値を用いるのが適当でしょうか。

北條専門参考人：

試験期間中の摂取量（銅として）のうち、最小値を用いるのが適切と思われますので、生殖毒性に係る NOAEL では 1,500ppm 群における摂取量（銅として）の最小値である（23.6 mg/kg 体重/日）を用い、親動物の一般毒性及び児動物に対する毒性に係る NOAEL では 1,000ppm 群における摂取量（銅として）の最小値である（15.2 mg/kg 体重/日）を用いるのが適切と思われます。

1

【第6回WGと同様の記載】

北條専門参考人：

「生殖発生毒性」と「毒性のまとめ」について、加筆・修正しました。

ECHA の評価書で記載されている「Final body weight」、「Food consumption」、「(硫酸銅 (II) 五水和物) としての投与用量(ppm)」を参考に計算すると、表 30 の摂取量の値の約 4 倍であったので、「The mean copper concentration added to test diet diets was in the range of 25 to 382ppm (100 to 1500ppm copper sulphate pentahydrate).」の記載から、表 30 の摂取量の値は“銅として”の値と推測されます。

事務局より：

いただいた修正案を踏まえ、記載整備を行いましたので、ご確認ください。

2

3

② 銅

4

銅の生殖発生毒性に関する試験成績は提出されていない。

5

~~（６）アレルゲン性試験~~

事務局より：

第６回WGでの議論を踏まえ、アレルゲン性試験を削除しました。

~~添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）以降の新たな知見については、以下のとおりである。~~

~~① 硫酸銅~~

~~硫酸銅を被験物質としたアレルゲン性に関する知見は提出されていない。~~

~~② 銅~~

~~a. 妊娠中の銅摂取とアレルギー疾患リスクの関連性調査（ヒト新生児） （West ら（2012））~~

~~アレルギー性鼻炎、喘息、湿疹、食物又は他のアレルギーの家族歴を持つ300人の妊婦（平均年齢：33.5 ± 1.3 歳）について、被験者の妊娠中の抗酸化物質（βカロテン、ビタミンC、ビタミンE、銅及び亜鉛）摂取量と出産後1歳の時点での乳児のアレルギーとの関連を調査した研究が実施されている。~~

~~その結果、母親の銅の摂取（平均2.3 mg/日）と、湿疹（P trend = 0.03）、喘鳴（P trend = 0.05）、全てのアレルギー性疾患（P trend = 0.03）など、乳児のアレルギー転帰の数との間に逆相関の関係が認められた。潜在的な交絡因子を調整した後でも、これらは逆相関した（湿疹の P trend = 0.05、喘鳴の P trend = 0.01、アレルギー性疾患の P trend = 0.03）。銅摂取量の25%タイル値と75%タイル値で比較した多変量解析の調整後オッズ比は、喘鳴で0.31（95%CI 0.13-0.72）、食物アレルギーで0.38（95%CI 0.11-0.95）であり、銅摂取とこれらのリスクの関係も逆相関した。（参照92）【153】~~

~~b. 喘息モデルマウス4日間口腔咽頭吸入試験（Balb/c マウス）（Ilves ら（2019））~~

~~BALB/c マウス（雌、7～9 週齢、各群8匹）にオボアルブミンで感作した喘息モデルに、酸化銅（II）をそのままもしくはカルボキシル化、メチルアミン化及びPEG化したものについて、それぞれ表39のとおり投与群を設定して4日間口腔咽頭気道投与して気管支肺胞洗浄液、血液、肺を採取し、気道の炎症性反応を評価する試験が実施されている。~~

表 39 用量設定

用量設定 ^注 (μg/匹)	0 (対照群)	2.5	10	40
--------------------------	---------	-----	----	----

注) それぞれの群で 2 種類の媒体、PBS のみ及びオボアルブミン PBS を使用して被験物質を添加。対照群は PBS 群及びオボアルブミン PBS 群。

その結果、酸化銅 (CuO) 若しくはカルボキシル化又はメチルアミン化によって修飾された CuO は、その気道ばく露によって、アレルギー性気道炎症モデルの典型的徴候に劇的な影響を及ぼすことはなかったが、既存のアレルギー性状態に別の特徴的な炎症＝肺中好中球増加症を用量依存的に追加することによって状態を悪化させていた。一方、PEG 化した CuO は、健康でアレルギーマウスの肺の変化を引き起こす可能性が大幅に低い結果であった。Hves ら (2019) は、この違いは表面の PEG 化が元素材 CuO によって引き起こされる効果を抑制することを示すとしている。(参照 93) [154]。

(6) 毒性のまとめ

【第 6 回 WG と同様の記載】

事務局より：

現在の記載案に基づき、「毒性のまとめ」を作成しました。

事務局より：

反復投与毒性試験において、添加物評価書「グルコン酸銅」(2004) において記載されている知見についても改めて WG の判断を追記したことに伴い、「毒性のまとめ」の文章を修正しました。

生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

反復投与毒性試験については、ラット及びマウス 92 日間及び 15 日間反復経口投与試験 (Hébert ら (1993)) において、ラットでは前胃、肝臓、腎臓及び造血系の所見が認められたことから NOAEL を 1,000ppm 投与群から算出した雄で 16 mg/kg 体重/日、雌で 17 mg/kg 体重/日 (銅として)、マウスでは前胃の所見が認められたことから、NOAEL を 2,000ppm 投与群から算出した雄で 97 mg/kg 体重/日、雌で 126 mg/kg 体重/日 (銅として) と判断した。

生殖発生毒性については、ラット 2 世代生殖毒性試験 (Mylchreest (2005)) において、親動物の生殖毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 1,500ppm 投与群から算出した 23.6 mg/kg 体重/日 (銅として) と判断した。また、脾臓の重量減少が見られたことから、親動物の一般毒性及び児動物に対する毒性に係る NOAEL を 1,000ppm 投与群から算出した 15.2 mg/kg 体重/日 (銅

として) と判断した。

発がん性試験は提出されていない。

以上より、本ワーキンググループは、最小の NOAEL は、ラット 2 世代生殖毒性試験 (Mylchreest (2005)) の 1,000ppm 投与群から算出した 15.2 mg/kg 体重/日 (銅として) と判断した。

3. ヒトにおける知見

【第 6 回WGにて確認済み】

事務局より：

以下のヒトにおける知見について、NOAEL を得ることができるかご確認をお願いします。

事務局より：

第 6 回WGでの議論を踏まえ、各知見の試験デザインの情報等を追記しました。

添加物評価書「グルコン酸銅」(2004)において硫酸銅を被験物質とした体内動態の知見は記載されていない。硫酸銅を被験物質とした知見については、以下のとおりである。

(1) 硫酸銅

① 介入研究 (Turnlund ら (1990) ; SCF (2003)、EFSA (2006 及び 2015)、IOM (2001) 及び OECD (2014) にて引用)

健常成人 (男性 12 名、22~35 歳) に、最初の 24 日間は十分量銅含有食 (銅として 1.68 mg/人/日)、次の 42 日間は低量銅含有食 (銅として 0.79 mg/人/日)、最後の 24 日間は高量銅含有食 (7.53 mg/人/日) を摂取させ、硫酸銅を含有する食事を摂取させ血漿及び尿中の銅濃度を調べる試験が行われている。食事中の銅濃度は、基本食 (銅含有量~0.4 mg) に硫酸銅を添加することで調整した。尿は毎日、血液は試験開始時、試験終了時及び低量銅含有食摂取期間の中間点で採取した。

その結果、血漿中の銅濃度、セルロプラスミン濃度、赤血球中のスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性及び尿への銅排泄量に各期間で明らかな違いはなくについて、銅の摂取量に影響を受けなかった。(参照94) 【48】

② 介入研究 (Harvey ら (2003) ; OECD (2014) にて引用) (再掲)

健常成人 (男性 12 名、年齢 32±11 歳、体重 78.4±9.3 kg) に、銅として 0.7 mg、1.6 又は 6.0 mg/人/日を含む食事を 8 週間ずつ摂取させる試験が行われている。1.6 又は 6.0 mg/人/日の食事の銅濃度は、基本食 (銅含有量

0.69 mg) に硫酸銅を添加することで調整した。各試験期間の間は 4 週間のインターバルを設けた。血液は、試験 1 日目及び各試験期間の 42 日目に採取した。

その結果、赤血球中の SOD 活性、血清中の銅濃度及びセルロプラスミン濃度、血清及び並びに血漿中セルロプラスミン活性は正常範囲内であり、各試験期間で有意差はみられなかった。ADP 刺激血小板凝集、血漿リポタンパク質 (総 HDL 及び LDL コレステロール)、トリアシルグリセロール、アポリポタンパク質 A1 及び B、グルタチオンペルオキシダーゼ活性などの心血管疾患に関連する危険因子並びにヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットなどの血液学的因子についても銅の摂取量に影響を受けなかった。(参照 55) 【102】

③ 介入研究 (O' Connor ら (2003) ; SCF (2003) 及び EFSA (2006) にて引用)

健康成人 (男女各 11 名、年齢 : 男性 33.5 ± 2.6 歳、女性 29.0 ± 12.2 歳、体重 : 男性 81.2 ± 2.8 kg、女性 60.5 ± 2.8 kg) に、通常の食事からの摂取 (平均は男性 1.43 ± 0.1 mg/人/日、女性 1.03 ± 0.1 mg/人/日) のほか、銅として 3 mg/人/日の硫酸銅を 6 週間、次に銅として 3 mg/人/日の銅グリシンキレート 6 週間、最後に銅として 6 mg/人/日の銅グリシンキレートを 6 週間摂取させる二重盲検クロスオーバー試験が行われている。本試験では、銅による DNA の損傷や肝機能に及ぼす影響を、採取した単核白血球のアルカリコメットアッセイ及び血漿の生化学検査によって評価した。

その結果、血漿 ALT 及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT) により評価した肝機能並びに、アルカリコメットアッセイにより評価した単核白血球の DNA 損傷について、銅の摂取による有意な変化は見られなかった。(参照 95) 【159】

~~④ 症例報告 (Chuttani ら (1965) ; JECFA (1982)、SCF (2003)、EFSA (2006) 及び ECHA (2013) にて引用)~~

【第 6 回 WG にて確認済み】

事務局より :

硫酸銅 1~113.4 g 程度 (正確な摂取量は不明) を経口摂取した 48 名の中毒症例において、吐き気及び嘔吐が全症例に見られ、7 名が死亡したという報告がありますが、高用量の中毒症例であるため、評価書には記載しないことよろしいでしょうか。(参照 95) 【159】 (概要書 P73)

事務局より：

第6回WGでの議論を踏まえ、Chuttani ら（1965）については削除しました。

（2）銅塩類

添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）において、以下の知見が検討されている。規格基準改正要請者は、2004 年以降、銅塩類の UL を見直す新たな知見は見出されなかったとしている。（参照 2）【概要書】

【第6回WGにて確認済み】

事務局より：

添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）に記載されている知見について、基本的には内容を変更せずに、原著を確認し、赤字か所のとおり追記等しています。

介入研究（Pratt ら（1985）；SCF（2003）、EFSA（2006 及び 2015）、IOM（2001）及び日本人の食事摂取基準（2020）にて引用）

ヒト（投与群：7 名（男性 3 名、女性 4 名）、平均年齢 42 歳、プラセボ群：7 名）への 12 週間グルコン酸銅 10 mg/人/日（5 mg 銅/カプセル、1 日 2 回）投与では、血清、尿又は毛髪中の銅濃度に変化はみられず、また、血清亜鉛、マグネシウム、トリグリセリド、SGOT（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、LDH 及びアルカリホスファターゼ等の変化もみられず、吐き気、下痢等は対照群と同様であり、投与による影響は認められていない。（参照96）【46】

（3）ヒトにおける知見のまとめ

硫酸銅及び銅塩類を被験物質としたヒトにおける知見では、銅として 10 mg/人/日までを摂取させる介入研究が行われており、いずれの試験においても、銅の摂取による影響は認められていない。Pratt ら（1985）においては、ヒトが銅として 10 mg/人/日を 12 週間摂取しても、銅の摂取による影響は認められなかった。

IV. 我が国及び国際機関等における評価

1. 我が国における評価

(1) 硫酸銅

食品安全委員会において、「硫酸銅」の評価はなされていない。

(2) 銅（銅塩類）

銅について厚生労働省は、「第六次改定日本人の栄養所要量（1999 年）」において、18～69 歳の許容上限摂取量を 9 mg/ヒト/日と設定し（参照97）【グルコン酸銅 32】、食品安全委員会は、添加物評価書「グルコン酸銅」（2004）において、以下のように評価している。（参照 61）【69】

「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。」としている。（参照 57）【69】

また、食品安全委員会は、清涼飲料水評価書「銅」（2008）において、以下のように評価している。

「グルコン酸銅の UL を銅として 9 mg/ヒト/日とした評価結果を適用し、清涼飲料水における銅の許容上限摂取量は 9 mg/ヒト（成人）/日と設定するのが妥当と判断する。」としている。（参照98）【追 1】

さらに、硫酸銅を含む銅塩類については、食品安全委員会は、飼料添加物評価書「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」（2019）において、以下のように評価している。（参照 69）【70】

「ヒトに対する銅の遺伝毒性については、過負荷の条件における場合を除いて予見されておらず、通常のヒトの経口摂取の範囲においては、一般的に遺伝毒性があるとは考えられていない。」（参照 69）【70】
—、「飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。」（参照 66）【70】

厚生労働省は、「日本人の食事摂取基準（2020 年版）」策定検討会報告書において、以下のように評価している。

—「血漿・血清銅濃度は、銅の摂取量 0.57～6.9 mg/日の範囲で一定である。（参照 63）【74】血漿・血清銅濃度の上昇を直ちに健康障害の発現とみなすことはできないが、6.9 mg/日は参考にすべき数値である。一方、10 mg/日の銅サプリメントを 12 週間継続摂取しても異常を認めなかったとする報告がある。

(参照 96) 【46】 以上より、健康障害非発現量を 10 mg/日とみなし、血漿・血清銅濃度の上昇を起こさないために、不確実性因子を 1.5 として、耐容上限量を男女一律に 7 mg/日とした。なお、小児、乳児、妊婦及び授乳婦に関しては、十分な報告がないため、耐容上限量は設置しなかった」としている。(参照 99) 【73】

厚生労働省は、~~厚生労働省は、~~2019 年に、~~厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会において、~~2018 年度（平成 30 年度）に国立医薬品食品衛生研究所がまとめた「既存添加物の安全性評価に関する調査研究」報告書を用い、既存添加物の安全性評価についての報告を行っている。(参照 100、101) ~~【75、76】~~「既存添加物の安全性評価に関する調査研究」報告書を用いにおいて、既存添加物の銅については、海外の評価書、各種毒性試験等を参照して評価が行われ、食品添加物として使用する限りにおいて安全性上の懸念はないと報告されている。(参照 102、103) 【75、76】 ~~(参照 104) 【76】~~

事務局より：

(4) 厚生労働省には銅の内容が記載されておりましたので、(2) 銅（銅塩類）の項に移動しました。

(3) 硫酸塩類

硫酸塩類については、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013)において、以下のように評価している。(参照 104) 【71】

「硫酸アンモニウムを被験物質としたラットの 13 週間反復経口投与試験の結果、雄の 3.0%投与群で見られた下痢を投与に起因する毒性と考え、硫酸アンモニウムの反復投与毒性に係る NOAEL を 1.5%（硫酸イオンとして 650 mg/kg 体重/日）と考えたが、添加物「硫酸カリウム」からの硫酸イオンの推定一日摂取量が 41.0 mg と少ないことを考慮し、添加物として適切に使用される場合、添加物『硫酸カリウム』に由来する硫酸イオンは安全性に懸念がないと判断した。」~~(参照 105) 【71】~~

また、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム」(2017)において、以下のように評価している。(参照 39) 【72】

「硫酸イオン及びカリウムイオンについては、添加物「硫酸カリウム」の評価書(2013)及び添加物「硫酸亜鉛」の評価書(2015)で体内動態及び毒性に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念を生じさせるような知見は認められていない。また、その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

以上から、本委員会としては、硫酸イオン、アンモニウムイオン及びカリウ

ムイオンについては、安全性に懸念のある知見はないと考えた。」~~（参照 42）~~
~~【72】~~

~~（4）厚生労働省~~

~~銅については、「第六次改定日本人の栄養所要量（1999 年）」において、18~~
~~～69 歳の許容上限摂取量を 9 mg/ヒト/日と設定している。（参照105）【グル~~
~~コン酸銅 32】~~

~~厚生労働省は、「日本人の食事摂取基準（2020 年版）」策定検討会報告書に~~
~~おいて、以下のように評価している。~~

~~「血漿・血清銅濃度は、銅の摂取量 0.57～6.9 mg/日の範囲で一定である。~~
~~血漿・血清銅濃度の上昇を直ちに健康障害の発現とみなすことはできないが、~~
~~6.9 mg/日は参考にすべき数値である。一方、10 mg/日の銅サプリメントを 12~~
~~週間継続摂取しても異常を認めなかったとする報告がある。以上より、健康障~~
~~害非発現量を 10 mg/日とみなし、血漿・血清銅濃度の上昇を起こさないために、~~
~~不確実性因子を 1.5 として、耐容上限量を男女一律に 7 mg/日とした。」~~

~~なお、小児、乳児、妊婦及び授乳婦に関しては、十分な報告がないため、耐~~
~~容上限量は設置しなかったとしている。~~

~~厚生労働省は、2019 年に、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会~~
~~において、2018 年度（平成 30 年度）に国立医薬品食品衛生研究所がまとめた~~
~~「既存添加物の安全性評価に関する調査研究」報告書を用い、既存添加物の安~~
~~全性評価についての報告を行っている。（参照106、107）【75、76】「既存添~~
~~加物の安全性評価に関する調査研究」報告書において、既存添加物の銅につい~~
~~ては、海外の評価書、各種毒性試験等を参照して評価が行われ、食品添加物と~~
~~して使用する限りにおいて安全性上の懸念はないとされている。~~

2. 国際機関等における評価

（1）JECFA における評価

① 硫酸銅

FAO/WHO 食品添加物専門家会議（JECFA）において、硫酸銅の評価がな
され、次のように取りまとめられている。

1970 年の第 14 回会合において、毒性試験の結果から NOEL が決定できな
いため、硫酸銅の ADI は設定しないとしている。（参照108）【34】

1973 年の第 17 回会合において、再評価の結果、動物試験の結果から
NOEL が決定できず、硫酸銅の ADI は設定しないとしている。（参照109、
110）【35、36】

② 銅（銅塩類）

JECFA において、銅の評価がなされ、次のように取りまとめられている。1966 年の第 10 回会合において、銅の代謝に影響を与えることが知られているモリブデンや亜鉛などの成分の食事摂取レベルが正常範囲内にある場合に、銅の一日最大許容負荷量を 0.5 mg/kg 体重/日と暫定的に提案している。また、JECFA は、銅として 0.033~0.05 mg/kg 体重/日が摂取され、この範囲では健常人への銅の蓄積性はないとしている。さらに、多量の銅摂取は急性毒性症状を起こすものの、銅のヒトでの累積毒性や発がん性はないとしている。

（参照111）【37】

1970 年の第 14 回会合において、毒性試験の結果から NOEL が決定できないため、銅の ADI は設定しないとしている。（参照 108）【34】また、多くの人が 20 mg/人/日を超える銅を摂取している可能性が高いが、明らかな有害影響は認められなかったことから、暫定一日最大許容負荷量 0.5 mg/kg 体重/日を変更する理由はないと結論付けている。（参照112）【38】

1973 年の第 17 回会合において、JECFA は、再評価を行った結果、NOEL を得られる動物試験はないとしながらも、多くの人が 2~3 mg/人/日を超える銅を摂取している可能性が高いが、明らかな有害影響は見られていないことから、一日最大許容負荷量について、暫定一日最大許容負荷量 0.5 mg/kg 体重/日を変更する理由はないと結論付けている。（参照 109、110）【35、36】

1982 年の第 26 回会合において、第 10 回会合において暫定的に提案された銅の一日最大許容負荷量について、銅の食事摂取量の情報、毒性試験の結果、実験動物やヒトにおいて観察された毒性（イヌの 1 年間混餌投与試験において無作用量が約 5 mg/kg 体重/日と提示された）に基づき再評価している。その結果、全ての供給源からの銅の最大耐容一日摂取量（MTDI）として、以前決定した 0.5 mg/kg 体重/日を暫定的に支持することとしている。また、銅はヒトにとって必須な元素であり、摂食必要量が 0.05 mg/人/日とされていることと併せ考慮し、暫定的な一日必要量/耐容一日摂取量として 0.05~0.5 mg/kg 体重/日と設定している。（参照113）【39】毒性評価において、銅塩（グルコン酸銅、ヨウ化銅）は、マウス及びラットで胎児毒性がなく、また、銅が動物及びヒトに対して発がん性を示す証拠はないとしている。（参照114）

【40】

③ 硫酸塩類

1985 年の第 29 回会合において、JECFA は、硫酸イオンを含む陰イオンの塩類の評価を行っている。硫酸塩は、食品中に含まれる天然成分で、動物における硫黄代謝の最終産物であること、また、硫酸塩を食品添加物として使用したとき、通常の食事におけるばく露においては、いかなる毒性を示唆す

る情報がないことから、硫酸塩の ADI を特定しないとしている。（参照115）
【41】

（2）米国における評価

① 硫酸銅

1979 年、米国の GRAS 物質に関する科学者委員会（SCOGS）⁶¹は、食品中の銅に関して、「硫酸銅に関する入手可能な情報には、現在のレベル又は将来合理的に予想されるレベルで使用される場合は、公衆への危険を疑う合理的な理由を実証又は示唆する証拠はない。」と結論付けた。報告書では、銅塩による動物への毒性が栄養補助食品として使用される量よりも多い量でのみ観察されたこと、硫酸銅が微生物試験において変異原性を示さなかったこと、経口又は非経口投与によらず非発がん性であったこと、妊娠中のハムスターへ多量に硫酸銅を静脈注射した場合に胚毒性と催奇形性を示したことが記載されている。（参照116） 【55】

② 銅（銅塩類）

1979 年、SCOGS は、グルコン酸銅及びヨウ化銅の評価を行った結果、食品中の銅に関して、「グルコン酸銅に関する入手可能な情報には、現在のレベル又は将来合理的に予想されるレベルで使用される場合は、公衆への危険を疑う合理的な理由を実証又は示唆する証拠はない。」と結論付けている。
（参照 116） 【55】

2001 年、米国医学研究所¹⁰ アカデミー（IOM）の食品栄養委員会（FNB）は、銅などの一日参照摂取量（Dietary reference intake）に関する報告において、7 人の大人に対してグルコン酸銅カプセル（銅として 10 mg/人/日）を 12 週間投与した二重盲検投与試験（参照 96） 【46】において、肝機能検査で正常であったことを基に設定した NOAEL（10 mg/人/日）が一般的なヒトにも適用できると考え、UF を 1.0 とし、19 歳以上の大人の銅の UL を 10 mg/人/日としている。（参照117） 【56】

2014 年、米国栄養評議会（CRN）は、ビタミンとミネラル（銅など）の安全性に関する報告において、銅の 10～12 mg/人/日の摂取で副作用が発現しないこと、また、日常の銅の摂取量が 2 mg/日未満であることを考慮し、銅の追加の UL を 9 mg/人/日と特定している。（参照118） 【57】

⁶¹ 1972 年から 1982 年までの間に、米国食品医薬品局（FDA）は、米国実験生物学会連合（FASEB）の Life Sciences Research Office（LSRO）に依頼して選任した SCOGS に、400 以上の GRAS 物質をカバーする 151 の詳細な報告書を作成させ、データベースで公開している。

（３）欧州における評価

① 硫酸銅

SCF 及び欧州食品安全機関（EFSA）による硫酸銅の食品添加物又は加工助剤としての評価は確認できなかった。

② 銅（銅塩類）

2003 年、SCF は、銅の UL に関する意見書を取りまとめた。7 人の大人に対してグルコン酸銅サプリメント（銅として 10 mg/人/日）を 12 週間投与する試験において肝機能での異常がなかった報告（参照 96）【46】を基に、銅の NOAEL を 10 mg/人/日とした（参照119）【47】。また、SCF は、日常の銅の摂取について、24 日間で硫酸銅（詳細不明）を銅として 0.8 mg/日から 7.5 mg/日まで増加させた際、血漿中の銅濃度、赤血球スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性、セルロプラスミン濃度、尿への銅排泄量について明らかな違いがなかった報告（参照 94）【48】などを基に、一般的なヒトでの潜在的な差を許容するために適切な UF を 2 とし、18 歳以上の大人（妊婦及び授乳婦を除く）の銅の UL を 5 mg/人/日と決定した。（参照 119）【47】

2008 年に、EFSA は、農薬としての銅（I）及び銅（II）化合物⁶²のリスク評価のピアレビューにおいて、イヌ 1 年間投与試験から得られた NOAEL である 15 mg/kg 体重/日等を根拠として、銅の摂取量の上限値を 0.15 mg/kg 体重/日とした。（参照120）【50】

2018 年、EFSA は再評価結果を公表し、銅の摂取量の上限値（0.15 mg/kg 体重/日）⁶³の変更は提案されなかったとしている。（参照 120）【50】

なお、2006 年、SCF と EFSA の栄養関連の科学パネル（NDA パネル）は、ビタミンとミネラル（銅など）の UL に関する意見書をまとめたが、この意見書の中で銅の UL 及びその設定根拠は、SCF がまとめた 2003 年の意見書を引用している。（参照121）【51】

また、2015 年、EFSA の NDA パネルは、銅の一日参照摂取量に関する意見書をまとめたが、この意見書の中で一日参照摂取量を検討するに当たり、銅の UL として、SCF が 2003 年にまとめた意見書（参照 119）【47】で設定された UL（5 mg/日）及びその中で論じられた設定根拠を引用している。

（参照122）【52】

⁶² 水酸化銅、塩基性塩化銅、三塩基性硫酸銅、酸化銅、ボルドー混合液

⁶³ 原著では、「ADI」と記載されているが、注釈として、「専門家の間では、生命維持に不可欠な微量栄養素である銅に対して「ADI」という用語は十分に適切ではないと考えられており、栄養素の分野で用いられている「上限値」という用語の方が適切であると考えられている」と記載されている。

③ 硫酸塩類

1991 年、SCF は、硫酸イオンについて評価した結果、徹底的な体系的な毒物学的研究は実施されていないものの、人間、動物、植物の構成成分であり、食品に含まれていることから、グループ ADI を特定しないとしている。また、体の電解質バランスをコントロールする恒常性メカニズムが乱されない限り、食品からの摂取によって安全性上の懸念は生じないとしている。（参照123）

【53】

2019 年、EFSA は、食品添加物としての硫酸並びにそのナトリウム、カリウム、カルシウム及びアンモニウム塩を再評価しており、定量的な ADI の設定は必要ないとしている。（参照 36） 【54】

（4）オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

① 硫酸銅

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）による硫酸銅の安全性評価は確認できなかった。

② 銅（銅塩類）

2007 年、FSANZ は、「ワインの加工助剤としてクエン酸銅（ベントナイトベース以外）」の評価を行っている。ワインは、オーストラリア又はニュージーランドの消費者の銅の摂取に大きく寄与する食品とされていない。また、銅はワインを含む様々な食品に自然に見られ、健康に不可欠な要素であり、硫黄含有物質を除去するためのワインへの初期投入レベル（銅として約 1 mg/L ワイン、そのほとんどは後に除去される）において、適度な量のワインを消費したとしても、ばく露量は成人の UL である 10 mg/日には及ばない。したがって、GMP 下でのクエン酸銅の加工助剤としてのワインへの使用に関し、公衆の健康や安全性の懸念はないと結論付けている。（参照124） 【65】

③ 硫酸塩類

FSANZ による硫酸塩類の安全性評価は確認できなかった。

1 V. 食品健康影響評価

【第6回WGと同様の記載】

事務局より：

「硫酸銅」については、以下の方向で食品健康影響評価を行うことでよろしいでしょうか。

1 食品健康影響評価の対象について

硫酸銅は、ぶどう酒中で銅イオンと硫酸イオンに解離すると考えられることから、（硫酸銅そのものではなく、）銅イオン（下記2）及び硫酸イオン（下記3）について評価することでいかがでしょうか。

2 銅イオンについて

（1）栄養成分関連添加物としてではなく、製造用剤である添加物として評価を行うことでよろしいでしょうか。

添加物「硫酸銅」は、指定添加物として、母乳代替食品を対象に銅の強化の目的で用いられてきています。

しかしながら、今般の評価依頼に係る用途はぶどう酒の製造用剤という限定されたものであり、栄養目的ではないため、製造用剤である添加物として評価を行ってはどうかと考えました。

（2）評価書案の記載としては、①銅に係る従前の評価とその後の知見について、及び②現在のばく露量と「硫酸銅」からのばく露量を述べてはいかがでしょうか。

銅について、食品安全委員会では、「グルコン酸銅」（2004）の評価を行っており、その際、評価結果を導く基となったヒトにおける知見（ヒトに1日10 mgのグルコン酸銅を12週間投与した（Prattら（1985））結果、影響は認められていない。）については、その後、新たに提出された資料も検討した結果、この判断を変更すべき知見は認められないと考えられます。

また、添加物「硫酸銅」に係る新たな規格基準改正により増加する添加物由来の銅の一日摂取量（0.093 mg/人/日）は、現在の銅の一日摂取量（6.14 mg/人/日）に比べて約1.5%と非常に少ないと言えます。

そこで、①銅に係る従前の評価とその後の知見について、及び②現在のばく露量と「硫酸銅」からのばく露量を述べ、食品健康影響評価としてはどうかと考えております。

なお、「L-酒石酸カリウム、メタ酒石酸、L-酒石酸カルシウム（第2

版)」(ご意見募集手続き中)のV. 食品健康影響評価の3. カルシウムイオンの部分が評価書案の記載の参考になると考えています。

3 硫酸イオンについて

硫酸イオンについては、過去に評価を行っており(「硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム」(2017))、これ以降の新たな知見は提出されていないため、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わず(Ⅲ. 参照)、また、添加物「硫酸銅」由来の摂取量はわずかであると考えられる(Ⅱ. 2. (2) 参照)ことを踏まえて評価を行うことでよろしいでしょうか。

事務局より：

第6回 WG のご議論を踏まえ、食品健康影響評価を記載しましたので、ご確認ください。

「硫酸銅」について、ぶどう酒の製造用剤としての使用に関して食品健康影響評価を実施した。今般の食品健康影響評価の依頼は、ぶどう酒のみを対象に製造用剤としての用途を追加するための規格基準の改正に係るものである。

なお、「硫酸銅」は、従来指定添加物として、母乳代替食品を対象に銅の強化の目的として使用されて前用いられている。しかしながら、母乳代替食品とぶどう酒ではこれらを摂取する集団が全く異なること、ぶどう酒の製造に用剤という限定されたものであり、いる場合には、最終製品中からほとんど取り除かれることを踏まえ、栄養目的ではない栄養成分関連添加物としての ULadd 等の設定は行わなかったため、20歳以上の成人が摂取するぶどう酒の製造用剤である添加物として食品健康影響評価を行うこととした。

また、硫酸銅は、ぶどう酒中で、銅イオン及び硫酸イオンに解離すると考えられることから、それぞれ銅イオン及び硫酸イオンについて食品健康影響評価を行うこととした。

1. 銅イオン

銅イオンの現在の摂取量は、食事由来の摂取量(1.14 mg/人/日)並びに「グルコン酸銅」が特定保健用食品及び栄養機能食品に使用される時の銅としての上限量(5 mg/人/日)の合計である 6.14 mg/人/日と推計した。また、「硫酸銅」由来の銅イオンの摂取量は、使用基準案における最大残存量(銅として 2 mg/L)の銅がぶどう酒に残存したと仮定し 0.093 mg/人/日と推計した。

銅イオンについては、添加物評価書「グルコン酸銅」における知見のほか、それ以外に安全性に係る新たな知見として提出された資料についても検討を行った。

ラットに硫酸銅又は銅塩類を経口投与したほとんどの試験では、銅の摂取量が

多いほど吸収率は低下し、内因性糞便中損失量は増加した。ヒトにおける試験では、見かけの吸収率は 12～67%、真の吸収率は 29～77%であった。胃十二指腸及び十二指腸小腸で吸収された銅は、門脈を経て肝臓へ取り込まれ、セルロプラスミンとして血中へ放出され、また、筋肉や骨などに分布する。胆汁を介した糞便中への排泄が銅の主要排泄経路であること及び恒常性維持に最も重要であることが示唆されており、ラットにおいて、銅の安定同位体の生物学的半減期は、銅の投与量が多くなるほど短くなった。

生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性試験等の試験成績を検討した結果、ラット 2 世代生殖毒性試験において、親動物及び児動物における脾臓の重量減少が認められたことから、最小の NOAEL は、この報告の 1,000ppm 投与群から算出した 15.2 mg/kg 体重/日（銅として）と判断した。

硫酸銅及び銅塩類を被験物質としたヒトにおける知見では、銅として 10 mg/人/日までを摂取させる介入研究が行われており、いずれの試験においても、銅の摂取による影響は認められていない。

「グルコン酸銅」（2004）の評価において、ヒトに 1 日 10 mg のグルコン酸銅を 12 週間投与した（Pratt ら（1985））結果、影響は認められていないとされている。その後、この判断を変更すべき新たな知見は認められないこと及び製造用剤として用いられる添加物「硫酸銅」に由来する銅イオンの摂取量（0.093 mg/人/日）が現在の摂取量（6.14 mg/人/日）の約 1.5%と非常に少ないことを総合的に評価した結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、添加物「硫酸銅」に由来する銅イオンは安全性に懸念がないと判断した。

2. 硫酸イオン

硫酸イオンについては、過去に評価が行われている。その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、ぶどう酒に添加した「硫酸銅」由来の硫酸イオンの摂取量（0.179 mg/人/日）が、現在の摂取量（2.3 g/人/日）の 0.008%であることを総合的に評価した結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、「硫酸銅」に由来する硫酸イオンは、安全性に懸念がないと判断した。

本ワーキンググループは、上記 1. 及び 2. を踏まえ、「硫酸銅」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

松井専門委員：

修正しました。

P100L2-3 の銅の吸収場所について、Ⅲ．１．（３）②の修正と同様に「胃及び十二指腸」に修正ください。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正いたしました。

1 <別紙：略称>

略称	名称等
5-NT	5'-nucleotidase：5-ヌクレオチダーゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
CAS	Chemical Abstracts Service：ケミカル・アブストラクト・サービス
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology：米国実験生物学会連合
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GGT、γ-GT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized As Safe：一般に安全とみなされている
GSFA	General Standard for Food Additives：食品添加物の一般規格
IOM	Institute of Medicine：米国医学 研究所アカデミー
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
MTDI	Maximum Tolerable Daily Intake：最大耐容一日摂取量
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
OIV	Organisation Internationale de la Vigne et du Vin：国際ブドウ・ワイン機構
SCF	Scientific Committee on Food：欧州食品科学委員会
SCOGS	Select Committee on GRAS Substances：米国の GRAS 物質に関する科学者委員会
SDH	Sorbitol dehydrogenase：ソルビトールデヒドロゲナーゼ
SOD	superoxide dismutase：スーパーオキシドジスムターゼ
UF	Uncertainty Factor：不確実係数
UL	Tolerable Upper Intake Level：耐容上限量

1 <参照>

- 1 【委員会資料】厚生労働省：「硫酸銅」の食品安全基本法第24条に基づく食品健康影響評価について，第834回食品安全委員会，2021
- 2 【概要書】独立行政法人酒類総合研究所：硫酸銅に係る使用基準改正のための概要書，2021
- 3 【7】横塚 弘毅：ワインの味とにおい (1)．調理科学，1989；22 (1)：29-36
- 4 【8】OIV (Organisation Internationale de la Vigne et du Vin)：DISTINCTION BETWEEN ADDITIVES AND PROCESSING AIDS (OENO 567A-2016) and 3. WINE - 3.5.8. Treatment with Copper Sulphate (2/89). International Code of Oenological Practices, 2020; XX - XXI, II.3.5-11
- 5 【1】厚生労働省，消費者庁：第9版 食品添加物公定書 硫酸銅，2018
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoushokuhin/syokuten/kouteisho9e.html [アクセス日：2019.11.27]
- 6 【31】川西 徹，穂山 浩，河村 葉子，佐藤 恭子：第9版 食品添加物公定書解説書 (下)，廣川書店，2019；D-2416-21
- 7 【78】ERBSLÖH Geisenheim GmbH: Kupfat Safety Data Sheet. 2020
- 8 【87】Jackson RS: Wine Science Principles and Applications (Third Edition). Elsevier Inc., 1994
- 9 【88】日本醸造協会：醸造物の成分 第Ⅶ章 含硫化合物. 1999
- 10 【90】Zoecklein BW, Fugelsang KC, Gump BH, and Nury FS: WINE ANALYSIS AND PRODUCTION, 1999
- 11 【91】Kreitman GY, Danilewicz JC, Jeffery DW, and Elias RJ: Reaction Mechanisms of Metals with Hydrogen Sulfide and Thiols in Model Wine. Part 1: Copper-Catalyzed Oxidation. J Agric Food Chem, 2016; 64(20): 4095-104
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.6b00641> [アクセス日：2020.9.30]
- 12 【93】PubChem: Copper(II) sulfide
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14831> [アクセス日：2020.11.2]
- 13 【94】ディヴィッド・バード：イギリス王立化学会の化学者が教えるワイン学入門，2019
- 14 【92】Reschke S, Tran T, Bekker M, Wilkes E, and Johnson D: Using copper more effectively in winemaking. WINE & VITICULTURE JOURNAL, 2015; 30(5): 35-7, 39
- 15 【32】日本食品化学研究振興財団：各添加物の使用基準及び保存基準. 2020
<https://www.ffcr.or.jp/webupload/224e2befb3885a643688c10d746f0815496de528.pdf> [アクセス日：2020.10.28]
- 16 【33】仲本 典正，平山 佳伸，松田 勉，山本 芳子：亜鉛塩類等11品目の指定，規格基準の設定等について．食品衛生研究，1983；33(9)：831-51
- 17 【18】CAC (Codex Alimentarius Commission): GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES, CODEX STAN 192-1995, 2019; 1-6
- 18 【19】CAC (Codex Alimentarius Commission): GUIDELINES ON SUBSTANCES USED AS PROCESSING AIDS, CAC/GL 75-2010, 2010
https://ipa.cfsa.net.cn/download/CXG_075e.pdf [アクセス日：2020.10.27]
- 19 【20】FAO/WHO: 加工助剤として使用される物質に関するガイドライン CAC/GL 75-2010, 2010

- https://www.mhlw.go.jp/topics/identshi/codex/06/dl/cac_gl75.pdf [アクセス日: 2021.5.24]
- ²⁰ 【24】 FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations Title 21) Part184, §184.1261 Copper sulfate, 2019; 3, 488-9, 521
- ²¹ 【9】 FDA (US Food and Drug Administration): 27 CFR (Alcohol, Tobacco Products and Firearms) Chapter I, Subchapter A, Part 24, Subpart L, §24.246 Materials authorized for the treatment of wine and juice, e-CFR data is current as of October 23, 2020
https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=84ac269a39c11a397e6211853812233e&mc=true&n=sp27.1.24.l&r=SUBPART&ty=HTML#se27.1.24_1246 [アクセス日: 2020.10.27]
- ²² 【25】 TTB (US Alcohol and Tobacco Tax and Trade Bureau): Wine and Juice Treating Materials and Processes for Domestic Wine Production. 2020
<https://www.ttb.gov/wine/treating-materials> [アクセス日: 2020.7.30]
- ²³ 【21】 EU (European Union): REGULATION (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives (原義) . Official Journal of the European Union 2008; L 354
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1333&rid=1> [アクセス日: 2020.10.30]
- ²⁴ 【22】 EU (European Union): REGULATION (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives (改訂版) . Official Journal of the European Union 2008; L 354
- ²⁵ 【4】 EU (European Union): COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2019/934 of 12 March 2019 supplementing Regulation (EU) No 1308/2013 of the European Parliament and of the Council as regards wine-growing areas where the alcoholic strength may be increased, authorised oenological practices and restrictions applicable to the production and conservation of grapevine products, the minimum percentage of alcohol for by-products and their disposal, and publication of OIV files. Official Journal of the European Union 2019; L 149
http://data.europa.eu/eli/reg_del/2019/934/2019-06-27 [アクセス日: 2021.5.24]
- ²⁶ 【27】 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Standard 1.3.3 Processing aids, F2016C00166, 2016
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2016C00166> [アクセス日: 2020.10.20]
- ²⁷ 【28】 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 18 Processing aids, F2020C00889, 2020
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00889> [アクセス日: 2020.10.20]
- ²⁸ 【10】 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Standard 4.5.1 Wine Production Requirements (Australia only), F2020C00202, 2020
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00202> [アクセス日: 2020.10.20]
- ²⁹ 【29】 EU (European Union): AGREEMENT between the European Community and Australia on trade in wine - ANNEX 1. 2009
<https://eur-lex.europa.eu/legal->

content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:22009A0130(01)&qid=1603254060146&from=EN [アクセス日: 2020.10.21]

- 30 【30】 EU (European Union): AGREEMENT between the European Community and Australia on trade in wine - Protocol - Joint Declarations. 2009 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A22009A0130%2801%29&qid=1603254060146> [アクセス日: 2020.10.21]
- 31 【162、164、追6】 厚生労働省: 令和元年 国民健康・栄養調査報告 第1部 栄養素等摂取状況調査の結果 第1表の1及び第9表の2、第3部 生活習慣調査の結果 第93表. 2020
- 32 【163】 食品衛生研究会: 食品衛生小六法 令和2年版、新日本法規出版. 2019
- 33 【167】 IOM (Institute of Medicine): Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. 2005
- 34 【追7、追8】 文部科学省 科学技術・学術審議会資源調査分科会: 日本食品標準成分表 2020年版(八訂) アミノ酸成分表編. 2020
https://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/mext_01110.html [アクセス日: 2021.12.9]
- 35 【追16】 食品安全委員会: 評価書 鉛[府食第388号]. 2021
- 36 【54】 EFSA (European Food Safety Authority): Re-evaluation of sulphuric acid and its sodium, potassium, calcium and ammonium salts (E513, 514(i), 514(ii), 515(i), 515(ii), 516 and 517) as food additive. EFSA Journal, 2019; 17(10)
- 37 【追14】 WHO (World Health Organization): Sulfate in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/114
- 38 【追15】 (公益社団法人) 日本水道協会: 水道水質データベース. 令和元年度 水道統計 水質分布表(給水栓水) 最高値
- 39 【72】 食品安全委員会: 添加物評価書 硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム [府食第810号]. 2017
- 40 【165】 食品安全委員会: 添加物評価書 硫酸亜鉛 [府食第730号]. 2015
- 41 【166】 佐藤 恭子, 西島 基弘, 上田 要一: 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究. 2020
- 42 【追12】 食品安全委員会: 添加物評価書 亜硫酸水素アンモニウム水 [府食第774号]. 2020
- 43 【168】 国税庁: 第145回国税庁統計年報 令和元年度版・8-4(2) 販売(消費)数量の累年比較. 2019
<https://www.nta.go.jp/publication/statistics/kokuzeicho/r01/R01.pdf> [アクセス日: 2021.9.8]
- 44 【169】 国税庁: 平成30年度分 酒税課税関係等状況表・第6表 酒類販売(消費)数量等の状況表(都道府県別). 2018
<https://www.nta.go.jp/taxes/sake/tokei/kazeikankei2018/01.htm> [アクセス日: 2020.10.30]
- 45 【追2】 Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition Committee on Animal Nutrition Board on Agriculture National Research Council: Nutrient requirements of Laboratory Animals Fourth Revised Edition. 1995: 12-5
- 46 【96】 Johnson PE and Lee DY: Copper Absorption and Excretion Measured by Two Methods in Rats Fed Varying Concentrations of Dietary Copper. J Trace

Elem Exp Med, 1988; 1: 129-41

- 47 【97】 OECD (Organisation for Co-operation and Development): SIDS Initial Assessment Profile-Copper and copper compounds. 2014
- 48 【98】 [V](#)an den Berg GJ and Beynen AC: Influence of ascorbic acid supplementation on copper metabolism in rats. *Br J Nutr*, 1992; 68(3): 701-15
- 49 【99】 [V](#)an den Berg GJ, Yu S, Lemmens AG, and Beynen AC: Ascorbic acid feeding of rats reduces copper absorption, causing impaired copper status and depressed biliary copper excretion. *Biol Trace Elem Res*, 1994; 41(1-2): 47-58
- 50 【100】 van Ravesteyn AH: Metabolism of copper in man. *Acta Med Scand*, 1944; 118(1-3): 163-96
- 51 【101】 Turnlund JR, Keyes WR, Anderson HL, and Acord LL: Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper by use of the stable isotope ^{65}Cu . *Am J Clin Nutr*, 1989; 49(5): 870-8
- 52 【52】 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel): Scientific Opinion on Dietary Reference Values for copper. *EFSA Journal*, 2015; 13(10): 4253
- 53 【108】 Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL, and Scott KC: Copper absorption, excretion, and retention by young men consuming low dietary copper determined by using the stable isotope ^{65}Cu . *Am J Clin Nutr*, 1998; 67(6): 1219-25
- 54 【追 3】 Turnlund JR, Scott KC, Peiffer GL, Jang AM, Keyes WR, Keen CL, et al: Copper status of young men consuming a low-copper diet, *Am J Clin Nutr*, 1997; 65: 72-8
- 55 【102】 Harvey LJ, Majsak-Newman G, Dainty JR, Lewis DJ, Langford NJ, Crews HM, et al.: Adaptive responses in men fed low-and high-copper diets. *Br J Nutr*, 2003; 90(1): 161-8
- 56 【103】 Turnlund JR, Keyes WR, Kim SK, and Domek JM: Long-term high copper intake: effects on copper absorption, retention, and homeostasis in men. *Am J Clin Nutr*, 2005; 81(4): 822-8
- 57 【69】 食品安全委員会 : 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 [府食第 5 8 8 号]. 2004
- 58 【グルコン酸銅 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.
- 59 【106】 Coudray C, Feillet-Coudray C, Rambeau M, Tressol JC, Gueux E, Mazur A, et al.: The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium, magnesium, zinc, and copper in rats: A stable isotope study. *J Trace Elem Med Biol*, 2006; 20(2): 73-81
- 60 【107】 Harvey LJ, Dainty JR, Hollands WJ, Bull VJ, Beattie JH, Venelinov TI, et al.: Use of mathematical modeling to study copper metabolism in humans. *Am J Clin Nutr*, 2005; 81(4): 807-13
- 61 【追 4】 Wijmenga C and Klomp LWJ: Molecular regulation of copper excretion in the liver, *Proceedings of the Nutrition Society*, 2004; 63: 31-9
- 62 【追 5】 van den Berghe PVE and Klomp LWJ: New developments in the regulation of intestinal copper absorption: *Nutrition Reviews*, 2009; 67 (11) :658-72

- 63 【74】 Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneau JF, and Margaritis I: Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol*, 2016; 35: 107-15
- 64 ~~【73】 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準（2020 年版）. 2019~~
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> [アクセス日: 2021.5.24]
- 65 ~~【73】 食品安全委員会：飼料添加物評価書 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅[府食第156号]. 2019~~
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> [アクセス日: 2021.5.24]
- 66 ~~【73】 食品安全委員会：飼料添加物評価書 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅[府食第156号]. 2019 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準（2020 年版）. 2019~~
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> [アクセス日: 2021.5.24]
- 67 【126】 Marzin DR and Phi HV: Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA 102. *Mutat Res*, 1985; 155(1-2): 49-51
- 68 【128】 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 : 343-50
- 69 【127】 Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, and Shirasu Y: Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1983; 116(3-4): 185-216
- 70 【143】 Berek I and Kiss I: Study of auxotroph mutants induced by copper sulphate in *Bacillus subtilis*. *Acta Microbiol Acad Sci Hung*, 1974; 21(3-4): 297-304
- 71 【137】 Olivier P and Marzin D: Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutation Research*, 1987; 189(3): 263-9
- 72 【138】 Denizeau F and Marion M: Genotoxic effects of heavy metals in rat hepatocytes. *Cell Biol Toxicol*, 1989; 5 (1): 15-25
- 73 【139】 Agarwal K, Sharma A, and Talukder G: Clastogenic effects of copper sulphate on the bone marrow chromosomes of mice in vivo. *Mutation Research*, 1990; 243(1): 1-6
- 74 【134】 Tinwell H and Ashby J: Inactivity of copper sulphate in a mouse bone-marrow micronucleus assay. *Mutation Research*, 1990; 245(3): 223-6
- 75 【132】 Bhunya SP and Pati PC: Genotoxicity of an inorganic pesticide, copper sulfate in mouse in vivo test system. *Cytologia*, 1987; 52(4): 801-8
- 76 【136】 Ornaghi F and Giavini E: Induction of micronuclei in pre-implantation rat embryos in vivo. *Mutation Research*, 1989; 225(1-2): 71-4
- 77 【2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅 42】 International Programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. WHO(ed.): Copper. Environmental Health Criteria (EHC) 200; World Health Organization. 1998.
- 78 【125】 Mandil R, Prakash A, Rahal A, Singh SP, Sharma D, Kumar R, et al.: In vitro and in vivo effects of flubendiamide and copper on cyto-genotoxicity, oxidative stress and spleen histology of rats and its modulation by resveratrol, catechin, curcumin and α -tocopherol. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020; 21: 29
- 79 【151】 Grillo CA, Reigosa MA, and Fernandez Lorenzo de Mele MA: Does over-

- exposure to copper ions released from metallic copper induce cytotoxic and genotoxic effects on mammalian cells? *Contraception*, 2010; 81(4): 343-9
- ⁸⁰ 【109】 Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, and Nycum JS: Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1969; 30(5): 470-6
- ⁸¹ 【110】 Spector WS: *Handbook of Toxicology, Vol. 1, Acute Toxicities of Solids, Liquids and Gases to Laboratory Animals*. Philadelphia & London, W. B. Saunders Company, 1956; 76-7
- ⁸² 【112】 Kulwich R, Hansard SL, Comar CL, and Davis GK: Copper, molybdenum and zinc interrelationships in rats and swine. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1953; 84(2): 487-91
- ⁸³ 【グルコン酸銅 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.
- ⁸⁴ 【グルコン酸銅 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.
- ⁸⁵ 【グルコン酸銅 14】 Harrisson JWE, Levin SE, Trahin B. The safety and fate of potassium sodium copper chlorophyllin and other copper compounds. *J. Am. Pharm. Assoc.* (1954) XLIII: 722-737.
- ⁸⁶ 【116】 Tachibana K: Pathological transition and functional Vicissitude of liver during formation of cirrhosis by copper. *Nagoya J Med Sci*, 1952; 15(2): 108-12
- ⁸⁷ 【67】 Hébert CD, Elwell MR, Travlos GS, Fitz CJ, and Bucher JR: Subchronic Toxicity of Cupric Sulfate Administered in Drinking Water and Feed to Rats and Mice. *Fundam Appl Toxicol*, 1993; 21(4): 461-75
- ⁸⁸ ~~【グルコン酸銅 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.~~
- ⁸⁹ ~~【グルコン酸銅 23】 Owen C Jr, McCall J. Identification of carrier of the Bedlington terrier copper disease, *Am. J. Vet. Res.* (1983) 44: 694-696.~~
- ⁹⁰ ~~【グルコン酸銅 24】 Haywood S, Hall E. Copper toxicosis in Bedlington terriers. *Vet. Rec.* (1992) 131: 272.~~
- ⁹¹ 【113】 ECHA (European Chemicals Agency): Proposal for harmonised classification and labelling - Substance Name: Copper sulphate pentahydrate. 2013
- ⁹² ~~【153】 West CE, Dunstan J, McCarthy S, Metcalfe J, D'Vaz N, Meldrum S, et al.: Associations between Maternal Antioxidant Intakes in Pregnancy and Infant Allergic Outcomes. *Nutrients*, 2012; 4(11): 1747-58~~
- ⁹³ ~~【154】 Ilves M, Kinaret PAS, Ndika J, Karisola P, Marwah V, Fortino V, et al.: Surface PEGylation suppresses pulmonary effects of CuO in allergen-induced lung inflammation. *Particle and Fibre Toxicology*, 2019; 16: 28~~
- ⁹⁴ 【48】 Turnlund JR, Keen CL, and Smith RG: Copper status and urinary and salivary copper in young men at three levels of dietary copper 1-3. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1990; 51(4): 658-64
- ⁹⁵ 【159】 Chuttani HK, Gupta PS, Gulati S, and Gupta DN: Acute copper sulfate poisoning. *Am J Med*, 1965; 39(5): 849-54
- ⁹⁶ 【46】 Pratt WB, Omdahl JL, and Sorenson JR: Lack of effects of copper

gluconate supplementation. The American Journal of Clinical Nutrition, 1985; 42(4): 681-2

- 97 [【グルコン酸銅 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.](#)
- 98 [【追 1】食品安全委員会：清涼飲料水評価書 銅 \[府食第 4 2 3 号\]. 2008](#)
- 99 [【73】厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準 \(2020 年版\). 2019](#)
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> [アクセス日: 2021.5.24]
- ~~100 【75】国立医薬品食品衛生研究所：平成 30 年度 既存添加物の安全性評価に関する調査研究 [厚生労働省添加物部会資料 3 - 2]. 2019~~
- ~~101 【76】厚生労働省：既存添加物の安全性評価について [厚生労働省添加物部会資料 3 - 1]. 2019~~
- 102 [【75】国立医薬品食品衛生研究所：平成 30 年度 既存添加物の安全性評価に関する調査研究 \[厚生労働省添加物部会資料 3 - 2\]. 2019](#)
- 103 [【76】厚生労働省：既存添加物の安全性評価について \[厚生労働省添加物部会資料 3 - 1\]. 2019](#)
- 104 [【71】食品安全委員会：添加物評価書 硫酸カリウム \[府食第 3 9 号\]. 2013](#)
- ~~105 【グルコン酸銅 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.~~
- ~~106 【75】国立医薬品食品衛生研究所：平成 30 年度 既存添加物の安全性評価に関する調査研究 [厚生労働省添加物部会資料 3 - 2]. 2019~~
- ~~107 【76】厚生労働省：既存添加物の安全性評価について [厚生労働省添加物部会資料 3 - 1]. 2019~~
- 108 [【34】WHO \(World Health Organization\): Evaluation of food additives Fourteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser 462 / FAO Nutrition Meetings Report Series No. 48, 1971](#)
- 109 [【35】JECFA \(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives\): Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Ser 5, 1974](#)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je07.htm> [アクセス日: 2020.10.16]
- 110 [【36】JECFA \(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives\): Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications. Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser 539, 1974](#)
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41072/WHO_TRS_539.pdf?sequence=1&isAllowed=y [アクセス日: 2020.10.16]
- 111 [【37】JECFA \(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives\): Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: Some emulsifiers and stabilizers and certain other substances. Tenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser 539, 1967](#)

-
- https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40668/WHO_TRS_373.pdf?sequence=1&isAllowed=y [アクセス日: 2020.10.16]
- 112 【38】 FAO/WHO: Toxicological evaluation of some extraction solvents and certain other substances. FAO Nutrition Meetings Report Series No. 48A WHO/FOOD ADD/70.39, 1970
- 113 【39】 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-sixth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser 683, 1982
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41546/WHO_TRS_683.pdf?sequence=1&isAllowed=y [アクセス日: 2020.10.16]
- 114 【40】 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): WHO Copper. WHO Food Additives Ser 17, 1982
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je31.htm> [アクセス日: 2021.3.12]
- 115 【41】 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser 733, 1986
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37285/WHO_TRS_733.pdf?sequence=1&isAllowed=y [アクセス日: 2020.10.22]
- 116 【55】 SCOGS (Select Committee on Gras Substances): EVALUATION OF THE HEALTH ASPECTS OF COPPER GLUCONATE, COPPER SULFATE, AND CUPROUS IODIDE AS FOOD INGREDIENTS. 1979
- 117 【56】 IOM (Institute of Medicine): Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc [Copper 抜粋]. The National Academies Press, 2001
- 118 【57】 Hathcock JN: Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition. CRN (Council for Responsible Nutrition), 2014
- 119 【47】 SCF (Scientific Committee on Food): Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Copper. SCF/CS/NUT/UPPLEV/57 Final, 2003
- 120 【50】 EFSA (European Food Safety Authority): Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance copper compounds copper(I), copper(II) variants namely copper hydroxide, copper oxychloride, tribasic copper sulfate, copper(I) oxide, Bordeaux mixture. EFSA Journal, 2018; 16(1): 5152
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5152> [アクセス日: 2021.5.24]
- 121 【51】 SCF/EFSA: Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. EFSA, 2006
- 122 【52】 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel): Scientific Opinion on Dietary Reference Values for copper. EFSA Journal, 2015; 13(10): 4253
- 123 【53】 SCF (Scientific Committee on Food): Report of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series), COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, 1991

¹²⁴ 【 65 】 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): FINAL ASSESSMENT REPORT APPLICATION A562 COPPER CITRATE AS A PROCESSING AID FOR WINE, 2007
https://www.foodstandards.gov.au/code/applications/documents/FAR_Final_A562_Copper_Citrate_as_a_PA_in_Wine.pdf [アクセス日: 2021.5.24]