

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ついて

1 はじめに

グルコン酸銅は、人工栄養児の銅強化の目的で、昭和 58 年（1983 年）に食品添加物として指定され、現在、母乳代替食品への使用のみが認められている。

米国では、グルコン酸銅は一般に安全と認められる物質（GRAS 物質）として取り扱われ、栄養強化剤として、サプリメント類、あめ類、飲料等に用いられており、使用量の制限は設定されていない。

EU では、グルコン酸銅等の栄養強化剤は、食品添加物ではなく、食品成分扱いとなっており、調製乳についてのみ使用量の制限があり、その他の食品への使用量は制限されていない。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は、銅に関して、一日摂取許容量（ADI）を設定していないが、1982 年に銅の最大耐容一日摂取量（MTDI）を、暫定値として 0.05 ～ 0.5mg/kg と評価している。一方、グルコン酸に関しては、1998 年にグルコン酸塩類（グルコノデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸カリウム及びグルコン酸ナトリウム）のグループ ADI について「特定せず（not specified）」と評価している。

2 背景等

要請者は、平成 13 年国民栄養調査及びマーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量調査等によると、小児を除く幅広い年齢層において銅が不足しており、一部の食品に食品添加物として銅を強化する必要があるとして、厚生労働大臣に対し、グルコン酸銅の使用基準の改正を要請した。このため、厚生労働大臣から食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

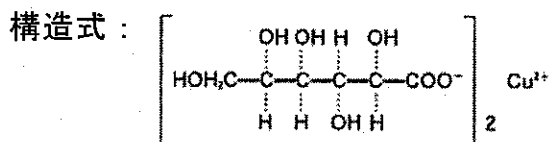
3 使用基準改正の概要

グルコン酸銅を栄養機能食品であって、通常の食品の形態をしていない液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末に使用できるよう使用基準を改正しようとするもの。

4 名称等

名称：グルコン酸銅

英名：Copper Guluconate



化学式：C₁₂H₂₂CuO₁₄

分子量：453.84

性状：淡青色の粉末

4 安全性に関する検討

1) 変異原性試験

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

2) 体内動態

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

3) 銅と他のミネラルとの相互作用について

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

4) 毒性

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

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

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

ラットに硫酸銅（銅として 530, 1600ppm）を 40-44 週間混餌投与したところ、1,600ppm 投与群において 12 週より摂取量及び体重増加度低下がみられ、肝臓に銅が蓄積し、35 週までに 25%の死亡がみとめられた。

各群雌雄各 6-8 匹のイヌに 0.012、0.06 及び 0.24%（3, 15, 60mg/kg 体重相当）のグルコン酸銅を 6、12 ヶ月間混餌投与したところ、0.24%投与群で肝臓、腎臓

及び脾臓に銅蓄積がみとめられ、0.24%、12 ヶ月投与群で 12 匹中 1 匹に肝障害がみられた。

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

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

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

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

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 400μg/g（通常の成犬の値：200μg/g）を超えると肝臓の組織学的な変化がみられ、375μg/g より少なければ、ベドリントンテリア犬特有の症状は出ないと報告されている。

銅はポリフェノール類の存在下で *in vitro* において酸化的遺伝子傷害を惹起することが報告されている。牛の胸腺 DNA を用いたカテキンと各種金属共存下の DNA の損傷の検討において、銅と銀に DNA 損傷が著明に起こること、カテコールと銅の共存で酸化的 DNA 傷害が起こること、及びアミノフェノールと銅の存在下で DNA 損傷が起こること等が報告されている。これらは何れも試験管内の試験であり、銅濃度は銅として数 ppm とそれほど高くないが、ポリフェノール類は数百 ppm と高く、ポリフェノールが代謝を受けずに高濃度で生体内に存在することは考え難く、また、銅がフリーのイオン状態で試験されているが、体内にはフリーのイオン状態の銅は存在しないと考えられることから、ヒトの体内でこのような酸化的遺伝子傷害の反応が起こることはないとは推察されている。

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

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

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

仮に、銅を多量摂取しても、上腹部痛や吐き気、嘔吐、下痢などの副作用により、多量の銅吸収は生じにくいとされている。インドにおいて、銅が溶出したミルクを長期間にわたり飲用した子どもたちが、肝硬変を発症した事例が報告され

ているが、このときの銅の摂取量は 0.9mg/kg/日と報告されている。

5) 銅の許容上限摂取量等について

我が国では、「第 6 次改訂日本人の栄養所要量」において、18 ～ 69 歳の人の許容上限摂取量 (UL) を 9mg/人/日と設定している。その他の対象者ではデータが少なく UL を設定できていない。

JECFA では、ADI は設定していないが、イヌの 1 年間反復投与試験における NOEL を約 5mg/kg/日とし、これに基づいて、銅としての暫定 MTDI を 0.05 ～ 0.5mg/kg と評価している。

米国医学学会 (IOM) では、グルコン酸銅 10mg/人/日の 12 週間投与で肝機能への影響がなかったことから、この値を銅の NOAEL とし、安全係数を 1 (多くのヒトの試験結果があることを考慮) として、UL を 10mg/人/日と算出している。なお、18 歳以下の小児等については、別途 UL が設定されている。

米国栄養評議会 (CRN) では、NOAEL を 9mg/人/日としている。

EU では、米国医学学会と同様に NOAEL を 10mg/人とし、安全係数を 2 (潜在的な個体差による変動を考慮) として、銅の UL として 5mg/人/日を推奨している。なお 17 歳以下の小児等については、別途 UL が設定されている。

表 UL 等設定状況

	JECFA ³⁾ (1982)	米 国		EU ⁴⁵⁾ (2003)	日本 ²⁴⁾ (1999)
		IOM ⁴⁴⁾ (2001)	CRN ⁴³⁾ (1997)		
LOAEL (mg/人/日)	—	—	—	—	—
NOAEL (mg/人/日)	—	10	9	10	—
MTDI (mg/kg)	0.05-0.5	—	—	—	—
UL (mg/人/日)	—	10	—	5	9

6) 1 日摂取量の推計等

今回要請の使用基準改正案では、栄養機能食品であって液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末の形態をした食品へ使用できるようにすると共に、「当該食品の一日当たりの摂取量を勘案し、銅の当該食品を通じての一日当たりの摂取量が 5.0mg を超えないように」使用しなければならないこととされている。摂取量調査での最大値である 3.6mg に今回使用基準を拡大要請するグルコン酸銅の添加最大値 5.0mg を加えると、1 日の銅の摂取量は 8.6mg 程度となる。

なお、銅の摂取は食事由来の他、飲料水からの摂取も考えられるが、平成 12 年度の調査によると、5523 調査地点中 5513 地点 (99.8%) で 0.1mg/L 以下であり、1 日 3L の飲用を仮定しても、水道水からの銅の摂取量は 0.3mg 以下であり、銅の 1 日摂取量に対して大きく影響する因子ではないと推察されている。

銅の毒性に関するデータ

試験種類	投与期間	供試動物	投与物質	投与量又は餌中濃度	結 果	文献 No.
変異原性		TA97, TA102	硫酸銅、グルコン酸銅	S9mix± 0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1mg/plate	S9mix の有無にかかわらず、1mg/plate まで変異原性はみとめられない。	27 藤田ら、1988
短期毒性	単回	マウス	グルコン酸銅		LD ₅₀ : ♂1,350mg/kg 体重 LD ₅₀ : ♀1,250mg/kg 体重	佐藤ら、1982 (未公表)
	3日間	LEC ラット (80日齢)		3mg/kg (Cu)	4匹中2匹死亡。	36 N.Sugawara et al, 1991
	10-16週	LEC ラット (先天性銅代謝異常、ウィルソン氏病モデル動物)		<0.01mgCu/100g (銅欠乏群), 0.74mgCu/100g (通常群), 10mgCu/100g (銅過剰群)	通常食餌群、銅過剰食餌群において、生後16週で黄疸症状が現れた。	34 H. Sakurai et al, 1992
	14週	ラット	硫酸銅	200ppm (Cu)	成長に対する影響なし。肝臓、腎臓、大腿骨等の銅濃度軽度上昇	1, 33 仲本ら、食品衛生研究, 1983 Kulwich et al, 1953
	15週	LEC ラット (5週齢-20週齢)		0.126mg/四/日	16週齢以降に黄疸が現れた。	35 K.Nomiyama et al, 1999
長期毒性	40-44週	ラット	グルコン酸銅	1,600ppm (Cu)	12週より摂餌量、体重増加度低下。35週までに83%が死亡。肝臓に著明な銅の蓄積。	1, 32 仲本ら、食品衛生研究, 1983 Harrison et al, 1954
	40-44週	ラット	硫酸銅	530, 1600ppm (Cu)	530ppm 群では成長への影響なし。1,600ppm 群において12週より摂餌量、体重増加度低下、35週までに25%が死亡。肝臓に銅の蓄積。	1, 32 仲本ら、食品衛生研究, 1983 Harrison et al, 1954
	6, 12ヶ月	イヌ (各群♂♀各6-8匹)	グルコン酸銅	0.012, 0.06, 0.24% (3, 15, 60mg/kg)	0.24%投与群で肝臓、腎臓及び脾臓に銅蓄積がみとめられた。0.24%、12ヶ月投与群において、12匹中1匹に肝障害がみられた。	3, 48 ^{*1} 26thJECFA, 1982 Shanaman et al, 1972
	479日	ウサギ	硫酸銅	1%溶液を10ml (約12.5mg銅/kgに相当)	肝障害がみられた (ヒトの肝硬変に若干似ている)。	1 仲本ら、食品衛生研究, 1983
人における観察	12週	ヒト (男性3名、女性4名)	グルコン酸銅	5mgCu/capsule (1日2回)	10mg/日の投与では、影響はみとめられない。	47 ^{*2} Pratt et al, 1985

*1 JECFA 根拠論文 [文献3, 48]

*2 米国医学学会 (IOM)、EU 根拠論文 [文献47]

参考 UL 等設定状況

	JECFA ³⁾ (1982)	米 国		EU ⁴⁾ (2003)	日本 ²⁾ (1999)
		IOM ⁴⁾ (2001)	CRN ⁴⁾ (1997)		
LOAEL (mg/人/日)	—	—	—	—	—
NOAEL (mg/人/日)	—	10	9	10	—
MTDI (mg/kg)	0.05-0.5	—	—	—	—
UL (mg/人/日)	—	10	—	5	9