

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

グルコン酸銅の使用基準拡大に係る概要書

日本流動食協会
2025 年 3 月

1	グルコン酸銅の使用基準拡大に係る概要書（案）	1
2	I. 添加物の概要	4
3	1. 名称及び用途	4
4	(1) 名称.....	4
5	(2) CAS 登録番号等.....	4
6	(3) 用途.....	4
7	2. 起源又は発見の経緯	4
8	3. 諸外国における使用状況	4
9	(1) コーデックス委員会	4
10	(2) EU.....	7
11	(3) 米国.....	7
12	(4) オーストラリア、ニュージーランド.....	8
13	(5) 日本.....	8
14	4. 国際機関等における安全性評価	8
15	(1) JECFA	8
16	(2) EFSA 及び SCF	9
17	(3) FDA.....	9
18	(4) IOM (Institute of Medicine)	10
19	(5) FSANZ	10
20	(6) IPCS.....	10
21	(7) 食品安全委員会	10
22	5. 物理化学的性質	12
23	(1) 構造式等	12
24	(2) 製造方法	12
25	(3) 成分規格.....	12
26	(4) 食品添加物の安定性	13
27	(5) 食品中の食品添加物の分析法	13
28	6. 使用基準案	14
29	(1) 使用基準案	14
30	(2) 使用基準案の設定根拠	14
31	II. 有効性に係る知見	16
32	1. 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	16
33	2. 食品中での安定性	16
34	3. 食品中の栄養成分に及ぼす影響	17
35	III. 安全性に係る知見	18
36	1. 体内動態試験	18

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

1	(1) グルコン酸銅	18
2	(2) 銅及び銅塩類	18
3	(3) グルコン酸塩類	37
4	(4) 体内動態のまとめ	39
5	2. 毒性試験	44
6	(1) 急性毒性試験	44
7	(2) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験	48
8	(3) 発がん性試験	72
9	(4) 生殖発生毒性試験	74
10	(5) 遺伝毒性試験	82
11	(6) アレルゲン性試験	88
12	(7) 一般薬理試験	88
13	(8) その他の試験	89
14	3. ヒトにおける知見	90
15	4. 一日摂取量の推計等	117
16	(1) 一般のヒトの摂取状況	117
17	(2) ヒト健康に対するリスク評価（大気からの摂取量）	119
18	(3) 飲料水からの摂取量	120
19	(4) 国内及び国外の銅の NOAEL 及び上限量等の設定状況	121
20	(5) 総合栄養食品からの銅摂取量	121
21	(6) 日本人の銅摂取に関する要請者としての考え	122
22	IV. 引用文献	124
23		
24		
25		
26		
27		
28		

1 I. 添加物の概要

2 1. 名称及び用途

3 (1) 名称

4 一般名 : 和名 グルコン酸銅 英名 Copper Gluconate

5 化学名 : Monocopper(II) bis(D-gluconate)

6

7 (2) CAS 登録番号等

8 CAS Number : 527-09-3

9 (INS Number : なし)

10 *第 10 版食品添加物公定書のグルコン酸銅には CAS 番号が記載されていない¹⁾。

11

12 (3) 用途

13 栄養強化剤

14

15 2. 起源又は発見の経緯

16 グルコン酸銅は、銅塩類のひとつとして人工栄養児の銅強化の目的で昭和 58 年（1983 年）
17 に食品添加物として指定され、母乳代替食品への使用が認められた²⁾。平成 16 年（2004 年）
18 に食品健康影響評価がなされ、グルコン酸銅の許容上限摂取量（UL）は銅として 9 mg/人/日
19 であると評価が下された^{3,4)}。平成 16 年 12 月には保健機能食品（特定保健用食品及び栄養
20 機能食品）への使用が認められた⁵⁾。保健機能食品の中に機能性表示食品が新設されたが、平
21 成 27 年 3 月にグルコン酸銅については従来の定義に従い、特定保健用食品及び栄養機能食品
22 にのみ使用対象とするとされた⁶⁾。現在、グルコン酸銅は、母乳代替食品並びに特定保健用食品及
23 び栄養機能食品以外の食品への使用は認められていない⁷⁾。また、その他のグルコン酸塩類として、
24 グルコン酸亜鉛、グルコン酸カリウム、グルコン酸カルシウム、グルコン酸第一鉄及びグルコン酸ナトリウ
25 ムが食品添加物として指定されている。この中で、グルコン酸亜鉛、グルコン酸カルシウム及びグルコン
26 酸第一鉄に使用基準が設定されている。また、銅を含むその他の食品添加物としては、栄養強化剤
27 として硫酸銅があり、使用基準が設定されている。着色料として銅クロロフィリンナトリウム及び銅クロ
28 フィルが指定され、使用基準が設定されている。

29

30 3. 諸外国における使用状況

31 (1) コーデックス委員会

32 グルコン酸銅は食品添加物として登録されていない。なお、コーデックスでは、「食品添加物とは、
33 栄養価の有無に関わらず、通常はそれ自体を食品として消費することなく食品の典型的な原材料
34 として使用されることのない物質であり、食品の製造、加工、調製、処理、充填、包装、運搬又は保
35 存において、技術的な目的（感覚的な目的を含む）で食品に意図的に添加した結果、（直接的
36 又は間接的に）当該物質又はその副産物が食品の一成分となる若しくは食品の特性に作用する

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025年3月提出版

1 若しくはそのような結果が合理的に期待される物質をいう。なお、食品添加物には、汚染物質又は
2 栄養に関する品質の維持若しくは改善のため食品に添加される物質は含まれない。」とされている
3 ^{8a)}。

4 銅に関連する代表的な食品添加物としては、食品添加物に関するコーデックス一般規格
5 (GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES) に着色料として銅クロロフィルと銅クロロフ
6 イリン (CHLOROPHYLLS AND CHLOROPHYLLINS, COPPER COMPLEXES) が登録されて
7 いる ^{8b)}。

8 このうち、銅としての最大使用量が定められている食品群は以下の通り。

9 50mg/kg:01.1.4 着香乳飲料 (Flavoured fluid milk drinks)

10 50mg/kg:01.6.1 未熟成チーズ

11 15mg/kg:01.6.2.1 皮を含む熟成チーズ

12 75mg/kg:01.6.2.2 熟成チーズの皮

13 50mg/kg:01.6.2.3 粉末チーズ (もどして使うもの、チーズソース等)

14 50mg/kg:01.6.4.2 果実、野菜、食肉等の入ったものを含む香料入りプロセスチーズ

15 50mg/kg:01.6.5 チーズ類似製品

16 500mg/kg:01.7 乳を主原料とするデザート (プリン、フルーツヨーグルト、フレーバーヨーグルト
17 等)

18 500mg/kg:02.4 食品分類 01.7 の乳を主原料とするデザート製品を除く脂肪を主原料とす
19 るデザート

20 500mg/kg:03.0 シャーベット及びソルベを含む食用氷

21 100mg/kg:04.1.2.3 酢、油、又は塩水漬け果実

22 100mg/kg:04.1.2.4 缶詰又は瓶詰 (低温殺菌済み) の果実

23 200mg/kg:04.1.2.5 ジャム、ゼリー、マーマレード

24 150mg/kg:04.1.2.6 食品分類 04.1.2.5 の製品を除く果実を主原料とするスプレッド (チャ
25 ッネ等)

26 250mg/kg:04.1.2.7 キャンディフルーツ

27 100mg/kg:04.1.2.8 果肉、ピューレ、フルーツトッピング、及びココナッツミルクを含む果実の調
28 製品

29 150mg/kg:04.1.2.9 フルーツ香料入りの水を主原料とするデザートを含む果実を主原料とする
30 デザート

31 100mg/kg:04.1.2.10 発酵果実製品

32 100mg/kg:04.1.2.11 ペストリー用の果実フィリング

33 100mg/kg:04.1.2.12 加熱調理した果実

34 100mg/kg:04.2.2.5 野菜 (キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科植物、及びアロエを含む)、海
35 藻、並びに種実類のピューレ及びスプレッド (ピーナッツバター等)

36 100mg/kg:04.2.2.6 食品分類04.2.2.5 以外の野菜 (キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科
37 植物、及びアロエを含む)、海藻、並びに種実類のパルプ及び調製品 (野菜の

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025年3月提出版

- 1 デザート及びソース、砂糖漬け野菜等)
- 2 100mg/kg:04.2.2.7 食品分類 06.8.6、06.8.7、12.9.1、12.9.2.1、及び 12.9.2.3
- 3 の発酵大豆製品を除く発酵野菜（キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科植物、及び
- 4 アロエを含む）及び海藻製品
- 5 100mg/kg:04.2.2.8 加熱調理又は油で揚げた野菜（キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科植
- 6 物、及びアロエを含む）及び海藻
- 7 6.4mg/kg: 05.1.3 フィリングを含むココアを主原料とするスプレッド
- 8 700mg/kg: 05.1.4 ココア及びチョコレート製品
- 9 700mg/kg: 05.1.5 イミテーションチョコレート、チョコレート代用品
- 10 700mg/kg: 05.2.1 ハードキャンディ
- 11 100mg/kg: 05.2.2 ソフトキャンディ
- 12 100mg/kg: 05.2.3 スガー及びマジパン
- 13 700mg/kg: 05.3 チューイングガム
- 14 100mg/kg: 05.4 デコレーション（高級ベーカリー製品）、トッピング（果実以外）、スイートソ
- 15 ース
- 16 100mg/kg: 06.4.3 調理済みパスタ及び麺類並びに類似製品
- 17 75mg/kg: 06.5 穀物及びデンプンを主原料とするデザート（ライスプディング、タピオカプディング
- 18 等）
- 19 6.4mg/kg: 07.1.4 パンのフィリング及びパン屑を含むパンタイプの製品
- 20 75 mg/kg: 07.2 高級ベーカリー製品（甘味、塩味、香味のあるもの）及びミックス
- 21 40mg/kg: 09.2.3 軟体動物、甲殻類、及び棘皮動物を含む、すり身にしてクリームに入れた
- 22 冷凍水産製品
- 23 30mg/kg: 09.2.4.1 加熱調理した魚類・水産製品
- 24 40mg/kg: 09.2.4.3 軟体動物、甲殻類、及び棘皮動物を含む油で揚げた魚類・水産製品
- 25 200mg/kg: 09.2.5 軟体動物、甲殻類、及び棘皮動物を含む燻製、乾燥、発酵、及び／又
- 26 は塩蔵された魚類・水産製品
- 27 40mg/kg: 09.3.1 軟体動物、甲殻類、及び棘皮動物を含むマリネにした、及び／又はゼリー
- 28 で覆った 魚類・水産製品
- 29 40mg/kg: 09.3.2 軟体動物、甲殻類、及び棘皮動物を含む浸漬及び／又は塩水漬け魚
- 30 類・水産製品
- 31 200mg/kg: 09.3.3 サケ代替品、キャビア及びその他の魚卵製品
- 32 75mg/kg: 09.3.4 食品分類 09.3.1～09.3.3 の製品を除き、軟体動物、甲殻類、及び
- 33 棘皮動物を含む半保存魚類・水産製品（フィッシュペースト等）
- 34 500mg/kg: 09.4 缶詰又は発酵したものを含めて、完全保存された軟体動物、甲殻類、及び
- 35 棘皮動物を含む 魚類・水産製品
- 36 300mg/kg: 10.4 卵を主原料とするデザート（カスタード等）
- 37 64mg/kg: 11.4 その他の砂糖及びシロップ（キシロース、メープルシロップ、シュガートッピング

- 1 等)
- 2 500mg/kg: 12.2.2 香味料及び調味料
- 3 500mg/kg: 12.4 マスタード
- 4 400mg/kg: 12.5 スープ及びブロス
- 5 100mg/kg: 12.6 ソース及び類似製品
- 6 500mg/kg: 13.6 食品サプリメント
- 7 300mg/kg: 14.1.4 「スポーツ」、「エネルギー」、又は「電解質」飲料、及び粒子を含む飲料な
8 どの水を 主原料とする香料入り飲料
- 9 350mg/kg: 15.1 ジャガイモ、穀物、穀物粉又はデンプン（根・塊茎、豆類・マメ科植物から
10 の）を主原料 とするスナック
- 11 100mg/kg: 15.2 コーティングされたナッツ及びナッツミックス（乾燥果実等との）を含む加工ナ
12 ッ
- 13 350mg/kg: 15.3 魚類を主原料とするスナック

14

15 乳児用調製乳及び乳児用特殊医療用調製乳に関するコーデックス一般規格（STANDARD
16 FOR INFANT FORMULA AND FORMULAS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES
17 INTENDED FOR INFANTS）で、銅は母乳代替食品の必須の構成要素となっている。銅につい
18 て、最低値を35 µg/100 kcalもしくは8.5 µg/100 kJとし、上限値（GUL、Guidance Upper
19 Level)を120 µg/100 kcalもしくは29 µg/100 kJとしている^{9a)}。なお、地域によって、水道水に
20 含まれる銅が多い場合は、これらの量を調整する必要がある可能性がある^{と、脚注を付している}。使
21 用するミネラル塩は、特別な食事用途の食品に使用するための栄養化合物の勧告リスト（コーデッ
22 スガイドラインCXG 10-1979）から選択され^{9b)}、銅塩としてグルコン酸銅、硫酸銅、炭酸銅及びク
23 イン酸銅がある¹⁰⁾。

24 (2) EU

25 EUでは、グルコン酸銅は食品添加物ではなく食品成分扱いとなっている。銅に関連する代表的な
26 食品添加物としては、着色料として銅クロロフィルと銅クロロフィリン（Copper complexes of
27 chlorophylls and chlorophyllins）が登録されており^{11a)}、使用が認められている^{11b)}。

28

29

30 欧州委員会委任規則（EU）2016/127 が 2016 年 2 月 2 日に公布され^{12a)}、最新版
31 （2023 年 3 月 17 日）まで更新されている^{12b)}。乳児・離乳期用ミルクの組成の要件において、
32 銅について 100 kJ 当たり最小 14.3 µg 最大 24 µg または 100 kcal 当たり最小 60 µg 最大
33 100 µg としている^{12a、12b)}。

34 (3) 米国

35 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
36 補助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おらず、
37

1 母乳代替食品に使用できる¹³⁾。母乳代替食品においては、銅について、必須の構成要素に挙げて
2 おり、最低値を 60.0 µg/100kcal としている。最大値は言及されていない¹⁴⁾。

3 4 (4) オーストラリア、ニュージーランド

5 該当国の食品添加物の法規、Australia New Zealand Food Standards Code –
6 Standard 1.3.1 – Food additives、においてグルコン酸銅は食品添加物として定められていな
7 い。銅に関連する食品添加物としては、着色料として銅クロロフィルが登録されており、その最大使用
8 量は定められていない¹⁵⁾。

9 該当国の母乳代替食品は、Australia New Zealand Food Standards Code –
10 Standard 2.9.1 – Infant formula products、において定められている¹⁶⁾。母乳代替食品に
11 は含まれていなければならない栄養素が明記されており、銅も記載されている。最低値は 14 µ
12 g/100 kJ、最大値は 43 µg/100 kJ としている。銅の供給原料として、3 つの化合物を挙げてお
13 り、その中のひとつにグルコン酸銅がある¹⁷⁾。

14 15 (5) 日本

16 栄養強化剤として食品添加物に登録されており、母乳代替食品、特定保健用食品及び栄養機能
17 食品に限って使用が認められている⁷⁾。

18 19 4. 国際機関等における安全性評価

20 (1) JECFA

21 ①グルコン酸銅

22 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives、FAO/WHO 合同
23 食品添加物専門家会議) は、グルコン酸銅の評価を行っていない。

24 25 ②グルコン酸及びグルコン酸塩類

26 グルコン酸に関しては、グルコン酸塩類 (グルコンデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マ
27 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) が 1998 年の第 51 回会合^注で審議され、
28 グループ ADI (許容一日摂取量) として「特定せず (not specified)」と評価している¹⁸⁾。

29 注 : WHO technical report series; 891, 1 January 2000 では第 51 回会合は 1998 年開催と記載されている。Joint
30 FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1998: Geneva, Switzerland). Evaluation of certain food
31 additives: fifty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.

32 https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42245/WHO_TRS_891.pdf?sequence=1 (アクセス日 2024
33 年 7 月 17 日)

34 35 ③銅及び銅塩類

36 銅に関しては contaminant として 1982 年の第 26 回会合で審議され、暫定最大 1 日耐容

1 摂取量 (PMTDI) 0.05~0.5 mg/kg 体重/日が設定されている¹⁹⁾。

2 3 (2) EFSA 及び SCF

4 ①グルコン酸銅

5 EU では、グルコン酸銅は食品添加物ではなく食品成分扱いとなっているため、食品添加物として
6 の安全性評価は行われていない。

7 8 ②グルコン酸及びグルコン酸塩類

9 グルコン酸及びグルコン酸塩類の評価は行われていない。

10 ③銅及び銅塩類

11 SCF は 2003 年に成人の銅の耐容上限量 (UL) を 5mg 銅/日²⁰⁾とし、EFSA は 2006 年
12 に採択した。EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾では、2008 年
13 に EFSA は銅の ADI を 0.15 mg/kg 体重/日 (成人体重 70kg として 10mg/day) とした
14 (引用文献 21、p3) が、5mg/日の銅摂取では蓄積が起これないと予測されることから、銅の ADI
15 を 0.07 mg/kg 体重/日 (成人体重 70kg として 5mg/day) に設定した (引用文献 21、
16 p4) 、としている。

17 18 (3) FDA

19 ①グルコン酸銅

20 FDA (Food and Drug Administration、米国食品医薬品局) は、グルコン酸塩類の初回
21 評価を 1974 年に報告した²²⁾。ウサギにおいて、グルコン酸銅を 15mg 以上経静脈的に投与する
22 と 10 匹のうち 8 匹で排卵が誘発された。ヒトにおいて、無月経症患者に対して 100~200mg のグル
23 コン酸銅が投与され、主観的な副作用は観察されなかった。牛において、0.3~1.6 mg/kg のグル
24 コン酸銅を頸静脈に注射すると、排卵プロセスが加速され、子宮の状態や卵巣の卵胞の発育段階
25 が変化し、不完全な卵細胞の発生を引き起こした。ラットにおいて、グルコン酸銅を平均摂取量
26 34.9 mg/kg で 6 か月間給餌すると、摂餌量、体重増加、血液検査、尿検査及び組織学的検
27 査では有害事象は見られなかった。ただし、腎臓組織の銅含有量が上昇していることが示された。こ
28 の投与量はグルコン酸銅の 1 日消費量の 1,100 倍と推定される。犬において、1 日 60mg/kg6
29 カ月のグルコン酸銅投与は適切に耐容され、これはヒトの曝露レベルの約 2,000 倍に相当するとして
30 いる。

31 1979 年に SCOGS (Select Committee on GRAS Substances、GRAS 物質に関する専
32 門委員会) による再評価が行われグルコン酸銅は GRAS として認められた²³⁾。それによると、銅塩
33 の動物毒性は食品サプリメントとして用いられる量の数桁多い量でのみ観察され、種々の微生物試
34 験において変異原性は全く示されていない。グルコン酸銅について、他の銅塩と同様に、経口でも非
35 経口でも発がん性は認められなかった。また、グルコン酸銅は雛胚に対しては催奇形性を示したが、マ
36 ウス及びラットに対しては示さなかった。以上のことから、「現在または将来予想される量で使用される

1 ときに、公衆衛生に危険があることを立証または疑う十分な根拠を示唆するエビデンスはない」と結論
2 づけている。

3 4 ②グルコン酸及びグルコン酸塩類

5 グルコン酸ナトリウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム及びグルコン酸亜鉛は GRAS とし
6 て認められている²⁴⁾。

7 8 ③銅及び銅塩類

9 硫酸銅及びヨウ化銅は、グルコン酸銅と同様に GRAS として認められている²³⁾。

10 11 (4) IOM (Institute of Medicine)

12 米国医学学会 (IOM) では、2001 年にグルコン酸銅 10mg/人/日の 12 週間投与で肝機能
13 への影響がなかったことから、この値を NOAEL とし、不確実係数 (UF) を 1 とし、食品及び補助
14 食品からの銅摂取の UL を 10mg/人/日と算出した²⁵⁾。

15 16 (5) FSANZ

17 ①グルコン酸銅

18 FSANZ ではグルコン酸銅の評価を行っていない。

19 ②グルコン酸及びグルコン酸塩類

20 FSANZ ではグルコン酸及びグルコン酸塩類の評価を行っていない。

21 ③銅及び銅塩類

22 2002 年の第 20 回オーストラリアトータルダイエツトサーベイ (The 20th Australian Total Diet
23 Survey) の報告において、1996 年に WHO (World Health Organization、世界保健機関)
24 が成人の銅の UL として設定した値 0.2 mg/kg 体重/日を追認している²⁶⁾。

25 26 (6) IPCS

27 1998 年に、IPCS (International Programme on Chemical Safety、国際化学物質安
28 全性プログラム) において、銅の環境保健クライテリア No.200 が発行されている²⁷⁾。11.1 ヒト健康
29 では、経口摂取許容範囲の上限は明かではないものの、成人においては数 mg/日 (2~3 mg/
30 日以上) の範囲であるらしいとされている。なお、この推定値は銅で汚染された飲料水の胃腸管に
31 及ぼす作用に関する試験結果にのみに基づいていると附記されている。また、これ以外には上限値を
32 特定できるような数値は確かめることができず、有害な健康被害を引き起こす食品からの銅の摂取
33 量に関する情報は十分得られなかったと記載されている。

34 35 (7) 食品安全委員会

36 ①グルコン酸銅

1 2004 年にグルコン酸銅の食品健康影響評価が行われた。添加物評価書「グルコン酸銅」（平
2 成 16 年（2004 年）5 月）³⁾において、グルコン酸銅については、銅としての摂取を評価することが
3 適切であり、また、銅はヒトにとって必須元素であることを踏まえ、銅の UL について評価が行われ、グ
4 ルコン酸銅の UL は銅として 9 mg/人/日と評価された。

6 ②グルコン酸及びグルコン酸塩類

7 2015 年にグルコン酸亜鉛に係る食品健康影響評価の結果が通知され、添加物評価書「グル
8 コン酸亜鉛（第 2 版）」（2015 年 1 月）²⁸⁾では、「グルコン酸亜鉛の病者用総合栄養食品
9 摂取者及び一般摂取者の両者に対する亜鉛の摂取量に関する上限値を 0.63 mg/kg 体重/
10 日（亜鉛として）と設定する。」とされている。

12 ③銅及び銅塩類

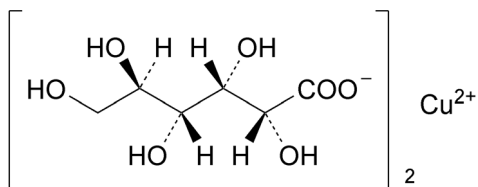
13 食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹⁾において、硫
14 酸銅に関して、「硫酸銅が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はない。」としている。

15 また、清涼飲料水評価書 銅（2008 年 4 月）³⁰⁾において、「清涼飲料水における銅の許容上
16 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。

17 なお、厚生労働省は、「日本人の食事摂取基準（2020 年版）」³¹⁾
18 において、「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
19 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。小児・乳児及び妊
20 婦・授乳婦に関しては、十分な報告がないため、耐容上限量は設定しなかった。」としている。

5. 物理化学的性質

(1) 構造式等

①構造式又は示性式¹⁾②分子式及び分子量¹⁾分子式 : $C_{12}H_{22}CuO_{14}$

分子量 : 453.84

(2) 製造方法

グルコン酸と塩基性炭酸銅を反応させて製する³²⁾。

(3) 成分規格

現行成分規格¹⁾

現行の成分規格は次のとおりで、変更はない。

含量 本品は、グルコン酸銅 ($C_{12}H_{22}CuO_{14}$) 98.0~102.0%を含む。**性状** 本品は、淡青色の粉末である。**確認試験** (1) 本品は、銅 (II) 塩(1)及び(3)の反応を呈する。

(2) 本品の温水溶液 (1→10) 5 mL を量り、以下「グルコノデルタラクトン」の確認試験(2)を準用する。

純度試験 (1) 溶状 ほとんど澄明 (1.0 g、水 10mL)(2) 鉛 Pb として $2\mu\text{g/g}$ 以下 (2.0 g、第1法、比較液 鉛標準液 4.0mL、フレイム方式)(3) ヒ素 As として $3\mu\text{g/g}$ 以下 (0.50 g、標準色 ヒ素標準液 3.0mL、装置 B)

本品に水 5 mL を加えて溶かし、酢酸 2 mL 及びヨウ化カリウム 1.5 g を加え、5 分間放置した後、L (+) -アスコルビン酸 0.2 g を加えて溶かし、検液とする。

(4) 還元糖 D-グルコースとして 1.0%以下

本品 1.0 g を量り、250mL の三角フラスコに入れ、水 10mL を加えて溶かし、クエン酸銅 (II) 試液 (アルカリ性) 25mL を加え、小型のビーカーで蓋をして正確に 5 分間穏やかに煮沸した後、室温まで急冷する。この液に酢酸 (1→10) 25mL を加え、0.05mol/L ヨウ素溶液 10mL を正確に量って加え、更に塩酸 (1→4) 10mL 及びデンプン試液 3 mL を加えた後、過量のヨウ素を 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液で滴定するとき、その消費量は、6.3mL 以上である。

1 **定量法** 本品約 1.5 g を精密に量り、共栓フラスコに入れ、水約 100mL を加えて溶かした後、
2 酢酸 2 mL 及びヨウ化カリウム 5 g を加えて溶かし、直ちに密栓して暗所に 5 分間放置する。こ
3 の液を 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液で淡黄色を呈するまで滴定し、チオシアン酸アンモニ
4 ウム 2 g を加えて溶かし、次にデンプン試液 3 mL を加え、更に 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム
5 溶液で乳白色を呈するまで滴定する。別に空試験を行い、補正する。
6 0.1mol/L チオ硫酸ナトリウム溶液 1 mL = 45.38mg $C_{12}H_{22}CuO_{14}$

7

8 (4) 食品添加物の安定性

9 現在、流通しているグルコン酸銅は、室温で 2 年間の使用期限で使用されている³³⁾。

10

11 (5) 食品中の食品添加物の分析法

12 食品衛生検査指針食品添加物編 2003、96 銅塩類³⁴⁾の方法による。

13

1 6. 使用基準案
2 (1) 使用基準案

<p>現行：グルコン酸銅は、母乳代替食品並びに特定保健用食品及び栄養機能食品以外の食品に使用してはならない。</p> <p>グルコン酸銅は、乳及び乳製品の成分規格等に関する命令別表の二 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(5)の規定による内閣総理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 0.60mg を超える量を含有しないように使用しなければならない。</p> <p>グルコン酸銅は、特定保健用食品又は栄養機能食品に使用するとき、当該食品の 1 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。</p>	<p>改正案：グルコン酸銅は、母乳代替食品並びに特定保健用食品、<u>健康増進法に規定する特別用途表示の許可等に関する内閣府令別表第三に掲げる総合栄養食品の許可区分に該当するものとして特別用途表示の許可又は承認を受けた食品(以下単に「総合栄養食品」という。)</u>及び栄養機能食品以外の食品に使用してはならない。</p> <p>グルコン酸銅は、乳及び乳製品の成分規格等に関する命令別表の二 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(5)の規定による内閣総理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 0.60mg を超える量を含有しないように使用しなければならない。</p> <p><u>グルコン酸銅は、総合栄養食品に使用するとき、その100kcalにつき、銅として0.25mgを超える量を含有しないように使用しなければならない。</u></p> <p>グルコン酸銅は、特定保健用食品又は栄養機能食品に使用したとき、当該食品の 1 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。</p>
--	---

3
4 (2) 使用基準案の設定根拠
5 ①対象品目の範囲

6 現在、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への使用が認められ
7 ている。

8 今回、使用基準案として追加提案した「健康増進法に規定する特別用途表示の許可等に関する
9 内閣府令別表第三に掲げる総合栄養食品の許可区分に該当するものとして特別用途表示の許
10 可又は承認を受けた食品(以下単に「総合栄養食品」という。)」とは、「「特別用途食品の表示許
11 可等について」の全部改正について(令和元年9月9日 消食表 第 296 号)」³⁵⁾及び「別添
12 1 特別用途食品の表示許可基準(一部改正令和 5 年 11 月 13 日消食表 672 号)」^{36a)}に
13 示された病者用食品のうち、「健康増進法に規定する特別用途表示の許可等に関する内閣府令
14 (令和六年内閣府令第百十一号³⁷⁾ 別表第三」に定める「総合栄養食品」にグルコン酸銅を栄

1 養強化剤として使用できるように提案しているものである。なお、要請者は 2014 年にグルコン酸亜
2 鉛の使用基準改正を要請し、その際に総合栄養食品への使用拡大を提案しているが、グルコン酸
3 亜鉛の要請時は「総合栄養食品」が法令上の用語ではなかったため、使用基準においては特別用
4 途食品（病者用）としていた。

5 総合栄養食品に対しては、通知の中で栄養成分等の基準^{36b)}（内閣府令では令和六年内閣
6 府令第百十一号³⁷⁾ 別表第三に定める総合栄養食品における表 1 及び表 2）があり、銅の量に
7 ついても満たすべき基準が設けられている。しかし、現時点では食品衛生法において銅の栄養強化
8 目的で総合栄養食品に使用が認められた指定添加物、既存添加物がないため、総合栄養食品の
9 銅原料として食品素材を使用している。グルコン酸銅が総合栄養食品に使用できることは、原料選
10 択肢の拡大、製品中の銅含量の確保並びに安全性向上等を含めて有用と考えられる。

11 12 ②使用量の制限（総合栄養食品）

13 現在、グルコン酸銅は UL を銅として 9 mg/人/日とされ⁴⁾、また、日本人の食事摂取基準
14 （2020 年版）では銅の耐容上限量は男女一律に 7 mg/日とされている³¹⁾。EFSA「銅の健康
15 影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹⁾では、5mg/日の銅摂取では蓄積が起こらな
16 いと予測されることから、銅の UL を 5mg/日（銅の ADI を 0.07 mg/kg 体重/日（成人体重
17 70kg として））と評価した（引用文献 21、p4）

18 また、添加物評価書「グルコン酸亜鉛（第 2 版）」（2015 年 1 月）²⁸⁾では、総合栄養食品
19 から亜鉛を摂取する人における一日最大量の算出において、総合栄養食品からの摂取エネルギーを
20 2,000kcal/人/日としている。

21 これらを考慮して、グルコン酸銅を総合栄養食品に使用するとき銅として 0.25 mg/100kcal を
22 使用の上限量とすることが適切と考えた。

23 なお、総合栄養食品における銅は、許可基準成分であるため、「全ての分析値において、表示値
24 からの規定範囲内であることに加えて、各申請区分に定められている許可基準の範囲内である必要
25 がある。」（「特別用途食品に関する質疑応答集」より）とされ³⁸⁾、銅の栄養成分表示の上限値は
26 0.16mg/100kcal（ミネラルの分析値の範囲 80～150%^{36c)}）となる。

27 28 ③その他

29 総合栄養食品は必要的表示事項として「医師、管理栄養士等の相談、指導を得て使用するこ
30 とが適当である旨」の表示が義務付けられている^{36b、37)}。また、「栄養療法の素材として適するもので
31 あって、多く摂取することによって疾病が治癒するというものではない旨」の表示も義務付けられて
32 いるため^{36b、37)}、過剰摂取の可能性は極めて低いと考えられる。

1 II. 有効性に係る知見

2 1. 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

3 国内では、栄養機能食品にグルコン酸銅の使用が認められており、銅補給の目的に使われている。
4 一方、食事代替としての総合栄養食品を使用する状況では、通常の食事摂取が不十分なため全
5 体的な栄養強化が必要と考えられ、総合栄養食品の銅強化が当然必要となる。食品添加物の使
6 用によりこの目的を達成できると想定される。

7
8 日本人の食事摂取基準（2020 年版）³¹⁾ ③ 1-3. 消化、吸収、代謝 p327 によれば、食
9 事から摂取された銅の吸収は、特異的なトランスポーターによって行われる（基文献番号 76,77）
10 ^{39,40)}。すなわち、銅イオンは十二指腸において 2 価から 1 価に還元され、小腸粘膜上皮細胞の微
11 絨毛の刷子縁膜に存在する copper transporter 1 と特異的に結合して細胞内へ取り込まれる。
12 そして、基底膜側に存在する ATPase7A によって細胞内から門脈側に排出される。吸収された銅は、
13 門脈を経て肝臓へ取り込まれ、セロプラスミンとして血中へ放出される。すなわち、銅が吸収されるた
14 めには消化管内で還元化される必要がある。

15 牛乳をベースとした人工乳における銅の相対的な溶解性は、硫酸銅が 3.0%であったのに対して
16 有機塩であるグルコン酸銅は 11.3%と約 3 倍となったことが報告されており⁴¹⁾、また、一般にグルコ
17 ン酸塩はグルコン酸アニオンとそれぞれのカチオンに自由に解離することが知られていることから⁴²⁾、グ
18 ルコン酸銅は銅補給源として優れた作用を示すものと考えられる。

19 20 2. 食品中での安定性

21 グルコン酸銅を使用した栄養機能食品に「エンジョイ クリミール」⁴³⁾ 及び「テルミールミニ」⁴⁴⁾ がある。
22 これらの食品は総合栄養食品の栄養成分等の基準^{36b)}及び標準範囲^{36b)}に示された栄養成分
23 （内閣府令では令和六年内閣府令第百十一号³⁷⁾ 別表第三に定める総合栄養食品の表 1 及
24 び表 2）を含んでおり、また、賞味期限は「エンジョイ クリミール」で製造日より 270 日⁴³⁾、「テルミ
25 ールミニ」で製造後 6 か月⁴⁴⁾ としている。これらのことから、グルコン酸銅を総合栄養食品の栄養成
26 分と共に使用した場合、賞味期限内で問題は生じないと考えられる。

27 総合栄養食品と類似の成分からなる市販の医薬品経腸栄養剤のエネーボ®配合経腸用液に
28 銅が含まれているが、インタビューフォーム⁴⁵⁾ の記載によると、長期保存試験（12 か月、25℃、
29 60%RH）、加速試験（6 か月、40℃、75%RH）及び過酷試験（3 か月、60℃）においても
30 経時変化が認められず安定であった。（当該医薬品に含まれる銅は、硫酸銅として添加されたもの
31 である。）

32 これらのことから、総合栄養食品に銅を添加した場合、賞味期限内において銅は安定に存在する
33 ものと考えられる。

34
35
36

1 3. 食品中の栄養成分に及ぼす影響

2 添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾ 5 安全性に関する検討

3 3) 銅と他のミネラルとの相互作用について P2 より引用

4 「（引用始め）

5 3) 銅と他のミネラルとの相互作用について

6 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（基文献番号 10）
7 ⁴⁶⁾。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（基文献番号 11、
8 12）^{47,48)}。また、食事時の銅濃度が低いと、鉛の吸収が増加する知見があり、銅と鉛も拮抗関
9 係にあることが示唆されている（基文献番号 11）⁴⁷⁾。

10 （引用終わり）」

11 注：引用文献 46)は、Upper limits of nutrients in infant formulas (Symposium), November 7-8, 1988,
12 Iowa, IA, USA. (基文献番号 10) で発表されたものである。13
14 食品中の栄養成分に及ぼす影響については、現状、グルコン酸銅は母乳代替食品、特定保健
15 用食品及び栄養機能食品への使用が認められているが、これらには、タンパク質、脂質、糖質や銅
16 以外の無機質及びビタミン等、ほとんどの栄養成分が含まれていることから、少なくとも賞味期限まで
17 の間はグルコン酸銅が他の栄養成分に対して影響を及ぼさないと考えられる。今回要請する食品中
18 においても使用する原材料や栄養組成は基本的には同等であり、賞味期限も同程度の設定となる
19 と想定されることから、少なくとも賞味期限までの間は、グルコン酸銅が他の栄養成分に対して影響を
20 及ぼさないと推察される。

21

22

1 III. 安全性に係る知見

2 1. 体内動態試験

3 添加物評価書「グルコン酸銅」(平成 16 年(2004 年)5 月)³⁾、添加物評価書「硫酸銅」
4 (令和 4 年(2022 年)8 月)²⁹⁾及び EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」
5 (2023 年 1 月)²¹⁾で引用された報告について、文献ごとに、それぞれのコメントを記載し、グルコン
6 酸銅、銅塩類及びグルコン酸塩類に関する知見も含めた検討を行った。

7

8 (1) グルコン酸銅

9 グルコン酸銅投与 動物試験

10 添加物評価書「グルコン酸銅」(平成 16 年(2004 年)5 月)³⁾5 安全性に関する検討 2)
11 体内動態、P2 より引用

12 「(引用始め)

13 2) 体内動態

14 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
15 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
16 との報告がある(基文献番号 9)⁴⁹⁾。

17 (引用終わり)」

18

19 引用に記された報告(薬学雑誌(2000)120:311-314)⁴⁹⁾では、グルコン酸銅の安全
20 性・毒性評価のため ddY 系雄性マウスを、コントロール群(生理食塩水)、0.05mmol グルコン
21 酸銅/kg 群、0.10mmol グルコン酸銅/kg 群の 3 群(5 匹/群)に分け、マウス腹腔内に単回投
22 与した。肝臓中の銅濃度はコントロール群(0.08±0.03µmol/g liver)、0.05mmol 群
23 (0.36±0.05µmol/g liver)、0.10mmol 群(0.45±0.05µmol/g liver)及び腎臓中の
24 銅濃度はコントロール群(0.10±0.04µmol/g kidney)、0.05mmol 群
25 (0.91±0.22µmol/g kidney)、0.10mmol 群(1.71±0.25µmol/g kidney)であり、
26 投与量に依存して有意に増加する傾向が見られた。

27

28 (2) 銅及び銅塩類

29 ①銅の吸収、分布、代謝、排泄に関する知見

30 日本人の食事摂取基準(2020 年版)³⁰⁾ ③銅 1-3. 消化、吸収、代謝 p327 に以下の
31 ようにまとめられている。

32 「(引用始め)

33 食事から摂取された銅の吸収は、特異的なトランスポーターによって行われる(基文献番号 76,
34 77)^{39、40)}。すなわち、銅イオンは十二指腸において 2 価から 1 価に還元され、小腸粘膜上皮細
35 胞の微絨毛の刷子縁膜に存在する copper transporter 1 と特異的に結合して細胞内へ取り
36 込まれる。そして、基底膜側に存在する ATPase7A によって細胞内から門脈側に排出される。吸収

1 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。

2 体内銅の恒常性は、吸収量と排泄量の調節によって維持されている（基文献番号 75）⁵⁰⁾。
3 食事からの銅の摂取が 1.56 mg/日の場合、0.75 mg/日が吸収される。肝臓からは約 5 mg/
4 日の銅が胆汁を介して排泄されるが、4.25 mg/日は再吸収されるため、糞への排泄は食事からの
5 未吸収分と合わせて約 1.5mg/日となる。汗や皮膚の落屑に伴う体表消失は約 0.04 mg/日、
6 尿への排泄は約 0.02 mg/日である。

7 (引用終わり) 」

9 ②銅の分布・代謝に係る知見

10 環境省、化学物質の環境リスク初期評価⁵¹⁾の3. 健康リスクの初期評価(1)体内動態、
11 代謝 P12によれば、銅は成人の生体内に約 80 mg 存在し、その約 50%が筋肉や骨、約 10%
12 が肝臓中に分布しており、細胞内ではタンパク質と結合し、遊離の形態(銅イオン)は非常に少な
13 い。

15 ③添加物評価書「硫酸銅」(令和4年(2022年)8月)²⁹⁾に記載(p17~28)された、
16 硫酸銅の体内動態を引用する。

17 「(引用始め)

18 (1) 硫酸銅

19 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」に
20 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。

22 ① 吸収、分布、代謝、排泄(ラット)(Johnson 及び Lee (1988)⁵²⁾; OECD (2014)
23 (にて引用)

25 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
26 (飼料中の銅含有濃度¹⁴⁾: 3.5 mg/kg、5.4 mg/kg、10.5 mg/kg 及び 26.4 mg/kg)
27 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⁶⁷Cu(化学形態不明)を
28 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、糞便及び尿中への排泄量及び
29 糞便中の⁶⁷Cuの放射比活性を測定し、銅の収支バランス及び真の吸収率¹⁵⁾を求める試験(試
30 験 1¹⁶⁾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
31 (II)五水和物で調製した銅含有飼料(飼料中の銅含有濃度¹⁴⁾: 0.40 mg/kg¹⁷⁾、1.7
32 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、
33 ⁶⁷Cu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

34
35 14 ラットの銅要求量は 5.0 mg/kg 体重(基文献番号 44)⁵³⁾

36 注: 引用文献 53)は原書不明のため入手できなかった

37 15 銅の真の吸収率 = $\{I - F + (F \cdot Sf / Sm)\} / I$

38 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・Sf/Sm

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

1 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。
 2 16 原著では、Experiment 2 と記載されている。
 3 17 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。

4 （以上、添加物評価書 硫酸銅、p17）

5

6 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 2A¹⁸）及び
 7 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
 8 飼料（飼料中の銅含有濃度¹⁴：0.40 mg/kg¹⁷、1.7 mg/kg、3.5 mg/kg、5.4 mg/kg、
 9 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
 10 トに ⁶⁷Cu を筋肉注射し、各食餌群の残りのラットは、⁶⁷Cu で標識した各銅含有飼料 3 g（試
 11 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
 12 時間かけて摂取させ、ホールボディカウンターで 14 日間 ⁶⁷Cu の保持量を測定し、⁶⁷Cu の吸収率
 13 19 を求める試験（試験 2B²⁰）が実施されている。

14 試験 1 並びに試験 2A 及び 2B の結果、銅の糞便中、尿中及び糞便中内因性排泄量、収
 15 支バランス、真の吸収率、生物学的半減期²¹ は表 2 のとおりであり、投与量が増えるほど銅の糞
 16 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 までにおい
 17 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、生物学的半減期は
 18 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
 19 は、表 3 のとおりであった。Johnson 及び Lee（1988）⁵²は、銅の投与量が増えるほど銅の真
 20 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
 21 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
 22 る。なお、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差はなかったが、
 23 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。
 24 （基文献番号 45）⁵²

25

26 表 2 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 1				試験 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) 注	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 量注 (µg/日)		34±4	75±7	138±2	431±13	5±1	24±4	43±4	78±7	163±17	358±33
銅の尿中排泄量注 (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
銅の収支バランス注 (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 性の排泄量注 (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)		48±8	29±6	25±7	17±4	46±4	40±10	41±6	30±5	23±7	22±4

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

法) 注 (%)										
銅の吸収率 (ホールボディカウンター) 注 (%)	—	—	—	—	37±10	63±17	54±8	54±15	48±1	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

注) 数値は平均±標準偏差又は標準誤差 (原著には、標準偏差又は標準誤差の別の記載なし)。

18 原著では、Experiment 3A と記載されている。

19 ⁶⁷Cu の吸収は、⁶⁷Cu 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⁶⁷Cu) 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。

20 原著では、Experiment 3B と記載されている。

21 ⁶⁷Cu 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。

(以上、添加物評価書 硫酸銅、p18)

表 3 肝臓、腎臓及び血漿中の銅濃度^注

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	

注) 数値は平均±標準偏差又は標準誤差 (原著には、標準偏差又は標準誤差の別の記載なし)。

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應することが示され、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。(基文献番号 46)

(以上、添加物評価書 硫酸銅、p19)

② 吸収、分布、排泄 (ラット) (Van den Berg 及び Beynen (1992)⁵⁴⁾ ; 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¹⁴⁾ : 1.0 mg/kg²²⁾ (銅欠乏飼料群) 又は 5.0 mg/kg²³⁾ (銅充足飼料群) を 28 日間与え、11 日目から 13 日目までの間及び 24 日目から 26 日目までの間に、糞便中及び尿中の銅を測定するとともに、24 日目に 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 日目までの糞便中及び尿

1 中の ^{64}Cu 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、銅量が
2 測定されている。

3 その結果、銅の見かけの吸収率²⁴ は表 4 のとおりであり、銅の摂取量が少ないと、銅の吸収の
4 見かけの効率が高かった。また、 ^{64}Cu の尿中及び糞便中排泄率並びに血漿及び各臓器中の銅
5 濃度はそれぞれ表 5 及び表 6 のとおりであり、血漿及び各臓器中の銅濃度は、銅充足飼料群と
6 比較して、銅欠乏飼料群は低かった。さらに、 ^{64}Cu の全身保持量は、銅の摂取量が少ないほど
7 高く、銅欠乏飼料群及び銅充足飼料群の ^{64}Cu の生物学的半減期は、それぞれ 19.0 日及び
8 6.0 日であった。（基文献番号 47）⁵⁴。

9
10 表 4 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 (mg/kg)	1.0 ²²	5.0 ²³
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

11 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。

12
13 表 5 ^{64}Cu の尿中及び糞便中排泄率^注

飼料中の銅含有濃度 (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

14 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。

15
16 22 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。

17 23 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。

18 6 回の測定の平均値は 5.3 mg/kg。

19 24 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。

20 銅の見かけの吸収率 (相対値) = $100 \times (\text{銅の摂取量} - \text{糞便中の銅量}) / \text{銅の摂取量}$

21 (以上、添加物評価書 硫酸銅、p20)

22
23 表 6 血漿及び各臓器中の銅濃度^注

飼料中の銅含有濃度 (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

24 注) 各食餌群のラット 9 匹の平均値。

25
26 ③ 吸収、排泄 (ラット) (Van den Berg ら (1994)⁵⁵ ; OECD (2014) にて引用)

27
28 Wistar ラット²⁵ (雄、3 週齢、18 匹ずつ 2 群に分割) に、試験飼料 (飼料中の銅含有濃

1 度¹⁴ : 1.0 mg/kg²⁶ (銅欠乏飼料群) 又は 5.0 mg/kg²⁷ (銅充足飼料群)) を与え、
 2 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
 3 した各飼料を経口投与、又は⁶⁴Cu 液を腹腔内投与し、投与直後から 96 時間後まで一定間
 4 隔でホールボディカウンターにより全身の放射活性を計測し、銅の真の吸収率を求める試験 (試
 5 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
 6 ラットのうち、3 匹のラットには⁶⁴Cu 標識して混餌投与し、残り 3 匹には⁶⁴Cu を腹腔内投与し、
 7 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
 8 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
 9 日目から 56 日目までの間に採取した。また、各糞便採取期終了時に血液と肝臓を採取した。

10 次に、非近交系 Wistar ラット²⁸ (雄、7 週齢) に、試験開始前の 10 日間、銅として 5.0
 11 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
 12 匹は胆管カニューレーションを行い、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
 13 分割し、各食餌群 24 匹のうちラット 6 匹に胆管カニューレーションを試験 7、14、28、56 日目に
 14 行い、銅の胆汁中排泄量を求める試験 (試験 2) を実施している。試験開始 7 日前から試験
 15 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
 16 目まで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
 17 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。

19 25 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
 20 178±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。

21 26 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。

22 27 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
 23 5.2 g/kg。

24 28 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
 25 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。

26 (以上、添加物評価書 硫酸銅、p21)

28 試験 1 の結果、銅の見かけの吸収率²⁹ 及び真の吸収率³⁰、糞便中内因性排泄量³¹ 並び
 29 に血漿中及び肝臓中の銅濃度は表 7 及び表 8 のとおりであった。銅の投与量が少ないと、銅の
 30 吸収の見かけの効率が高かった。銅欠乏飼料群では、試験 14 日以内に銅の真の吸収が増加し
 31 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
 32 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
 33 増加した。なお、吸収率は、Johnson 及び Lee (1988)⁵²⁾ の同位体希釈法により求めた値よ
 34 り高かった。

35 また、試験 2 の結果、銅の胆汁中排泄量は表 9 のとおりであり、銅充足飼料群に比較して、
 36 銅欠乏飼料群は銅の胆汁中排泄量が少なくとも試験 7 日目から有意に減少した。胆汁流量は
 37 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) 。

38 Van den Berg ら (1994)⁵⁵⁾ は、銅欠乏飼料群では、銅の吸収効率が高まり、胆汁中の
 39 銅の排泄が減少したことは、Johnson 及び Lee (1988)⁵²⁾ の報告と一致しており、これは銅欠

1 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、
 2 銅充足飼料群の胆汁中排泄濃度は約 0.2 µg/100 g 体重/時間、銅の糞便中内因性排泄
 3 濃度は約 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
 4 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、試験 7 日目から
 5 銅の胆汁中排泄濃度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
 6 が低下していたため、銅の胆汁中排泄の減少は、銅の状態を新たな定常状態にするために必
 7 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。(基文献番号 48)⁵⁵⁾。

8
 9 表 7 銅の見かけの吸収率及び真の吸収率 (試験 1) 注1、注2

	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 (試験 0~14 日目)	1	46±4*	72± 6*	3± 1*
	5	32±2	55± 5	16± 3
期間 2 (試験 21~35 日目)	1	48±3*	66± 3	3± 1*
	5	31±2	56±13	22±10
期間 3 (試験 42~56 日目)	1	53±3*	58± 7	3± 1*
	5	22±3	52±10	24± 7

10 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。

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

12
 13 29 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

14 30 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
 15 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
 16 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
 17 したものを真の銅吸収率とした。

18 31 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

19 (以上、添加物評価書 硫酸銅、p22)

20
 21 表 8 血漿中及び肝臓中の銅濃度 (試験 1) 注1、注2

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

22 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。

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

24
 25 表 9 銅の胆汁中排泄量 (試験 2) 注1、注2

	飼料中の銅含有濃度 (mg/kg)	銅の胆汁中排泄量 (µg/100 g 体重/時 間)
0 日目	5	0.29±0.12
期間 1 (試験 7 日目)	1	0.02±0.01*
	5	0.11±0.06
期間 2	1	0.06±0.04*

(試験 14 日目)	5	0.24±0.07
期間 3	1	0.03±0.02*
(試験 28 日目)	5	0.16±0.06
期間 4	1	0.03±0.02*
(試験 56 日目)	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)。

④ 吸収、排泄 (ヒト) (van Ravesteyn (1944)⁵⁶⁾)

注：引用文献 56)は古い文献のため入手できなかった。

オランダにおいて、健常成人 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³²⁾、(以上、添加物評価書 硫酸銅、p23)

銅として 114.56 mg/人/3 日³³⁾ を 3 日間経口投与し、投与開始から 6 日間³⁴⁾、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、健常成人 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。

試験 1 の結果、銅の見かけの吸収率 35 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 ともに胆汁中排泄は大きく増加した。van Ravesteyn (1944)⁵⁶⁾は、お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、投与開始から 6~9 日目までに、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 倍以上になっていることから分かるとしている。(基文献番号 49)⁵⁶⁾

⑤ 吸収、排泄 (ヒト) (Turnlund ら (1989)⁵⁷⁾ ; OECD (2014) 及び EFSA (2015)⁵⁸⁾にて引用)

米国において、健常成人 (男性 12 名、年齢：22~35 歳、実験 1 日目の体重：71±3 kg³⁶⁾、実験 91 日目の体重：73±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³³⁾：1.68 mg/人/日) を 24 日間 (期間 1)、次に銅含有食 (食事の銅含有量：0.785 mg/人/日) を 42 日間 (期間 2)、さらに銅含有食 (食事の銅含有量：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 及び 8 日目並びに 31 及び 32 日目、期間 3 の 13 日目に摂取させ、熱イオン化質量分析法を用いて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³⁷⁾ 及び銅の内因性の糞便中への損失量³⁸⁾ は、表 10 のとお

1 りであった。Turnlund ら (1989)⁵⁷⁾は、銅の吸収率は食事中的銅摂取量に依存し、銅摂取
 2 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
 3 量が増加するとしている。

4
 5 32 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
 6 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。

7 33 「日本人の食事摂取基準 (2020 年版)」では、銅の耐用上限量は 18 歳以上の男女一律で 7 mg/
 8 人/日とされている。

9 34 被験者 C では、第 2 期終了時に経口投与した硫酸銅が全て糞便と一緒に消失していることを確認する
 10 ため、第 2 期を 9 日間に設定した。

11 35 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、
 12 実際は銅の見かけの吸収率を示している。

13 36 平均 ± 標準誤差

14 37 ^{65}Cu の吸収量 = 摂取された ^{65}Cu の量 - ^{65}Cu 摂取後の糞便中の ^{65}Cu の量

15 38 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 ^{65}Cu の割合を乗じたもの) を糞便中の
 16 銅量から差し引いて算出した。

17 (以上、添加物評価書 硫酸銅、p24)

18
 19 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
 20 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
 21 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
 22 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。
 23 (基文献番号 50)⁵⁷⁾

24
 25 表 10 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
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

26 注) 数値は平均値 ± 標準誤差。

27
 28 OECD (2014) は、Turnlund ら (1989)⁵⁷⁾は重要な研究であり、信頼できる銅の見かけ
 29 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
 30 が示唆されたとしている。(基文献番号 46)

31
 32 EFSA (2015)⁵⁸⁾は、欧州食品科学委員会 (SCF) (1993) が 0.79 mg/日を 42 日
 33 間摂取した男性でも銅の状態が低下しなかった Turnlund ら (1989)⁵⁷⁾の研究に基づき、平
 34 均必要量 (0.8 mg/日) を設定したことに言及している。(基文献番号 51)⁵⁸⁾

35
 36 ⑥ 吸収、排泄 (ヒト) (Turnlund ら (1998)⁵⁹⁾ ; OECD (2014) 及び EFSA (2015)
 37 ⁵⁸⁾にて引用)

1 米国において、健常成人（男性 12 名、年齢：26±4 歳³⁹、体重：試験開始時 74.3±8.2
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
3 （食事の銅含有量³³：0.66 mg/人/日）を 24 日間（期間 1）、次に銅含有食（食事
4 中の銅含有量：0.38 mg/人/日）を 42 日間（期間 2）、さらに、銅含有食（食事の銅
5 含有量：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
6 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
7 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
8 中の⁶⁵Cu を熱イオン化質量分析法により測定する試験を実施している。

9
10 39 平均±標準偏差

11 （以上、添加物評価書 硫酸銅、p25）

12
13 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⁴⁰並びに⁶⁵Cu の糞便中の排泄
14 率⁴¹は、表 11 のとおりであり、Turnlund ら（1998）⁵⁹は、銅の摂取量が多いほど糞便中の
15 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
16 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
17 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
18 いる。（基文献番号 50、52、53）^{57、59、60}

19
20 表 11 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^注

	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

21 注) 数値は平均値。

22 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)⁴²。

23
24 ⑦ 吸収、排泄 (ヒト) (Harvey ら (2003)⁶¹) ; OECD (2014) 及び EFSA (2015)
25 ⁵⁸)にて引用)

26
27 英国において、健康成人（男性 12 名、年齢：32±11 歳⁴³、体重：78.4±9.3 kg）に、
28 硫酸銅（詳細不明）で調製した銅含有食（食事の銅含有量³³：0.7、1.6 及び 6.0 mg/
29 人/日）を 8 週間、42 日目には⁶⁵Cu（塩化銅（II））を単回経口摂取させ、銅の吸収率及
30 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。糞便は⁶⁵Cu（塩化銅（II））
31 摂取後、約 14 日間採取し、非標識銅及び⁶⁵Cu の糞便中への排泄量を測定した。

32 その結果、銅の見かけの吸収率⁴⁴及び真の吸収率⁴⁵並びに非標識銅の内因性損失量⁴⁶は
33 表 12 のとおりであり、銅の吸収率については、投与量による有意差は認められなかったが、非標識
34 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

1 合と比較して、有意に増加した。(基文献番号 54) ⁶¹⁾

2
3 40 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
4 して推定した。

5 41 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。

6 42 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。

7 43 平均±標準偏差

8 44 銅の見かけの吸収率 = (⁶⁵Cu の投与量 - 糞便中 ⁶⁵Cu 量) / ⁶⁵Cu の投与量

9 45 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

10 46 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
11 中用量 × 吸収された ⁶⁵Cu 量) / ⁶⁵Cu の投与量

12 (以上、添加物評価書 硫酸銅、p26)

13
14 表 12 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^{注1}

銅の投与量 (mg/人/日)	0.7 (低用量)	1.6 (中用量)	6.0 (高用量)
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2} (mg/日)	0.45±0.25*	0.81±0.16*	2.46±1.11

15 注 1) 数値は平均値±標準偏差。

16 注 2) 「*」付きの値は、高用量銅含有食の値と有意に異なる (P < 0.05)

17
18 OECD (2014) は、Harvey ら (2003) ⁶¹⁾の試験について、銅の摂取量が見かけ及び真
19 の吸収率に有意な影響を及ぼさなかったことや、各用量における見かけの吸収率と真の吸収率の
20 値が類似していたことは、Turnlund ら (1989⁵⁷⁾、1998⁵⁹⁾、2005⁶²⁾ の知見や動物実験デ
21 ータ (Van den Berg ら (1994) ⁵⁵⁾) と矛盾 ⁴⁷⁾ すると指摘している。(基文献番号 46)

22
23 EFSA (2015) ⁵⁸⁾は、Harvey ら (2003) ⁶¹⁾の試験を含む成人を対象とした研究結果を
24 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) ⁶¹⁾の試験
25 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。(基文献番号
26 51) ⁵⁸⁾

27
28 ⑧ 吸収、排泄 (ヒト) (Turnlund ら (2005) ⁶²⁾ ; OECD (2014) 及び EFSA (2015)
29 ⁵⁸⁾にて引用)

30
31 米国において、健常成人 (男性 9 名、年齢範囲 : 26~49 歳、平均体重 : 74 kg (期間
32 1) 、76 kg (期間 2)) に、銅として 1.6 mg/人/日 ³³⁾を含む食事を 18 日間摂取させる試
33 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
34 (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
35 /日の摂取となるよう、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
36 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
37 している。各期間の 7 日目に被験者 3 人に Turnlund ら (1998) ⁵⁹⁾と同様に塩酸溶液に溶
38 解した ⁶³Cu (酸化銅 (II)) を含む飲料を摂取させ、他の 6 人には塩酸溶液で溶解した ⁶³Cu

1 を静脈内投与し、各期間を通じて尿と糞便を採取し、誘導結合プラズマ質量分析法で ^{63}Cu を
2 測定し、銅の吸収量を算出した。

3 その結果、銅の尿中及び糞便中への排泄量、 ^{63}Cu の尿中及び糞便中への累計排泄率並び
4 に銅の見かけの吸収率⁴⁸ 及び真の吸収率⁴⁹ は表 13 のとおりであった。

5
6 47 Turnlund (1989⁵⁷)、1998⁵⁹)、2005⁶²) では、真の吸収率について有意な変化は認められていない。

7 48 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 ^{63}Cu の量) × 100

8 49 銅の真の吸収率は、見かけの銅吸収率を ^{63}Cu を静脈内投与した被験者の同期間に糞便中排出された
9 ^{63}Cu の割合で補正することによって求めた。

10 (以上、添加物評価書 硫酸銅、p27)

11
12 銅の尿中及び糞便中への排泄量並びに ^{63}Cu の糞便中への累計排泄率については、期間 1 と
13 比較して期間 2 が有意に高く、一方 ^{63}Cu の尿中への累計排泄率については、期間 1 と比較し
14 て期間 2 が有意に低かった。(基文献番号 55、52)^{62、59}

15
16 表 13 銅の尿中及び糞便中への排泄量、 ^{63}Cu の尿中及び糞便中への累計排泄率並びに銅の
17 見かけの吸収率及び真の吸収率^{注 1}

	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 2} (μg/日)	20 ^a	26 ^b
銅の糞便中への排泄量 ^{注 2} (mg/日)	1.6 ^a	7.1 ^b
^{63}Cu の尿中への累計排泄率 ^{注 3} (%)	2.1 ^a	1.3 ^b
^{63}Cu の糞便中への累計排泄率 ^{注 3} (%)	27 ^a	46 ^b
銅の見かけの吸収率 ^{注 4} (%)	29 ^a	16 ^b
銅の真の吸収率 (%)	40	29

18 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)。

19 注 1) 数値は平均値。

20 注 2) 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)。

21 注 3) 静脈内投与から 12 日間での ^{63}Cu の平均累計排泄率 (n=6)。

22 注 4) 内因性排泄の補正前 (n=3)。

23
24 OECD (2014) は、Turnlund ら (2005)⁶²) が、尿などの排泄経路は、ヒトにおける銅のマ
25 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
26 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。(基文献番号 46)

27 EFSA (2015)⁵⁸) は、Turnlund ら (2005)⁶²) の研究が汗や経皮による損失を考慮して
28 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、
29 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/日までの範囲であるとしてい
30 る。(基文献番号 51)⁵⁸)

31 (以上、添加物評価書 硫酸銅、p28)

32 引用終わり]

33
34 添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年 (2022 年) 8 月)²⁹) に記載 (p29~30) された、銅塩

1 類の体内動態を引用する。

2 「(引用始め)

3 添加物評価書「グルコン酸銅」の後に新たに得られた銅塩類の体内動態に係る知見は以下の
4 とおりである。

5

6 ① 吸収、分布、排泄 (ラット) (Coudray ら (2006) ⁶³⁾)

7

8 9、22、44 及び 88 週齢の Wistar ラット (雄、10 匹/群) に試験飼料 (銅源には炭酸銅
9 を用い、銅として 7 mg/kg14) を 30 日間与え、4 週目のはじめに塩酸溶液に溶解した ⁶⁵Cu
10 (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
11 採取し、剖検時に肝臓・脛骨を採取し、誘導結合プラズマ質量分析法で ⁶⁵Cu を測定する試験
12 を実施している。

13 その結果、腸管における ⁶⁵Cu の吸収率 (基文献番号 50) ⁵⁷⁾、肝臓中及び骨中の銅含有
14 濃度並びに ⁶⁵Cu の糞便中及び尿中への排泄量は表 14 のとおりであり、ラットの週齢による有意
15 差はなかった。(基文献番号 58、44) ^{63、53)}

16

17 表 14 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
18 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 (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 (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

19

注) 数値は、ラット 10 匹の平均値±標準偏差。

20

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)

21

22 ② 吸収、代謝、排泄 (ヒト) (Harvey ら (2005) ⁶⁴⁾ ; OECD (2014) 及び EFSA
23 (2015) ⁵⁸⁾にて引用)

24

25 英国において、健常成人 (男性 6 名、年齢範囲 : 34~57 歳) に ⁶⁵Cu (塩化銅 (II))

26

27 50 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
28 排泄量)) / ⁶⁵Cu の投与量

29

(以上、添加物評価書 硫酸銅、p29)

1
2 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
3 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。

4 その結果、銅の見かけの吸収率は $33 \pm 3\%$ ⁵¹ であった。また、静脈内投与した場合の銅の排
5 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
6 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、
7 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⁵² は 35%で
8 あり、有意差はなかった。さらに、Harvey ら（2005）⁶⁴ は、肝初回通過により吸収された銅の
9 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
10 に再排泄されることを報告している。（基文献番号 59）⁶⁴

11 EFSA（2015）⁵⁸ は、Harvey ら（2005）⁶⁴ の試験を含む成人を対象とした研究結果を
12 踏まえ、混合食からの銅の吸収率は約 50% と考えている。（基文献番号 51）⁵⁸

13
14 51 平均±標準偏差

15 52 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。

16 （以上、添加物評価書 硫酸銅、p30）

17 引用終わり]

18
19 添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹ に引用された報告の中で、EFSA
20 「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹ でも 4 報が引用され、記載された
21 コメントは次のとおりである。

22
23 Turnlund ら（1989）^{65, 57}（添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹、
24 硫酸銅の体内動態で引用された報告⑤）

25 注 引用文献 65（引用文献 21 の基文献）と引用文献 57（評価書「硫酸銅」の基文献）を併記した。

26 制御された「高銅」期間中、糞便中の銅排泄量は、平均 4 mg/日（期間始め）から 9 mg/
27 日（期間終わり）に徐々に増加した。制御された「低銅」および「高銅」期間において、銅出納はそ
28 れぞれ 0.002 ± 0.034 mg/日および 0.941 ± 0.16 mg/日だった。「高銅」期間中には、銅出
29 納が線形的に減少していることが観察された（銅の排泄量の増加と同様）。被験者はその銅の摂
30 取量に適応していると考えられ、平均出納は約 +3.5 mg/日から -1.5 mg/日に減少した。しかし
31 ながら、24 日間で吸収され蓄積された銅を除去するには、排泄速度の増加では不十分であった。す
32 なわち、被験者が高銅摂取期間に平衡状態とするには不十分で、その結果、期間中は 0.94 mg/
33 日（0.128–1.97 mg）の正の銅保持となった。高銅摂取後の平均出納は 24 日後に負だったが、
34 半数の被験者はまだ正を保っており、高銅摂取に適応する能力には個人差があることを示している。
35 （引用文献 21、p26）

36
37 Turnlund ら（1998）⁵⁹（添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹、

1 硫酸銅の体内動態で引用された報告⑥)

2 11 人の若い男性を対象としたホメオスタティック応答を評価するために後続の研究が行われた。食
3 事中の銅摂取量が 0.66 mg/日 (24 日間)、0.38 mg/日 (42 日間) 及び 2.49 mg/日
4 (24 日間) で、真の銅吸収と排泄が測定された。3 つの期間ごとの見かけの銅の平均吸収率は、
5 それぞれ 54%、67%及び 44%だった。⁶⁵Cu を半数の被験者に経口摂取させた、各期間ごとの真
6 の吸収率はそれぞれ 73%、77%及び 66%であった。残り半数の被験者に ⁶⁵Cu を経静脈的に投
7 与して銅の内因性排泄を評価した。銅の投与後 12 日間の排泄量は、摂取量の増加とともに増加
8 し、それぞれの期間で投与量の 26%、12%、および 34%であった。各期間の最後の 6 日間の総
9 銅排泄量には、最近吸収された (過去 12 日以内) 食事の銅 (速いプール) と内因性の銅
10 (遅いプール) がある。銅の排泄速度は、経口投与量が増加した後の 18 日間で速くなった。高用
11 量での銅の胆汁排泄の増加は、吸収との明らかに異なっていた。銅の出納は、高銅摂取期間
12 (2.49 mg/日) の初めは正だったが、24 日間の終わりにはゼロ出納になった。これは、2 つの期間
13 の銅摂取の変化に適応していることを示している。(引用文献 21、p26)

14
15 Harvey ら (2003) ⁶¹⁾ (添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年 (2022 年) 8 月) ²⁹⁾、硫
16 酸銅の体内動態で引用された報告⑦)及び銅塩類の体内動態で引用された報告②)

17 Harvey ら (2003) ⁶¹⁾は、12 人の男性を対象に、別々の 8 週間の期間に 0.7、1.6 または 6
18 mg/日の銅を摂取させ、少なくとも 4 週間の洗浄期間を挟んで銅の吸収と保持を調査した。その研
19 究では、「低銅」期間中の見込みの吸収率と真の吸収率は、それぞれ $41 \pm 12\%$ と $48 \pm 13\%$ (平
20 均 \pm SD)、 「高銅」期間では、それぞれ $45 \pm 13\%$ と $48 \pm 11\%$ (平均 \pm SD) と有意な差はなかつ
21 た。内因性の損失は「銅含有の高い」食事で高く (2.46 ± 1.11 mg/日)、それに対して「銅含
22 有の低い」食事 (0.45 ± 0.25 mg/日) および「銅含有が中程度」の食事 (0.81 ± 0.16
23 mg/日) では内因性の損失が低かったと報告された。内因性の銅損失は、経口投与された ⁶⁵Cu
24 ラベルの排泄の時間プロファイルに基づいて計算され、経静脈的に投与されたものではない (ラベル投
25 与後 14 日間の糞便中の ⁶⁵Cu 含有量は「早いプール」に帰属される) ため、SC は、これらの値は
26 Turnlund らによって報告された値と直接比較できないとしている。銅の摂取と排泄の平均出納は、
27 「低い銅期間」および「中間の銅期間」で、それぞれ -0.13 ± 0.32 mg/日、 0.00 ± 0.31 mg/
28 日) であり、それらと比較して、「高い銅期間」では 0.75 ± 1.05 mg/日で、高い銅排泄にもかか
29 わらず、期間の終わりでも正の値 (すなわち、銅の保持) だった。赤血球の SOD 活性、血清中の
30 銅濃度、および血漿中のセルロプラスミン濃度について、3 つの期間で有意な差は見られなかった。
31 (引用文献 21、P26)

32
33 Turnlund ら (2005) ⁶²⁾ (添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年 (2022 年) 8 月) ²⁹⁾、
34 硫酸銅の体内動態で引用された報告⑧)

35 自由生活の食事に含まれる銅の量は、5 日間の記録とミネソタ大学栄養調整センターの栄養デー
36 タベースに基づいて、平均 1.6 mg/日と推定された。したがって、自由生活条件下での総銅摂取量

は平均 8.6 mg/日だった。高銅摂取量では通常摂取量を比較すると、銅の吸収率は有意に低かった（見かけの吸収率は 16%と 40%、真の吸収は 29%と 40%）。ただし、吸収された総量は有意に高かった（1.2 mg/日と 0.48 mg/日）。高銅摂取では銅の排泄が有意に高かった（代謝期間の最後の 12 日間における便中の ^{63}Cu 排泄の 46%と 27%）。4.3 ヶ月の高い銅摂取の自由生活期間で、ゼロ出納になると予測されたが、第 2 代謝期間の終わりでも、総合的な出納は正だった（第 1 代謝期終わりの 0.06 mg/day に対して 0.67 mg/day）。（引用文献 21、p26）

EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹⁾に、銅の動態（引用文献、p38）及びトキシコキネティクス（引用文献 21、p40）を評価しており、表 E-1 及び表 E-2 に、それらの結果を示す。

表 E-1 銅の動態に関するエビデンスの重み付け評価

質問		銅の動態
エビデンスの整理	選択したエビデンス	銅摂取後の銅の動態に関するヒト研究
	エビデンスの系統	系統 1：健康な成人および乳児における銅のホメオスタシス、保持、および動態の変動制 系統 2：ウィルソン病患者集団における肝臓の銅レベル及び ATP7B 遺伝子ヘテロ接合体 系統 3：動物における組織中の銅レベル
エビデンスの重み付け	方法	異なる銅の摂取量で、個人間の変動を含んだ、銅の動態の決定。健康成人とウィルソン病患者の銅保持指数の比較
	結果	<p>系統 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・11 人の若い男性を対象に、銅の吸収率（平均±SEM）は、1.7 mg/日（均衡期）の銅摂取量では 36±1.3%、7.5 mg/日の摂取量では 12.4±0.9%だった。便中の排泄量はそれぞれ平均 0.61 mg/日と 0.97 mg/日であり、出納はそれぞれ 0.167±0.4 mg/日と 0.941±0.16 mg/日だった。（Turnlund, 1989）^{65, 57)} ・11 人の若い男性を対象に、銅の吸収率（平均±SEM）は、0.38 mg/日、0.66 mg/日、および 2.49 mg/日の用量でそれぞれ 77%、73%、および 66%だった。胆汁中の銅の排泄が 12%および 26%（0.38 mg/日および 0.66 mg/日）に対して、高用量では 34%増加し、真の銅吸収の明らかな差を説明した。低摂取量に続く第 3 期（2.49 mg/日）の初期における排泄の適応遅延により、0.511 mg/日の正の出納が生じたが、24 日後には平衡状態に達した。（Turnlund, 1998）⁵⁹⁾ ・12 人の男性を対象に、真の銅吸収率は、0.7 mg/日から 6 mg/日の銅摂取量において比較的安定していた（45–48%）。一方、内因性の損失は銅投与量に応じて増加した（0.45 ±0.25 mg/日から 2.46±1.11 mg/日へと変化した；それぞれの投与量の 30%から 40%に相当した）。6 mg/日で 56 日間の銅摂取において、0.75±1.05 mg/日の正の出納だった。（Harvey ら, 2003）⁶¹⁾ ・9 人の男性を対象に、銅摂取量を 1.6 mg/日から 7.8 mg/日に増加した時、真の銅吸収率は 40%から 29%に減少した。一方、内因性の損失は銅摂取量を 0.58 mg/日から 1.56 mg/日に増加した。147 日間（129 日間は 7 mg/日、18 日間は 7.8 mg/日）の高銅摂取で、0.67 mg/日の正の出納だった。（Turnlund ら, 2005）⁶²⁾ ・銅摂取量を 6～8 mg/日とした 3 つの代謝研究で、有意な銅保持が観察された（Turnlund, 1989^{65, 57)}；Harvey ら, 2003⁶¹⁾；Turnlund ら, 2005⁶²⁾）。Turnlund（1989）^{65, 57)}は、24 日間の高銅期間中に銅の保持が徐々に減少することを観察したが、Turnlund ら（2005）⁶²⁾は、約 8 mg/日の銅摂取後、5 か月（147 日）で平均 0.67 mg/日の保持を報告した。一方で Harvey ら（2003）⁶¹⁾は、銅摂取量が約 6 mg/日の場合、8 週間後の平均的な銅保持量を 0.75±1.05 mg/日（平均±SD）と報告した。Turnlund ら（2005）⁶²⁾の研究によれば、銅摂取量が約 8 mg/日の場合、尿中の銅排泄量と髪の毛の銅濃度が基準摂取量と比較して増加し、銅の体内負担が増加することが示された。 ・39 人の健康な乳児を対象に、1 か月と 3 か月の時点で、銅の吸収率（平均±標準偏差）と

		<p>糞便中の銅が評価された。銅の補給なし、または 0.08 mg Cu/kg 体重/日の銅補給を 15 日間行った。すべての乳児で銅の吸収率は 45% から 95% の範囲だった。銅の摂取量は総糞便中の銅と相関があったが、見かけの吸収とは相関がなかった。(Olivares ら, 2002)⁶⁶⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> ・26 人の乳児 (満期 20 人、未熟児 6 人) の銅摂取は、母乳または補充された乳児用ミルクで与えられた場合、2 週から 16 週の間 5 回の 72 時間の採取で正の出納を示したが、非補充のミルクではそうではありませんでした。平均的な銅の 1 日摂取量は、母乳では 0.11 ± 0.02 mg/kg 体重、補充ミルクの満期の乳児では 0.11 ± 0.02 mg/kg 体重であり、非補充ミルクの乳児では 0.02 ± 0.004 mg/kg 体重でした。平均 1 日銅出納は、それぞれ 0.09 ± 0.05 mg/kg 体重と 0.06 ± 0.02 mg/kg 体重であり、非補充ミルクでは無視できるか負の出納 (0.005 mg/kg 体重; 範囲 -0.012 から 0.01 mg/kg 体重) だった。(Dorner ら, 1989)⁶⁷⁾ ・母乳で育てられた乳児の銅摂取は、授乳期が進むにつれて母乳中の銅濃度が低下し、2 週から 12 週までの間に減少しました (Dorner ら, 1989)⁶⁷⁾。同じ研究で銅摂取量の増加につれて吸収が増加したことは対照的で、減少した摂取量は吸収の減少ではなく供給の減少に起因していることを示しており、さらに胎児の肝臓の銅が母乳中の銅の減少を補完していることを示唆している。 <p>系統 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウィルソン病 (WD) 患者では、肝臓の銅濃度は通常 250 µg/g 乾燥重量を超えていて、非 WD 個体の 50 µg/g 未満より有意に高い。(Czlonkowska ら, 2018)⁶⁸⁾ ・血清中の総銅は、血清セロプラスミンの減少により減少しているが、血清中の非結合銅は増加している。24 時間尿中の銅の上昇 (> 100 µg/24 h または検査によっては > 40 µg/24 h) により、ウィルソン病の診断となる。(Czlonkowska ら, 2018)⁶⁸⁾ ・ATP7B 遺伝子の変異を持つヘテロ接合体は、一般人とウィルソン病患者の肝臓の銅濃度の分布の中間に位置している。(Brewer, 2000⁶⁹⁾; Yang ら, 2015⁷⁰⁾) <p>系統 3</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ラットにおける 90 日間の研究では、すべての食事レベル (NOAEL 未満から) で肝臓および腎臓の組織中の銅の量が統計的に有意に増加し、用量依存的に変化していました。肝臓中の平均銅濃度は 0.24 (対照群)、1.83、6.11、17.90、127.31、372.12 µg/g であり、腎臓では 0.62 (対照群)、4.81、3.45、7.65、52.89、181.30 µg/g だった。血漿中の銅濃度は上位 2 つの食事レベルで増加した。(Hébert, 1993)⁷¹⁾ ・ラットに硫酸銅 5 水和物を 25 mg/kg 体重/日及び 51 mg/kg 体重/日を 30 日、60 日、または 90 日投与した場合、肝臓、腎臓、および脳の組織中の銅の量が統計的に有意に用量及び時間依存的に増加していた (肝臓では最大で 29 倍、腎臓では 3 倍、脳では 1.5 倍)。(Kumar ら, 2015)⁷²⁾ ・農場動物、特に羊において、高銅含有量の食物を慢性的に摂取する状況で肝臓中の高い銅貯留が報告されている。(Blakley, 2021)⁷³⁾
エビデンスの統合	方法	エキスパートの判断に基づいた系統 1、系統 2 及び系統 3 の統合
	結果	<ul style="list-style-type: none"> ・ホメオスタシスの機構は、銅の吸収、分布、隔離、排泄を厳密に調節し、細胞成分への酸化的損傷を促進する可能性のある化学的形態で銅が出現することを防いでいる。 ・銅の出納が正 (つまり、銅保持の場合)、追加の銅は肝臓に隔離され、メタロチオネインが肝臓の銅の貯蔵庫として機能することが示されている。(Huster ら, 2007⁷⁴⁾; Calvo ら, 2017⁷⁵⁾; Krezel and Maret, 2017⁷⁶⁾) ・肝臓が銅を隔離する能力と、銅の保持がどれくらい続くかは、現在は不明である。 ・ヒトにおける銅保持は、制御された摂取量から研究され、8 mg/日または 6 mg/日でも銅保持または正の出納が示される。しかし、これらの研究で観察された正の出納が、より長い曝露と観察期間でゼロ出納になるかは不明である。 ・肝臓の銅蓄積を支持する証拠は、ラットを用いた 90 日間の研究から得られている。(Hébert, 1993⁷¹⁾; Kumar ら, 2015⁷²⁾) ・一般人における銅の個人間変動性に関する証拠は限られている。 ・ATP7B 遺伝子のヘテロ接合体を持つヒトでの肝臓の銅保持が一般人と比較して増加しているとの報告は、銅の保持に対する潜在的な感受性の増加を示唆している。 ・乳児の銅ホメオスタシスと銅運動に関する具体的なデータは、ホメオスタシスが完全に発達していない 16 週未満の年齢に限られている。授乳されている乳児および補充されたミルクを与えられた 16 週齢までの乳児での正の銅出納の証拠は、不完全なホメオスタシス調節とこの発達段階にお

		<p>ける異なる栄養必要性との関係で解釈する必要がある。16週以上の乳児及び小児でのホメオスタシスに関連するデータは研究されていない。その時期は、ホメオスタシスが十分に機能し、成人のそれに近づいている。しかしながら、成長段階において、栄養必要性は成人と比較して引き続き高いと考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・制御された介入研究や生物モニタリング研究（HBM4EU Report on copper : https://www.hbm4eu.eu/wp-content/uploads/2022/01/HBM4EU_4.3_Rapid-respose-Mechanism_Response-Document_Copper-compounds.pdf（アクセス日2024年4月23日））において、血漿、尿、および髪の毛の銅濃度は銅の体内負荷のバイオマーカーとして使用されているが、これらは一般人の銅暴露と体内の銅保持に対して十分に特異的なバイオマーカーではない。（Danzeisenら, 2007⁷⁷）; Bostら, 2016⁵⁰） ・成人における持続的な銅の保持は、通常のホメオスタシスから外れていることを示しており、したがって酸化的損傷を促進する可能性のある銅の再分配のマーカーとして使用できる。
--	--	--

1

2

表 E-2 銅のトキシコキネティクスに関するエビデンスの重み付け評価

質問		銅のトキシコキネティクス
エビデンスの整理	選択したエビデンス	<p>以前のリスク評価で特定された重要な研究(IPCS, 1998; IOM, 2001; EVM, 2003; SCF, 2003; France, 2017; EFSA, 2018b)。</p> <p>利用できる <i>in vivo</i> 動物試験、制御された介入試験、健常人及び WD 患者の観察研究、及び ATP7B 遺伝子ヘテロ接合体。</p>
	エビデンスの系統	<p>系統 1 : 銅毒性のバイオマーカーを報告したヒト試験</p> <p>系統 2 : 銅毒性のバイオマーカーを報告したヒト観察試験</p> <p>系統 3 : WD 患者の観察試験及び ATP7B 遺伝子ヘテロ接合体</p> <p>系統 4 : <i>in vivo</i> 動物試験</p>
エビデンスの重み付け	方法	<p>異なるヒト対象（系統 1 及び系統 2）と動物データの比較。</p> <p>一般人のデータと WD 患者のデータの比較。</p>
	結果	<p>系統 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・8 週間の 6 mg Cu/日の総摂取の後、12 人の男性の血漿、赤血球、および血小板のグルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) は影響を受けなかった。（Harvey ら, 2003⁶¹） ・6 週間の補給期間後、3 mg/日および 6 mg/日の銅補給は、24 人の男性と女性において、肝酵素 (GGT, ALT) に対する影響はなく、DNA 酸化損傷のマーカーとしての単核球 DNA 損傷にも変化はなかった。（O'Connor ら, 2003⁷⁸） ・6 週間の補給期間後、3 mg/日および 6 mg/日の銅補給は、26 人の男性と女性において、赤血球の酸化耐性 (<i>ex vivo</i> 試験) に対して有害な影響はなかった。（Rock ら, 2000⁷⁹） ・6~8 週間の期間にわたり、最大 6 mg/日の銅補給を行った結果、4 つの異なるセンターの 79 人の成人において、LDL 酸化感受性には影響はなかった。（Turley ら, 2000⁸⁰） ・銅摂取量 7.94±2.69 mg/日の 2 週間後、60 人の女性において肝酵素 (GGT, ALT, AST) には影響がなかった。（Pizarro ら, 1999⁸¹） ・12 ヶ月の試験では、軽度のアルツハイマー病患者 35 人において、8 mg/日の銅補給が肝酵素（特定されず）に対して影響を及ぼさなかった。（Kessler ら, 2008⁸²） ・5 ヶ月間の総銅摂取量が~8 mg/日である場合、1.6 mg Cu/日と比較して、尿中の TBARS 排泄量が有意に増加した、血漿中の MDA 濃度およびアスコルビン酸とデヒドロアスコルビン酸は影響を受けなかった。血漿中の SOD（スーパーオキシドジスムターゼ）及びベンジルアミン酸化酵素の活性は有意に増加した。リンパ球数は有意に増加し、一方で IL-2R の血漿濃度、循環中性球の割合、およびウイルス性インフルエンザ（免疫チャレンジ）に対する抗体反応は有意に減少した。（Turnlund ら, 2004⁸³） ・14 人の男性を対象とした 12 週間の試験では、10 mg/日の銅補給 (0.15 mg/日) は、肝臓酵素 (AST, GGT, ALP) に影響を与えなかったことが示されている。（Pratt ら, 1985⁸⁴） ・41 人の成人（男性と女性）に対して 2 カ月間 10 mg/日の銅補給 (Araya ら, 2005⁸⁵; Mendez ら, 2004⁸⁶) 及び 30 人の健常男性に対して 6 カ月間 8 mg/日の銅補給 (Rojas-Sobarzo ら, 2013⁸⁷) を行った研究では、有害な影響は報告されなかった。 ・3 カ月乳児 80 人を対象に、2.3~2.5 mg/日の総銅摂取量では 9 カ月時点で肝臓酵素

		<p>(ビリルビン、AST、GGT、ALT) に影響を与えなかった。(Olivares ら, 1998⁸⁸)</p> <p>系統 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1 人の患者が銅補給を 30 カ月間 30 mg/日、その後 1 年間 60 mg/日を行った結果、肝硬変と急性肝不全が発症した。(O'Donohue ら, 1993⁸⁹); O'Donohue ら, 1999⁹⁰) ・幼児 (登録時 8~10 カ月) が、0.8 mg Cu/L 以上の水道水 (200 mL/日以上) を少なくとも 6 週間使用 (最大濃度: 4.2 mg Cu/L) (Zietz ら, 2003⁹¹) した場合、及び 12 カ月摂取 (最大濃度: 2.6 mg Cu/L) (Dassel de Vergara ら, 1999⁹²) した場合に、肝障害の兆候はなかった。 ・肝硬変による死亡が唯一のアウトカムだった。8.5~8.8 mg Cu/L (64,124 人・年の曝露) の飲料水を摂取した子供 (0~5 歳) において、肝硬変または他の肝疾患の死亡率の増加は観察されなかった。(Scheinberg and Sternlieb, 1994⁹³) ・103 例の幼少期肝硬変のうち 5 例は、銅濃度が 9~26.4 mg/L の水を家庭で摂取している子供における継続的で過剰な銅摂取とおそらく関連すると考えられた。(Dieter ら, 1999⁹⁴) <p>系統 3</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウィルソン病 (WD) 患者の肝臓には、非 WD 患者の推定摂取量から予測されるよりもはるかに高いレベルで、何年もの間、明白な毒性を示さずに銅が蓄積されている。(Espinosa and Ferenci, 2020⁹⁵) ・ウィルソン病患者の研究において、肝臓の銅濃度は毒性と相関しないことが示されており、肝臓の銅含有量に対する毒性の閾値は特定されていない。毒性は、患者の一生を通じて、肝臓の銅貯蔵から銅が放出されることによって引き起こされるが、これについてはまだ明確なトリガーが特定されていない。(Ferenci ら, 2007⁹⁶) (Ferenci, 2020, 個人的会話)。 ・ウィルソン病患者の肝細胞において、蓄積された肝内銅が毒性を発揮するタイミングとトリガーは変動し、肝臓中の銅濃度と直接的に関連していない。(Ferenci, 2005⁹⁷); Yang ら, 2015⁷⁰); Ferenci ら, 2019⁹⁸) ・ウィルソン病 (WD) と診断されると、WD 毒性は、銅キレーション療法 (「脱銅」) によって管理され、肝臓内の銅濃度が低い範囲に維持される。(Członkowska ら, 2018⁶⁸) ・ATP7B のヘテロ接合体は、肝臓の銅分布に中間的な証拠を示し、銅の蓄積に対する感受性を示しているが、この集団において銅毒性に利用できるデータはない。(Brewer, 2000⁶⁹); Yang ら, 2015⁷⁰) <p>系統 4</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高濃度の銅摂取 (25 mg/kg 体重及び 51 mg/kg 体重、90 日間) に暴露されたラットでは、肝毒性が発生する。(Kumar ら, 2015⁷²) ・食事中に硫酸銅を暴露されたラットにおいて、摂取量が 33 mg/kg 体重以上 (食事中の硫酸銅濃度が 2,000 ppm 以上) の場合、雄では変化が報告された (雌ではより高い用量で)。これは肝臓における慢性炎症の発生率及び重症度の用量依存的な増加、単核球性炎症細胞の混合体を中心とした多発性の病変、血液学的変化、近位尿管の上皮に存在する細胞質タンパク質液滴の大きさや数の増加及び胃前室粘膜の過形成と角化過剰などによって特徴づけられる (Hébert, 1993⁷¹)。NOAEL は、銅摂取量として 16 mg/kg 体重/日 (食事中濃度が 1000 mg/kg) であった。 ・ビーグル犬において、1 年間の食事中のグルコン銅の暴露は、15 mg/kg 体重/日まで有害事象は報告されず、ALT (元文献では「SGPT」) の増加が次の高い用量である 60 mg/kg 体重/日で報告された (Shanaman ら, 1972⁹⁹)、著作権制限のため入手不可) ・酪農動物、特に羊では、銅含有量の高い飼料を給餌と肝臓での高い銅隔離の結果として、重度の銅毒性がしばしば観察される。(Blakley, 2021⁷³)
エビデンスの統合	方法	エキスパートの判断に基づいた系統の統合
	結果	<ul style="list-style-type: none"> ・非ウィルソン病患者の銅毒性は、急性中毒の状況や異常な高用量のサプリメント摂取の例が報告されている。急性の曝露状態では、局所的な胃腸刺激の症状が現れる。一方、反復した過剰摂取が銅のホメオスタシス機構を超えると、数ヶ月の観察期間内に重篤な肝障害が現れる。(O'Donohue ら, 1999⁹⁰) ・肝臓の隔離はホメオスタシスの一部であり、一般人においてこの遷移金属の有害事象を防ぐ保護機構として機能している。 ・ウィルソン病患者において、肝臓中の銅の測定量や肝臓での銅の蓄積後に毒性が現れるまでの時間は明確には確立されていない。

	<p>・肝臓の隔離は、最初は保護的な役割を果たすが、持続的な暴露の状況下の継続的な蓄積は、銅毒性経路の早期段階となる。銅の放出につながる肝臓内の銅保持量のカットオフ値は存在しないものの、垂細胞内プールの銅錯体の性質及び銅暴露とは無関係の肝臓内銅の放出を引き起こすさまざまなトリガーが、毒性の発症に影響を与えている。</p> <p>・ATP7B 遺伝子のヘテロ接合体を持つ集団について毒性データは存在しないものの、一般人と比較して肝臓での銅の保持量が増加する傾向があるため、この集団は将来の銅毒性に対する感受性が潜在的に増加している可能性がある。</p> <p>・銅の厳密なホメオスタシス調節と肝臓の保護的な隔離が一致する、数カ月までのヒト研究（システム 1 及びシステム 2）はない。銅補給による有害作用が報告されていない研究の期間（Pratt ら, 1985⁸⁴； Mendez ら, 2004⁸⁶； Araya ら, 2005⁸⁵； Rojas-Sobarzo ら, 2013⁸⁷）は、肝臓保持に続く銅毒性を捉えるには十分に長くなかった可能性がある。したがって、これらの研究において成人および幼児における有害事象が無かったことは、観察期間内における効果的な銅の隔離と一致しているが、これらの暴露条件から遅発的な毒性発現に対する懸念を和らげるには十分ではない。</p> <p>・Turnlund らによって報告された銅摂取量が 8 mg/日まで（Turnlund ら, 2004⁸³, 2005⁶²）のバイオマーカーとしての過酸化脂質の変化との毒性的な関連性は、上記の内容を考慮すると不明である。さらに、SCは、報告された酸化ストレスと免疫機能の指標の変化は現在のところ銅毒性の検証されたバイオマーカーとは見なされておらず、したがってHBGV（健康影響に基づく指標値）を確立する適切な根拠ではないと考えている。</p> <p>・利用可能な研究のいずれも、蓄積された銅の潜在的な毒性を捉えるために設計されたものではなく、また、肝毒性は銅摂取量とは無関係の要因によって引き起こされる可能性があるため、摂取量が減少しない場合に銅保持の証拠は、潜在的な毒性の早期かつ感度の高い予測因子として使用できる。これは、HBGVステートメントで概説された原則に従っている（EFSA Scientific Committee, 2021¹⁰⁰）。従って、保持が観察される用量をHBGV（健康影響に基づく指標値）設定の根拠とすることができる。</p> <p>・3つの代謝研究（Turnlund, 1989^{65, 57}； Harvey ら, 2003⁶¹； Turnlund ら, 2005⁶²）はそれぞれ制限があり、特定のホメオスタシスパラメータ（すなわち、吸収、排泄、または保持の数値）の具体的数値の不確実性、または、慢性的な暴露状態に外挿することの不確実性があるが、これらの研究は6～8 mg/日の銅摂取による銅保持の最も直接的な証拠を提供している。</p> <p>・特定の集団におけるデータは限られている。例えば、高齢者（Kessler ら, 2008a⁸²）や乳児（Olivares ら, 1998⁸⁸）では、銅補給に対する肝酵素の変化が報告されていない。しかし、これらの集団は、代謝研究で対象になった（若い）成人集団と比較して、銅毒性に対する感受性が高まっていることは示されていない。</p> <p>・妊婦及び授乳婦における銅毒性のバイオマーカーについての研究は行われていないが、循環中の銅濃度は同じホメオスタシスによって調節されており、胎盤および乳腺で特定のメカニズムが追加的に作用している（Turnlund, 1983¹⁰¹； Moser ら, 1988¹⁰²； McArdle, 1995¹⁰³； Kelleher and Lonnerdal, 2005¹⁰⁴）。SCは、母体のホメオスタシス機構を考慮して、妊婦及び授乳婦は、他の女性と比べて銅毒性のリスクは高くないと考えている。</p>
--	--

1

2

EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹では、エビデンスの重み付け評価から、5 mg/日の銅摂取では銅の保持は予想されないと考えられるため、参照値（RV）を 5 mg 銅/日とし、NOAEL（10 mg/日）に基づいて設定した前回の参照値（RV）を置き換える、としている。（引用文献 21、p44）

6

7

（3）グルコン酸塩類

8

①グルコン酸塩類の特性、ヒト経口投与試験、グルコン酸の体内合成に関する知見

9

添加物評価書「グルコン酸亜鉛（第 2 版）」（2015 年 1 月）²⁸（3）グルコン酸塩類、p14 より引用する。

10

11

「（引用始め）

1 (3) グルコン酸塩類

2 ① グルコン酸塩の特性について (FASEB (1978)¹⁰⁵) で引用 (Sawyer (1964)))

3 グルコン酸塩類には、種々の金属と可溶性の塩又は錯体を形成し、それら金属の経口摂取時
4 の腸管からの吸収率を増加させる作用があるとされている。(基文献番号 18)¹⁰⁵)

5
6 ② ヒト経口投与試験 (JECFA (1998)¹⁸) で引用 (Chenowethら (1941))

7 ヒト(3 例) にグルコノ-δ-ラクトン(84、167、500 mg/kg 体重) を単回経口摂取させる
8 試験が実施されている。

9 この結果、167mg/kg 体頂摂取群で摂取 24 時間以内に摂取量の 7.7~15%が排泄され
10 たとされている。排泄の大部分は摂取 7 時間以内で、尿中に毒性の代謝物は認められなかったと
11 されている。また、84mg/kg 体重投与群では被験物質の尿中排泄は認められなかったとされてい
12 る⁽³⁾。(基文献番号 17)¹⁸)

13
14 ③ グルコン酸の生成について (FASEB (1978)¹⁰⁵))

15 グルコン酸は、哺乳類のグルコースの酸化によって生成される通常の代謝産物であり、その生成
16 は脂質合成や炭水化物摂取の際に増加し、飢餓、衰弱時に減少するとされている。(基文献番
17 号 18)¹⁰⁵)

18
19 ³ 500 mg/kg 体重投与量については結果の記載は認められなかった。

20 (引用終わり) 」

21
22 ②グルコン酸亜鉛の体内動態に関する知見

23 食品安全委員会 添加物評価書 グルコン酸亜鉛 (第 2 版)²⁸) (1) グルコン酸亜鉛、
24 p.12 より引用する。

25 「(引用始め)

26 (1) グルコン酸亜鉛

27 ① ヒト経口投与試験 (Dreno (1984)¹⁰⁶)、GCP 不明)

28 健康人にグルコン酸亜鉛 (100mg) を経口摂取させる試験が実施されている。

29 その結果、投与後 24 時間で血漿中亜鉛濃度の上昇が認められ、摂取後 72 時間で亜鉛が
30 皮膚に到達したとされている。(基文献番号 26)¹⁰⁶)

31
32 ② ヒト経口投与試験(Neve (1992)¹⁰⁷)、GCP 不明)

33 ヒトにグルコン酸亜鉛を経口摂取させる試験が実施されている。

34 その結果、絶食状態では亜鉛の吸収が速くなり、最高血中濃度 (C_{max}) も高くなる等、食事
35 状態の違いにより、亜鉛の吸収が影響されたとされている。(基文献番号 27)¹⁰⁷)

36
37 ③ ヒト経口投与試験 (Wegmüller (2014)¹⁰⁸)、GCP 不明)

1 健康な成人（15 例）にグルコン酸亜鉛、クエン酸亜鉛又は酸化亜鉛（それぞれ亜鉛として
2 10mg/人）を経口摂取させる試験が実施されている。

3 その結果、各亜鉛化合物の平均吸収率は、クエン酸亜鉛で 61.3%、グルコン酸亜鉛で
4 60.9%、酸化亜鉛で 49.9%であったとされている。（基文献番号 28）¹⁰⁸⁾

5 （引用終わり）」

6
7 グルコン酸塩類の体内動態に関して、新たな知見となる情報はなかった。

8 9 （4）体内動態のまとめ

10 11 ①グルコン酸銅

12 グルコン酸銅の体内動態について、添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5
13 月）³⁾では、北條らの報告から、グルコン酸銅の生理食塩水溶液（0.05 及び 0.10mmol/kg 体
14 重（約 23 及び 45mg/kg 体重））の Maus への腹腔内投与後 4 時間で、肝臓及び腎臓中の銅
15 濃度が高まったとの報告がある⁴⁹⁾、としている。また、北條らは、グルコン酸銅の Maus への腹腔内投与
16 により、肝臓及び腎臓で銅の蓄積が毒性を誘導する⁴⁹⁾、と報告している。

17 18 ②銅及び銅塩類

19 銅のホメオスタシスについて、添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹⁾ 1.
20 体内動態（3）銅、p30 より引用する。

21 「（引用始め）

22 （3）銅

23 ① 銅のホメオスタシス（総説）（Wijmenga 及び Klomp ら（2004）¹⁰⁹⁾）

24 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
25 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
26 の排泄の約 98%が胆汁を経由し、尿からはわずか 2%しか排泄されないことから、肝臓は胆汁の
27 排泄を調節することで全身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
28 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
29 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。（基文献番号 60）¹⁰⁹⁾

30 31 ② 銅のホメオスタシス（総説）（van den Berghe 及び Klomp（2009）¹¹⁰⁾）

32 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
33 る。食事から摂取された銅は、主に胃及び十二指腸で吸収される。銅は約 4.5 mg/日が消化管
34 内に排泄されるが、そのほとんどが唾液（約 2 mg/日）及び胆汁（約 2.5 mg/日）に含まれ
35 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
36 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

1 生まれ、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
 2 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
 3 中に分泌される。銅の糞便中への排泄量は、約 0.5~1.5 mg/日⁵³である。(基文献番号 61、
 4 62)^{110, 111)}

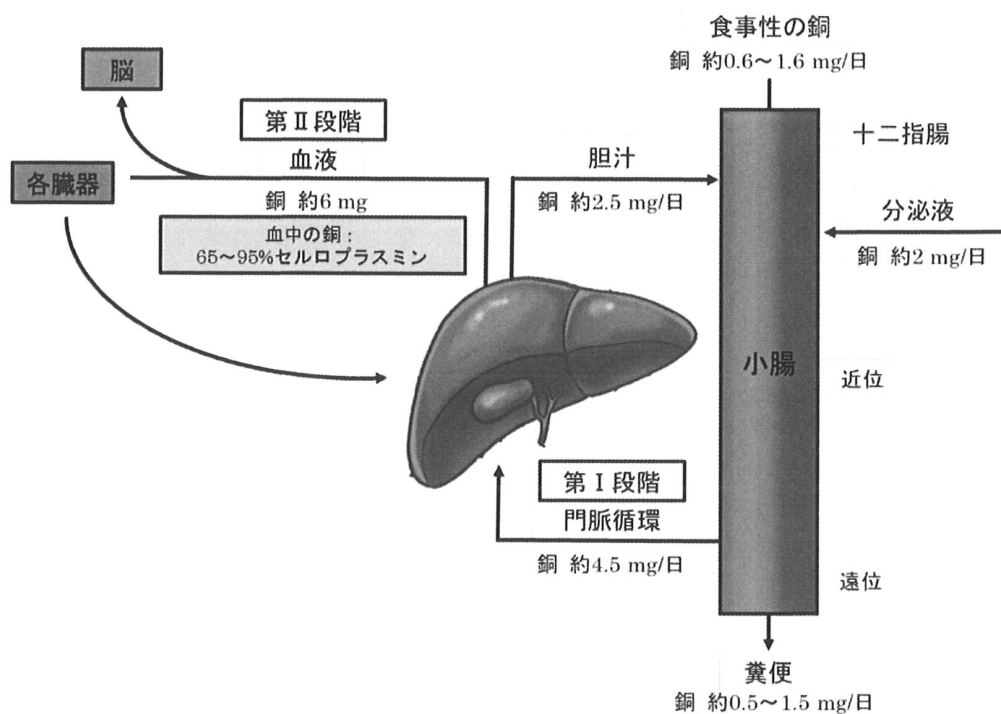
5
 6 51 平均±標準偏差

7 52 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。

8 53 原著では、銅の糞便中への排泄量は約 0.5~2.5 mg/日と記載されているが、引用元である Linder ら
 9 (1996) (基文献番号 62)¹¹¹⁾では、0.5~1.5 mg/日と記載されている。

10 (以上、添加物評価書 硫酸銅、p30)

図1 銅のホメオスタシス



11 (参照 61 (一部改変)⁵⁴⁾

12
 13
 14 54 原著では、食事的銅は 0.5~2.5 mg/日、銅の糞便中への排泄量は 0.5~2.5 mg/日と記載され
 15 ているが、引用元である Linder ら (1996) (基文献番号 62)¹¹¹⁾では、それぞれ 0.6~1.6 mg/日、
 16 0.5~1.5 mg/日と記載されている。

17 (以上、添加物評価書 硫酸銅、p.31)

18 (引用終わり) 」

19
 20 Wijmenga 及び Klomp¹⁰⁹⁾は、肝臓が胆汁の排泄を調節することで全身の銅の恒常性を保つ
 21 ている、と報告し、また、van den Berghe 及び Klomp¹¹⁰⁾は、肝細胞内の過剰な銅は銅

1 ATPase (ATP7B) によって胆汁中に分泌される、と報告している。したがって、肝臓から胆汁排泄
2 が銅の排泄をコントロールし恒常性を保っている。

3
4 銅の分布について、添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年(2022 年) 8 月)²⁹⁾ 1. 体内動
5 態(3) 銅③分布(総説) (Bostら(2016)⁵⁰⁾)、p31 より引用する。

6 「(引用始め)

7 ③ 分布(総説) (Bostら(2016)⁵⁰⁾)

8 Bostら(2016)⁵⁰⁾の総説によると、銅はヒトの体全体に約 110 mg 存在し、筋肉に約 28
9 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。
10 (基文献番号 63)⁵⁰⁾

11 「(引用終わり)」

12
13 銅の体内動態のまとめとして、食品安全委員会 添加物評価書 硫酸銅²⁹⁾ 1. 体内動態
14 (4) 体内動態のまとめ p.31 より引用する。

15 「(引用始め)

16 (4) 体内動態のまとめ

17 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
18 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
19 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
20 の吸収率は 29~77%であった。Johnson 及び Lee (1988)⁵²⁾、Turnlundら(1998)⁵⁹⁾
21 並びに Harveyら(2003)⁶¹⁾の試験の結果から、糞便中の内因性排泄が銅の恒常性維持に
22 最も重要であることが示唆されている。胃及び十二指腸で吸収された銅は、門脈を経て肝臓へ取
23 り込まれ、セ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
24 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。銅の生物学的半減期は、
25 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)⁵²⁾並
26 びに Van den Berg 及び Beynen (1992)⁵⁴⁾の試験では、銅の投与量が多くなるほど血漿
27 及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 28 mg、
28 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されている。

29 「(引用終わり)」

30
31 Johnson 及び Lee (1988)⁵²⁾は、ラットに銅の同位体を用いた試験で、銅の投与量が増え
32 るほど銅の吸収率が低下し、糞便中内因性排泄量が増加する報告し、ホメオスタシス維持のため銅
33 の排泄は、吸収より重要としている。

34
35 EFSA は栄養素に対する健康に基づく指針値(HBGV)に関する声明¹⁰⁰⁾で、銅の動態につい
36 て、「高摂取量における銅の全身的な負担は、最初に腸管の吸収を抑制し、肝胆排泄によって制限

1 される。高用量の銅は、肝臓と腸粘膜のメタロチオネインプールに蓄積され、同時に、おそらくこれよりも
2 前に、皮膚に銅が蓄積され、尿中に銅が現れる。後者の現象は、銅ホメオスタシスの失敗と過剰な
3 内部銅負荷の初期的な証拠と見なされる。」としている。(引用文献 99、p25)

4
5 成人の銅ホメオスタシスについて、EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1
6 月)²¹⁾で、次のようにまとめている。

7 全身の銅のホメオスタシスは、肝胆排泄と腸管吸収によって調節されている。最初のホメオスタシス
8 の反応は、吸収の低下とその後の肝胆排泄の増加である (Turnlund (1989)^{65, 57)}、
9 Turnlund ら (1998)⁵⁹⁾。吸収の低下は、主に粘膜の取り込みキャリアのダウンレギュレーション
10 と腸内細胞の MT の誘導によって起こり、これにより銅が腸内細胞内で隔離され、銅の門脈循環へ
11 の転送が減少する。食事の亜鉛は、銅の取り込みのレベルに直接的な影響を与える。亜鉛は銅
12 の輸送と競合し、銅の腸管吸収が減少することが知られている (Fischer ら (1984)¹¹²⁾。他
13 の食事要因も銅の吸収に影響を与える可能性がある (Lönnerdal (1998)¹¹³⁾、Hunt and
14 Vanderpool (2001)¹¹⁴⁾。吸収低下が経口銅摂取に対する最初のホメオスタシス応答だが、
15 排泄増加がゼロ出納に大きく寄与している (Turnlund (1989)^{65, 57)}、Turnlund ら (1998)
16 ⁵⁹⁾。すべての利用可能な証拠から、銅曝露の増加で、銅はメタロチオネインに肝臓の「貯蔵倉庫」
17 として隔離されることが示唆されている (Huster ら (2007)¹¹⁵⁾、Calvo ら (2017)¹¹⁶⁾、
18 Krężel and Maret (2017)¹¹⁷⁾、Krężel and Maret (2021)¹¹⁸⁾。亜鉛と銅のホメオスタ
19 シスはメタロチオネインに収斂し、銅過剰の状態に対して亜鉛が関与したメタロチオネイン誘導
20 (Krężel and Maret (2021)¹¹⁸⁾) が起こり、亜鉛が関与した細胞制御が銅に影響を与える。
21 (引用文献 21、p28)

22 23 ③グルコン酸及びグルコン酸塩類

24 グルコン酸亜鉛の体内動態に関する知見について、添加物評価書「グルコン酸亜鉛 (第 2 版)」
25 (2015 年 1 月)²⁸⁾ (4) 体内動態のまとめ、p15 より引用する。

26 「(引用始め)

27 (4) 体内動態のまとめ

28 グルコン酸亜鉛は弱酸塩であることから、pH が低い胃液中においてはグルコン酸亜鉛として存
29 在するが、pH の高い腸液においてはグルコン酸と亜鉛に解離し、体内に取り込まれると考えられる。

30 各亜鉛化合物の平均吸収率は 49.9%~61.3%であると報告されているが、グルコン酸塩又
31 はクエン酸塩として摂取すると、消化管内における食物成分と亜鉛との結合が抑制される結果、こ
32 れら亜鉛化合物の吸収率は 60%程度となり、49.9%の酸化亜鉛と比べて高値を示すものと考え
33 えた。

34 (引用終わり) 」

35
36 以上、体内動態のまとめとして、以下に記載する

1 全身の銅のホメオスタシスは、肝胆排泄と腸管吸収によって調節されている。最初のホメオスタシス
2 の反応は、吸収の低下とその後の肝胆排泄の増加である（Turnlund（1989）^{65、57}）、
3 Turnlundら（1998）⁵⁹）。

4 食事中の亜鉛は、銅の取り込みのレベルに直接的な影響を与える。亜鉛は銅の輸送と競合し、
5 銅の腸管吸収が減少することが知られている。（Fischerら（1984）¹¹²）

6 吸収低下が経口銅摂取に対する最初のホメオスタシス応答には、排泄増加がゼロ出納に大きく寄
7 与している。（Turnlund（1989）⁵⁷、Turnlundら（1998）⁵⁹）

8 銅曝露の増加で、銅はメタロチオネインに肝臓の「貯蔵倉庫」として隔離されることが示唆されてい
9 る。（Husterら（2007）¹¹⁵、Calvoら（2017）¹¹⁶、Krežel and Maret（2017）¹¹⁷、
10 Krežel and Maret（2021）¹¹⁸）

11

12

13

2. 毒性試験

グルコン酸銅の毒性については、平成 16 年に使用基準改正に伴い再評価されているため、適宜引用し、それ以降の新しい知見について文献検索を行い、整理した。

グルコン酸銅 検索式 (MEDLINE) 2018/7/3	S1 ti,ab,su,subst(copper n/2 gluconate*) 43 S2 ti,ab,su,subst(cupric n/2 gluconate*) 4 S3 s1 or s2 46 S4 s3 and la(english) 38 S5 mesh.#("Chemically-Induced Disorders") or qu(ae) or qu(po) or qu(to) or qu(ci) or mesh.#(Toxicology) or mesh.#(Poisoning) or mesh.#("Drug interactions") or mesh.#(Contraindications) or mesh(Hypersensitivity) or mesh.x(Anaphylaxis) or ti,ab(adverse* or "side effect*" or toxic* or poison* or contraindicat* or safety) 3690113 S6 s4 and s5 16
グルコン酸銅 検索式 (Toxline) 2018/7/3	Query: Singular and plural forms were searched. "copper gluconate" OR "cupric gluconate" AND NOT PubMed [org] AND NOT pubdart [org]

*ti: Title, ab: Abstract, su: Summary, subst: Substance, ae: Adverse effect, po: Poison, to: Toxicity, ci: Chemically induced.

グルコン酸銅の情報が十分でない場合には、体内動態試験のまとめ方と同様に、銅塩類及びグルコン酸塩類の毒性について併せて評価することが適切であると考えられるため、それらの知見を調査し記載した。以上に示した検索式は発がん性試験も含め、副作用情報を網羅的に集めるものである。要請者は、検索式で集めたものの中から、今回の要請に関連があるものをタイトル、概要から毒性試験の分類に整理し、記載した。なお、発がん性試験は、平成 16 年以降で Abe らの論文が報告されており、(3)発がん性試験の項で詳細を記載している。

(1) 急性毒性試験

①グルコン酸銅

添加物評価書「グルコン酸銅」(平成 16 年(2004 年)5 月)³⁾4) 毒性、p2 より引用する。

〔(引用始め)

グルコン酸銅の Maus での急性毒性として、雄の LD₅₀ は 1,350 mg/kg 体重、雌の LD₅₀ は 1,250 mg/kg 体重との報告がある(基文献番号 1)²⁾。

(引用終わり)〕

なお LD₅₀ を引用した報告(佐藤・小林: 日本実験医学研究所(1982)、文献 2 で引用された文献 13) は未発表であるため、試験方法等の詳細情報は不明である。

グルコン酸銅の急性毒性試験を表 G-1 にまとめる。

グルコン酸銅を被験物質とした急性毒性試験に関して、添加物評価書「グルコン酸銅」(平成 16 年(2004 年)5 月)³⁾以降の新たな知見は提出されていない。

1

2 表 G-1 急性毒性試験（グルコン酸銅）

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定 (雌雄の比など)	被験物質	投与量	試験結果	引用文献	引用文献番号
急性毒性試験	単回投与試験	マウス	-	-	-	グルコン酸銅	-	LD ₅₀ : ♂1,350 mg/kg 体重 LD ₅₀ : ♀1,250 mg/kg 体重	仲本ら 食品衛生研究. 1983;33:833-851. (佐藤ら, 1982 (未公表))	2

3

4 ②銅塩類

5 添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾に、銅塩類の急性毒性に関
6 する記載はなかった。

7 硫酸銅の急性毒性について、添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹⁾ 2.
8 毒性（2）急性毒性、p36 より引用する。

9 「（引用始め）

10 （2）急性毒性

11 添加物評価書「グルコン酸銅」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
12 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 20 のとおりである。

13

14 表 20 硫酸銅に関する急性毒性の試験成績

被験物質	動物種（系統・性別）	LD ₅₀ (mg/kg 体重) (銅換算値 mg/kg 体重)	参照文献
硫酸銅 (II) 五水和物	ラット（系統・性別不明）	960 (244 注)	Smyth ら (1969) ¹¹⁹⁾ (基文献番号 78)
硫酸銅（詳細不明）	ラット（系統・性別不明）	300	Spector (1956) ¹²⁰⁾ (基文献番号 79)

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

16 「（引用終わり）」

17

18

1 JECFA の銅に関する報告¹²¹⁾における急性毒性試験の結果を表 G-2 にまとめる。

2

3 表 G-2 急性毒性試験（銅塩類）

被験物質	動物種	投与方法	LD50 (mg/kg 体重)	LD100 (mg/kg 体重)	参照	引用文献 番号	
塩化銅	ラット	経口	140		Spector, 1956	120	
	モルモット	筋肉内		100	Spector, 1956	120	
硫酸銅 (無水物)	マウス	静脈		50	Spector, 1956	120	
	ラット	経口	300		Spector, 1956	120	
	モルモット	静脈		2	Spector, 1956	120	
	ウサギ	静脈			4-5	Spector, 1956	120
		経口			50	Eden & Green, 1939	122
	イヌ	経口			165	Gubler et al., 1953	123
	ヒツジ	経口			9-20	Buck et al., 1973	*
ウマ	経口			125	Bauer, 1975	124	
硫酸銅 (水和物)	ラット	経口	960		Smyth et al., 1969	119	
硝酸銅	ラット	経口	940		Spector, 1956	120	
酢酸銅	ラット	経口	710		Smyth et al., 1969	119	
炭酸銅	ラット	経口	159		Spector, 1956	120	
酸化銅	ラット	経口	470		Smyth et al., 1969	119	

* : 海外蔵書のため入手不可

4

5 銅塩類を被験物質とした急性毒性試験について、添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年
6 (2022 年) 8 月)²⁹⁾以降の新たな知見は提出されていない。

7

8 ③グルコン酸塩類

9 添加物評価書「グルコン酸亜鉛（第 2 版）」（2015 年 1 月)²⁸⁾ 2.毒性（2）急性毒性
10 P19 より引用する。

11 「（引用始め）

12 （2）急性毒性

13 グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物を被験物質とした急性毒性に関する試験成
14 績は表 6、表 7 及び表 8 のとおりである。

15

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

1 表 6 グルコン酸亜鉛単回経口投与試験における LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス	雄 3,420 雌 2,630	10 (仲本ら(1983) ²⁾ で引用 (佐藤と小林(1982))
マウス	3,060	10 (仲本ら(1983) ²⁾ で引用 (科薬抗研 (1979))

2

3 表 7 グルコン酸塩類単回経口投与試験における LD₅₀

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
グルコン酸ナトリウム	ラット	>2,000	17 (JECFA (1998) ¹⁸⁾ で引用 (Mochizuki (1995a))
グルコノ-δ-ラクトン	ラット	5940	17 (JECFA (1998) ¹⁸⁾ で引用
グルコノ-δ-ラクトン	マウス	6800	(Food & Drug Research Laboratories (1973a))
グルコノ-δ-ラクトン	ウサギ	7850	
グルコノ-δ-ラクトン	ハムスター	5600	

4

5 表 8 亜鉛化合物単回経口投与試験における LD₅₀

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
硫酸亜鉛	マウス	1,180	10 (仲本ら (1983) ²⁾ で引用 (科薬抗研 (1979))
硫酸亜鉛	マウス	611	10 (仲本ら (1983) ²⁾ で引用 (Caujolle ら (1964))
硫酸亜鉛	ラット	1,374	
硫酸亜鉛	ラット	750	10 (仲本ら (1983) ²⁾ で引用(Hahn ら (1955))
塩化亜鉛	マウス	605 (亜鉛として)	23 (NITE (2008) ¹²⁵⁾ で 引用 (Domingo ら (1988))
塩化亜鉛	ラット	528 (亜鉛として)	
硫酸亜鉛	マウス	307~766 (亜鉛として)	23 (NITE (2008) ¹²⁵⁾ で 引用 (Courtois ら (1978))、Domingo ら (1988) 、Sanders (2011b))
硫酸亜鉛	ラット	227~1,194 (亜鉛として)	
酸化亜鉛	マウス	6,384 亜鉛として)	23 (NITE (2008) ¹²⁵⁾ で 引用 (Burkhanov (1978) 、Klimisch ら (1982) 、Loser (1972,1977) 、RTECS (1991) 、Shumskaya ら (1986))
酸化亜鉛	ラット	>12,045 (亜鉛として)	

6 (引用終わり) 」

7 引用中の原著、Mochizuki (1995a)は社内データのため、Food & Drug Research
8 Laboratories (1973a)は非公開データのため、入手できなかった。

1
2 グルコン酸亜鉛及びグルコン酸塩類を被験物質とした急性毒性試験について、添加物評価書「グ
3 ルコン酸亜鉛（第 2 版）」（2015 年 1 月）²⁸⁾以降の新たな知見は提出されていない。

4
5 グルコン酸銅のマウスでの急性毒性として、雄の LD₅₀ は 1,350 mg/kg 体重、雌の LD₅₀ は
6 1,250 mg/kg 体重との報告がある²⁾。

7 8 (2) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

9 ①グルコン酸銅

10 A 亜急性毒性試験

11 添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾に、亜急性毒性試験の
12 記述はなかった。

13 14 B 慢性毒性試験

15 添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾5 安全性に関する指針 4)
16 毒性で、ラット (Harrisonら (1954)¹²⁶⁾) 及びイヌ (Shanamanら (1972)⁹⁹⁾、非公開
17 の報告が引用されている。また、FDA によるグルコン酸塩類の初回評価 (1974)²²⁾で、ラットの報
18 告が記載されている。

19
20 ラットの報告 (Harrison ら (1954)¹²⁶⁾) について、添加物評価書「グルコン酸銅」（平成
21 16 年（2004 年）5 月）³⁾、p2 より引用する。

22 「（引用始め）

23 ラットにグルコン酸銅（銅として 1,600 ppm）を 40-44 週間混餌投与したところ、12 週か
24 ら摂餌量及び体重増加度の低下がみられ、35 週までに 83%の死亡が認められた。また肝臓に
25 著明な銅の蓄積が認められた（基文献番号 1、14）^{2、126)}。

26 （引用終わり）」

27 IPCS (1998) における銅の環境保健クライテリア No.200²⁷⁾では、Harrison ら (1954)
28 ¹²⁶⁾の報告について、次のように記載されている。

29 1600 mg 銅/kg の食餌で、雌雄ともに死亡率が増加し、摂餌量と体重増加が抑制された。雌
30 雄ともに胃が拡大し、子宮、卵巣及び精囊の肥大が観察された。他の所見には、「銅色の」腎臓、
31 「黄銅色の」肝臓、心臓と胃の粘膜部分の肥大した隆起、および腸内に出血があった。高用量群で
32 は、腎臓には微細な影響（詳細は記載なし）が見られ、雌雄の両用量群で、肝臓にも影響が見ら
33 れた。肝臓中の銅濃度は、硫酸銅の等量を投与したラットの肝臓中の銅濃度の約 2 倍であり、それ
34 は相対的な毒性に対応している。（引用文献 27、Table 11）

35 本文中は、子宮、卵巣及び精囊の肥大を報告したが、表データでは、雌で子宮と卵巣の重量が
36 減少し、雄では精巣の重量が減少し、精囊の重量に影響はなかった。これら組織では組織学的な

1 異常はなく、肝臓中の銅濃度は硫酸銅の等量を投与したラットのほぼ 2 倍であった。(引用文献
2 27、Table 12)

3
4 FDA によるグルコン酸塩類の初回評価 (1974)²²⁾、p25 より、ラットの報告について、引用する。
5 「(引用始め)

6 グルコン酸銅を雌雄ラットに 0.006%及び 0.06%の食餌レベルで 6 ヶ月間与えられた。試験
7 食のグルコン酸銅の平均 1 日消費量は、低レベル群で約 3.46 mg/kg/日、高レベル群で 34.9
8 mg/kg/日だった。これらの投与量で、食物摂取量、体重増加、血液検査、尿検査、または剖
9 検時に得られた組織および臓器の肉眼的または顕微鏡的検査において特定の有害な影響は認
10 められなかった。試験動物および対照動物の組織中の銅含有量の分析では、高用量群の試験動
11 物の腎臓中の銅含有量の上昇を示唆した。高用量レベルは、市販製品に含まれるグルコン酸銅
12 の 1 日摂取量の 1,100 倍と推定される。

13 (引用終わり) 」

14
15 イヌの報告 (Shanaman ら (1972)⁹⁹⁾、非公開¹⁾) について、添加物評価書「グルコン酸銅」
16 (平成 16 年 (2004 年) 5 月)³⁾、p3 より引用する。

17 「(引用始め)

18 雌雄各群 6-8 匹のイヌに 0.012、0.06 及び 0.24% (3、15、60 mg/kg 体重相当)
19 のグルコン酸銅を 6、12 ヶ月間混餌投与したところ、0.06%投与群で脾臓に、0.24%投与群
20 で肝臓、腎臓及び脾臓に銅蓄積が認められ、0.24%、12 ヶ月投与群で 12 匹中 1 匹に肝
21 障害がみられたが、組織学的変化はみられていない (基文献番号 18)⁹⁹⁾。

22 (引用終わり) 」

23 EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾では、Shanaman ら
24 (1972)⁹⁹⁾の報告について、次のようにコメントしている。

25 ビーグル犬 (n=6-8/性/群) に、1 年間にわたり、食餌中に 0%、0.012%、0.06%、およ
26 び 0.24%のグルコン酸銅を含んだ食餌、銅含量は 0、3、15、および 60mg/kg 体重に相当、
27 を暴露した。血液学的、生化学的及び尿分析パラメーター、同時に腎臓、肝臓、脾臓の銅濃度
28 の評価が行われた。最高投与量の 60 mg/kg 体重/日の群で 12 匹中 2 匹が、ALT (元文献
29 では血清 GPT) の可逆的な増加が報告された。(引用文献 21、p34)

30 IPCS (1998) における銅の環境保健クライテリア No.200²⁷⁾では、Shanaman ら
31 (1972)⁹⁹⁾の報告について、次のように記載されている。

32 死亡率や体重増加には影響がなかった。生体検査、血液学、尿検査及びほとんどの血液生
33 化学検査では、最高用量の 12 匹の犬のうち血清 GPT が上昇した 2 匹を除いて、影響はなく、こ
34 れは可逆的だった。病理学的所見や臓器重量の変化は見られなかった。腎臓、肝臓、脾臓の銅濃
35 度が 6 カ月及び 12 カ月で、用量依存的に増加した。12 カ月投与 (0.24%グルコン酸銅) の
36 中止後、0、4 及び 12 週の 4 匹の肝生検からは、肝臓中銅濃度の可逆性が示された。(文献

27、Table 11)

上に引用した亜急性毒性試験及び慢性毒性試験の結果を表 G-3 にまとめる。

表 G-3 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験 (グルコン酸銅)

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定 (雌雄の比など)	被験物質	投与量	試験結果	参照文献	左を引用した文献 (試験結果に記載した評価書等)
慢性毒性試験	反復投与試験	SDラット	40-44週	混餌	-	グルコン酸銅	1,600 ppm (Cu)	12 週より摂餌量、体重増加度低下した。35 週までに 83%が死亡した。肝臓に著明に銅が蓄積した。	Harrisson JWE et al. J. Am. Pharm. Assoc. (1954) XLIII: 722-737.	126 (評価書「グルコン酸銅」 ³⁾)
							600 mg 銅/kg の食餌を摂取で、雌雄ともに死亡率が増加し、摂餌量と体重増加が抑制された。肝臓中の銅濃度は、硫酸銅の等量を投与したラットの肝臓中の銅濃度の約 2 倍であった。	126 (環境保健クライテリア No.200 ²⁷⁾)		
慢性毒性試験	反復投与試験	ラット (雌雄)	6 カ月	混餌	-	グルコン酸銅	0.006%、0.06% (3.46 mg/kg/日、34.9 mg/kg/日)	食物摂取量、体重増加、血液検査、尿検査、または剖検時に得られた組織および臓器の肉眼的または顕微鏡的検査において特定の有害な影響は認められなかった。試験動物および対照動物の組織中の銅含有量の分析では、高用量群の試験動物の腎臓中の銅含有量の上昇を示唆した。	Scientific Literature Reviews on Generally Recognized as Safe (GRAS) Food Ingredients - Gluconate Salts., Food and Drug Research Lab.,1974	22
慢性毒性試験	反復投与試験	イヌ	6 カ月 / 12 カ月	混餌	イヌ (各群 ♂♀各 6-8 匹)	グルコン酸銅	0.012、0.06、0.24%(3、15、60 mg/kg)	0.06%投与群で脾臓に、0.24%投与群で肝臓、腎臓及び脾臓に銅蓄積が認められ、0.24%、12 カ月投与群で 12 匹中 1 匹に肝障害がみられたが、組織学的変化はみられていない	Shanaman JE et al. Res. Rept. No. 955-0353., Warner-Lanbert Res.Inst.,	99 (評価書「グルコン酸銅」 ³⁾)

								最高投与量の 60 mg/kg 体重/日の群で 12 匹中 2 匹が、ALT（元文献では血清 GPT）の可逆的な増加が報告された。	Morris Plains, N.J. (1972). (非公表)	99 (EFSA 再評価「銅」 ²¹⁾)
								生体検査、血液学、尿検査及びほとんどの血液生化学検査では、最高用量の 12 匹の犬のうち血清 GPT が上昇した 2 匹を除いて、影響はなく、これは可逆的だった。		99 (環境保健クライテリア No.200 ²⁷⁾)

1

2

グルコン酸銅を被験物質とした亜急性毒性試験及び慢性毒性試験に関して、添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾以降の新たな知見は提出されていない。

3

4

5

②銅塩類

6

添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾及び添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹⁾における亜急性毒性試験及び慢性毒性試験に関する報告を引用し、EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹⁾におけるコメントがあれば記述する。

7

8

9

10

A 亜急性毒性試験

11

12

13

A1. Kulwich ら（1953）¹²⁷⁾

14

添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾4) 毒性、p2 より引用する。

15

16

「（引用始め）

17

ラットへの硫酸銅（銅として 200 ppm）14 週間混餌投与では、成長に影響はなく、肝臓、腎臓、大腿骨の銅濃度の軽度な上昇がみられた（基文献番号 1、13）^{2、127)}。

18

19

（引用終わり）」

20

添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹⁾（3）反復投与毒性① 硫酸銅、p36 より引用する。

21

22

「（引用始め）

23

① 硫酸銅

24

添加物評価書「グルコン酸銅」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（基本文献番号 56）。それ以外に、f. の知見が提出されている。

25

26

27

a. ラット 14 週間反復経口投与試験（Kulwich ら（1953）¹²⁷⁾；仲本ら（1983）²⁾

にて引用)

Wistar 離乳ラット（性別不明、各群 3～5 匹）に、⁶⁴Cu で標識された硫酸銅（銅として 200ppm）を表 21 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 21 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。（基文献番号 16、80）^{2、127}

本委員会は、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。

（引用終わり）」

EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹に、コメントはない。

A 2. Aburto ら（2001）¹²⁸

添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³4）毒性、p2 より引用する。

「（引用始め）

雄ラット（Fischer344）への硫酸銅（銅として 750、1,000、1,250、1,500 及び 2,000 mg/g 餌）3ヶ月間混餌投与により、肝中銅濃度は 1,000 mg/g 餌以上投与群において対照群に比べ有意に増加し、1,250 mg/g 餌以上投与群で肝臓に壊死等の組織学的変化及び体重抑制が認められた（基文献番号 15）¹²⁸。

（引用終わり）」

添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹（3）反復投与毒性① 硫酸銅、p37 より引用する。

「（引用始め）

b. ラット 3 か月間反復経口投与試験（Aburto ら（2001）¹²⁸）

F344 ラット（雄、各群 5 匹）に硫酸銅を表 22 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 22 用量設定

用量設定（銅として） ^{注1} （ppm）	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

1 1 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
2 2 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
3 3 色によって銅顆粒の増加が確認された。(基文献番号 16、81)^{2、128)}

4 4 本委員会は、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
5 5 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。

6 6 (引用終わり) 」

7 7 EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾では、高用量の銅摂取に
8 8 よる肝臓中の銅濃度の上昇及び肝毒性と腎毒性があると記載されている。(引用文献 21、p34)

9
10 A3. Fuentealba ら (2000)¹²⁹⁾

11 11 添加物評価書「グルコン酸銅」(平成 16 年 (2004 年) 5 月)^{3) 4)} 毒性、p3 より引用す
12 12 る。

13 13 「(引用始め)

14 14 成熟及び幼若ラット (Fischer344) に硫酸銅 (銅として 1,500 ppm) をそれぞれ 18 週
15 15 間及び 16 週間混餌投与したところ、全ての投与群で肝障害が観察されたが、幼若ラットの方が
16 16 肝への銅の蓄積が多く、肝障害も著しかった (基文献番号 16)¹²⁹⁾。

17 17 (引用終わり) 」

18 18 添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年 (2022 年) 8 月)²⁹⁾ (3) 反復投与毒性① 硫酸
19 19 銅、p37 より引用する。

20 20 「(引用始め)

21 21 c. ラット 18 週間及び 12 週間反復経口投与試験 (Fuentealba ら (2000)¹²⁹⁾)

22 22 成熟及び幼若 F344 ラット (雌雄、各群 4~11 匹) に硫酸銅を表 23 のとおり投与群を設
23 23 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。

24
25 表 23 用量設定

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

26 26 注) 基礎飼料のみ。銅の含有は <10ppm

27
28 28 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
29 29 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 (基文献番号 16、82)<sup>2、
30 30 129)</sup>。

31 31 本委員会は、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
32 32 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
33 33 判断した。

34 34 (引用終わり) 」

35 35 EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾では、高用量の銅摂取に
36 36 よる肝臓中の銅濃度の上昇及び肝毒性と腎毒性があると記載されている。(引用文献 21、p34)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

A 4. Sugawara ら (1995) ¹³⁰⁾

添加物評価書「グルコン酸銅」(平成 16 年(2004 年)5 月)³⁾⁴⁾ 毒性、p3 より引用する。

「(引用始め)

Fischer ラットへの塩化銅(銅として 150、300、600 ppm) 60 日間混餌投与により、体重の増加への影響は観察されていないが、300 及び 600 ppm 投与群で血清 GOT 及び GPT 活性が対照群に比べ上昇した。また、600 ppm 投与群で対照群に比べ肝臓中銅濃度が顕著に増加し、すべての投与群で腎臓中銅濃度が対照群に比べ増加した(基文献番号 17)¹³⁰⁾。

(引用終わり) 」

EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾にコメントはない。

A 5. Sakurai ら (1992) ¹³¹⁾

添加物評価書「グルコン酸銅」(平成 16 年(2004 年)5 月)³⁾⁴⁾ 毒性、p3 より引用する。

「(引用始め)

銅過剰症に関して、先天性の銅代謝異常を有するウィルソン氏病の病態モデル動物、LEC (Long-Evans-Cinnamon) ラットの雄に食餌中の銅濃度を変えて(通常食餌: 0.74 mgCu/100g、銅過剰食餌: 10 mgCu/100g 及び銅欠乏食餌: <0.01 mgCu/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(基文献番号 20)¹³¹⁾。

(引用終わり) 」

EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾にコメントはない。

A 6. Nomiyama ら (1999) ¹³²⁾

添加物評価書「グルコン酸銅」(平成 16 年(2004 年)5 月)³⁾⁴⁾ 毒性、p3 より引用する。

「(引用始め)

LEC 雄性ラット(5 週齢)に 0.126 mg/日の銅(食餌摂取 15 g/日、ラット体重 500 g で 0.252 mg/kg 体重相当)を与えたところ、16 週齢以降に黄疸が現れている(基文献番号 21)¹³²⁾。

(引用終わり) 」

EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾にコメントはない。

A 7. Sugawara ら (1991) ¹³³⁾

1 添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾ 4) 毒性 p3 より引用する。
2 「（引用始め）

3 80 日齢の LEC 雌性ラットに 3.0 mg/kg 体重の銅を 3 日間連続で投与したところ、4
4 匹のうち 2 匹が死亡した（基文献番号 22）¹³³⁾。

5 （引用終わり）」

6 EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹⁾にコメントはない。

7
8 A8. Hébert ら（1993）⁷¹⁾

9 添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹⁾（3）反復投与毒性① 硫酸
10 銅、p39 より引用する。

11 「（引用始め）

12 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）⁷¹⁾ ;
13 ECHA（2013）¹³⁴⁾）及び OECD（2014）にて引用）

14 （a）ラット 92 日間反復経口投与試験

15 F344/N ラット（雌雄、各群 20 匹）に硫酸銅（II）五水和物を表 26 のとおり投与群を設
16 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
17 検査に供した。

18
19 表 26 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

20 注 1) 原著より引用。

21 注 2) OECD（2014）より引用。

22
23 各投与群で認められた毒性所見は表 27、病理組織所見は表 28 のとおりである。

24
25 表 27 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

26 （以上、添加物評価書「硫酸銅」、p39）

1

2 表 28 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）の好酸性小滴増加 ^{注2}	0/10	0/10	3/10	10/10	10/10
	・尿細管上皮細胞巨大核	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10
	・前胃腺胃境界縁の扁平上皮過形成の増加	0/10	0/10	10/10	10/10	10/10
雌	・肝臓の炎症巣増加	0/10	1/10	0/10	6/10	10/10
	・腎皮質尿細管（細胞内、管腔）の好酸性小滴増加 ^{注2}	0/10	1/10	9/10	10/10	10/10
	・尿細管上皮細胞巨大核	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10
	・前胃腺胃境界縁の扁平上皮過形成の増加	0/10	0/10	7/10	10/10	10/10

3

注1) 発現例数/検査例数

4

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（リポフスチン）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。

5

6

7

8

そのほか、以下の所見が認められた。

9

・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。

10

11

・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わずかに認められた。

12

13

14

15

16

前胃の病変について、Hébert ら（1993）⁷¹⁾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。

17

18

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。

19

20

21

Hébert ら（1993）⁷¹⁾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、ラットにおける無作用量（NOEL）を1,000ppmと考察している。（基文献番号 85）⁷¹⁾

22

23

24

25

（以上、添加物評価書「硫酸銅」、p40）

26

27

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/

28

日)としている。(基文献番号 46)

ECHA (2013)¹³⁴⁾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。(基文献番号 86)¹³⁴⁾

(b) マウス 92 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 29 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、尿検査等を行われていない。

表 29 用量設定

用量設定 (ppm)		0 (対照群)	1,000	2,000	4,000	8,000	16,000
硫酸銅 (II) 五水和物換算摂取量 (mg/kg 体重/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 体重/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。

注 2) OECD (2014) より引用。

各投与群で認められた病理組織所見は表 30 のとおりである。

表 30 病理組織所見

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

そのほか、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。

(以上、添加物評価書「硫酸銅」、p41)

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。

Hébert ら (1993)⁷¹⁾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線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。(基文献番号 85)⁷¹⁾

OECD (2014) 及び ECHA (2013) ¹³⁴⁾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。(基文献番号 46、86) ¹³⁴⁾

(c) 参考資料

以下の知見については、(a) 及び (b) 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。

i 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 31 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、上記 (a) 及び (b) 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、尿検査等は行われていない。

表 31 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) 原著より引用。

注2) 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。

(以上、添加物評価書「硫酸銅」、p42)

各投与群で認められた毒性所見は表 32 のとおりである。

1 表 32 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）

2 注) 小滴は、タンパク染色に強陽性、PAS 陰性。

3
4 また、以下の所見が認められた。

5 ・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
6 いて、摂餌量が減少した。

7 ・16,000ppm 投与群のマウス（雄）において、体重増加量が減少した。

8
9 摂餌量の減少について、Hébert ら（1993）⁷¹⁾は、銅特有の毒性ではなく、混合飼料の嗜
10 好性の低下に起因すると考察している。

11 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。

12 当該試験は上記（a）及び（b）の 92 日間反復投与試験の用量設定として実施されて
13 おり、原著では NOAEL については判断されていない。（基文献番号 85）⁷¹⁾

14 （以上、添加物評価書「硫酸銅」、p43）

15
16 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
17 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
18 /日、雌 53.5 mg/kg 体重/日）としている。（基本文献番号 46）

19 ECHA（2013）¹³⁴⁾は、本試験における NOAEL をマウス、ラットともに 1,000ppm（銅とし
20 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）
21 としている。（基文献番号 86）¹³⁴⁾

22
23 ii ラット及びマウス 15 日間反復経口投与試験（飲水投与）

24 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
25 (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
26 する試験が実施されている。

27 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
28 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、

1 振戦、及び虚脱などの臨床症状を示した。Hébert ら (1993)⁷¹⁾は、これらは被験物質を含ん
2 だ飲水に対する嗜好性の低下に起因している。また、300ppm 以上の投与群 (雄ラット)
3 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。

4 Hébert ら (1993)⁷¹⁾は、本試験における NOAEL を設定していない。(基文献番号 85)
5 ⁷¹⁾

6 OECD (2014) は、本試験における NOAEL を判断していない。(基文献番号 46)

7 ECHA (2013)¹³⁴⁾は、本試験におけるラットの LOAEL を 300ppm (銅として 10 mg/kg
8 体重/日)、マウスの NOAEL を 1,000ppm (銅として雄 24 mg/kg 体重/日、雌 36
9 mg/kg 体重/日)としている。(基文献番号 86)¹³⁴⁾

10 (以上、添加物評価書「硫酸銅」、p44)

11 (引用終わり) 」

12
13 EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾では、Hébert ら (1993)
14 ⁷¹⁾の報告について、次のようにコメントしている。

15 ラットの 90 日間の研究では、すべての食事レベル (NOAEL 以下) で肝臓と腎臓の銅濃度が統
16 計的に有意に増加し、これは、用量依存的である (肝臓中の平均銅含量 : 0.24, 1.83, 6.11,
17 17.90, 127.31, 372.12 µg/g 及び腎臓中の平均銅含量 : 0.62, 4.81, 3.45, 7.65,
18 52.89, 181.30 µg/g) と報告された。食事 (飼料) 中の硫酸銅 5 水和物含量は 0、500、
19 1000、2000、4000、及び 8000 mg/kg で、それぞれ 0, 127, 254, 508, 1016 及び 2032
20 mg/kg の銅投与に相当した。硫酸銅 5 水和物の推定摂取量は、雄ラットで 0、32、64、129、
21 259 及び 551 mg/kg 体重/日、雌ラットで 0、34、68、135、267 及び 528 mg/kg 体重/日
22 であった (雄ラットでそれぞれ、0、8、16、33、66、および 140 mg 銅/kg 体重/日、雌ラットでそれ
23 ぞれ、0、9、17、34、68、および 134 mg 銅/kg 体重/日に相当する)。血清銅は、銅含量の上
24 位 2 つで増加した。肝臓と腎臓の組織中の銅濃度は、この研究で導かれた NOAEL (16 mg 銅
25 /kg 体重/日) を下回る 8 mg 銅/kg 体重/日に相当する 500 mg/kg の食事の硫酸銅 5 水
26 和物含量から有意に増加した。(引用文献 21、p29)

27 IPCS (1998) における銅の環境保健クライテリア No.200²⁷⁾では、Hébert ら (1993)⁷¹⁾に
28 関して次のように記載されている。

29 生存率に影響はなかった。体重増加は、雄の 4000 mg 硫酸銅/kg 食餌で有意に (P <
30 0.05)、雌雄の 8000 mg 硫酸銅/kg 食餌で有意に低下した (P < 0.01)。8000 mg 硫酸
31 銅/kg 食餌で、雌雄とも平均餌摂取量が減少した。投与されたラットには臨床的な毒性の兆候はな
32 かった。(引用文献 27、Table 10)

33 2000 mg 硫酸銅/kg 食餌では、前胃の肉眼的及び微細な病変 (境界縁の過形成と角化過
34 剰) が観察された。また、8000 mg 硫酸銅/kg 食餌ではすべてのラットで、4000 mg 硫酸銅/kg
35 食餌では、雄 10 匹中 6 匹の雄で、2000 mg 硫酸銅/kg 食餌では 1 匹の雄で、肝臓の炎症が
36 観察された。腎臓では、上位の 2 つの投与量で、細胞質内のタンパク質滴が明らかで、最上位の投

1 与量では、細管上皮の核の軽度の拡大と変性が見られた。2000 mg 硫酸銅/kg 食餌で、脾臓
2 (雌雄) の鉄濃度が低下し、21 日目と終了時には微小細胞性貧血を示す血液学的変化が見ら
3 れた。高用量の雄で投与終了時に、赤血球数と顆粒球数が著しく増加した。上位 2 つの投与量で、
4 臨床検査及び尿検査にも影響があった。(引用文献 27、Table 10)

5 ラット (F344/N、10 匹の雌雄) への 92 日間混餌投与試験について、いずれの用量でも、精
6 巣、精巣上体または精巣上体尾の重量、精子数または精子運動性に影響は見られなかった。雌の
7 性周期の長さに影響は見られなかった。わずかな用量依存的に発情周期の割合の減少が見られた
8 が、統計的な有意差は見られなかった。(P>0.05) (引用文献 27、Table 12)

9 マウス (B6C3F1、雄 10 匹及び雌 10 匹の群) への 92 日間混餌投与試験について、雄では、
10 いずれの用量でも精巣、精巣上体または精巣上体尾の重量、精子数または精子運動性に影響は
11 見られなかった。雌の発情周期に影響は見られなかった。(引用文献 27、Table 12)

12 13 A9. Kumarら (2015) ⁷²⁾

14 EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月) ²¹⁾では、Kumarら (2015)
15 ⁷²⁾の報告について、次のようにコメントしている。

16 ラットに硫酸銅 5 水和物を 100 及び 200 mg/kg 体重/日 (~25 及び 51 mg 銅/kg 体重
17 に相当) を 30 日、60 日及び 90 日間投与したとき、肝臓、腎臓及び脳の銅濃度が 2 用量及び
18 すべての投与期間で統計的に有意に増加した(肝臓で 29 倍、腎臓で 3 倍、脳で 1.5 倍)。(引
19 用文献 21、p29)

20 添加物評価書「グルコン酸銅」(平成 16 年(2004 年)5 月) ³⁾及び添加物評価書「硫酸
21 銅」(令和 4 年(2022 年)8 月) ²⁹⁾では、評価の記載はない。

22 23 B 慢性毒性試験

24 添加物評価書「グルコン酸銅」(平成 16 年(2004 年)5 月) ³⁾及び添加物評価書「硫酸
25 銅」(令和 4 年(2022 年)8 月) ²⁹⁾における慢性毒性試験に関する記述を、文献ごとに引用
26 する。また、EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月) ²¹⁾におけるコメント
27 を記述する。

28 29 B1. Harrisonら (1954) ¹²⁶⁾

30 添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年(2022 年)8 月) ²⁹⁾ (3) 反復投与毒性① 硫酸
31 銅、p38 より引用する。

32 「(引用始め)

33 d. ラット 40~44 週間反復経口投与試験 (Harrisonら (1954) ¹²⁶⁾ ; 仲本ら (1983)
34 ²⁾にて引用)

35 SD ラット (雌雄、各群 25 匹) に硫酸銅を表 24 のとおり投与群を設定して、40~44 週間
36 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）	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。（基文献番号 16、83）^{2、126)}

本委員会は、本試験は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。

（引用終わり）」

EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹⁾にコメントはない。

IPCS（1998）における銅の環境保健クライテリア No.200²⁷⁾では、Harrisson ら（1954）¹²⁶⁾の報告に関して次のように記載されている。

雄では、1600 mg Cu/kg で体重増加の遅れがみられ、高用量群の雌の胃は拡大していた。高用量での他の所見には、「銅色の」腎臓、「黄銅色の」肝臓、心臓と胃の粘膜部分の肥大した隆起、および腸内に出血があった。高用量群では、腎臓には微細な影響（詳細は記載なし）が見られ、雌雄の両用量群で、肝臓にも影響が見られた。（引用文献 27、Table 11）

B2. Tachibana（1952）¹³⁵⁾

添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾⁴⁾ 毒性、p3 より引用する。

「（引用始め）

ウサギに硫酸銅の 1%溶液を 479 日間経口投与（10 ml、銅として約 12.5 mg/kg 体重に相当）したところ、肝障害がみられた（基文献番号 19）¹³⁵⁾。

（引用終わり）」

添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹⁾（3）反復投与毒性① 硫酸銅、p38 より引用する。

「（引用始め）

e. ウサギ反復経口投与試験（Tachibana（1952）¹³⁵⁾；仲本ら（1983）²⁾にて引用）

ウサギ（詳細不明）に硫酸銅 1 %溶液（10 mL）を表 25 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 25 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」より引用

1 病理組織学的検査の結果、肝障害が認められた。（基文献番号 16、84）^{2、135)}

2 本委員会は、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
3 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
4 判断した。

5 (引用終わり) 」

7 B3. Blakley (2021)⁷³⁾

8 EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾では、家畜の慢性的な銅
9 摂取に関して、Blakley (2021)⁷³⁾の報告を引用し、次のようにコメントしている。慢性毒性試験
10 ではないが、参考として記載する。

11 遺伝性の銅毒性は、長期間にわたり銅含有量の高い飼料や植物を摂取した羊などの家畜によく
12 見られる。ウィルソン病のように、肝臓中の銅蓄積のある無症状状態であり、一方で、肝臓からは、さ
13 まざまなトリガー、妊娠、授乳、及び輸送、取り扱い、激しい身体活動、気象条件または犬やコヨーテ
14 による攻撃からのストレスなど、によって銅が放出される。（引用文献 21、p34）

15
16 A 亜急性毒性試験及び B 慢性毒性試験で引用した銅塩類の結果 (B3 を除く) を表 G-4 に
17 まとめる。

18
19 表 G-4 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験 (銅塩類)

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定(雌雄の比など)	被験物質	投与量	試験結果	参照文献	左を引用した文献(試験結果に記載した評価書等)
亜急性毒性試験	反復投与試験	Wistar ラット	14 週	混餌	性別不明、各群 3~5 匹	硫酸銅	銅として 200 ppm	成長に影響はなく、肝臓、腎臓、大腿骨の銅濃度の軽度上昇した。	Kulwich R et al. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. (1953) 84: 487-491.	127 (評価書「グルコン酸銅」 ³⁾ 、評価書「硫酸銅」 ²⁹⁾)
亜急性毒性試験	反復投与試験	ラット Fischer 344	3 か月	混餌	雄、各群 5 匹	硫酸銅	銅として 750、1,000、1,250、1,500、2,000 µg/g 餌	肝中銅濃度は 1,000 µg/g 以上の群において、対照群に比べ有意に増加し、1,250 µg/g 以上の群で肝臓に壊死等の組織学的変化及び体重抑制が認められた。	Aburto EM et al. Can. J. Vet. Res. (2001) 65: 97-103.	128 (評価書「グルコン酸銅」 ³⁾)

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

								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。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。		128 (評価書「硫酸銅」 ²⁹⁾)
亜急性毒性試験	反復投与試験	ラット Fischer 344	18 週及び 16 週	混餌	雌雄、各群 4~11 匹	硫酸銅	銅として 1,500 ppm	全投与群で肝障害が観察されたが、幼若ラットの方が肝への銅の蓄積が多く、肝障害も著しかった。	Fuentealba IC et al. J. Toxicol. Clin. Toxicol. (2000) 38: 709-717.	129 (評価書「グルコン酸銅」 ³⁾)
								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。		129 (評価書「硫酸銅」 ²⁹⁾)
亜急性毒性試験	反復投与試験	Fischer ラット	60 日	混餌	雌、各群 6 匹	塩化銅	銅として 150、300、600 ppm	300 及び 600 ppm 群で血清 GOT 及び GPT 活性が対照群に比べ上昇した。600 ppm 群で対照群に比べ肝臓中銅濃度が顕著に増加し、全投与群で腎臓中銅濃度が対照群に比べ増加した。	Sugawara N et al. Biol. Trace Elem. Res. (1995) 49: 161-169.	130 (評価書「グルコン酸銅」 ³⁾)
亜急性毒性試験	反復投与試験	LEC ラット	10 週及び 16 週	混餌	雄、各群 4 匹	不明	通常食餌 0.74、銅過剰食餌 10.0、銅欠乏食餌 0.01 mgCu /100g	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。	Sakurai H et al. Biochem Biophys Res Commun. 1992 Jun 15;185(2):548-52.	131 (評価書「グルコン酸銅」 ³⁾)
亜急性毒性試験	反復投与試験	LEC ラット	12 ~ 20 週齢	混餌	雄 (5 週齢)、27 匹	不明	銅として 0.126mg/日	16 週齢以降に黄疸が現れている。	Nomiyama K et al. Toxicology. 1999 Feb 15;132(2-3):201-14.	132 (評価書「グルコン酸銅」 ³⁾)
短期毒性試験	反復投与試験	LEC ラット	3 日	腹腔内	雌 (80 日齢)	塩化銅	銅として 3 日間、1 日 1 回、3.0 mg/kg	4 匹中 2 匹死亡した。	Sugawara N et al. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. (1991) 73: 289-297.	133 (評価書「グルコン酸銅」 ³⁾)

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

亜急性毒性試験	反復投与試験	F344/ N ラット	92 日	混餌	雌雄、 各群 20 匹	硫酸 銅 5 水和物	銅として 0、 500、1,000、 2,000、 4,000、 8,000 ppm	毒性所見 2,000ppm 以上 雄：血清 ALT、SDH の増加 雌：血清尿素窒素の増加 ラットにおける無作用量 (NOEL) を 1,000ppm と考察した。	Hébert C. Toxic Rep Ser. 1993 Jul;29:1- D3.	56 (評価 書「硫酸 銅」 ²⁹⁾)
								血清銅は、銅含量の上位 2 つで増加した。肝臓と腎 臓の組織中の銅濃度は、こ の研究で導かれた NOAEL (16 mg 銅/kg 体重/ 日) を下回る 8 mg 銅 /kg 体重/日に相当する 500 mg/kg の食事の中 の硫酸銅 5 水和物含量から 有意に増加した。		70 (EFSA 再評価 「銅」 ²¹⁾)
								体重増加は、雄の 4000 mg 硫酸銅/kg 食餌で有意 に (P < 0.05)、雌雄 の 8000 mg 硫酸銅/kg 食餌で有意に低下した (P < 0.01)。8000 mg 硫 酸銅/kg 食餌ではすべての ラットで、4000 mg 硫 酸銅/kg 食餌では、雄 10 匹 中 6 匹の雄で、2000 mg 硫酸銅/kg 食餌では 1 匹 の雄で、肝臓の炎症が観察 された。		70 (銅の 環境保健ク ライテリア No.200 ²⁷⁾)
亜急性毒性試験	反復投与試験	Wister ラット	30 、 60 、 90 日	経口	雄、各 群 18 匹	硫酸 銅 5 水和物	100、200 mg/kg 体重 (銅として 26、51 mg/kg 体 重)	肝臓、腎臓及び脳の銅濃 度が 2 用量及びすべての 投与期間で統計的に有意 に増加した (肝臓で 29 倍、腎臓で 3 倍、脳で 1.5 倍)。	Kumar V et al. J Trace Elem Med Biol. 2015 Jan;29:269- 74.	57 (EFSA 再評価 「銅」 ²¹⁾)
慢性毒性試験	反復投与試験	SD ラッ ト	40- 44 週	混餌	雌雄、 各群 25 匹	硫酸 銅	銅として 530、 1,600 ppm	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。	Harrison JWE et al. J. Am. Pharm. Assoc. (1954) XLIII: 722-737.	126 (評価 書「硫酸 銅」 ²⁹⁾)
								高用量群では、腎臓には微 細な影響 (詳細は記載な し) が見られ、雌雄の両用 量群で、肝臓にも影響が見 られた。		126 (銅の 環境保健ク ライテリア No.200 ²⁷⁾)

慢性 毒性 試験	反復 投与 試験	ウサギ	47 9 日	経口	不明	硫酸 銅	銅として 12.5 mg/kg 体重 に相当)	肝障害がみられた。	Tachibana K te al. Nagoya J. Med. Sci. (1952) 15: 108-114.	135 (評価 書「グルコン 酸銅」 ³⁾)
								病理組織学的検査の結果、肝障害が認められた。		135 (評価 書「硫酸 銅」 ²⁹⁾)

1

2 ・銅塩類の NOAEL について

3

4 NOAEL に関して、添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年(2022 年)8 月)²⁹⁾及び EFSA
5 「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾における記載を次に示す。6 添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年(2022 年)8 月)²⁹⁾において、A1～A3 及び B1～B2
7 は、次の理由から NOAEL を得ることができないと判断された。8 A1. Kulwich ら(1953)¹²⁷⁾: 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
9 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
10 れていることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。11 A2. Aburto ら(2001)¹²⁸⁾: 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、
12 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。13 A3. Fuentealba ら(2000)¹²⁹⁾: 本試験は銅摂取による肝臓への影響を観察した試験
14 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
15 を得ることはできないと判断した。16 B1. Harrisson ら(1954)¹²⁶⁾: 本試験は各変化の統計学的有意差や病理所見の発生
17 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。18 B2. Tachibana (1952)¹³⁵⁾: 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
19 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
20 ることはできないと判断した。

21

22 添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年(2022 年)8 月)²⁹⁾(3)反復投与毒性①硫酸
23 銅 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)⁷¹⁾ ;
24 ECHA (2013)¹³⁴⁾及び OECD (2014)にて引用)、p44 より引用する。

25 「(引用始め)

26 (d) まとめ

27 Hébert ら(1993)⁷¹⁾は、ラット及びマウスにおける 92 日間反復投与試験(混餌)及び

1 15 日間反復投与試験（混餌及び飲水）の結果を踏まえ、ラットでは混餌投与時の前胃に対
2 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
3 1,000ppm としている。また、マウスでは同様に混餌投与時の前胃の病変に基づいた NOEL を
4 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。（基文献番号 85）⁷¹⁾

5 ECHA (2013)¹³⁴⁾及び OECD (2014) では、それぞれの混餌投与試験の NOAEL をラ
6 ット 1,000ppm、マウス 2,000ppm 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
7 は、90 日試験（92 日投与）においてラットで雄 16 mg/kg 体重/日、雌 17 mg/kg 体重
8 /日、マウスで雄 97 mg/kg 体重/日、雌 126 mg/kg 体重/日、とされている。（基文献番
9 号 46、86）¹³⁴⁾

10 本委員会は、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
11 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
12 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
13 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、
14 雌で 126 mg/kg 体重/日（銅として）と判断した。

15 (引用終わり) 」

17 EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹⁾では、3. 2. 3 動物
18 における銅のホメオスタシスで、Hébert ら (1993)⁷¹⁾の報告から、肝臓及び腎臓の銅濃度は、銅
19 摂取量が 500 mg/kg (8 mg Cu/kg 体重) を超えるすべての食餌で有意に増加し、これは、こ
20 の研究から導かれた NOAEL である 16 mg Cu/kg 体重よりも低いレベルだった²¹⁾、としている。

21 (引用文献 21、p29)

23 Hébert ら (1993)⁷¹⁾による、ラットの NOAEL ついて、引用文献 70、p84 より引用する。

24 「(引用始め)

25 13 週間の食餌摂取研究において、肝臓の損傷に対する NOAEL は雄ラットで 1000 ppm、雌
26 ラットで 2000 ppm であり、腎臓の損傷に対する NOAEL は雄ラットで 1000 ppm、雌ラットで 500
27 ppm であった。

28 (引用終わり) 」

29 Hébert ら (1993)⁷¹⁾のラットにおける 92 日間反復投与試験（混餌）における病理組織学
30 的病変の発生率と重症度の結果を表 H-1 に示す。

32 表 H-1 92 日間反復投与試験（混餌）における F344/N ラットの病理組織学的病変の発生率
33 と重症度¹ (引用文献 71、TABLE 10 より引用)

		濃度 (ppm)					
		0	500	1000	2000	4000	8000
雄	n	10	10	10	10	10	10
	肝臓 炎症、慢性活動性	0	- ²	0	1 (1.0)	10 (1.0)	10 (1.9)
	前胃 過形成	0	0 ³	0	10 (1.6)	10 (2.8)	10 (2.8)

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

	腎臓 細胞質の変化	0	0 ⁴	0	3 (1.0)	10 (2.0)	10 (2.5)
	核肥大、尿細管上皮	0	0 ⁴	0	0	0	10 (1.0)
雌	n	10	10	10	10	10	10
	肝臓 炎症、慢性活動性	0	0 ³	0 ⁵	0	6 (1.2)	10 (1.9)
	前胃 過形成	0	-	0	7 (1.3)	10 (2.5)	10 (2.5)
	腎臓 細胞質の変化	0	0	1 (1.0)	9 (1.0)	10 (1.0)	10 (1.0)
	色素沈着	0	0	0	0	0	2 (1.0)
	核肥大、尿細管上皮	0	0	0	0	0	10 (1.1)
	腎尿細管の変性	0	0	0	0	0	3 (1.3)

1 1 発生率は病変を持つ動物数で示す。平均重症度（括弧内）は病変を持つ動物数に基づいている。

2 1=最小、2=軽度、3=中等度、4=重度

3 2 該当なし；この用量群の動物の組織は調査なし。 3 n=1 4 n=9 5 n=2

5 また、Hébertら（1993）⁷¹⁾が行った、ラットにおける 92 日間反復投与試験（混餌）について、
6 引用文献 71、p59 より引用する。

7 「（引用始め）

8 13 週間食餌摂取試験終了時に、雄ラットから肝臓、腎臓、精巣、および血漿のサンプルを採取
9 し、銅、亜鉛、マグネシウム、カルシウムの分析を行った。これらの分析結果から、肝臓と腎臓に銅が
10 用量依存的に蓄積され、これら組織に亜鉛蓄積が伴っていることが示された。腎臓と肝臓中の銅濃
11 度はすべての処理群のラットで有意に増加していた（表 9）。また、血漿と精巣中の銅濃度は、3 つ
12 の最高用量群（2000、4000、8000 ppm）でも有意に上昇していた。

13 （引用終わり）」

14 Hébertら（1993）⁷¹⁾のラットにおける 92 日間反復投与試験（混餌）における組織中の銅
15 濃度の結果を表 H-2 に示す。

17 表 H-2 92 日間反復投与試験（混餌）における雄 F344/N ラット組織中の金属濃度¹

18 （引用文献 71、TABLE 9 より銅のみ引用）

		濃度 (ppm)					
		0	500	1000	2000	4000	8000
n		10	10	10	10	10	10
組織中の銅濃度	腎臓	0.62 ± 0.29	4.81 ± 0.51**	3.45 ± 0.42**	7.65 ± 0.53**	52.89 ± 8.35**	181.03 ± 17.55* ¹
	肝臓	0.24 ± 0.06	1.83 ± 0.42**	6.11 ± 1.14**	17.90 ± 3.00**	127.31 ± 23.24**	372.12 ± 47.70**
	血漿	0.09 ± 0.09	0.09 ± 0.06	0.02 ± 0.02	0.18 ± 0.06*	0.29 ± 0.06**	0.85 ± 0.09**
	精巣	0.12 ± 0.05	0.11 ± 0.05	0.26 ± 0.16	1.25 ± 0.12**	1.24 ± 0.08**	1.21 ± 0.04**

19 ¹ 平均±標準誤差

20 *Dunn 検定または Shirley 検定によって、対照群と有意差あり (P≤0.05)

21 ** Shirley 検定によって、対照群と有意差あり (P≤0.01)

23 Hébertら（1993）⁷¹⁾はラットの病理組織学的病変の発生率と重症度から NOAEL を求めて
24 いるが、肝臓及び腎臓の銅濃度は、銅摂取量が 500ppm を超えるすべての濃度で有意に増加し
25 ている。

1
2 ラット試験から銅としての NOAEL は 16～17 mg Cu/kg 体重/日とされたが、添加物評価書
3 「硫酸銅」(令和 4 年(2022 年) 8 月)²⁹以降の新たな知見として、16～17 mg Cu/kg 体
4 重/日より低いレベルから肝臓中及び腎臓中の銅濃度は有意に増加している。肝臓中及び腎臓中
5 の銅濃度の上昇を有害事象とすれば、Hébertら(1993)⁷¹⁾の報告から、NOAELを求めることは
6 できないと考えられる。

7
8 ③グルコン酸塩類

9 添加物評価書「グルコン酸亜鉛(第 2 版)」(2015 年 1 月)²⁸⁾における亜急性毒性及び
10 慢性毒性に関する記述を、それぞれに分けて引用する。

11
12 A 亜急性毒性試験

13 添加物評価書「グルコン酸亜鉛(第 2 版)」(2015 年 1 月)²⁸⁾(3)反復投与毒性②
14 グルコン酸塩類、p20より引用する。

15
16 「(引用始め)

17 ② グルコン酸塩類

18 a.グルコン酸ナトリウムのラット 4 週間強制経口投与試験(JECFA(1998)¹⁸⁾で引用
19 (Mochizuki(1995))

20 SDラット(各群雌雄各 12 匹)にグルコン酸ナトリウムを表 9 のような投与群を設定して 4 週
21 間強制経口投与する試験が実施されている。

22
23 表 9 用量設定

用量設定	0、500、1,000、2,000mg/kg 体重/日
------	-----------------------------

24
25 その結果、2,000mg/kg 体重/日投与群で尿中ナトリウム量の増加等の所見が認められ、
26 Mochizuki は NOEL をグルコン酸ナトリウムとして 1,000 mg/kg 体重/日としているが、JECFA
27 は動物数が少ないこと、手技に問題があること等の理由により NOEL を判断できないとしている。
28 (基文献番号 17)¹⁸⁾

29
30 b.グルコン酸ナトリウムのラット 28 日間混餌投与試験(JECFA(1998)¹⁸⁾で引用
31 (Mochizuki(1997))

32 SDラット(各群雌雄各 10 匹)にグルコン酸ナトリウムを表 10 のような投与群を設定して 28
33 日間混餌投与する試験が実施されている。

34
35 表 10 用量設定

用量設定	0、1.25、2.5、5%
------	---------------

mg/kg 体重/日として換算	0、1,000、2,000、4,100 (雄) mg/kg 体重/日 0、1,000、2,000、4,400 (雌) mg/kg 体重/日
-----------------	--

その結果、用量依存性の認められる所見はなく、Mochizuki は NOEL をグルコン酸ナトリウムとして 4,100 mg/kg 体重/日としているが、JECFA は動物数の少ないこと、手技に問題があること等の理由により NOEL を判断できないとしている。(基文献番号 17)¹⁸⁾

C. グルコン酸のイヌ、ネコ 14 日間強制経口投与試験 (JECFA (1998) ¹⁸⁾ で引用 (Chenoweth (1941))

ネコ (5 匹) 又はイヌ (3 匹) にグルコン酸 (1g/動物/日) を 14 日間強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、毒性所見は認められなかったとされている。(基文献番号 17)¹⁸⁾

(引用終わり) 」

B 慢性毒性試験

添加物評価書「グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 」(2015 年 1 月) ²⁸⁾ (3) 反復投与毒性② グルコン酸塩類、p21 より引用する。

「(引用始め)

d.グルコノ-δ-ラクトンのラット 29 か月間混餌投与試験 (JECFA (1998) ¹⁸⁾ で引用 (van Logten (1972)))

ラット (雌雄各 20 匹) にグルコノ__8-ラクトン(0.4%) を 29 か月間混餌投与する試験が実施されている。

その結果、毒性所見は認められなかったとされている。(基文献番号 17)¹⁸⁾

(引用終わり) 」

上に引用したグルコン酸塩類の結果を表 G-5 にまとめる。

グルコン酸塩類を被験物質とした亜急性毒性試験及び慢性毒性試験について、添加物評価書「グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 」(2015 年 1 月) ²⁸⁾ 以降に新たな知見は提出されていない。

表 G-5 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験 (グルコン酸塩類)

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定(雌雄の比など)	被験物質	投与量	試験結果	引用文献	引用文献番号
------	------	-----	------	------	-------------	------	-----	------	------	--------

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

亜急性毒性試験	反復投与試験	SDラット	4週	強制経口	各群 雌雄 各12匹	グルコン酸ナトリウム	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日	2,000 mg/kg 体重/日投与群で、尿中ナトリウム量の増加 JECFA は動物数が少ないこと、手技に問題があること等の理由により NOEL を判断できないとしている。	JECFA(1998) (Mochizuki(1995b))	18
亜急性毒性試験	反復投与試験	SDラット	28日	混餌	各群 雌雄 各10匹	グルコン酸ナトリウム	0、1.25、2.5、5% ; (雄) 0、1,000、2,000、4,100mg/kg 体重/日、(雌) 0、1,000、2,000、4,400 mg/kg 体重/日	用量依存性の認められる所見なし。JECFA は動物数が少ないこと、手技に問題があること等の理由により NOEL を判断できないとしている。	JECFA(1998) (Mochizuki(1997))	18
短期毒性試験	反復投与試験	イヌ/ネコ	14日	強制経口	ネコ ; 5匹 イヌ ; 3匹	グルコン酸	1 g/動物/日	毒性所見なし。	JECFA(1998) (Chenoweth(1941))	18
慢性毒性試験	反復投与試験	ラット	29か月	混餌	雌雄 各20匹	グルコン-δ-ラクトン	0.4%グルコン-δ-ラクトン含有	毒性所見なし。	JECFA(1998) (van Logten(1972))	18

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

グルコン酸銅の銅としての NOAEL に関して、添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾以降に、新たな知見は提出されていない。

添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾以降に、Hébertら（1993）⁷¹⁾の報告から、硫酸銅を被験物質としたラット試験において、肝臓及び腎臓の銅濃度は、銅摂取量が 500 mg/kg（8 mg Cu/kg 体重）を超えるすべての食餌で有意に増加し、これは、この研究から導かれた NOAEL である 16 mg Cu/kg 体重よりも低いレベルだった²¹⁾。肝臓中及び腎臓中の銅濃度の上昇を有害事象とすれば、銅としての NOAEL を求めることはできないと考えられる。

1 (3) 発がん性試験

2 ①グルコン酸銅

3 発がん性に関して、Abe ら (2008 年) によるラットを用いた試験¹³⁶⁾で、6 週齢の雄性
4 Fischer 344 ラットに N-ニトロソジエチルアミン 200 mg/ kg 体重を発がんイニシエーターとして腹
5 腔内単回投与した 2 週間後、6 週間にわたり、0、10、300、6000 ppm のグルコン酸銅を食餌に
6 添加して与えた中期間試験及び 6 週齢の雄性 Fischer 344 ラットに 2 週間、0、10、300、
7 6000 ppm のグルコン酸銅を食餌に添加して与えた短期間試験が行われた。中期間試験では、N-
8 ニトロソジエチルアミン処置したグルコン酸銅 6,000ppm 投与群で最終体重、肝重量及び食餌摂
9 取量が有意に減少した。短期間試験ではこれらについてグルコン酸銅の影響はなかった。中期間試
10 験の肝生検では、すべてのグループで肝臓は肉眼的に正常だった。組織学的には、0-300 ppm 群
11 ではグルコン酸銅関連の変化は観察されなかったが、6,000 ppm 群では肝臓でアポトーシスが観察
12 された。また、短期間試験では肉眼的及び組織学的にグルコン酸銅に関連する変化は検出されな
13 かった。筆者らはグルコン酸銅の発がんプロモーション作用には閾値があり、安全域も広いと考察している。

14
15 上に引用したグルコン酸銅の結果を表 G-6 にまとめる。

16
17 グルコン酸銅を被験物質とした発がん性試験に係る知見について、添加物評価書「グルコン酸銅」
18 (平成 16 年 (2004 年) 5 月)³⁾以降で、グルコン酸銅の安全域は広いとの知見が提出されて
19 いる。

20
21 ②銅塩類

22 添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年 (2022 年) 8 月)²⁹⁾(4) 発がん性試験、p45 より
23 引用する。

24 「(引用始め)

25 (4) 発がん性試験

26 硫酸銅及び銅塩類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。

27 (引用終わり) 」

28
29 環境省、化学物質の環境リスク初期評価⁵¹⁾では (4) 健康リスクの評価 ①評価に用いる
30 指標の設定 p17 で、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無
31 は判断できない、と評価している。

32
33 銅塩類を被験物質とした発がん性試験に係る知見については、添加物評価書「硫酸銅」(令
34 和 4 年 (2022 年) 8 月)²⁹⁾以降の新たな知見は提出されていない。

35
36

1 表 G - 6 発がん性試験 (グルコン酸銅)

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定(雌雄の比など)	被験物質	投与量	試験結果	引用文献	引用文献番号
発がん性試験	顕微学的試験	ラット Fischer 344	DEN (N-ニトロソエチルアミン) 投与 2 週後に 6 週 (中期試験)	混餌	雄 各 9-12 匹 DEN (N-ニトロソエチルアミン、発癌誘導物質) : ON/OFF 3 週で肝臓 2/3 切除	グルコン酸銅	標準餌に 0, 10, 300, 6000 ppm (6000 ppm で約 500mg/体重 kg/日)	6000 ppm でのみアポトーシスが見られる。	Masayoshi Abe et al. Arch Toxicol 82 (2008) 563-571	136
	組織学的試験							いずれも 6000 ppm で顕著な発現量が増加した。一部 300 ppm でも増加した。		
	遺伝子発現試験							異常なし。		
	顕微学的試験		2 週 (短期試験)	混餌	雄 各 5 匹	グルコン酸銅	標準餌に 0, 10, 300, 6000 ppm (6000 ppm で約 500mg/体重 kg/日)	一部のみ、6000 ppm で発現量増加した。		

2

3 ③ グルコン酸塩類

4 添加物評価書「グルコン酸亜鉛 (第 2 版)」(2015 年 1 月)²⁸⁾ (4) 発がん性②グルコン
5 酸塩類、p25 より引用する。

6 「(引用始め)

7 ① グルコン酸亜鉛

8 グルコン酸亜鉛の発がん性に係る試験成績は認められなかった。

9 ② グルコン酸塩類

10 グルコン酸塩類の発がん性に係る試験成績は認められなかった。

11 (引用終わり)」

12

13 グルコン酸塩類を被験物質とした発がん性試験に係る知見については、添加物評価書「グルコ
14 ン酸亜鉛 (第 2 版)」(2015 年 1 月)²⁸⁾ 以降の新たな知見は提出されていない。

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

生殖毒性試験	一世代生殖毒性試験	Wisterラット	15 + 21 日または 60 日	-	-	グルコン酸銅	1 雌：3 及び 30 mg/kg/日 雄：無処置 2 雌：3 mg/kg/日 雄：3 mg/kg/日	妊娠の成立と維持、胎児及び新生児の発育、多形内臓検査でも異常を認めなかった。	Evaluation of the Health Aspects of Copper Gluconate, Copper Sulfate, and Cuprous Iodide as Food Ingredients. p.16 PB301400. Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology (1979)	137
--------	-----------	-----------	-------------------	---	---	--------	--	--	--	-----

1

2 グルコン酸銅を被験物質とした催奇形性試験として、Food & Drug Research Lab.(1973)
3 ¹³⁷⁾、p15 催奇形性より引用する。

4 「(引用始め)

5 催奇形性 (Teratogenesis)

6 グルコン酸銅は、妊娠 albino Swiss-Webster マウスに妊娠 6 日目から 14 日目にかけて胃
7 管で投与された (86 匹)。次の各投与レベルで 20 匹のラットが使用された：1 日あたり 0、0.1、
8 3.0、及び 30 mg/kg (体重 1 kg あたり 0、0.014、0.42、および 4.2 mg の銅に相当)。
9 胚毒性や催奇形性の兆候は示されなかった。胎児の平均の長さや体重、1 回の出産あたりの胎
10 児数、および骨格や軟組織の異常の発生率は、対照動物と差がなかった。妊娠 albino Wistar
11 ラットは、妊娠 5 日目から 15 日目にかけて同じ用量のグルコン酸銅を投与された (87 匹)。分
12 析されたすべてのパラメーターにおいて、処置群と対照群の間に有意な差は見られなかった。
13 引用終わり)」

14

15 グルコン酸銅の発生毒性試験に関して、マウス及びラット試験では異常を認めていない。

16 上に引用したグルコン酸銅の結果を表 G- 8 にまとめる。

17

18 表 G-8 発生毒性試験 (グルコン酸銅)

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定 (雌雄の比など)	被験物質	投与量	試験結果	引用文献	引用文献番号
発生毒性試験	一世代生殖毒性	妊娠 Swiss-Webster マウス	6-14 日	強制経口	1 群あたり 20 匹	グルコン酸銅	0.1, 3 及び 30 mg/kg/日	胎児毒性、催奇形性は見られず、胎児の発育、軟及び骨組織の異常	Evaluation of the Health Aspects of Copper Gluconate, Copper Sulfate, and Cuprous Iodide as Food Ingredients.	137

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

性 試 験	妊 娠 Wistar ラ ット	5- 15 日	強 制 経 口	1 群あた り 20 匹	グルコン 酸銅	0.1, 3 及び 30 mg/kg/日	も見られなかつ た。	p.16 PB301400. Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology (1979)
-------------	-----------------------	---------------	------------------	-----------------	------------	-------------------------	---------------	--

1
2 グルコン酸銅を被験物質とした生殖発生毒性試験について、添加物評価書「グルコン酸銅」（平
3 成 16 年（2004 年）5 月）³⁾以降に新たな試験成績は提出されていない。

4
5 ②銅塩類

6 銅塩類を被験物質とした催奇形性試験として、Food & Drug Research Lab.(1973)¹³⁷⁾、
7 p15 催奇形性より引用する。

8 「（引用始め）

9 2 頭の 1 歳の雌羊は、妊娠初期の 45 日間に 1 日あたり 10 mg/kg の硫酸銅（銅換算で
10 約 2.5 mg/kg）を経口投与された。さらに 2 頭は妊娠期間全体（140～147 日間）にわた
11 って同じ量を投与された。妊娠期間中ずっと硫酸銅を投与されていた 2 頭のうち 1 頭は流産した
12 が、他の 3 頭は正常な子羊を出産した。

13 Verrett (89,90) は、グルコン酸銅が発育中のヒナ胚に対して催奇形性を示すことを報告し
14 た。これは、孵化前および発育 96 時間後に気室を介して投与された場合に観察された。特に目
15 やくちばしに異常が見られる鳥は、0 時間で気室に 1.0 mg/kg 以上、96 時間で 0.5 mg/kg
16 以上（それぞれ 0.14 mg および 0.07 mg の銅に相当）を注射されたすべての投与レベルで見
17 られた。

18 妊娠 8 日目に妊娠中ハムスターに銅塩を静脈注射すると、胚の吸収が増加し、生存した子孫
19 に発育異常が発生しました（91）。クエン酸銅は硫酸銅よりも胚毒性が高かった。硫酸銅は体
20 重 1 kg あたり 2～10 mg の範囲で催奇形性を示し、クエン酸銅は 0.25～4.0 mg の範囲で
21 催奇形性を示した。

22 引用終わり）」

23
24 添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹⁾（5）生殖発生毒性試験、p45
25 より引用する。

26 「（引用始め）

27 ① 硫酸銅

28 添加物評価書「グルコン酸銅」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
29 記載されていない。新たに提出された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
30 る。

31
32 a. ラット 2 世代生殖毒性試験（Mylchreest (2005)（非公表）GLP；OECD

1 (2014) 及び ECHA (2013) ¹³⁴⁾にて引用)

2 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

3 (II) 五水和物を、表 33 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

4 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

5 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

6 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

7 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

8 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、

9 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。

10 (以上、添加物評価書「硫酸銅」、p45)

表 33 用量設定

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

13 各投与期間における被験物質摂取量を表 34 に示す。

表 34 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

17 その結果、親動物に認められた毒性所見は表 35 のとおりである。F1 親動物に毒性所見は認

18 められなかった。

表 35 毒性所見 (親動物)

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

22 そのほか、以下の所見が認められた。

- 23 • 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
- 24 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、
- 25 被験物質投与と関係ないとしている。
- 26
- 27 • 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

1 銅の濃度は、1,500ppm 投与群の F1 雌で増加した。
 2 ・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。

3
 4 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
 5 検査に被験物質投与の影響は認められなかった。

6 (以上、添加物評価書「硫酸銅」、p46)

7
 8 生殖能力に関しては、以下の所見が認められた。
 9 ・1,500ppm 投与群の F1 雌では膻開口時の平均日齢（33.6 日）が対照群の平均日齢
 10 （32.1 日）と比べて高値で膻開口が遅延したが、背景対照データ（31.3～33.9 日）の範
 11 囲内であり、被験物質投与の影響ではないとしている。

12
 13 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
 14 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つ
 15 たら。

16
 17 児動物に認められた毒性所見は表 36 のとおりである。

18
 19 表 36 毒性所見（児動物）

投与群	F1 離乳児（雌雄）	F2 離乳児（雌雄）
1,500ppm	・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）

20 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

21
 22 そのほか、以下の所見が認められた。
 23 ・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
 24 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
 25 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。
 26 （基文献番号 46、86）¹³⁴⁾

27
 28 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
 29 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
 30 （肝臓、脳）に被験物質投与の影響は認められなかった。

31
 32 以上の結果から、ECHA（2013）¹³⁴⁾では、生殖毒性に係る NOEL を最高用量の
 33 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
 34 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
 35 1,000ppmとしている。（基文献番号 86）¹³⁴⁾

1 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
2 試験の結果は他の毒性試験の結果と併せて判断すべきであるとしている。(基文献番号 46)

3 本委員会としては、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
4 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。
5 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
6 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
7 1,000ppm (15.2 mg/kg 体重/日) と判断した。

8 (以上、添加物評価書「硫酸銅」、p47)

9 10 ② 銅塩類

11 銅塩類を被験物質とした生殖発生毒性に関する試験成績は提出されていない。

12 (以上、添加物評価書「硫酸銅」、p48)

13 (引用終わり) 」

14
15 食品安全委員会は、硫酸銅の生殖毒性に係る NOAEL を 1,500ppm (23.6 mg/kg 体重
16 /日) とし、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
17 mg/kg 体重/日) と判断した。

18
19 IPCS (1998) における銅の環境保健クライテリア No.200²⁷⁾ 7.5 生殖発生毒性 によれば、
20 「限られた数の試験で、妊娠中のげっ歯類への銅化合物の経口曝露では、胚/胎児毒性作用及
21 び (高用量で) 発生毒性を誘発した。硫酸銅 (II) 曝露では、1.3-1.6mg 銅/kg 体重/日
22 でマウスの新生児体重、臓器重量及び生化学検査に影響を及ぼし、高用量では、マウス
23 (80mg 銅/kg 体重/日) で胚死亡が見られた。酢酸銅 (II) として 65mg 銅/kg 体重/日
24 に暴露されたラットでは骨化遅延などの発生影響が、硫酸銅 (II) として 159mg 銅/kg 体重/
25 日に暴露されたマウスでは奇形が誘発された。」としている。(引用文献 27、p49)

26 IPCS (1998) における銅の環境保健クライテリア No.200²⁷⁾ 7.5 生殖発生毒性で引用さ
27 れたげっ歯類の報告は次のとおりである。Lecyk(1980)¹³⁸⁾は、マウス (C57BL、DBA) 2 系統
28 に 3 g/kg 以上の硫酸銅を与えた場合、発達異常 (水頭症、脳蓋裂、肋骨及び椎骨の異常を
29 含む) が発生した。Kasama ら(1988)¹³⁹⁾は、マウス (C3H/HeN 及び C3H/HeJ、雌、数不
30 明) に妊娠後期から出産 (妊娠後期) まで硫酸銅 6 ppm 飲水 (約 1.6mg 銅/kg 体重) 、
31 授乳期は硫酸銅 5 ppm 飲水 (約 1.3mg 銅/kg 体重) を摂取させた。子宮内胎仔数及び
32 異常発生率に関するデータはなかった。妊娠中の銅の単独投与は、出生 24 時間以内の仔の体
33 重や臓器の重量 (大脳、肝臓、腎臓) に影響を与えなかったが、授乳中の銅の継続的な摂取
34 は、生後 7-13 日の新生仔の体重及び 13 日齢の新生仔の大脳、肝臓、腎臓の重量とタンパク
35 質含量は有意に減少した (P < 0.05) 。Haddad ら(1991)¹⁴⁰⁾は、交配前 7 週間及び妊娠
36 11.5 日、21.5 日、分娩後の Wister ラットに酢酸銅 (0.185%、約 65mg 銅/kg 体重/日)

を摂取させた。投与した雌には明らかな毒性徴候は見られなかった。正常分娩群及び妊娠 21.5 日屠殺群では、出生児数及び平均胎児体重は対照群と同程度だった。外部検査及び連続切片では奇形は認められなかった。11.5 日目の胚を検査したところ、平均卵黄嚢径、頭臀長、平均体節数が有意に減少していた ($P < 0.05$)。

上に引用した銅塩類の結果を表 G-9 にまとめる。

銅塩類を被験物質とした生殖発生毒性試験について、添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹⁾以降に新たな試験成績は提出されていない。

G-9 生殖毒性試験（銅塩類）

試験項目	試験種類	動物種	試験期間	投与方法	群設定（雌雄の比など）	被験物質	投与量	試験結果	引用文献	引用文献番号
発生毒性試験	1 世代繁殖毒性試験	マウス (C57BL、DBA)	交配前 1 か月間投与 妊娠 19 日目まで観察	混餌	雌雄各 6 群 (雌 7-22 匹/群、雄の匹数不明)	硫酸銅 5 水和物	雌雄に硫酸銅 0、0.5、1、1.5、2、3、4g/kg (約 0、27、53、80、106、213mg 銅/kg 体重/日) を交配前 1 か月間投与 雌は妊娠 19 日目まで観察	2 系統に 3 g/kg 以上の硫酸銅を与えた場合、発達異常（水頭症、脳蓋裂、肋骨及び椎骨の異常を含む）が発生した。胎児異常は、3 g/kg 及び 4 g/kg 与えた群でそれぞれ、C57BL 系統では 1/55 及び 3/35、DBA 系統では 2/56 及び 4/45 に見られた。両系統で 1.5 g/kg 以上を与えた群では、子宮内胎仔数、生存胎仔数及び平均胎仔体重が低下した。統計的有意差は報告されていない。	Lecyk M. Zool Pol. 1980, 28: 101-105.	138
発生毒性試験	1 世代繁殖毒性試験	マウス (C3H/HeN 及び C3H/HeJ、雌、数不明)	妊娠後期から授乳期	飲水	Cu-Cu 群 Cu-Tw 群 Tw-Tw 群 (数不明)	硫酸銅	Cu-Cu 群：妊娠後期から出産（妊娠後期）まで硫酸銅 6 ppm 飲水（約 1.6mg 銅/kg 体重）を摂取し、授乳期は硫酸銅 5 ppm 飲水（約 1.3mg 銅/kg 体重）を摂取。 Cu-Tw 群：妊娠後期まで硫酸銅 6 ppm 飲水を摂取し、授乳期は水道水を摂取。 Tw-Tw 群：遅	子宮内胎仔数及び異常発生率に関するデータはなかった。妊娠中の銅の単独投与は、出生 24 時間以内の仔の体重や臓器の重量（大脳、肝臓、腎臓）に影響を与えなかったが、授乳中の銅の継続的な摂取は、生後 7-13 日の新生仔の体重及び 13 日齢の新生仔の大脳、肝臓、腎臓の重量とタンパク質含量は有意に減少した ($P < 0.05$)。銅処置された親の仔は、これらの臓器でさまざまな酵素活性の変化を示した。	Kasama T et al. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1988 Dec;34(6):595-605.	139

							発妊娠期及び授乳期ともに水道水を摂取。 1.6mgCu/kg 体重/日)			
発生毒性試験	1世代繁殖毒性試験	Wistarラット	交配前7週間及び妊娠11.5日、21.5日、分娩後	飲水	妊娠11.5日群 (Con t.6匹、Exp.14匹)、21.5日群 (Con t.7匹、Exp.14匹)、分娩群 (Con t.7匹、Exp.14匹)、	酢酸銅	酢酸銅 (0.185%、約65mg銅/kg体重/日)、妊娠中も酢酸銅の曝露を継続したかは不明	投与した雌には明らかな毒性徴候は見られなかった。正常分娩群及び妊娠21.5日屠殺群では、出生児数及び平均胎児体重は対照群と同程度だった。外部検査及び連続切片では奇形は認められなかった。11.5日目の胚を検査したところ、平均卵黄嚢径、頭臀長、平均体節数が有意に減少していた (P<0.05)。生後21.5日の胎児では、検査した骨化中心7カ所中6カ所で骨化の有意な減少が見られたが、新生児ラットでは3カ所のみ (頸椎、尾椎、後肢) で同様の減少が見られた (P<0.025)。	Haddad DS et al. Funct Dev Morphol. 1991;1(3):17-22.	140

1

2

③ グルコン酸塩類

3

添加物評価書「グルコン酸亜鉛 (第2版)」(2015年1月)²⁸⁾ (5) 生殖発生毒性、p27より引用する。

4

「(引用始め)

5

(5) 生殖発生毒性

6

① グルコン酸亜鉛

7

グルコン酸亜鉛の生殖発生毒性に係る試験成績は認められなかった。

8

② グルコン酸塩類

9

グルコン酸塩類の生殖発生毒性に係る試験成績は認められなかった。

10

(引用終わり)」

11

12

13

JECFAのグルコン酸塩類の報告¹⁸⁾ 2.2.4 生殖及び発生毒性 によれば、「委員会で以前に評価された試験では、グルコノ-δ-ラクトンが妊娠したマウス、ラット、ハムスター、ウサギに妊娠6-15日 (ウサギは6-18日) に経口挿管投与された。CD-1マウス25匹からなる6群に0、7、32、150、700mg/kg体重を、Wistarラット22-25匹からなる群に0、5.9、28、130、590mg/kg体重を、ハムスター25匹からなる群に0、5.6、120、560mg/kg体重を、ウサギ10匹からなる群に0、7.8、36、170、780mg/kg体重を、投与した。骨格または発達異常 (着床、母体または胎児の生存) は認められなかった。(Food & Drug Research Laboratories, 1973b、

14

15

16

17

18

19

遺 伝 毒 性 試 験	変 異 原 性 試 験	TA97, TA102	-	in vitro	-	硫酸銅 /グル コン 酸銅	S9mix±0, 0.01、0.05、 0.1、0.5、1 mg/plate	S9mix の有無にかか わらず、1 mg/plate ま で変異原性はみとめら れない。	藤田ら 東京衛 研年報. (1988) 39: 343- 350.	141
----------------------------	----------------------------	----------------	---	-------------	---	------------------------	---	--	---	-----

1

2 ②銅塩類

3 添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）^{3) 4)} 毒性、p3 より引用す
4 る。

5 「（引用始め）

6 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
7 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、
8 銅と銀に DNA 損傷が著明に起こること（基文献番号 25）¹⁴³⁾、カテコールと銅の共存で酸化
9 的 DNA 傷害が起こること（基文献番号 26）¹⁴⁴⁾、及びアミノフェノールと銅の存在下で DNA
10 損傷が起こること（基文献番号 27）¹⁴⁵⁾等が報告されている。これらは何れも試験管内の試験
11 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
12 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
13 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
14 の体内でこのような酸化的遺伝子傷害の反応が起こることはないと推察されている。

15 （引用終わり）」

16

17 添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹⁾（1）遺伝毒性 ①硫酸銅、
18 p33 より引用する。

19 「（引用始め）

20 ① 硫酸銅

21 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 年 3 月食品安全委
22 員会決定）において、硫酸銅を被験物質とした遺伝毒性試験に係る表 15 の知見が検討されて
23 いる（基文献番号 64）¹⁴⁶⁾。

24

25 表 15 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（in vitro） 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 及 び Phi （1985） （基文献番 号 65）
	細菌（ <i>S. typhimurium</i> TA97、	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） ¹⁴¹⁾ （基文

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

		TA102)				献 番 号 66)
		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) (基文献番号 67)
	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 ^{注1}	陰性 (代謝活性化非存在下)	Olivier 及び Marzin (1987) (基文献番号 68)
	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	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)	Denizeau 及び Marion (1989) (基文献番号 69)
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) (基文献番号 70)
	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	最高用量 19.8 mg/kg 体重 単回腹腔内投与、24 又は 48 時間後	陰性	Tinwell 及び Ashby (1990) (基文献番号 71)
		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2}	Bhunya 及び Pati (1987) (基文献番号 72)
		ラット (SD、12 匹、妊娠雌) 着床前胚、母動物骨髄細胞 ^{注3}	硫酸銅	8 mg/kg 体重 単回腹腔内投与、30 時間後採材	陰性	Ornaghi 及び Giavini (1989) (基文献番号 73)

1 注 1) 原著では「nM/ml」と記載されているが、「nmol/L」であると考えられる。

2 注 2) 陽性対照群が設けられておらず、WHO (1998) (基文献番号 74) では解釈困難とされている。

3 注 3) 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。

4 (以上、添加物評価書「硫酸銅」、p33)

5

6 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」の後に新たに得られた知見は表
7 16 のとおりである。

8

9 表 16 硫酸銅に関する遺伝毒性の試験成績 (新たな知見)

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) ¹⁴⁷⁾ (基文献番号 75)

② 硫酸銅（参考資料）

表 17 の知見は、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」において検討されている（基文献番号 64）¹⁴⁶⁾が、硫酸銅のばく露により変異株を分離することを目的としたものであることから、参考資料とした。

（以上、添加物評価書「硫酸銅」、p34）

なお、本試験では、硫酸銅のばく露により変異株ができるメカニズムについては特に言及されておらず、DNA に対する直接の作用なのか、間接的な作用なのかが不明である。

表 17 硫酸銅の遺伝毒性に関する参考試験成績

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	突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Bacillus subtilis</i> 168)	硫酸銅	0、0.1、0.2、 0.4、0.8、2.0 mM	陽性 ^注	Berek 及び Kiss (1974) (基文献番号 76)

注) 原著では、表 17 の用量の硫酸銅存在下で、ストレプトマイシン感受性及び耐性の *Bacillus subtilis* 168 を培養すると生育が認められ、変異株の分離には 0.4 mM の硫酸銅を用いたとされている。

③ 銅・銅塩類

添加物評価書「グルコン酸銅」において、表 18 の知見が検討されている（基文献番号 56）³⁾。

表 18 銅・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>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) ¹⁴¹⁾ (基文献番号 66)

添加物評価書「グルコン酸銅」の後に新たに得られた知見については表 19 のとおりである。

表 19 銅・銅塩類に関する遺伝毒性の試験成績（新たな知見）

試験種類		試験対象	被験物質	用量等	結果	参照
DN A 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	銅として 1.56、 2.25、3.07、5.67、 7.42 mg/L、24 時 間処理	陽性 (5.67、 7.42mg/L)	Grillo ら (2010) ¹⁴⁸⁾ (基文献番号 77)

④ 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」において、硫酸銅を含む銅化合物

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)₂⁵⁵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

55 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅

(以上、添加物評価書「硫酸銅」、p35)

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、銅は酸化還元活性遷移元素であり、潜在的に Fenton/Haber-Weiss 反応⁵⁶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。」

上記の評価以降に発表された Mandil ら (2020)¹⁴⁷⁾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)¹⁴⁸⁾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を含んでの結果であり、同様に考えた。

以上より、本委員会は、硫酸銅及び銅・銅塩類には、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。

56 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。

(以上、添加物評価書「硫酸銅」、p36)

(引用終わり) 」

食品安全委員会は、硫酸銅及び銅・銅塩類には、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。

③グルコン酸塩類

添加物評価書「グルコン酸亜鉛 (第 2 版)」(2015 年 1 月)²⁸⁾ 2. 毒性 (1) 遺伝毒性、P15 より引用する。

「(引用始め)

(1) 遺伝毒性

グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩及び亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験成績は、表 3、表 4、表 5 のとおりである。

表 3 グルコン酸亜鉛に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	体細胞組換え試	酵母 (<i>Saccharomyces</i>)	グルコン酸亜鉛	最高用量 5.00% ⁽⁴⁾	陰性 (代謝活性化系の有無にか)	Litton Bionetics (1977)

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

	験	<i>cerevisiae</i> D4)			かわらず)	(基文献番号 38)
1	遺伝子突然変異	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)	グルコン酸亜鉛	最高用量 0.08%	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Litton Bionetics (1977) (基文献番号 38)

4 標的ではない懸濁法による。また、代謝活性化系には、マウス、ラット及びサルが用いられている。

表 4 グルコン酸塩類に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	体細胞組換え試験	酵母 (<i>S. cerevisiae</i> D4)	グルコン- δ -ラクトン	最高用量 0.5%	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	JECFA (1998) ¹⁸⁾ で引用 (Litton Bionetics (1974)) (基文献番号 17)
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> 、GLP 非対応)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、)	グルコン- δ -ラクトン		陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	JECFA (1998) ¹⁸⁾ で引用 (Litton Bionetics (1974)) (基文献番号 17)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA88、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>Escherichia Coli</i> WP2)	グルコン酸マンガン		陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	JECFA (1998)で引用 (Prival (1991)) (基文献番号 17)

表 5 亜鉛化合物に関する遺伝毒性の試験成績

(亜鉛化合物は本概要書と関係ないため詳細は省略する)

以上のとおり、グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物は、遺伝子突然変異を指標とした復帰突然変異試験で陰性の結果が得られている。

本委員会としては、グルコン酸亜鉛に直接的な DNA 損傷や遺伝子突然変異に某づく変異原性は認められないと判断した。一方、亜鉛化合物については、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された DNA 損傷を指標とした試験、遺伝子突然変異を指標としたマウスリンフォーマ TK 試験、染色体異常試験、小核試験等の一部で陽性が認められた。特に *in vivo* では、強制経口投与によるコメット試験、腹腔内投与による染色体異常試験及び小核試験で陽性が認められた。

1 しかし、変異原性が認められないことから、そのメカニズムは間接的な DNA 傷害に基づくもので
2 ある可能性が高く、閾値が存在することが推定できる。さらに、標準飼料中の混餌投与で実施さ
3 れた *in vivo* 染色体異常試験の結果が陰性であったことから、添加物として亜鉛を経口摂取す
4 る場合に、特段の懸念をもたらすものではないと考えた。

5 以上を総合的に判断すると、本委員会としては、添加物「グルコン酸亜鉛」には生体にとって特
6 段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。

7 (引用終わり) 」

8
9 グルコン酸亜鉛、グルコン酸塩類及び亜鉛化合物は、遺伝子突然変異を指標とした復帰突然変
10 異試験で陰性の結果が得られている。

11
12 以上、添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年(2022 年)8 月)²⁹⁾で、硫酸銅及び銅・銅塩
13 類には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないとされ、また、添加物評価書「グルコン酸亜鉛
14 (第 2 版)」(2015 年 1 月)²⁸⁾で、グルコン酸亜鉛には、生体にとって特段問題となるような
15 遺伝毒性はないとされ、それ以降に新たな知見はない。

16
17 食品添加物の変異原性評価データシート¹⁴²⁾で、グルコン酸銅の変異原性試験は、グルコン酸銅
18 を被験物質として、*Salmonella Typhimurium* TA97 株及び TA102 株を用いた変異原性試
19 験では、S9mix の存在の有無にかかわらず、グルコン酸銅濃度 1 mg/plate まで変異原性は認めら
20 れていない¹⁴¹⁾、としている。グルコン酸銅には、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考
21 えられる。

22 23 (6) アレルゲン性試験

24 ①グルコン酸銅

25 グルコン酸銅について Medline、Toxline で検索を行ったが、アレルギーに関する報告はなかった。

26 ②銅塩類

27 銅塩類について、アレルゲン性試験に関して相当する知見は得られなかった。

28 ③グルコン酸塩類

29 グルコン酸塩類について、アレルゲン性試験に関して相当する知見は得られなかった。

30
31 以上、グルコン酸銅のアレルゲン性試験に関して、相当する知見はなかった。

32 33 (7) 一般薬理試験

34 グルコン酸銅について、Medline、Toxline で検索を行ったが、一般薬理試験は報告されていなか
35 った。グルコン酸銅は、銅の強化剤として使用されるが、銅は必須微量元素であるため、常時体内
36 に存在しており、その分布と代謝は、Ⅲ-(4)体内動態で示した通りであり、銅は生体内でタンパク質

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

1 に結合し、全身で重要な役割を果たしており、欠乏症及び過剰症が知られている。

2

3 (8) その他の試験

4 その他、特記すべき毒性試験はない。

5

6

7

8

9

3. ヒトにおける知見

添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾、添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹⁾及び EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹⁾で引用された報告について、文献ごとに、それぞれのコメントを記載する。

①グルコン酸銅

(1) Prattら（1985）⁸⁴⁾

添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾、p4 より引用する。

「（引用始め）

ヒト（男性 3 名、女性 4 名）への 12 週間グルコン酸銅 10 mg/日（5 mg 銅/カプセル、1 日 2 回）投与では、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、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⁸⁴⁾。

（引用終わり）」

添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹⁾ 3. ヒトにおける知見（2）銅塩類、p 50 より引用する。

「（引用始め）

(2) 銅塩類

添加物評価書「グルコン酸銅」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、銅塩類の耐容上限量（UL）を見直す新たな知見は見出されなかったとしている。（基文献番号 2）

介入研究（Prattら（1985）⁸⁴⁾；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）

米国において、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）に 12 週間、銅として 10 mg/人/日（5 mg 銅/カプセル、1 日 2 回）のグルコン酸銅を投与した結果、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、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。（基文献番号 89）⁸⁴⁾

（引用終わり）」

Prattら（1985）⁸⁴⁾の報告について、EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹⁾では、次のようにコメントしている。

Prattら（1985）⁸⁴⁾の研究は、以前の評価の基盤となっていたが、サンプルサイズが小さい（成人 7 名）、単一用量評価、最低限の文書化、評価項目が観察期間中の銅毒性の適正な指標値である正当性がないこと、研究前の銅暴露の特性の不明など、重要な限界があった、としている。（引用文献 21、p56）

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

②銅塩類

(2) Turnlund ら (1990) ¹⁴⁹⁾

添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年(2022 年)8 月) ²⁹⁾ 3. ヒトにおける知見 (1) 硫酸銅、p48 より引用する。

「(引用始め)

(1) 硫酸銅

添加物評価書「グルコン酸銅」において硫酸銅を被験物質としたヒトにおける知見は記載されていない。新たに提出された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 介入研究 (Turnlund ら (1990) ¹⁴⁹⁾ ; SCF (2003) 、EFSA (2006 及び 2015) 、IOM (2001) 及び OECD (2014) にて引用)

米国において、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、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、銅の摂取量に影響を受けなかった。(基文献番号 87) ¹⁴⁹⁾

(引用終わり) 」

Turnlund ら (1990) ¹⁴⁹⁾ の報告について、EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月) ²¹⁾では、次のようにコメントしている。

血漿中銅濃度とセロプラスミン、赤血球 SOD、尿中および唾液中の銅濃度は、3 つの期間の間で違いなかった。(引用文献 21、p26) 銅の尿排泄は、食事摂取量の変化に対してはあまり変動なく、通常は 11 µg/日から 60 µg/日の範囲で、主要な経路ではない。(引用文献 21、p27)

(3) Harvey ら (2003) ⁶¹⁾

添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年(2022 年)8 月) ²⁹⁾ 3. ヒトにおける知見 (1) 硫酸銅 ②介入研究、p49 より引用する。

「(引用始め)

② 介入研究 (Harvey ら (2003) ⁶¹⁾ ; OECD (2014) にて引用) (再掲 1. (1) ⑦)

英国において、健常成人 (男性 12 名、年齢 32±11 歳 43、体重 78.4±9.3 kg) に、銅として 0.7、1.6 又は 6.0 mg/人/日を含む食事 8 週間ずつ摂取させる試験が行われて

1 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
2 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
3 1 日目及び各試験期間の 42 日目に採取した。

4 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並びに血漿中
5 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
6 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
7 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
8 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
9 ても銅の摂取量に影響を受けなかった。（基文献番号 54）⁶¹⁾

10 （引用終わり）

11 EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹⁾では、Harvey ら（2003）
12 ⁶¹⁾の報告について、次のようにコメントしている。（再掲）

13 Harvey ら（2003）⁶¹⁾は、12 人の男性を対象に、別々の 8 週間の期間に 0.7、1.6 または 6
14 mg/日の銅を摂取させ、少なくとも 4 週間のウォッシュアウト期間を挟んで銅の吸収と保持を調査し
15 た。その研究では、「低銅」期間中の見た目の吸収率と真の吸収率は、それぞれ 41±12%と
16 48±13%（平均±SD）、「高銅」期間では、それぞれ 45±13%と 48±11%（平均±SD）と
17 有意な差はなかった。内因性の損失は「銅含有の高い」食事で高く（2.46 ± 1.11 mg/日）、そ
18 れに対して「銅含有の低い」食事（0.45 ± 0.25 mg/日）および「銅含有が中程度」の食事
19 （0.81 ± 0.16 mg/日）では内因性の損失が低かったと報告された。内因性の銅損失は、経口
20 投与された ⁶⁵Cu ラベルの排泄の時間プロファイルに基づいて計算され、経静脈的に投与されたもので
21 はない（ラベル投与後 14 日間の糞便中の ⁶⁵Cu 含有量は「早いプール」に帰属される）ため、科学
22 委員会は、これらの値は Turnlund らによって報告された値と直接比較できないとしている。銅の摂
23 取と排泄の平均出納は、「低い銅期間」および「中間の銅期間」で、それぞれ-0.13 ± 0.32 mg/
24 日、0.00 ± 0.31 mg/日）であり、それらと比較して、「高い銅期間」では 0.75 ± 1.05 mg/日
25 で、高い銅排泄にもかかわらず、期間の終わりでも正の値（すなわち、銅の保持）だった。赤血球の
26 SOD 活性、血清中の銅濃度、および血漿中のセルロプラスミン濃度について、3 つの期間間で有意
27 な差は見られなかった。（引用文献 21、p26）

28
29 (4) O'Connor ら（2003）⁷⁸⁾

30 添加物評価書「硫酸銅」（令和 4 年（2022 年）8 月）²⁹⁾ 3. ヒトにおける知見（1）
31 硫酸銅 ③介入研究、p49 より引用する。

32 「（引用始め）

33 ③ 介入研究（O'Connor ら（2003）⁷⁸⁾；SCF（2003）及び EFSA（2006）にて引用）

34 英国において、健常成人（男女各 11 名、年齢：男性 33.5±2.6 歳⁵⁷⁾、女性 29.0±12.2
35 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
36 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

1 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を 6 週間、最後に銅として 6
2 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。
3 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
4 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。

5 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
6 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
7 変化は見られなかった。(基文献番号 88) ⁷⁸⁾

8
9 57 平均±標準誤差

10 (引用終わり) 」

11 EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月) ²¹⁾では、O'Connor ら
12 (2003) ⁷⁸⁾の報告について、次のようにコメントしている。

13 多施設 FOODCUE 研究では、最大 6 mg/日の銅補給は DNA 損傷のマーカーに影響を与え
14 なかったことが報告されている。(引用文献 21、p31)

15
16 (5) Turnlund (1989) ⁵⁷⁾

17 Turnlund ら (1989) ⁵⁷⁾ (添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年 (2022 年) 8 月) ²⁹⁾、
18 硫酸銅の体内動態で引用された報告⑤) について、EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評
19 価」(2023 年 1 月) ²¹⁾では、次のようにコメントしている。(再掲)

20 制御された「高銅」期間中、糞便中の銅排泄量は、平均 4 mg/日 (期間始め) から 9 mg/
21 日 (期間終わり) に徐々に増加した。制御された「低銅」および「高銅」期間において、銅出納はそ
22 れぞれ 0.002 ± 0.034 mg/日および 0.941 ± 0.16 mg/日だった。「高銅」期間中には、銅出
23 納が線形的に減少していることが観察された (銅の排泄量の増加と同様)。被験者はその銅の摂
24 取量に適応していると考えられ、平均出納は約 +3.5 mg/日から -1.5 mg/日に減少した。しかし
25 ながら、24 日間で吸収され蓄積された銅を除去するには、排泄速度の増加では不十分であった。す
26 なわち、被験者が高銅摂取期間に平衡状態とするには不十分で、その結果、期間中は 0.94 mg/
27 日 (0.128–1.97 mg) の正の銅保持となった。高銅摂取後の平均出納は 24 日後に負だったが、
28 半数の被験者はまだ正を保っており、高銅摂取に適応する能力には個人差があることを示している。

29 (引用文献 21、p26)

30
31 (6) Turnlund ら (1998) ⁵⁹⁾

32 Turnlund ら (1998) ⁵⁹⁾ (添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年 (2022 年) 8 月) ²⁹⁾、
33 硫酸銅の体内動態で引用された報告⑥) について、EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評
34 価」(2023 年 1 月) ²¹⁾では、次のようにコメントしている。(再掲)

35 11 人の若い男性を対象としたホメオスタティック応答を評価するために後続の研究が行われた。食
36 事中の銅摂取量が 0.66 mg/日 (24 日間)、0.38 mg/日 (42 日間) 及び 2.49 mg/日
37 (24 日間) で、真の銅吸収と排泄が測定された。3 つの期間ごとの見かけの銅の平均吸収率は、

1 それぞれ 54%、67%及び 44%だった。⁶⁵Cu を半数の被験者に経口摂取させた、各期間ごとの真
2 の吸収率はそれぞれ 73%、77%及び 66%であった。残り半数の被験者に ⁶⁵Cu を経静脈的に投
3 与して銅の内因性排泄を評価した。銅の投与後 12 日間の排泄量は、摂取量の増加とともに増加
4 し、それぞれの期間で投与量の 26%、12%、および 34%であった。各期間の最後の 6 日間の総
5 銅排泄量には、最近吸収された（過去 12 日以内）食事の銅（速いプール）と内因性の銅
6 （遅いプール）がある。銅の排泄速度は、経口投与量が増加した後の 18 日間で速くなった。高用
7 量での銅の胆汁排泄の増加は、吸収との明らかに異なっていた。銅の出納は、高銅摂取期間
8 （2.49 mg/日）の初めは正だったが、24 日間の終わりにはゼロ出納になった。これは、2 つの期間
9 の銅摂取の変化に適応していることを示している。（引用文献 21、p26）

10
11 (7) Turnlund ら (2005) ⁶²⁾

12 Turnlund ら (2005) ⁶²⁾ (添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年 (2022 年) 8 月) ²⁹⁾、
13 硫酸銅の体内動態で引用された報告^⑧) について、EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評
14 価」(2023 年 1 月) ²¹⁾では、次のようにコメントしている。（再掲）

15 自由生活の食事に含まれる銅の量は、5 日間の記録とミネソタ大学栄養調整センターの栄養デー
16 タベースに基づいて、平均 1.6 mg/日と推定された。したがって、自由生活条件下での総銅摂取量
17 は平均 8.6 mg/日だった。高銅摂取量では通常摂取量を比較すると、銅の吸収率は有意に低か
18 った（見かけの吸収率は 16%と 40%、真の吸収は 29%と 40%）。ただし、吸収された総量は有
19 意に高かった（1.2 mg/日と 0.48 mg/日）。高銅摂取では銅の排泄が有意に高かった（代謝
20 期間の最後の 12 日間における便中の ⁶³Cu 排泄の 46%と 27%）。4.3 ヶ月の高い銅摂取の自
21 由生活期間で、ゼロ出納になると予測されたが、第 2 代謝期間の終わりでも、総合的な出納は正だ
22 った（第 1 代謝期終わりの 0.06 mg/day に対して 0.67 mg/day）。（引用文献 21、p26）

23
24 銅塩で示した(2)から(7)の中で、(3) Harveyら (2003) ⁶¹⁾、(5) Turnlund (1989) ⁵⁷⁾、(6)
25 Turnlundら (1998) ⁵⁹⁾及び(7) Turnlundら (2005) ⁶²⁾は、銅摂取量に対する銅出納を検
26 討している。(6) Turnlundら (1998) ⁵⁹⁾では、3期間（0.66 mg/日（24日間）、0.38 mg/
27 日（42日間）及び2.49 mg/日（24日間））のうち、2.49 mg/日（24日間）期間（高銅
28 摂取期間）の初期は大きな正で初期6日後から急速に減少し、銅摂取量が増加（0.38 mg/日
29 から2.49 mg/日）しても銅保持はなく、適応していると考えられる。一方で、(3) Harveyら
30 (2003) ⁶¹⁾、(5) Turnlund (1989) ⁵⁷⁾ 及び(7) Turnlundら (2005) ⁶²⁾では、高銅摂取と
31 して6-8 mg/日の銅摂取期間が設けられている。(3) Harveyら (2003) ⁶¹⁾では、3期間（0.7
32 mg/日（8週間）、1.6 mg/日（8週間）及び6.0 mg/日（8週間））のうち、銅摂取量が
33 0.7mg/日（低用量）及び1.6mg/日（中用量）では6.0 mg/日（高用量）に比べて内因
34 性の銅損失及び銅保持が有意に低く（ $p < 0.05$ ）、6.0 mg/日（高用量）では銅保持がみられ
35 た。(5) Turnlund (1989) ⁵⁷⁾ では、3期間（1.68 mg/日（24日間）、0.785 mg/日
36 （42日間）及び7.53 mg/日（24日間））のうち、銅摂取量が増加（0.785 mg/日から

1 7.53 mg/日) すると銅出納は平均3.9mg/日 (初期6日間) から直線的に減少し負 (最終6
2 日間) になった。7.53 mg/日期間中は銅保持となり、24日間では男性の銅出納が平衡に達する
3 には不十分だった。(7) Turnlundら (2005) ⁶²⁾では、3期間 (1.6 mg/日 (18日間、MP-
4 A)、7 mg/日の銅サプリメント (129日間) 及び7.8 mg/日 (18日間、MP-B)) のうち、期
5 間MP-B (高銅摂取 (7.8 mg/日)) の銅出納は0.67 mg/日で、期間MP-A (低銅摂取
6 (1.6 mg/日)) の0.06 mg/日に比べて著しく高く、高銅摂取期間の銅保持がみられた。これら
7 の結果を表 G-11 にエビデンステーブルとしてまとめた。

8 銅摂取量6-8 mg/日では銅保持が見られることが、新たな知見と考えられる。

9
10 EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023年1月) ²¹⁾ 付録B 評価で考慮した
11 ヒト研究 (引用文献 21、p86~97) に記載された、銅の動態を扱ったヒト介入試験、安全性エン
12 ドポイントを扱ったヒト介入研究、観察研究を、それぞれ表 E-3、表 E-4、表 E-5 に示した。

13
14 グルコン酸銅の 10 mg/日 12 週間投与 (3. ①グルコン酸銅(1)Prattら (1985) ⁸⁴⁾ と
15 同様に銅として 10mg/日の高用量の硫酸銅を用いた報告、及び硫酸銅摂取後の症状を検討した
16 報告を記載する。

17 銅の多量摂取による消化管に与える影響についての研究報告が 2003 年、Araya らによって報
18 告されている ¹⁵⁰⁾。硫酸銅で銅濃度を調整した水 300 mL (10 mg 銅/L) を飲んだ 30 名の健
19 常被験者 (男性 15 名、女性 15 名) において、9 名 (男性 3 名、女性 6 名) は吐き気を催し
20 たと報告した。また、Arayaらの別の報告 ¹⁵¹⁾ では、用量 (0.4、0.8、1.2 mg 銅) と容量 (100、
21 150、200 mL) を組み合わせた 3×3 二重盲検試験及び追加の用量試験 (0、1.6 mg 銅
22 /200 mL) を行い、269 名の女性被験者が試験を終了した。この報告の中で、200mL の水で
23 1.2mg 銅 (6 mg 銅/L) を摂取させると、吐き気を催す被験者が有意に増加し、LOAEL は 1.2
24 mg 銅 (6 mg 銅/L)、NOAEL は 0.8 mg 銅 (4 mg 銅/L) としている。表 G-12 に試験
25 概要を、表 G-13 に試験評価をまとめた。

26
27
28

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

表 G-1 1 エビデンステーブル

引用文献	a.研究デザイン /b.対象 /c.試験期間	銅の摂取	方法	結果	影響の分類/ 科学的水準																
Turnlund ら (1998) 引用文献：59)	a.介入研究 b.男性 11 名 (平均 26 ± 4 歳) c. 期間 1: 24 日 期間 2: 42 日 期間 3: 24 日 (被験者全員が同じ期 間順で、連続した 90 日 間試験)	食事と銅溶液を加えた液状調整食を、そ れぞれの期間の銅摂取量を調整し、摂 取させた。 銅の吸収量を測定するために ⁶⁵ Cu (酸 化銅 (II)) を食事または経静脈的に 投与した。 期間 1 : 0.66 mg/人/日 6 例 (13 及び 14 日目に食事中の ⁶⁵ Cu を含む食事を摂取した) 、5 例 (13 日目に経静脈的に ⁶⁵ Cu 0.34 mg を投与した) 期間 2 : 0.38 mg/人/日 6 例 (31 及び 32 日目、55 及び 56 日目に食事中の ⁶⁵ Cu を含む食事を摂 取した) 、5 例 (55 日目に経静脈的に ⁶⁵ Cu 0.34 mg を投与した) 期間 3 : 2.49 mg/人/日 6 例 (79 及び 80 日目に食事中の ⁶⁵ Cu を含む食事を摂取した) 、5 例 (79 日目に経静脈的に ⁶⁵ Cu 0.34 mg を投与した)	試験期間を通し て糞便の完全な 採取 銅の吸収と保持 (⁶⁵ Cu 使用)	<p>・各期間の銅吸収率及び銅保持量を表にまとめた。</p> <p>表 各期間の銅吸収率及び銅保持量</p> <table border="1" data-bbox="1167 507 1809 707"> <thead> <tr> <th></th> <th>期間 1</th> <th>期間 2</th> <th>期間 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>銅摂取量 (mg/d)</td> <td>0.66</td> <td>0.38</td> <td>2.49</td> </tr> <tr> <td>真の銅吸収率 (%) n=4</td> <td>73</td> <td>77</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>銅保持量 (mg/d) n=11</td> <td>-0.13</td> <td>-0.051</td> <td>0.511</td> </tr> </tbody> </table> <p>数値は平均値</p> <p>・期間 3 の銅出納は、初期は大きな正で初期 6 日後から急速に減少した。</p>		期間 1	期間 2	期間 3	銅摂取量 (mg/d)	0.66	0.38	2.49	真の銅吸収率 (%) n=4	73	77	66	銅保持量 (mg/d) n=11	-0.13	-0.051	0.511	評価したヒトに おける影響の 分類：1/ 評価した科学 的水準：B
	期間 1	期間 2	期間 3																		
銅摂取量 (mg/d)	0.66	0.38	2.49																		
真の銅吸収率 (%) n=4	73	77	66																		
銅保持量 (mg/d) n=11	-0.13	-0.051	0.511																		

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

<p>Harvey ら, 2003 引用文献 : 61)</p>	<p>a. 介入研究 b. 男性 12 名 (20-59 歳) c. 期間 1: 8 週 期間 2: 8 週 期間 3: 8 週 各期間のウォッシュアウトは最低 4 週</p>	<p>各食事に硫酸銅を添加して、1.6mg (期間 1) 及び 6.0mg (期間 3) の摂取量を調整した。 期間 1: 1.6 mgCu /日 (42 日目に ⁶⁵Cu (塩化銅 (II)) を経口投与) 期間 2: 0.7 mgCu /日 (42 日目に ⁶⁵Cu (塩化銅 (II)) を経口投与) 期間 3: 6.0 mgCu /日 (42 日目に ⁶⁵Cu (塩化銅 (II)) を経口投与)</p>	<p>糞便の採取 (⁶⁵Cu 投与後約 14 日間) 及び採血 (各機関の 1 及び 42 日目) Cu 吸収、排泄と保持 (⁶⁵Cu 使用) 及び生化学検査 (eSOD 活性、血清銅、血清セルロプラスミン)</p>	<p>・各期間の銅吸収率及び銅保持量を表にまとめた。 表 各期間の銅吸収率及び銅保持量</p> <table border="1" data-bbox="1164 309 1962 707"> <thead> <tr> <th></th> <th>期間 1</th> <th>期間 2</th> <th>期間 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>銅摂取量 (mg/d)</td> <td>1.6 (中用量)</td> <td>0.7 (低用量)</td> <td>6.0 (高用量)</td> </tr> <tr> <td>真の銅吸収率 (%) n=6</td> <td>45 ± 14</td> <td>48 ± 13</td> <td>48 ± 11</td> </tr> <tr> <td>銅の内因性損失 (mg/d) n=6</td> <td>0.81* ± 0.16</td> <td>0.45* ± 0.25</td> <td>2.46 ± 1.11</td> </tr> <tr> <td>銅保持量 (mg/d) n=6</td> <td>0.00* ± 0.31</td> <td>-0.13* ± 0.32</td> <td>0.75 ± 1.05</td> </tr> </tbody> </table> <p>数値は平均値±標準偏差。* : 高銅食に比べて有意差あり (P < 0.05)</p> <p>・1.6mg/日 (中用量) 及び 0.7mg/日 (低用量) の銅の内因性損失及び銅保持量は、6.0mg/日 (高用量) に比べて有意に低かった。 ・eSOD 活性、血清銅、血清セルロプラスミンは正常範囲内だった。</p>		期間 1	期間 2	期間 3	銅摂取量 (mg/d)	1.6 (中用量)	0.7 (低用量)	6.0 (高用量)	真の銅吸収率 (%) n=6	45 ± 14	48 ± 13	48 ± 11	銅の内因性損失 (mg/d) n=6	0.81* ± 0.16	0.45* ± 0.25	2.46 ± 1.11	銅保持量 (mg/d) n=6	0.00* ± 0.31	-0.13* ± 0.32	0.75 ± 1.05	<p>評価したヒトにおける影響の分類 : 1 / 評価した科学的水準 : B</p>		
	期間 1	期間 2	期間 3																								
銅摂取量 (mg/d)	1.6 (中用量)	0.7 (低用量)	6.0 (高用量)																								
真の銅吸収率 (%) n=6	45 ± 14	48 ± 13	48 ± 11																								
銅の内因性損失 (mg/d) n=6	0.81* ± 0.16	0.45* ± 0.25	2.46 ± 1.11																								
銅保持量 (mg/d) n=6	0.00* ± 0.31	-0.13* ± 0.32	0.75 ± 1.05																								
<p>Turnlund ら (1989) 引用文献 : 57)</p>	<p>a. 介入研究 b. 男性 11 名 (22-35 歳) c. 期間 1: 24 日 期間 2: 42 日 期間 3: 24 日 (被験者全員が同じ期間順で、連続した 90 日間試験)</p>	<p>食事と調整食 (銅含量 ~ 4mg) に硫酸銅を含む液状調整食を加えて、それぞれの期間の食事中からの銅摂取量を調整し、摂取させた。 期間 1 : 1.68 mg/人/日 期間 2 : 0.785 mg/人/日 期間 3 : 7.53 mg/人/日 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)) を摂取させた。</p>	<p>試験期間を通して尿及び糞便の完全な採取 銅の吸収と保持 (⁶⁵Cu 使用)</p>	<p>・各期間の銅吸収率及び銅保持量を表にまとめた。 表 各期間の銅吸収率及び銅保持量</p> <table border="1" data-bbox="1164 1002 1962 1399"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">期間 1</th> <th colspan="2">期間 2</th> <th rowspan="2">期間 3</th> </tr> <tr> <th>初期</th> <th>後期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>銅摂取量 (mg/d)</td> <td>1.68</td> <td colspan="2">0.785</td> <td>7.53</td> </tr> <tr> <td>銅吸収率 (%)</td> <td>36.3 ± 1.3</td> <td>56.2 ± 1.1</td> <td>55.0 ± 1.5</td> <td>12.4 ± 0.9</td> </tr> <tr> <td>銅保持量 (mg/d)</td> <td>0.167 ± 0.40</td> <td colspan="2">0.002 ± 0.034</td> <td>0.941 ± 0.160</td> </tr> </tbody> </table>		期間 1	期間 2		期間 3	初期	後期	銅摂取量 (mg/d)	1.68	0.785		7.53	銅吸収率 (%)	36.3 ± 1.3	56.2 ± 1.1	55.0 ± 1.5	12.4 ± 0.9	銅保持量 (mg/d)	0.167 ± 0.40	0.002 ± 0.034		0.941 ± 0.160	<p>評価したヒトにおける影響の分類 : 1 / 評価した科学的水準 : B</p>
	期間 1	期間 2		期間 3																							
		初期	後期																								
銅摂取量 (mg/d)	1.68	0.785		7.53																							
銅吸収率 (%)	36.3 ± 1.3	56.2 ± 1.1	55.0 ± 1.5	12.4 ± 0.9																							
銅保持量 (mg/d)	0.167 ± 0.40	0.002 ± 0.034		0.941 ± 0.160																							

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025年3月提出版

		<p>期間 1 : 13 日目</p> <p>期間 2 : 7 及び 8 日目、 31 及び 32 日目</p> <p>期間 3 : 13 日目</p>		<p>数値は平均値±標準誤差。</p> <p>・期間 3 の銅出納は平均 3.9mg/日（初期 6 日間）から直線的に減少し負（最終 6 日間）になった。期間 3 では銅保持となり、24 日間では男性の銅出納が平衡に達するには不十分だった。</p>													
<p>Turnlund ら,2005 引用文献 : 62)</p>	<p>a. 介入研究</p> <p>b. 男性 9 名 (26-49 歳)</p> <p>c. 期間 MP-A : 18 日 自由生活期間 : 129 日 期間 MP-B : 18 日 (被験者全員が同じ期間順で、連続した試験)</p>	<p>期間 MP-A: 1.6 mg/日 (銅を 1.6 mg/日含む食事、7 日目に ⁶³Cu を 3 名に経口的に、6 名に経静脈的に投与した)</p> <p>自由生活期間 2: 通常食+ 7mg/日の銅サプリメントの追加</p> <p>期間 3: 7.8 mg/日 (銅を 1.6 mg/日含む食事に 6.2mg/日の銅サプリメントの追加、7 日目に ⁶³Cu を 3 名に経口的に、6 名に経静脈的に投与した)</p>	<p>2 つの期間中で糞便の完全な採取</p> <p>銅の吸収と保持 (⁶³Cu 使用)</p>	<p>・MP-A 及び MP-B の銅吸収率及び銅保持量を表にまとめた。</p> <p>表 各期間の銅吸収率及び銅保持量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>期間 MP-A</th> <th>期間 MP-B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>銅摂取量 (mg/d)</td> <td>1.6</td> <td>7.8</td> </tr> <tr> <td>真の銅吸収率* (%)</td> <td>45 ± 14</td> <td>48 ± 13</td> </tr> <tr> <td>銅保持量** (mg/d) n=9</td> <td>0.06</td> <td>0.67</td> </tr> </tbody> </table> <p>*静脈投与された ⁶³Cu の平均排泄量に基づいて、摂取された ⁶³Cu の平均吸収率を計算した</p> <p>**それぞれの代謝期間の最終 12 日間の平均</p> <p>・銅保持量は、期間 MP-B (7.8mg/日) が期間 MP-A (1.6mg/日) より多かった。</p>		期間 MP-A	期間 MP-B	銅摂取量 (mg/d)	1.6	7.8	真の銅吸収率* (%)	45 ± 14	48 ± 13	銅保持量** (mg/d) n=9	0.06	0.67	<p>評価したヒトにおける影響の分類 : 1 / 評価した科学的水準 : B</p>
	期間 MP-A	期間 MP-B															
銅摂取量 (mg/d)	1.6	7.8															
真の銅吸収率* (%)	45 ± 14	48 ± 13															
銅保持量** (mg/d) n=9	0.06	0.67															

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾ (引用文献 21、p86-89)

表 E-3 銅の動態を扱ったヒト介入試験

参考文献	試験対象	試験期間	銅の形態	方法	銅の吸収/排泄/保持	銅の状態を示す生化学的指標
Turnlund, 1989 (引用文献 65、57) ; Turnlund ら, 1990 (引用文献 124)	男性 11 名 (22-35 歳)	期間 1: 24 日 期間 2: 42 日 期間 3: 24 日 全員が同じ期間順で、連続した 90 日間試験	期間 1: 1.7 mg 総 Cu / 日 (day 13 に ⁶⁵ Cu 投与) 期間 2: 0.8 mg 総 Cu / 日 (days 7、8 及び days 31、32 に ⁶⁵ Cu 投与) 期間 3: 7.5 mg 総 Cu / 日 (day 13 に ⁶⁵ Cu 投与) 食事中の食品及び調整物には 0.4 mg Cu を含有; 硫酸銅 (液体調整物) として銅を追加	試験期間を通して尿及び便の完全な採取 銅の吸収と保持 (⁶⁵ Cu 使用)	-Mean ± SEM (range) % ⁶⁵ Cu 吸収 期間 1: 36.3 ± 1.3 (30.2, 42.1) 期間 2 (早期; 晩期): 56.2 ± 1.1 (48.9, 61.3); 55.0 ± 1.5 (46.0, 60.3) 期間 3: 12.4 ± 0.9 (7.4, 16.4) Cu 吸収 (mg/日) 期間 1: 0.61 ± 0.022 期間 2 (早期; 晩期): 0.441 ± 0.009; 0.43 ± 0.012 期間 3: 0.93 ± 0.068 内因性の便中喪失 (mg/日) 期間 1: 0.61 (期間 1 の day 7 から day 24 の平均) 期間 2 (早期; 晩期): 0.36 (期間 2 の day 7 から day 24 の平均) 期間 3: 0.97 (期間 3 の day 7 から day 24 の平均) 保持 (mg/日) (各代謝期間中の平均) 期間 1: 0.167 ± 0.40 (-0.046, 0.308) 期間 2: 0.002 ± 0.034 (-0.255, 0.125) 期間 3: 0.941 ± 0.160 (0.128, 1.97) 期間 3: 出納について初期は強い正のバランスで、時間とともに直線的に減少した (最終的に負になった)。; 24 日間では男性の銅出納が平衡に達するには不十分だった。	血漿銅、CP、eSOD: 影響なし 唾液腺銅: 影響なし
参考文献	試験対象	試験期間	銅の形態	方法	銅の吸収/排泄/保持	銅の状態を示す生化学的指標

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025年3月提出版

Harvey ら, 2003(引用 文献 61)	男性 12 名 (20- 59 歳)	期間 1: 8 週 期間 2: 8 週 期間 3: 8 週 期間の間 のウォッ シユアウ ト ≥ 4 週	期間 1: 1.6 mg 総 Cu / 日 (day 42 に ⁶⁵ Cu を 経口的に投与) 期間 2: 0.7 mg 総 Cu / 日 ((day 42 に ⁶⁵ Cu を 経口的に投与) P3: 6.0 mg 総 Cu /日 (day 42 に ⁶⁵ Cu を経口 的に投与) 全ての期間中、食事中 は銅 0.7 mgCu/日; 硫 酸銅 (液体調整物) と して銅を追加	Cu 吸収と保持 (⁶⁵ Cu 使用) 見かけの Cu 吸収: (標識 Cu 量-便中標 識 Cu)/標識 Cu 量 真の吸収=内因性 Cu 喪失で修正された見 かけの Cu 吸収 保持 = 非標識量、 すなわち便中非標識 Cu	Mean ± SD % ⁶⁵ Cu 見かけの吸収/真の吸収 (%) 期間 1: 42 ± 15/45 ± 14 期間 2: 41 ± 12/48 ± 13 期間 3: 45 ± 13/48 ± 11 Cu 見かけの吸収/真の吸収 (mg) 期間 1: 1.27 ± 0.44/1.36 ± 0.41 期間 2: 1.23 ± 0.35/1.45 ± 0.39 期間 3: 1.34 ± 0.38/1.45 ± 0.33 便中 Cu (mg/日) (標識投与 14 日後の非標識 Cu) 期間 1: 1.6 ± 0.31 期間 2: 0.83 ± 0.32 期間 3: 5.25 ± 1.05 内因性喪失 ⁶⁵ Cu (%) 期間 1: 38 ± 20 期間 2: 30 ± 15 期間 3: 40 ± 11 総内因性喪失 (遅いプールと早いプール) (mg/日) 期間 1: 0.81 ± 0.16 期間 2: 0.45 ± 0.25 期間 3: 2.46 ± 1.11 保持 (mg/日) (期間終了時) 期間 1: 0.00 ± 0.31 期間 2: -0.13 ± 0.32 期間 3: 0.75 ± 1.05	血漿 Cu、CP、eSOD: 影響なし
参照文献	試験対象	試験期間	銅の形態	方法	銅の吸収/排泄/保持	銅の状態を示す生化学的指標

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025年3月提出版

<p>Turnlund ら ,1998 (引用文 献 59)</p>	<p>男性 11 名 (平均 26 ± 4 歳)</p>	<p>期間 1: 24 日 期間 2: 42 日 期間 3: 24 日 (被験者 全員が同 じ期間順 で、連続 した 90 日間試 験)</p>	<p>期間 1: 0.66 mg/日 (days 13、14 に 6 例の 食事中の Cu を ⁶⁵Cu に置換え、day 13 に 5 例に経静脈的に ⁶⁵Cu 0.34 mg を投与した) 期間 2: 0.38 mg/日、銅 を加えない基礎食事に (days 31、32、55、56 に 6 例の食事に ⁶⁵Cu 0.2 mg を追加し、 days 55 に 5 例に経静 脈的に ⁶⁵Cu 0.34 mg を 投与した) 期間 3: 2.49 mg/日 (days 79-80 に 6 例の 与えた食事中の銅を ⁶⁵Cu に置換え day 79 に 5 例に経静脈的に ⁶⁵Cu 0.34 mg を投与し た)</p>	<p>Cu 吸収、排泄、保持 (⁶⁵Cu 使用) 見かけの Cu 吸収 = ⁶⁵Cu 供給量 - 供給 後 12 日間の便中 ⁶⁵Cu 回収量 真の吸収 = 同じ期間 に排泄された ⁶⁵Cu 静脈注入画分で補正 された見かけの吸収 保持 = 平均 Cu 摂取 量 - 平均 Cu 便中量 (全期間の平均)</p>	<p>平均 % Cu 見かけ/真の吸収 (%) P1: 54/73 P2: 67/77 P3: 44/66 Cu 見かけ/真の吸収 (mg/日) P1: 0.35/0.48 P2: 0.26/0.29 P3: 1.08/1.64 便中 ⁶⁵Cu (静脈投与後 12 日間に排泄された投与 ⁶⁵Cu の%) P1: 26 P2: 12 P3: 34 便中 Cu (mg/日) P1: 0.65 P2: 0.33 P3: 2.17 内因性喪失 (mg/日) P1: 0.47 P2: 0.24 P3: 1.33 保持 (mg/日) (全代謝期間中の平均) P1: -0.13 P2: -0.015 P3: 0.511 (最初の 6 日間の正のバランスは その後急速に減少した。期間の終わりに平衡に達した。本文参照)</p>	<p>なし</p>
<p>参照文献</p>	<p>試験対象</p>	<p>試験期間</p>	<p>銅の形態</p>	<p>方法</p>	<p>銅の吸収/排泄/保持</p>	<p>銅の状態を示す生化学的指標</p>

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

<p>Turnlund ら ,2005 (引用文 献 62)</p>	<p>男性 9 名 (26-49 歳)</p>	<p>期 間 1: 18 日 期 間 2: 129 日 期 間 3: 18 日 (被験者 全員が同 じ期間順 の連続試 験)</p>	<p>期 間 1: 1.6 mg/ 日 (day 7 に ⁶³Cu を 3 名 に経口的に、6 名に経 静脈的に投与した) 期 間 2: 通常食 + 7 mg/日 Cu の追加 期 間 3: 7.8 mg/ 日 (day 7 に ⁶³Cu を 3 名 に経口的に、6 名に経 静脈的に投与した) 期 間 1 と期 間 3 で、食 事には 1.6 mg Cu /日 を含む; CuSO₄ (調整 液)として追加の Cu を 供給 期 間 2 で、被験者は硫 酸銅として 7 mg Cu/ 日 を含むサプリメントを消費</p>	<p>期 間 1 と期 間 3 では 尿及び便の完全な採 取 見かけの Cu 吸収 = ⁶³Cu 供給量 - 投与 後 12 日間の ⁶³Cu 回 収量 真の Cu 吸収 =同じ 期 間 に排 泄 さ れ た ⁶³Cu 静 脈 注 入 画 分 で補正された見かけ の Cu 吸収 内因性消化管喪失量 = 便中 Cu 量 - 非吸 収食事 Cu Cu 保持 = 平均 Cu 摂取量 - 平均便中 及び尿中 Cu (各代謝 期 間 中 の 最 終 12 日 の平均)</p>	<p>平均 % Cu 見かけ/真の吸収 (%) 期 間 1: 29/40 期 間 3: 16/29 Cu 見かけ/真の吸収 (mg/日) 期 間 1: 0.48/0.65 期 間 3: 1.2/2.2 便中 ⁶³Cu (静脈投与後 12 日間に排泄された投与 ⁶³Cu の%) 期 間 1: 27 期 間 3: 46 便中 Cu (mg/日) 期 間 1: 1.6 期 間 3: 7.1 内因性喪失 (mg/日) 期 間: 0.58 期 間 3: 1.56 尿中 ⁶³Cu (静脈投与後 12 日間に排泄された投与 ⁶³Cu の%) 期 間 1: 2.1 期 間 3: 1.3 尿中 Cu (mg/日) 期 間 1: 0.0203 ± 0.0008 期 間 3: 0.0256 ± 0.0011 毛髪中 Cu (mg/日) 期 間 1: 0.0092 ± 0.0031 期 間 3: 0.0211 ± 0.0029 保持 (mg/日) (各代謝期間中の最終 12 日間の平均) 期 間 1: 0.06 期 間 3: 0.67</p>	<p>eSOD: ↑ 期 間 3 vs 期 間 1 (期 間 1: 1,065 ± 47; 期 間 3: 1,206 ± 24 U/g Hb) 血漿ベンジルアミン活性: ↑ 期 間 3 vs 期 間 1 (期 間 1: 283 ± 25; 期 間 3: 377 ± 31 U/L) CP 活性: ↑ 期 間 3 vs 期 間 1 (P1: 107 ± 3; P3: 116 ± 5 U/L) 血清 Cu: 影響なし</p>
--	---------------------------------	---	--	--	--	---

↑: 有意な上昇; CP: セルロプラスミン; eSOD: 赤血球スーパーオキシドディスムターゼ; Hb: ヘモグロビン; SD: 標準偏差; SEM: 標準誤差

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾ (引用文献 21、p90-95)

表 E-4 安全性エンドポイントを扱ったヒト介入研究

参照文献	試験デザインと対象	試験期間	銅の形態	調査した安全関連パラメーター	銅の状態を示すマーカー	肝臓酵素	酸化損傷マーカー	他の有害作用
Olivares ら, 1998 (引用文献 88)	二重盲検ランダム化プラセボ対象試験、健康乳児 128 例	3~12 月齢	グループ 1 (N = 48): <0.1 mg/L 水 (27 例 人工乳; 21 例 母乳) グループ 2 (N = 80): 2 mg/L 水 (56 例 人工乳; 24 例 母乳) グループ 1 人工乳乳児: 0.8 ± 0.5 mg Cu /日、4 から 6 か月; 1.2 ± 0.7 mg Cu /日、6 から 9 か月; 1.2 ± 0.7 mg Cu /日、9~12 か月 グループ 2 人工乳乳児: 2.3 ± 0.8 mg Cu /日、4 から 6 か月; 2.5 ± 0.7 mgCu/日、6 から 9 か月; 2.4 ± 0.7 mg Cu /日、9~12 か月 人工乳は Fe, Cu (7.87 μmol/L) 及び Zn を強化	6、9、12 か月の月齢での血清 Cu, CP eSOD, eMT ビリルビン; AST, GGT, SGPT (= ALT) 臨床評価及び身体計測のための月 1 回の診察	血清 Cu、CP: 影響なし eSOD、eMT: 影響なし	ビリルビン; AST、GGT、SGPT (= ALT): 影響なし	-	成長及び罹患率: 群間に影響なし

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025年3月提出版

参照文献	試験デザインと対象	試験期間	銅の形態	調査した安全関連パラメーター	銅の状態を示すマーカー	肝臓酵素	酸化損傷マーカー	他の有害作用
Harvey ら, 2003(引用文献 61)	代謝研究 12 か月 (20-59 歳)	期間 1: 8 週 期間 2: 8 週 期間 3: 8 週 休薬期間 ≥ 4 週	期間 1: 1.6 mg 総 Cu/日 期間 2: 0.7 mg 総 Cu/日 期間 3: 6.0 mg 総 Cu/日 全期間中、食事には 0.7 mgCu/日を含有; 追加の Cu が CuSO ₄ (調整液) として供給	血清 Cu、CP、eSOD 血小板凝集、ヘマトクリット値、Hb、平均 Hb 濃度、血漿リポ蛋白、トリアシルグリセロール、血漿アポ A1 及び B、赤血球 及び 血小板 GP、血清フェリチン	血漿 Cu、CP、eSOD: 影響なし	-	血漿、赤血球、血小板 GPx: 影響なし	血小板業種、リポ蛋白 (総、HDL-, LDL- コレステロール)、トリアシルグリセロール、アポ A1 及び B: 影響なし Hb、平均 Hb 濃度及びヘマトクリット値、: 影響なし
Baker ら, 1999(引用文献 152) FOODCUE England	縦断的介入試験 健常男性 11 例 (20-59 歳)	8 週/期間 休薬期間 4 週	期間 1: 1.6 mg 総 Cu/日 期間 2: 0.7 mg 総 Cu/日 期間 3: 6 mg 総 Cu/日 Cu0.7 mg/日に制限された食事; 追加の Cu が CuSO ₄ (溶液) として供給	血清 Cu、CP 血清オステオカルシン (骨形成) 尿中ピリジノリン及びデオキシピリジノリン(骨吸収) 尿中クレアチニン 血算(白血球、赤血球、Hb、ヘマトクリット、血小板) 臨床検査(Na、K、重炭酸、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総たん白、アルブミン、グロブリン、LDH、AST、ALT、ALP、GGT、Ca、P、総コレステロール、血糖)	血清 Cu、CP: 影響なし	報告なし	-	骨代謝の生化学マーカー: 影響なし 尿中クレアチニン: 影響なし

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

参照文献	試験デザインと対象	試験期間	銅の形態	調査した安全関連パラメーター	銅の状態を示すマーカー	肝臓の酵素	酸化損傷マーカー	他の有害作用
O'Connor ら, 2003 (引用文献 78) FOODCUE Northern Ireland	二重盲検クロスオーバー試験 健常男性及び女性 24 例 (22 例完了、男性 11 例及び女性 11 例) ((22-45 歳))	6 週/期間	期間 1: CuSO ₄ として 3 mg/日 期間 2: プラセボ 期間 3: Cu グリシン塩として 3 mg/日 期間 4: プラセボ 期間 5: Cu グリシン塩として 6 mg/日 期間 6: プラセボ バックグラウンド食に加えて、食事には男性 1.43 ± 0.1 mgCu/日及び女性 1.03 ± 0.1 mgCu/日を含む	eSOD、白血球 SOD 血小板及び白血球シトクロム c オキシダーゼ 血漿 CP 血清 DO 肝酵素 (GGT, ALT) DNA 損傷 (コメットアッセイ、エンドヌクレアーゼ有無)	CP, eSOD: 影響なし 血清 DO: ↑ 追加した 3 期間後 白血球シトクロム c オキシダーゼ: ↑ Cu グリシン塩 6 mg Cu/日後 (データ未掲載)	GGT, ALT: 影響なし	DNA 損傷: 影響なし(各期間で 4~6 名のサンプルロス)	-

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025年3月提出版

参照文献	試験デザインと対象	試験期間	銅の形態	調査した安全関連パラメーター	銅の状態を示すマーカー	肝臓の酵素	酸化損傷マーカー	他の有害作用
Rock ら , 2000 (引用 文献 79) FOODCUE France	二重盲検クロ スオーバー試 験 健常男性 13 例 及び女性 13 例 (50-72 歳)	6 週/期間 期間の間の 休薬期間 6 週	期間 1: CuSO ₄ として 3 mg/日 期間 2: プラセボ 期間 3: Cu グリシン塩として 3 mg/ 日 期間 4: プラセボ 期間 5: Cu グリシン塩として 6 mg/ 日 期間 6: プラセボ バックグラウンド食に加えて、平均 Cu 摂取量は男性 ~1.4 mgCu/日及 び女性 ~1.2 mgCu/日	赤血球抗酸化 (AAPH-誘導酸化、 in vitro) 血漿脂溶性ビタミン eSOD	eSOD: 影 響なし	-	赤血球酸化: ↑ CuSO ₄ 3 mg/日及び Cu グリシン塩 6 mg/日後の溶 血半減期 (LT50) 血漿トコフェ ロール、レチノ ール、ルテイン: 影響なし 血漿リコピン、 血漿 α 及び β カロテン: ↓ Cu グリシン 塩 3 mg/日後	-

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025年3月提出版

参照文献	試験デザインと対象	試験期間	銅の形態	調査した安全関連パラメーター	銅の状態を示すマーカー	肝臓の酵素	酸化損傷マーカー	他の有害作用
Turley ら, 2000 (引用文献 80) FOODCUE	二重盲検クロスオーバー試験(4施設,異なる用量)健康男女 24 例 (22-45 歳) [北アイルランド]	6 週/期間	CuSO ₄ として 3 mg/日まで及び Cu グリシン塩として 6 mg/日まで、バックグラウンド食に追加 バックグラウンド食は男性 1.43 mgCu/日及び女性 ~1.03 mgCu/日を含む	血清/血漿 Cu (デンマーク、フランス) 血漿 CP (全施設) in vitro で誘導される酸化に対する LDL 感受性 (全施設)	血清/血漿 Cu: ↑ CuSO ₄ 3 mg/日後及び CuSO ₄ 6 mg/日後 (デンマーク); 影響なし (フランス) 血漿 CP: 全施設で影響なし	-	Cu-またはペルオキシ亜硝酸による酸化に対する LDL 感受性: 影響なし	-
	同試験 健康男性 (20-59 歳) [イギリス]	8 週/期間	CuSO ₄ (溶液)として 0.7 mg/日追加の Cu を含む、6 mg/日までの総 Cu 調整食					
	同試験 健康女性 16 名 (18-30 歳) [Denmark]	4 週/期間	CuSO ₄ として 6 mg/日 バックグラウンド食に追加 (Cu 含量未確定)					
	同試験 男性 14 例及び女性 14 例 (50-72 歳) [France]	6 週/期間	Cu グリシン塩として 6 mg/日まで、バックグラウンド食に追加; 平均 Cu 摂取量は男性 ~1.4 mgCu/日及び女性 ~1.2 mg Cu /日 (Rock et al., 2000)					

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025年3月提出版

参照文献	試験デザインと対象	試験期間	銅の形態	調査した安全関連パラメーター	銅の状態を示すマーカー	肝臓の酵素	酸化損傷マーカー	他の有害作用
Turnlundら, 2004 (引用文献 83)	代謝研究 男性9例 (26-49歳)	期間 1: 18 日 期間 2: 129 日 期間 3: 18 日	期間 1: 1.6 mg 総 Cu /日 期間 2: 通常食 + 7 mg/日 Cu サプリメント 期間 3: 7.8 mg 総 Cu /日 期間 1 及び 2 で、食事に 1.6mg Cu /日 を含有; 追加 Cu は CuSO ₄ (調整液)として追加 期間 2 では、被検者は CuSO ₄ として 7 mg Cu/日 を供与するサプリメントを摂取	血漿 Cu, CP 及び eSOD、血漿ベンジルアミノキシダーゼ 血漿マロンジアルデヒド、尿中チオバルピツール酸反応性基質 各期間中の day 14 に 1g のビタミン C 投与後の血漿アスコルビン酸塩及びデヒドロアスコルビン酸塩 血算および白血球分画 血清 IL-2R, IL-6, IgG 及び C3 遅延型皮膚過敏反応(7 種のリコール抗原) 全被験者は、10 例のコントロール群とともに、高用量銅摂取期間の終了前 2 週にインフルエンザワクチンを接種し、14 日後に抗体価を測定	eSOD: ↑ 期間 3 vs 期間 1 血漿ベンジルアミノキシダーゼ活性: ↑ 期間 3 vs 期間 1 CP 活性: ↑ 期間 3 vs 期間 1 尿中Cu: ↑ 期間 3 vs 期間 1 毛髪銅 ↑ 期間 3 vs 期間 1 血漿 Cu: 影響なし	-	血漿マロンジアルデヒド: 影響なし 尿中チオバルピツール酸反応性基質: ↑ 期間 3 vs 期間 1 血漿アスコルビン酸塩及びデヒドロアスコルビン酸塩: 影響なし	顆粒球: ↓ 期間 3 vs 期間 1 (総数, % WBC) リンパ球: ↑ 期間 3 vs 期間 1 (総数) IL-2R: ↓ 期間 3 vs 期間 1 血清インフルエンザ抗体価: ↓ 試験群 vs コントロール群 WBC 数, IL-6, IgG and C3: 影響なし 遅延型皮膚過敏反応: 影響なし

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025年3月提出版

参照文献	試験デザインと対象	試験期間	銅の形態	調査した安全関連パラメーター	銅の状態を示すマーカー	肝臓の酵素	酸化損傷マーカー	他の有害作用
Pizarro ら, 1999 (引用文献 81)	ランダム化比較クロスオーバー試験 (ラテン方格法) 健康成人女性 60 例	2 週/期間 期間の間に水道水でウォッシュアウト 1 週	平均 ± 標準偏差 水からの Cu 摂取量: 期間 1: 0.04 ± 0.02 (0 mg/L 水) 期間 2: 1.74 ± 0.66 (1 mg/L 水) 期間 3: 4.68 ± 2.24 (3 mg/L 水) 期間 4: 7.94 ± 2.69 mg/日 (5 mg/L 水) バックグラウンド食に加える水中の CuSO ₄ として; 平均バックグラウンド食の Cu 摂取量: 1.7 mg/日	消化器症状 血清 Cu, CP 及び GGT, ALT, AST Hb	血清 Cu, CP: 影響なし	GGT、ALT、AST: 影響なし	-	Hb: 影響なし 吐き気、嘔吐、腹痛: ↑ Cu ≥ 3 mg/L に対して頭痛、流涎: 有意差なし ↑
Kessler ら, 2008a (引用文献 82)	前向き二重盲検第二相臨床試験 軽度のアルツハイマー病患者 68 例; G1 33 例 (年齢 69.5 ± 1.4); G2 35 例 (年齢 70.4 ± 1.1)	12 カ月	G1: プラセボ G2: オロチン酸銅(II)2 水和物として 8 mg/day 食事 (銅含量不明) を追加	血清 Cu, Zn, CP, 肝臓酵素 .脳脊髄液中のアミロイド β と tau たんぱく質 有害事象記録	血清 Cu, CP: 影響なし	肝臓酵素: 影響なし		血液学的パラメーター: 影響なし アルツハイマー病評価スケール (認知スケール) または MMSE 検査: 群間差なし

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025年3月提出版

参照文献	試験デザインと対象	試験期間	銅の形態	調査した安全関連パラメーター	銅の状態を示すマーカー	肝臓の酵素	酸化損傷マーカー	他の有害作用
Pratt ら , 1985 (引用文献 84)	二重盲検プラセボ対象試験 グループ 1: 成人 7 例 (男性 3 例 及び女性 4 例 (平均年齢 42 歳)) G2: 成人 7 例	12 週	グループ 1: 10 mg/日 グルコン酸銅 G2: プラセボ バックグラウンド食に追加 (Cu 量未確定)	血清 Cu; 毛髪 Cu HTC, MCV 及び生化学検査 (トリグリセリド, コレステロール, AST, GGT, LDH, ALP, K, Mg, Zn) 記録された副作用	血清 Cu: 影響なし 毛髪 Cu: 影響なし	AST, GGT, LDH, ALP: 影響なし	-	HTC, MCV 及び 生化学検査: 影響なし 吐き気, 下痢, 胸やけ: グループ間で違いなし

↑: 有意な上昇; ↓: 有意な減少

2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオンアミジン)ニ塩酸塩; ALP: アルカリホスファターゼ; ALT: アラニントランスアミナーゼ; アポリポプロテイン; BF: 母乳; Ca: カルシウム; CP: セルロプラスミン; CSF: 脳脊髄液; Cyt c: シトクロム c; CuGC: Cu グリシン塩; DNA: デオキシリボ核酸; DO: ジアミンオキシダーゼ; eMT: 赤血球メタロチオネイン; eSOD: 赤血球スーパーオキシド-ディスムターゼ; FF: 人工乳; GGT: γ -グルタミルトランスフェラーゼ; Hb: ヘモグロビン; GPx: グルタチオンペルオキシダーゼ; HDL: 高比重リポタンパク; HTC: ヘマトクリット値; IgG: 免疫グロブリン G; IL: インターロイキン; K: カリウム; LDH: 乳酸脱水素酵素; LDL: 低比重リポタンパク; MCV: 平均赤血球容積; MDA: マロンジアルデヒド; Na: ナトリウム; ND: 不明; NR: 未報告; RBC: 赤血球; SD: 標準偏差; SGOT: 血清グルタミン酸 - オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (= AST: アスパラギン酸アミノ基転移酵素); SGPT: グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ); SOD: スーパーオキシド-ディスムターゼ; TBARS: チオバルビツール酸反応性物質; WBC: 白血球; Zn: 亜鉛.

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾ (引用文献 21、p96-97)

表 E-5 観察研究

参照文献	試験デザインと対象	試験期間	銅の形態	調査した安全関連パラメーター	結果のまとめ
Dassel de Vergara ら, 1999 (引用文献 92)	乳児及び銅管で供給された飲料水を有する横断的な 956 世帯	NA 不明	836 世帯 (87.4%): 水サンプル < 0.5 mgCu/L 83 世帯: 水サンプル ≥ 0.5 mgCu/L (うち 38 世帯: ≥ 0.8 mgCu/L; max 2.6 mg/L)	生後 12 か月間に 12 週までの母乳を受けたか、または、≥ 0.8 mg Cu/L の水道水を ≥ 200 mL 摂取した乳児 8 例: 触診と超音波検査による肝臓検査 血液検査 (血清 Cu, セルロプラスミン, 免疫グロブリン (IgG, IgM, IgA), トランスアミナーゼ (GOT, GPT), GGT, 総ビリルビン及び CRP)	肝疾患: 肝臓の触診及び超音波検査では、どの小児にも徴候は見られなかった 正常以上の血清銅値, CRP の軽度上昇: 8 ヶ月で 1 例; 他のパラメーターは正常であった。
Dieter ら, 1999 (引用文献 94)	ドイツにおける小児期早期の肝硬変 300 例を対象とした後ろ向き研究	1984 年から 1994 年	飲料水中の銅含量	組織学的に確認された小児期早期の肝硬変	銅の慢性的及び過剰摂取と関連すると考えられる 5 例 (肝臓の銅含量高値と銅配管/酸性井戸水と一致した); 水の含量 9-26.4 mg Cu/L であった。
Scheinberg and Sternlieb, 1994 (引用文献 93)	症例報告 インド以外の小児肝硬変の小児 7 例 (< 2 歳)	NA 不明	飲料水中の Cu 含量: 0.05 から 6.8 mg Cu /L		肝硬変; 乳児 7 例中 3 例に遺伝的証拠あり。
	後ろ向き研究 マサチューセッツの 3 都市からの小児 (0-5 歳)	64,124 小児期曝露期 (1969 年から 1991 年)に小児	飲料水の Cu 含量: 8.5-8.8 mg Cu/L	マサチューセッツ州の公衆衛生記録	肝硬変またはそのほかの肝疾患による死亡がない。

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

参考文献	試験デザインと対象	試験期間	銅の形態	調査した安全関連パラメーター	結果のまとめ
Zietz ら , 2003 (引用 文献 91)	横断的な乳児のいる 2,944 世帯 (ベルリン 地区)	NA 不明	飲料水の Cu 含量: コンポジットサンプル 1 (過程で使用す るたびに集めた水道水 100ml の一部): 平均 0.44 mg/L; 最大 3.5 mg/L コンポジットサンプル 2: 朝, 昼, タ, 及び就寝前に採取した水道水 250 ml: 平 均 0.56 mg/L; 最大 4.2 mg/L 0.8-4.2 mg Cu/L	水サンプル中の Cu 濃度が ≥ 0.8 mg/L (全サン プル世帯中の 29.9%) であり、少なくとも 6 週 間 ≥ 200 mL 水道水/日を摂取した家庭の乳児 に小児検診が推奨 (541 例の乳児が対象): 517 例の乳児は医師による診察 183 例は小児健診 (肝臓の触診及び超音波検査) 及び血液検査 (血清 Cu; セルロプラスミン; IgG, IgM, IgA; GOT; GPT; 総ビリルビン; CRP)	肝機能障害の徴候なし (GOT, GPT, GGT 及び 臨床的に感染と診断された 6 例と肝血管腫 及び尿管閉塞の 8 例で、血清銅濃度が基準範 囲を超えていた; 感染が原因であると考え られる 5 例の腹部エコー検査ではわずかに 異常)。 水道水からの乳児の 1 日及び総銅摂取量及 び GOT, GPT, GGT, 総ビリルビン, 血清銅, またはセルロプラスミンの用量反応解析で は負の健康影響の徴候はなかった。
O'Donohu e ら, 1999 (引用文 献 90)	症例報告 1 症例 (26 歳)	42 か月	30 mg Cu/日を 30 か月、その後 60 mg Cu/日を 1 年	血液及び尿サンプル 身体症状	倦怠感, 黄疸及び腹部腫脹が 6 週間続いた後 に入院した。 急性腎不全あり。 肝移植を必要とする重度の肝硬変あり。 摘出した肝臓の銅濃度は 3.230 mg/g dry weight であった; 亜鉛濃度は正常であった。

CRP: C 反応性蛋白; GGT: γ -グルタミルトランスフェラーゼ; GOT: グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ; GPT: グルタミン酸ビリルビン酸転移酵素; IgA: 免疫グロブリン A; IgG: 免疫グロブリン G; IgM: 免疫グロブリン M; NA: 不明.

表G—12 ヒトにおける銅多量摂取の知見（試験概要）

論文名	被験者の年齢、性別、健康状態、及び人種的・民族的背景	研究の規模	対象とする栄養成分の特性 摂取量 摂取期間	背景食由来の摂取量及び各摂取源（食品、サプリメント、飲料水）由来の摂取量	摂取の評価方法	調査のエンドポイント
①Gastric response to acute copper exposure (引用文献 150)	チリ国内で実施	30名の健康人 15名女性(33±12歳)、15名男性(37±12歳)	硫酸銅 300 mL (10 mg 銅/L) の水 または 300 mL (0 mg 銅/L) の水 1回(1分以内で飲用)	-	-	120分間の胃排出パターン
②Confirmation of an acute no-observed-adverse-effect and low-observed-adverse-effect level for copper in bottled drinking water in a multi-site international study] (引用文献 151)	18~60歳 健康女性 チリ、アメリカ、北アイ ルランド、中国で実施	他施設(4カ国)合計 269名	硫酸銅 0.4, 0.8, 1.2mg(銅として) を含む100,150,200mLの水 毎週1回(異なる量の銅) 0.1.6mg(銅として)を含む 200mLの水 毎週1回	-	-	胃腸作用のアンケート (吐気、嘔吐、疼痛、下痢)

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

表G-13 ヒトにおける銅多量摂取の知見（試験評価）

論文名（再掲）	重要な有害影響の性質（選択したエンドポイント（バイオマーカー又は臨床的に観察される作用）妥当性及び質的基準）、摂取量と反応（有害影響）の関係	影響の大きさ（摂取量、集団（乳児、小児、妊婦、授乳婦、高齢者等）及びその他の要因との関係）	交絡因子（薬物の使用等）や効果修飾因子（感受性等）	研究デザイン（RCT、コホート研究、症例対象研究等の別）	評価したヒトにおける影響の1～7の分類	評価した科学的水準（A～Cの分類）など
①Gastric response to acute copper exposure (引用文献 150)	1名が摂取直後に嘔吐し（評価からは除外）、9名（3名男性、6名女性）が10mg 銅/Lの水を摂取後吐気（軽度と中等度、短時間と摂取後2、3分）を生じた。	-	-	RCT	1	B
②Confirmation of an acute no-observed-adverse-effect and low-observed-adverse-effect level for copper in bottled drinking water in a multi-site international study] (引用文献 151)	報告された最も一般的な症状は吐気であり、15分以内に報告された。(有意差あり：水分量,p<0:032、銅用量,p<0:0001) 200mLで1.2 mg Cu(6mg Cu/L)の摂取15分後に報告された吐気の発生率が有意に増加した。(p<0.0004) 200mLの硫酸銅溶液摂取で、15分後の吐気が用量依存的に増加した。	-	-	Double blind, 3 X 3 factorial (volume X dose) study	1	B

1 ③グルコン酸及びグルコン酸塩類

2 添加物評価書「グルコン酸亜鉛（第 2 版）」（2015 年 1 月）²⁸⁾ に 2. 毒性（6）ヒトにお
3 ける知見には、グルコン酸及びグルコン酸塩類に関する記載はなかった。

4
5 以上まとめると、添加物評価書「グルコン酸銅」（平成 16 年（2004 年）5 月）³⁾では、銅の多
6 量摂取に基づいて評価が行われ、硫酸銅でも多量摂取から NOAEL を 0.8 mg 銅とする報告もあ
7 る。これらはいずれも、銅の多量摂取における有害作用を評価しているが、EFSA「銅の健康影響に基
8 づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹⁾では、投与された銅は腎臓から速やかに排泄されると想
9 定しており、肝臓に恒常的に保留される銅については言及されていない（引用文献 21、p4）、とし
10 ている。

11 銅摂取量に対する銅出納を検討した 3 つの報告から、銅摂取量 6-8 mg/日では銅保持が見ら
12 れた。銅塩類の健康影響評価ではこの点を考慮する必要があると考えられる。

13
14 また、EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹⁾では、肝臓に銅保持
15 があるウィルソン病について、次のようにコメントしている。

16 ウィルソン病（WD）患者では、肝臓での銅保持は進行性の肝損傷および末梢毒性と関連してい
17 る。貯蔵された肝臓中の銅の放出は、主に肝臓外の毒性（初期では主に中枢神経系）を引き起こ
18 す。また、銅放出と毒性の可能性が高まる明確な蓄積のカットオフ値はないが、他の肝胆疾患、他の
19 疾患状態からの肝臓への間接的な影響、および非特異的なストレスなど、さまざまなトリガーが毒
20 性を引き起こすことがある。（Ferenciら, 2007⁹⁶⁾; Burkheadら, 2011¹⁵³⁾; Ferenci, 2020⁹⁵⁾;
21 ワーキンググループへの専門家意見）

22 したがって、ウィルソン病の証拠から、連続摂取の条件下で銅毒性の発症が将来的に（おそらく突
23 然に）示唆され、慢性毒性評価における発現の早期予測因子と考えられる。集団の肝損傷の引き
24 金や原因は、ライフスタイル、疾患の有無、その他のリスク要因の変動によって異なり、肝臓中の銅保
25 持に関連するリスクの評価において、多様性と不確実性をもたらす。肝損傷の結果として放出された
26 銅は、隣接する肝組織や周辺組織、特に損傷が可逆的でなく時間とともに蓄積する神経系に損傷を
27 引き起こす可能性がある。（引用文献 21、p36）

28
29 EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹⁾では、銅の再評価、UL 及
30 び ADI について次のようにまとめている。

31 科学委員会は、UL または ADI を設定するために使用された以前の参照値（10 mg/日）は、も
32 はや NOAEL と見なすことはできないと考えている。銅保持の証拠は、保持から生じる将来的な潜在
33 毒性を示唆し、銅のような基質に対する生体に不都合な状況につながる生物学的モデルに矛盾して
34 いない。（中略）科学委員会は、Turnlund ら（2005）⁶²⁾及び Harvey ら（2003）⁶¹⁾による
35 報告は、銅の健康影響に基づく指標値の確定に重要なエビデンスを提供していると考えている。証拠
36 の重み付け及び特定された不確実性に基づいて、科学委員会は、銅保持が見られた摂取量よりも低
37 い、成人 5mg/日の UL は十分に予防的であると考えている。さらに、科学委員会は ADI として 0.07
38 mg/kg 体重を設定した。（中略）科学委員会は、若年層における ADI の超過が一生涯にわたる銅

1 毒性のリスクをもたらさないと結論付け、したがって懸念されるものではないとしている。(引用文献 21、
2 p63)
3
4 添加物評価書「グルコン酸銅」(平成 16 年(2004 年)5 月)³⁾で、グルコン酸銅の UL は銅
5 として 9 mg/ヒト/日とされ、これは上述した銅保持に基づいた設定ではない。Turnlund ら(2005)
6 ⁶²⁾及び Harvey ら(2003)⁶¹⁾の報告から銅摂取量 6-8 mg/日では銅蓄積が見られることを根
7 拠とした、銅の UL としての成人 5mg/日は、グルコン酸銅の健康影響評価で考慮されるべき数値と
8 考えられる。グルコン酸銅は栄養強化剤として使用されることを鑑み、グルコン酸銅の UL を銅として 5
9 mg/ヒト/日とすることは適当と考えられる。
10
11
12
13

4. 一日摂取量の推計等

(1) 一般のヒトの摂取状況

①グルコン酸銅

厚生労働省において平成 17 年度に実施したマーケットバスケット方式による摂取量調査の結果によると、銅（グルコン酸銅、硫酸銅）の一日摂取量は 0.46 mg/日と報告されている¹⁵⁴⁾。

「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（令和 2 年 3 月）」¹⁵⁵⁾から、グルコン酸銅、硫酸銅及び銅塩類に係る添加物の摂取量を表 G-14 にまとめた。グルコン酸銅の摂取量は 0.104mg/人/日と報告され、銅として 0.015 mg/人/日である。

表 G-14 グルコン酸銅、硫酸銅及びグルコン酸塩類の一人一日摂取量

添加物名	一人一日摂取量 (mg/人/日)	注	銅としての摂取量 (mg/人/日) (銅原子量：63.55として)
グルコン酸銅 (分子量：453.84)	0.104	—	0.015
硫酸銅 [*] (分子量：249.69)	1.83		0.466 (乳児対象)
銅クロロフィリンナトリウム (分子量：693.16)	0.051		0.005
銅クロロフィル (分子量：939.72)	0.005		0.0003

^{*}当時は母乳代替食品のみに使用を許されているため、一人一日摂取量として、乳児の数（240 万人）で除いたものを記載した。

②銅塩類

厚生労働省において平成 17 年度に実施したマーケットバスケット方式による摂取量調査の結果によると、銅（グルコン酸銅、硫酸銅）の一日摂取量は 0.46 mg/日と報告されている¹⁵⁴⁾。（再掲）

「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（令和 2 年 3 月）」¹⁵⁵⁾から、グルコン酸銅、硫酸銅、銅クロロフィリンナトリウム及び銅クロロフィルの摂取量を表 G-14 に示す。硫酸銅は母乳代替食品由来であるので、成人では銅塩類（硫酸銅を除いたグルコン酸銅、銅クロロフィリンナトリウム及び銅クロロフィル）の摂取量は 0.021mg/人/日以下と考えられる。

表 G-15 に、令和元年国民健康・栄養調査¹⁵⁶⁾の銅摂取量を性・年齢階級別に示すと共に、日本人の食事摂取基準（2020 年版）³¹⁾に示された銅の推定平均必要量、推奨量、目安量及び耐容上限量をまとめた。

日本人の銅摂取量は、20 歳以上で平均 1.14 mg/日（男性 1.23 mg/日、女性 1.07 mg/日）であり、18 歳以上の推奨量（男性 0.8～0.9 mg/日、女性 0.7 mg/日）を満たしている。

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

1 表G-15 銅の摂取量及び推奨量

令和元年 国民健康・栄養調査 銅摂取量 (mg/日)				日本人の食事摂取基準 (2020 年版) ³¹⁾ 銅の食事摂取基準 (mg/日)								
				男性				女性				
年齢	平均	男性 平均	女性 平均	年齢	推定 平均 必要量	推奨 量	目安 量	耐容 上 限量	推定 平均 必要量	推奨 量	目安 量	耐容 上 限量
総数	1.12	1.20	1.04	0～5 (月)	-	-	0.3	-	-	-	0.3	-
1～6	0.68	0.71	0.66	6～11 (月)	-	-	0.3	-	-	-	0.3	-
7～14	1.06	1.11	1.00	1～2 (歳)	0.3	0.3	-	-	0.2	0.3	-	-
15～19	1.17	1.29	1.05	3～5 (歳)	0.3	0.4	-	-	0.3	0.3	-	-
20～29	1.02	1.14	0.90	6～7 (歳)	0.4	0.4	-	-	0.4	0.4	-	-
30～39	1.05	1.15	0.96	8～9 (歳)	0.4	0.5	-	-	0.4	0.5	-	-
40～49	1.06	1.15	0.98	10～11 (歳)	0.5	0.6	-	-	0.5	0.6	-	-
50～59	1.11	1.21	1.03	12～14 (歳)	0.7	0.8	-	-	0.6	0.8	-	-
60～69	1.21	1.27	1.15	15～17 (歳)	0.8	0.9	-	-	0.6	0.7	-	-
70～79	1.26	1.32	1.19	18～29 (歳)	0.7	0.9	-	7	0.6	0.7	-	7
80 以上	1.13	1.22	1.06	30～49 (歳)	0.7	0.9	-	7	0.6	0.7	-	7
(再掲) 20 歳以上	1.14	1.23	1.07	50～64 (歳)	0.7	0.9	-	7	0.6	0.7	-	7
(再掲) 65～74	1.25	1.31	1.20	65～74 (歳)	0.7	0.9	-	7	0.6	0.7	-	7
(再掲) 75 歳以上	1.17	1.25	1.11	75 以上 (歳)	0.7	0.8	-	7	0.6	0.7	-	7
				妊婦 付加量	/				+0.1	+0.1	-	-
				授乳婦 付加量					+0.5	+0.6	-	-

2

3

③ グルコン酸塩類

「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（令和 2 年 3 月）」¹⁵⁵⁾から、グルコン酸塩類に関係する添加物の摂取量を G—16 にまとめた。グルコン酸として摂取量はグルコデルタラクトン由来が多く、グルコン酸銅由来はその 100 分の 1 以下であった。

表 G—16 グルコン酸塩類の一人一日摂取量

添加物名	一人一日摂取量 (mg/人/日)	グルコン酸としての摂取量 (mg/人/日) (グルコン酸分子量：196.16として)
グルコン酸銅 (分子量：453.84)	0.104	0.090
グルコン酸亜鉛 (分子量：509.75)	1.73	1.33
グルコデルタラクトン (分子量：178.14)	51.8	57.0
グルコン酸 (分子量：196.16)	6.7	6.7
グルコン酸カリウム (分子量：234.25)	1.73	1.45
グルコン酸カルシウム (分子量：448.39)	3.45	3.02
グルコン酸第一鉄 (分子量：462.14)	0.02	0.02
グルコン酸ナトリウム (分子量：220.15)	6.04	5.38

(2) ヒト健康に対するリスク評価（大気からの摂取量）

環境省、化学物質の環境リスク初期評価⁵¹⁾の 3. 健康リスクの初期評価 (4) 健康リスクの評価 ②健康リスクの初期評価結果、p17 に記載がある（表 G—17）。

表 G—17 銅及び銅化合物の吸入暴露による健康リスク（MOE の算定）

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	NOAEL等	MOE
吸入	環境大気	0.019 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	0.31 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	—	—
	室内空気	—	—		

銅及び銅化合物の吸入曝露については、無毒性量（NOAEL,日本人の食事摂取基準等では「健康障害非発現量」と訳されている）等が設定できず、健康リスクの判定はできておらず、ヒトへの影響の知見から、 $0.4 \text{ mg}/\text{m}^3$ を NOAEL と仮定した場合、曝露状況で補正した $0.08 \text{ mg}/\text{m}^3$ が NOAEL 等に相当する値となる。そこで、 $0.08 \text{ mg}/\text{m}^3$ と一般環境大気の予測最大曝露濃度 $0.31 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度から、参考として MOE（Margin of exposure）を算出すると、260 と試算している。また、化管法に基づく平成 24 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値は $0.22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 360 となる。このため、本物質の一般環境大気の吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性は低いと評価している。

1 (3) 飲料水からの摂取量

2 食品安全委員会、清涼飲料水評価書 銅 (2008 年 4 月)³⁰⁾ II. 安全性に係る知見の概要

3 2. 暴露状況、p8 より引用する。

4 「(引用始め)

5 2. 暴露状況

6 平成 17 年の水道統計における銅の水道水の検出状況 (表 1) は、原水における最高検
 7 出値は、水道法水質基準値 (1.0mg/L) の 20%超過~40%以下 (4/5,253 地点) で
 8 あったが、大部分は水質基準値の 2%以下 (5,178/5,253 地点) であった。一方、浄水にお
 9 ける最高検出値は、水質基準値の 60%超過~80%以下が一箇所で見られたが、大部分は
 10 2%以下 (5,224/5,030 地点) であった。

11

12 表 1 水道水での検出状況 (基文献番号 4)

年度	浄水 ／原 水の 別	水源種別	測 定 地 点 数	基準値に対する度数分布表										
				2% 以下	2% 超過 4% 以下	4% 超過 6% 以下	6% 超過 8% 以下	8% 超過 10% 以下	10% 超過 20% 以下	20% 超過 40% 以下	40% 超過 60% 以下	60% 超過 80% 以下	80% 超過 100 % 以下	100 % 超 過
				~ 0.02 (mg /L)	~ 0.04 (mg /L)	~ 0.06 (mg /L)	~ 0.08 (mg /L)	~ 0.10 (mg /L)	~ 0.20 (mg /L)	~ 0.40 (mg /L)	~ 0.60 (mg /L)	~ 0.80 (mg /L)	~ 1.00 (mg /L)	1.01 (mg /L) ~
H17	原水	全体	5,253	5,170	19	19	4	35	2	4	0	0	0	0
		表流水	1,031	1,020	7	1	1	2	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼	314	306	2	0	2	1	1	2	0	0	0	0
		地下水	3,115	3,068	10	15	0	20	0	2	0	0	0	0
		その他	793	776	0	3	1	12	1	0	0	0	0	0
	浄水	全体	5,224	5,030	98	34	11	33	15	2	0	1	0	0
		表流水	954	937	5	5	1	4	2	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼	299	288	6	1	1	2	0	1	0	0	0	0
		地下水	2,810	2,676	72	24	9	16	11	1	0	1	0	0
		その他	1,158	1,126	15	4	0	11	2	0	0	0	0	0

13 (引用終り) 」

14 食品安全委員会は参考として、水質基準値の 2%である濃度 0.02 mg/L の水を 1 日あたり 2 L

15 摂水した場合、1 日あたりの摂取量は、0.04 mg/ヒト/日と考えられる、としている。

16

1 (4) 国内及び国外の銅の NOAEL 及び上限量等の設定状況

2 添加物評価書「グルコン酸銅」(平成 16 年(2004 年)5 月)³⁾で、グルコン酸銅の UL は銅
3 として 9 mg/ヒト/日と評価された。添加物評価書「硫酸銅」(令和 4 年(2022 年)8 月)²⁹⁾
4 では、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、と評価された。また、清涼
5 飲料水評価書 銅(2008 年 4 月)³⁰⁾では、清涼飲料水における銅の許容上限摂取量は 9 mg/
6 ヒト(成人)/日と設定するのが妥当と判断する、と評価された。これらは、Pratt ら(1985)⁸⁴⁾
7 の報告、ヒトに銅として 1 日 10 mg のグルコン酸銅を 12 週間投与した結果、影響は認められていな
8 い、ことを根拠としている。

9 日本人の食事摂取基準(2020 年版)³¹⁾では、健康障害非発現量を 10mg/日とみなし、血
10 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
11 7 mg/日としている。

12
13 EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月)²¹⁾では、5mg/日の銅摂取
14 では蓄積が起これないと予測されることから、銅の UL を 5mg/日(銅の ADI を 0.07 mg/kg 体重
15 /日(成人体重 70kg として))、と評価した(引用文献 21、p4)。

16 さらに Hébert ら(1993)⁷¹⁾の報告から、EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」
17 (2023 年 1 月)²¹⁾では、3. 2. 3 動物における銅のホメオスタシスで、肝臓及び腎臓の銅濃
18 度は、銅摂取量が 500 mg/kg (8 mg Cu/kg 体重)を超えるすべての食餌で有意に増加し、こ
19 れは、この研究から導かれた NOAEL である 16 mg Cu/kg 体重よりも低いレベルだった²¹⁾、として
20 いる。(引用文献 21、p29)

21 したがって、Turnlund ら(2005)⁶²⁾及び Harvey ら(2003)⁶¹⁾の報告から銅摂取量 6-8
22 mg/日では銅蓄積が見られることを根拠とした、銅の UL としての成人 5mg/日は、グルコン酸銅の健
23 康影響評価で考慮されるべき数値と考えられる。

24
25 添加物評価書「グルコン酸亜鉛(第 2 版)」(2015 年 1 月)²⁸⁾では、総合栄養食品から亜鉛
26 を摂取する人における一日最大量の算出において、総合栄養食品からの摂取エネルギーを
27 2,000kcal/人/日としている。

28
29 これらを考慮して、グルコン酸銅を総合栄養食品に使用するとき銅として 0.25 mg/100kcal を使
30 用量の上限量とすることが適当と考えた。

31 32 (5) 総合栄養食品からの銅摂取量

33 病院食のミネラル含有量を解析した研究によると、関東地域の 4 カ所の総合病院で実施された夏
34 期献立のエネルギー及び銅含有量の平均値(連続する 7 日間)は、それぞれ五分粥で 1,334.3
35 kcal 及び 0.95 mg、全粥で 1,679.2 kcal 及び 1.08 mg、常食で 2,099.9 kcal 及び 1.38
36 mg と報告されている¹⁵⁷⁾。また、総合栄養食品は病者の食事代替として使用される前提で、栄養
37 素等が設定されており、退院後の在宅病者の摂取量が入院時と大きく異なることは考えにくい。

1 総合栄養食品からの摂取エネルギーはおおよそ 1,000~2,000 kcalと考えられ、添加物評価書
2 「グルコン酸亜鉛（第 2 版）」（2015 年 1 月）²⁸⁾ では、総合栄養食品から亜鉛を摂取する人に
3 おける一日最大量の算出において、総合栄養食品からの摂取エネルギーを 2,000kcal/人/日として
4 いる。仮に、グルコン酸銅を総合栄養食品に銅として 0.25mg/100kcal（使用量の上限）を配合
5 した場合、1 日 1,000 kcal 使用で 2.5 mg、1 日 2,000 kcal 使用で 5.0 mg となり、グルコン
6 酸銅の銅としての UL、5 mg/ヒト/日を超えることはない。

7
8 さらに、総合栄養食品は「医師、管理栄養士等の相談、指導を得て使用することが適当である旨」
9 の表示が義務付けられているので、一般人が使用する可能性は少なく、また、医師、栄養士等の管
10 理下に総合栄養食品は使用されるので、過剰摂取のリスクは少ないと考えられる。総合栄養食品は
11 通常の食事摂取が不十分な者の食事代替品であることから、総合栄養食品と通常の食事・食品と
12 の併用が考えられる。病院食の常食のエネルギーがおおよそ 2,000kcal¹⁵⁷⁾であることから、仮に、通常
13 の食事・食品からその半量の 1,000kcal を摂取し、残りの 1,000kcal を総合栄養食品から摂取し
14 た場合、通常の食事・食品からの銅摂取量は、令和元年国民健康・栄養調査¹⁵⁶⁾より銅摂取量
15 （男女平均（20 歳以上））より 1.14mg/日となり、総合栄養食品からの銅摂取量
16 0.25mg/100kcal（上限量）×1,000kcal=2.5mg/日を加えても、3.64mg/日であり、
17 EFSA が示した UL（銅として 5mg/日）を超えることはない。また、総合栄養食品 2,000kcal（銅
18 として上限の 5mg/日）を摂取し、さらに通常の食事・食品を摂取すれば銅の上限量を超える可能
19 性はあるが、食事摂取が不十分な者が 1 日 2,000kcal 以上摂取する可能性はほとんどなく、また、
20 食事摂取が十分な者が通常の食事・食品をすべて総合栄養食品とする可能性もほとんどないと考え
21 られる。総合栄養食品からの銅摂取量 0.25mg/100kcal を超えなければ、EFSA が示した UL
22 （銅として 5mg/日）を超える銅を摂取する可能性は、低いと考えられる。

23 24 (6) 日本人の銅摂取に関する要請者としての考え

25 日本人の銅摂取に関して要請者は、EFSA が示した UL（銅として 5mg/日）は日本人におい
26 ても重要な指標と考えている。

27
28 銅のホメオスタシスは、肝胆排泄と腸管吸収によって調節されている。最初のホメオスタシスの反応
29 は、吸収の低下とその後の肝胆排泄の増加で、排泄増加が銅のゼロ出納に大きく寄与している。銅
30 曝露の増加により、銅は肝臓に隔離されることが示唆されている。

31
32 銅は生物学的に必須な栄養成分であり^{158a, 158b)}、病者の食事代替である総合栄養食品の使用
33 を考えたときに、EFSA「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」（2023 年 1 月）²¹⁾で示された
34 UL（銅として 5mg/日）を超えないようにすべきで、要請者としては、グルコン酸銅を総合栄養食品
35 に使用するにあたり、総合栄養食品からの銅摂取量が 0.25mg/100kcal を超えなければ、EFSA
36 が示した UL（銅として 5mg/日）を超えないと考える。

37 総合栄養食品の通知基準を修正することで、グルコン酸銅を総合栄養食品に使用した時の上
38 限量を定めることも可能であるが、栄養強化剤として使用基準に上限量を定めるほうが適切と考える。

1
2
3
4
5
6

病者用総合栄養食品摂取者及び一般摂取者の両者に対する銅の摂取量に関する上限値は、18 歳以上の成人を対象としたものである。銅は生物学的に必須な栄養成分ではあるが、小児、乳児、妊婦及び授乳婦について、安全性評価に資する情報が不足しており、評価不能であるため、小児、乳児、妊婦及び授乳婦の銅の摂取が過剰にならないよう、適正な注意喚起が必要かもしれない。

1 IV. 引用文献

- 2 1) 第 10 版食品添加物公定書 D 成分規格・保存規準各条、FA020400、グルコン酸銅
3 <https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/001208483.pdf> (アクセス日 2024 年 7
4 月 30 日)
- 5 2) 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
6 ついて 亜鉛塩類及び銅塩類について. 食品衛生研究. 1983;33:833-851.
- 7 3) 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 (平成 16
8 年 5 月食品安全委員会)
9 <https://www.fsc.go.jp/hyouka/hy-gluconatecu-hyouka.pdf> (アクセス日 2024 年 5
10 月 27 日)
- 11 4) グルコン酸銅に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成 16 年 5 月 27 日 府食第
12 588 号)
- 13 5) 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令, 食品, 添加物等の規格基準の一部を改正する
14 件及び既存添加物名簿の一部を改正する件について (平成 16 年 12 月 24 日 食安発第
15 1224001 号)
- 16 6) 食品、添加物等の規格基準一部 改正について (平成 27 年 3 月 20 日 食安発第 0320 第
17 2 号)
- 18 7) 第 9 版食品添加物公定書 F 使用基準、p1040-1041
19 <https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000641294.pdf> (アクセス日 2024 年 5
20 月 27 日)
- 21 8a) Codex Alimentarius, General Standard for Food Additives, Codex Stan 192-1995.
22 p2. 2. DEFINITIONS
- 23 8b) Codex Alimentarius, General Standard for Food Additives, Codex Stan 192-1995.
24 p134. CHLOROPHYLLS AND CHLOROPHYLLINS, COPPER COMPLEXES.
- 25 9a) Codex Alimentarius, STANDARD FOR INFANT FORMULA AND FORMULAS FOR
26 SPECIAL MEDICAL PURPOSES INTENDED FOR INFANTS, Codex Stan 72-1981. P7.
27 3.1.3 e) Minerals and Trace Elements
- 28 9b) Codex Alimentarius, STANDARD FOR INFANT FORMULA AND FORMULAS FOR
29 SPECIAL MEDICAL PURPOSES INTENDED FOR INFANTS, Codex Stan 72-1981. P8.
30 3.4 Vitamin Compounds and Mineral Salts
- 31 10) Codex Alimentarius, ADVISORY LISTS OF NUTRIENT COMPOUNDS FOR USE IN
32 FOODS FOR SPECIAL DIETARY USES INTENDED FOR INFANTS AND YOUNG
33 CHILDREN, CAL/GL 10-1979. P3-12. A: ADVISORY LIST OF MINERAL SALTS AND
34 TRACE ELEMENTS FOR USE IN FOODS FOR SPECIAL DIETARY USES INTENDED
35 FOR INFANTS AND YOUNG CHILDREN
- 36 11a) REGULATION (EC) No 1333/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF
37 THE COUNCIL of 16 December 2008 on food additives, ANNEX II, PART B, p.26
- 38 11b) REGULATION (EC) No 1333/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

- 1 THE COUNCIL of 16 December 2008 on food additives, ANNEX II, PART C, p.42
- 2 12a) COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/127 of 25 September 2015,
- 3 Official Journal of the European Union, 2.2.2016, L 25
- 4 http://data.europa.eu/eli/reg_del/2016/127/oj (アクセス日 2024 年 1 月 31 日)
- 5 12b) COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/127 of 25 September 2015,
- 6 02016R0127 — EN — 01.04.2022 — 005.001
- 7 http://data.europa.eu/eli/reg_del/2016/127/2023-03-17 (アクセス日 2024 年 1 月
- 8 31 日)
- 9 13) Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations, 21CFR184.1260,
- 10 2014 (Jan.29, 2024)
- 11 [https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-184/subpart-](https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-184/subpart-B/section-184.1260)
- 12 [B/section-184.1260](https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-184/subpart-B/section-184.1260) (アクセス日 2024 年 1 月 31 日)
- 13 14) Food and Drug Administration, Drug, and Cosmetic Act, 21USC 350a: Infant
- 14 formulas
- 15 [https://uscode.house.gov/view.xhtml?hl=false&edition=prelim&req=granuleid%3](https://uscode.house.gov/view.xhtml?hl=false&edition=prelim&req=granuleid%3AUSC-prelim-title21-section350a&num=0&saved=%7CKHRpdGxI0jIxIHNIY3Rpb246MzUwYSBIZGI0aW9uOnByZWxpbSk%3D%7C%7C%7C0%7Cfalse%7Cprelim)
- 16 [AUSC-prelim-title21-](https://uscode.house.gov/view.xhtml?hl=false&edition=prelim&req=granuleid%3AUSC-prelim-title21-section350a&num=0&saved=%7CKHRpdGxI0jIxIHNIY3Rpb246MzUwYSBIZGI0aW9uOnByZWxpbSk%3D%7C%7C%7C0%7Cfalse%7Cprelim)
- 17 [section350a&num=0&saved=%7CKHRpdGxI0jIxIHNIY3Rpb246MzUwYSBIZGI0](https://uscode.house.gov/view.xhtml?hl=false&edition=prelim&req=granuleid%3AUSC-prelim-title21-section350a&num=0&saved=%7CKHRpdGxI0jIxIHNIY3Rpb246MzUwYSBIZGI0aW9uOnByZWxpbSk%3D%7C%7C%7C0%7Cfalse%7Cprelim)
- 18 [aW9uOnByZWxpbSk%3D%7C%7C%7C0%7Cfalse%7Cprelim](https://uscode.house.gov/view.xhtml?hl=false&edition=prelim&req=granuleid%3AUSC-prelim-title21-section350a&num=0&saved=%7CKHRpdGxI0jIxIHNIY3Rpb246MzUwYSBIZGI0aW9uOnByZWxpbSk%3D%7C%7C%7C0%7Cfalse%7Cprelim) (アクセス日 2024
- 19 年 1 月 31 日)
- 20 15) Australia New Zealand Food Standards Code - Standard 1.3.1 - Food additives.
- 21 <https://www.legislation.gov.au/Details/F2017C00312>
- 22 16) Australia New Zealand Food Standards Code - Standard 2.9.1 – Infant formula
- 23 products.
- 24 <https://www.legislation.gov.au/Details/F2023C00386> (アクセス日 2024 年 2 月 1 日
- 25 17) Australia New Zealand Food Standards Code – Schedule 29 – Special purpose
- 26 food.
- 27 <https://www.legislation.gov.au/F2015L00463> (アクセス日 2024 年 2 月 1 日)
- 28 18) SAFETY EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES, Food Additives Series 42,
- 29 Prepared by the Fifty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on
- 30 Food Additives, World Health Organization, Geneva June 1999
- 31 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je12.htm> (ア ク セ ス 日
- 32 2024 年 2 月 1 日)
- 33 19) JEFCA (Joint FAO/WFO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of
- 34 certain food additives and contaminants. Twenty-six Report of the Joint FAO/WHO
- 35 Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser 682,
- 36 1982
- 37 [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/41546/WHO_TRS_683.pdf?isAllowe](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/41546/WHO_TRS_683.pdf?isAllowed=y&sequence=1)
- 38 [d=y&sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/41546/WHO_TRS_683.pdf?isAllowed=y&sequence=1) (アクセス日 2024 年 2 月 1 日)

- 1 20) Scientific Committee on Food (SCF), 2003. Opinion of the Scientific Committee
2 on Food on the Tolerable Upper Intake Level of copper, 10 pp.
3 https://food.ec.europa.eu/system/files/2020-12/sci-com_scf_out176_en.pdf (ア
4 クセス日 2024 年 7 月 17 日)
- 5 21) Re-evaluation of the existing health-based guidance values for copper and
6 exposure assessment from all sources. EFSA Journal 2023;21(1):7728
7 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2023.7728> (アクセス
8 日 2024 年 2 月 1 日)
- 9 22) Scientific Literature Reviews on Generally Recognized as Safe (GRAS) Food
10 Ingredients - Gluconate Salts., Food and Drug Research Lab.,1974
- 11 23) Food and Drug Administration, Select Committee on GRAS (SCOGS) Substances
12 Opinion: Copper (cupric) gluconate, Copper (cupric) sulfate, Cuprous iodide
13 [http://wayback.archive-
14 it.org/7993/20171031061417/https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagi
15 ngLabeling/GRAS/SCOGS/ucm261260.htm](http://wayback.archive-it.org/7993/20171031061417/https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm261260.htm) (アクセス日 2024 年 2 月 5 日)
- 16 24) Food and Drug Administration, Select Committee on GRAS Substances (SCOGS)
17 Opinion: Magnesium gluconate; Potassium gluconate; Sodium gluconate; Zinc
18 gluconate
19 [http://wayback.archive-
20 it.org/7993/20171031062443/https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagi
21 ngLabeling/GRAS/SCOGS/ucm260462.htm](http://wayback.archive-it.org/7993/20171031062443/https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm260462.htm) (アクセス日 2024 年 2 月 5 日)
- 22 25) Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for
23 Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron,
24 Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. 7 Copper. Institute
25 of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Washington (DC): National Academies
26 Press (US); 2001.
27 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/>
- 28 26) The 20th Australian Total Diet Survey, Food Standards Australia New Zealand
29 <https://www.foodstandards.gov.au/sites/default/files/2023-11/20th-ATDS.pdf>
30 (アクセス日 2024 年 2 月 7 日)
- 31 27) Copper, In WHO(ed.), Environmental Health Criteria 200. World Health
32 Organization, Geneva, 1998.
33 <https://incem.org/documents/ehc/ehc/ehc200.htm> (アクセス日 2024 年 2 月 7 日)
- 34 28) 食品安全委員会、添加物評価書 グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 2015 年 1 月
- 35 29) 食品安全委員会、添加物評価書 硫酸銅 2022 年 8 月
- 36 30) 食品安全委員会、清涼飲料水評価書 銅 2008 年 4 月
- 37 31) 厚生労働省、日本人の食事摂取基準 (2020 年版)、II.各論 1-7(2)微量ミネラル ③銅
38 (Cu)、p.327-330

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

- 1 <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586568.pdf> (アクセス日 2024 年 2
- 2 月 8 日)
- 3 32) 第 9 版食品添加物公定書解説書、廣川書店、グルコン酸銅 p. D-774-777
- 4 33) 製品仕様書 (ヘルシヤス Cu、扶桑化学工業株式会社)
- 5 34) 食品衛生検査指針 食品添加物編 2003、社団法人 日本食品衛生協会、96 銅塩類、
- 6 2003、p.501
- 7 35) 「特別用途食品の表示許可等について」の全部改正について (消食表第 296 号 令和元年 9
- 8 月 9 日)
- 9 36a) 「別添 1 特別用途食品の表示許可基準 (一部改正 消食表第 672 号 令和 5 年 11 月 13
- 10 日)、p.1
- 11 36b) 「別添 1 特別用途食品の表示許可基準 (一部改正 消食表第 672 号 令和 5 年 11 月 13
- 12 日)、p.7-9
- 13 36c) 「別添 1 特別用途食品の表示許可基準 (一部改正 消食表第 672 号 令和 5 年 11 月 13
- 14 日)、p.21
- 15 37) 内閣府令第百十一号、健康増進法に規定する特別用途表示の許可等に関する内閣府令の一
- 16 部を改正する内閣府令、令和 6 年 12 月 10 日
- 17 38) 特別用途食品に関する質疑応答集について (令和 5 年 5 月 19 日 消食表第 240 号)
- 18 39) Prohaska JR. Copper. In : Erdman JW Jr, Macdonald IA, Zeisel SH, ed. Present
- 19 knowledge in nutrition 10th ed. Wiley-Blackwell. Ames, 2012: 540—53.
- 20 40) 橋本彩子, 辻 徳治, 逸村直也, 他. 消化管における必須微量金属の吸収—トランスポーター
- 21 による制御機構, 微量栄養素研究 2011; 28: 89—94.
- 22 41) Hendricks GM, Guo MR and Kindstedt PS: Solubility and relative absorption of
- 23 copper, iron, and zinc in two milk-based liquid infant formulae. Int J Food Sci
- 24 Nutr. 2001; 52:419-428.
- 25 42) 日本化学物質安全・情報センター、初期評価プロファイル、グルコン酸とその誘導体
- 26 https://www.jetoc.or.jp/files/pdf-n/J527-07-1_AJ.html (アクセス日 2024 年 2 月 13
- 27 日)
- 28 43) エンジョイ クリーム パンフレット 2023 年 6 月
- 29 44) テルミールミニ パンフレット 2023 年 8 月
- 30 45) エネーボ®配合経腸用液 インタビューフォーム IV. 製剤に関する項目 4. 製剤の各種条件下
- 31 における安定性 p18
- 32 46) O'Dell BL. Mineral interactions relevant to nutrient requirements. J Nutr. 1989
- 33 Dec;119(12 Suppl):1832-8. doi: 10.1093/jn/119.suppl_12.1832. PMID:
- 34 2693644.
- 35 47) Petering HG. Some observations on the interaction of zinc, copper, and iron
- 36 metabolism in lead and cadmium toxicity, Environ. Health Perspect. (1978) 25:
- 37 141-145.
- 38 <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/epdf/10.1289/ehp.7825141> (アクセス日 2024 年 8 月

- 1 21 日)
- 2 48) Chowdhury BA, Chandra RK. Biological and health implications of toxic heavy
3 metal and essential trace element interactions. *Prog Food Nutr Sci.*
4 1987;11(1):55-113. PMID: 3303135.
5 <https://europepmc.org/article/MED/3303135> (アクセス日 2024 年 9 月 2 日)
- 6 49) 北條康司, 橋本育子, 宮本洋子, 川添禎浩, 水谷民雄: 栄養強化剤 Copper(II)
7 Gluconate の投与によりマウス肝臓及び腎臓に誘導された in Vivo での毒性及び Glutathione,
8 Ascorbic Acid, 銅の濃度変化. *薬学雑誌* (2000) 120: 311-314
9 [https://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi1947/120/3/120_3_311/_pdf/-](https://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi1947/120/3/120_3_311/_pdf/-char/ja)
10 [char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi1947/120/3/120_3_311/_pdf/-char/ja) (アクセス日 2024 年 2 月 13 日)
- 11 50) Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneau JF, Margaritis I. Dietary copper
12 and human health: Current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med*
13 *Biol.* 2016 May;35:107-15. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.02.006. Epub 2016 Mar 5.
- 14 51) 環境省、化学物質の環境リスク初期評価等 (第 1 3 次とりまとめ)
15 <http://www.env.go.jp/chemi/report/h27-01/pdf/chpt1/1-2-2-10.pdf> (アクセス日
16 2024 年 5 月 13 日)
- 17 52) Johnson PE and Lee DY: Copper Absorption and Excretion Measured by Two
18 Methods in Rats Fed Varying Concentrations of Dietary Copper. *J Trace Elem Exp*
19 *Med.* 1988; 1: 129-41
- 20 53)※ Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition Committee on Animal Nutrition
21 Board on Agriculture National Research Council: Nutrient requirements of
22 Laboratory Animals Fourth Revised Edition. 1995: 12-5 (※原書不明のため入手不可)
- 23 54) Van den Berg GJ, Beynen AC. Influence of ascorbic acid supplementation on
24 copper metabolism in rats. *Br J Nutr.* 1992 Nov;68(3):701-15.
25 doi: 10.1079/bjn19920127. PMID: 1493135.
- 26 55) Van den Berg GJ, Yu S, Lemmens AG, Beynen AC. Ascorbic acid feeding of rats
27 reduces copper absorption, causing impaired copper status and depressed biliary
28 copper excretion. *Biol Trace Elem Res.* 1994 Apr-May;41(1-2):47-58.
29 doi: 10.1007/BF02917216. PMID: 7946908.
- 30 56)※ van Ravesteyn AH: Metabolism of copper in man. *Acta Med Scand*, 1944;
31 118(1-3): 163-96 (※古い文献のため入手不可)
- 32 57) Turnlund JR, Keyes WR, Anderson HL, Acord LL. Copper absorption and retention
33 in young men at three levels of dietary copper by use of the stable isotope ⁶⁵Cu.
34 *Am J Clin Nutr.* 1989 May;49(5):870-8.
35 doi: 10.1093/ajcn/49.5.870. PMID: 2718922.
- 36 58) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel):
37 Scientific Opinion on Dietary Reference Values for copper. *EFSA Journal*, 2015;
38 13(10): 4253

- 1 59) Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL, Scott KC. Copper absorption, excretion, and
2 retention by young men consuming low dietary copper determined by using the
3 stable isotope ^{65}Cu . *Am J Clin Nutr*. 1998 Jun;67(6):1219-25.
4 doi: 10.1093/ajcn/67.6.1219.
5 [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523183535/pdf?md](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523183535/pdf?md5=49bd1829621797b711cbf2eb138e9b5c&pid=1-s2.0-S0002916523183535-main.pdf)
6 [5=49bd1829621797b711cbf2eb138e9b5c&pid=1-s2.0-S0002916523183535-](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523183535/pdf?md5=49bd1829621797b711cbf2eb138e9b5c&pid=1-s2.0-S0002916523183535-main.pdf)
7 [main.pdf](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523183535/pdf?md5=49bd1829621797b711cbf2eb138e9b5c&pid=1-s2.0-S0002916523183535-main.pdf) (アクセス日 2024 年 2 月 22 日)
- 8 60) Turnlund JR, Scott KC, Peiffer GL, Jang AM, Keyes WR, Keen CL et al: Copper
9 status of young men consuming a low-copper diet. *Am J Clin Nutr*, 1997; 65: 72-
10 8
11 <https://ajcn.nutrition.org/article/S0002-9165%2823%2917554-X/pdf> (アクセス日
12 2024 年 8 月 7 日)
- 13 61) Harvey LJ, Majsak-Newman G, Dainty JR, Lewis DJ, Langford NJ, Crews HM,
14 Fairweather-Tait SJ. Adaptive responses in men fed low- and high-copper diets.
15 *Br J Nutr*. 2003 Jul;90(1):161-8. doi: 10.1079/bjn2003887.
16 [https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/41AC83055FB3B00077B65B5E7471306A/S0007114503002563a.pdf/adaptive-responses-in-men-fed-low-and-high-copper-diets.pdf)
17 [core/content/view/41AC83055FB3B00077B65B5E7471306A/S000711450300](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/41AC83055FB3B00077B65B5E7471306A/S0007114503002563a.pdf/adaptive-responses-in-men-fed-low-and-high-copper-diets.pdf)
18 [2563a.pdf/adaptive-responses-in-men-fed-low-and-high-copper-diets.pdf](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/41AC83055FB3B00077B65B5E7471306A/S0007114503002563a.pdf/adaptive-responses-in-men-fed-low-and-high-copper-diets.pdf) (ア
19 クセス日 2024 年 2 月 21 日)
- 20 62) Turnlund JR, Keyes WR, Kim SK, Domek JM. Long-term high copper intake:
21 effects on copper absorption, retention, and homeostasis in men. *Am J Clin Nutr*.
22 2005 Apr;81(4):822-8. doi: 10.1093/ajcn/81.4.822.
23 [https://ajcn.nutrition.org/article/S0002-9165\(23\)11968-X/pdf](https://ajcn.nutrition.org/article/S0002-9165(23)11968-X/pdf) (アクセス日 2024 年
24 2 月 22 日)
- 25 63) Coudray C, Feillet-Coudray C, Rambeau M, Tressol JC, Gueux E, Mazur A,
26 Rayssiguier Y. The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium,
27 magnesium, zinc, and copper in rats: a stable isotope study. *J Trace Elem Med*
28 *Biol*. 2006;20(2):73-81. doi: 10.1016/j.jtemb.2005.10.007. Epub 2005 Dec 20.
29 PMID: 16785046.
- 30 64) Harvey LJ, Dainty JR, Hollands WJ, Bull VJ, Beattie JH, Venelinov TI, Hoogewerff
31 JA, Davies IM, Fairweather-Tait SJ. Use of mathematical modeling to study copper
32 metabolism in humans. *Am J Clin Nutr*. 2005 Apr;81(4):807-13.
33 doi: 10.1093/ajcn/81.4.807. PMID: 15817856.
34 [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523119666/pdf?m](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523119666/pdf?md5=1a15785e0a59e01be37c63585f66f07f&pid=1-s2.0-S0002916523119666-main.pdf)
35 [d5=1a15785e0a59e01be37c63585f66f07f&pid=1-s2.0-S0002916523119666-](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523119666/pdf?md5=1a15785e0a59e01be37c63585f66f07f&pid=1-s2.0-S0002916523119666-main.pdf)
36 [main.pdf](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523119666/pdf?md5=1a15785e0a59e01be37c63585f66f07f&pid=1-s2.0-S0002916523119666-main.pdf) (アクセス日 2024 年 8 月 8 日)
- 37 65) Turnlund JR. Stable isotope studies of the effect of dietary copper on copper
38 absorption and excretion. *Adv Exp Med Biol*. 1989;258:21-8. doi: 10.1007/978-

- 1 1-4613-0537-8_2.
- 2 66) Olivares M, Lönnerdal B, Abrams SA, Pizarro F, Uauy R. Age and copper intake
3 do not affect copper absorption, measured with the use of ^{65}Cu as a tracer, in
4 young infants. *Am J Clin Nutr.* 2002 Sep;76(3):641-5.
5 doi: 10.1093/ajcn/76.3.641.
6 [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523059464/pdf?m](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523059464/pdf?md5=cc908a7e4bbe9ae3cfe28ee98a356e1e&pid=1-s2.0-S0002916523059464-main.pdf)
7 [d5=cc908a7e4bbe9ae3cfe28ee98a356e1e&pid=1-s2.0-S0002916523059464-](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523059464/pdf?md5=cc908a7e4bbe9ae3cfe28ee98a356e1e&pid=1-s2.0-S0002916523059464-main.pdf)
8 [main.pdf](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523059464/pdf?md5=cc908a7e4bbe9ae3cfe28ee98a356e1e&pid=1-s2.0-S0002916523059464-main.pdf) (アクセス日 2024 年 5 月 27 日)
- 9 67) Dörner K, Dziadzka S, Höhn A, Sievers E, Oldigs HD, Schulz-Lell G, Schaub J.
10 Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm
11 infants fed on breast-milk and adapted cow's milk formulas. *Br J Nutr.* 1989
12 May;61(3):559-72. doi: 10.1079/bjn19890143.
13 [https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/0453315F372E2804688E53150528F458/S0007114589000632a.pdf/longitudinal-manganese-and-copper-balances-in-young-infants-and-preterm-infants-fed-on-breast-milk-and-adapted-cows-milkformulas.pdf)
14 [core/content/view/0453315F372E2804688E53150528F458/S0007114589000](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/0453315F372E2804688E53150528F458/S0007114589000632a.pdf/longitudinal-manganese-and-copper-balances-in-young-infants-and-preterm-infants-fed-on-breast-milk-and-adapted-cows-milkformulas.pdf)
15 [632a.pdf/longitudinal-manganese-and-copper-balances-in-young-infants-and-](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/0453315F372E2804688E53150528F458/S0007114589000632a.pdf/longitudinal-manganese-and-copper-balances-in-young-infants-and-preterm-infants-fed-on-breast-milk-and-adapted-cows-milkformulas.pdf)
16 [preterm-infants-fed-on-breast-milk-and-adapted-cows-milkformulas.pdf](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/0453315F372E2804688E53150528F458/S0007114589000632a.pdf/longitudinal-manganese-and-copper-balances-in-young-infants-and-preterm-infants-fed-on-breast-milk-and-adapted-cows-milkformulas.pdf) (ア
17 クセス日 2024 年 5 月 27 日)
- 18 68) Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski
19 JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Sep
20 6;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3.
- 21 69) Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *Proc*
22 *Soc Exp Biol Med.* 2000 Jan;223(1):39-46. doi: 10.1046/j.1525-
23 1373.2000.22305.x.
- 24 70) Yang X, Tang XP, Zhang YH, Luo KZ, Jiang YF, Luo HY, Lei JH, Wang WL, Li MM,
25 Chen HC, Deng SL, Lai LY, Liang J, Zhang M, Tian Y, Xu Y. Prospective evaluation
26 of the diagnostic accuracy of hepatic copper content, as determined using the
27 entire core of a liver biopsy sample. *Hepatology.* 2015 Dec;62(6):1731-41. doi:
28 10.1002/hep.27932. Epub 2015 Aug 27.
29 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4744736/pdf/HEP-62-1731.pdf>
30 (アクセス日 2024 年 5 月 27 日)
- 31 71) Hebert C. NTP technical report on the toxicity studies of Cupric Sulfate (CAS No.
32 7758-99-8) Administered in Drinking Water and Feed to F344/N Rats and B6C3F1
33 Mice. *Toxic Rep Ser.* 1993 Jul;29:1-D3.
34 https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/htdocs/st_rpts/tox029.pdf (ア
35 クセス日 2024 年 2 月 28 日)
- 36 72) Kumar V, Kalita J, Misra UK, Bora HK. A study of dose response and organ
37 susceptibility of copper toxicity in a rat model. *J Trace Elem Med Biol.* 2015
38 Jan;29:269-74. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.06.004. Epub 2014 Jun 13.

- 1 73) Blakley BR, 2021. Copper poisoning in animals, MSD veterinary manual.
2 [https://www.msddvetmanual.com/toxicology/copper-poisoning/copper-poisoning-](https://www.msddvetmanual.com/toxicology/copper-poisoning/copper-poisoning-in-animals)
3 [in-animals](https://www.msddvetmanual.com/toxicology/copper-poisoning/copper-poisoning-in-animals) (アクセス日 2024 年 5 月 27 日)
- 4 74) Huster D, Purnat TD, Burkhead JL, Ralle M, Fiehn O, Stuckert F, Olson NE,
5 Teupser D, Lutsenko S. High copper selectively alters lipid metabolism and cell
6 cycle machinery in the mouse model of Wilson disease. *J Biol Chem.* 2007 Mar
7 16;282(11):8343-55. doi: 10.1074/jbc.M607496200. Epub 2007 Jan 7.
8 <https://www.jbc.org/action/showPdf?pii=S0021-9258%2820%2963845-5> (アクセ
9 ス日 2024 年 5 月 27 日)
- 10 75) Calvo J, Jung H, Meloni G. Copper metallothioneins. *IUBMB Life.* 2017
11 Apr;69(4):236-245. doi: 10.1002/iub.1618. Epub 2017 Mar 13.
12 <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/iub.1618> (アクセス日 2024
13 年 5 月 27 日)
- 14 76) Krężel A, Maret W. The Functions of Metamorphic Metallothioneins in Zinc and
15 Copper Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 9;18(6):1237.
16 doi: 10.3390/ijms18061237.
17 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486060/pdf/ijms-18-01237.pdf>
18 (アクセス日 2024 年 5 月 27 日)
- 19 77) Danzeisen R, Araya M, Harrison B, Keen C, Solioz M, Thiele D, McArdle HJ. How
20 reliable and robust are current biomarkers for copper status? *Br J Nutr.* 2007
21 Oct;98(4):676-83. doi: 10.1017/S0007114507798951. Epub 2007 Aug 1.
22 [https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/7F0E9CDB9D598E4E686D533F84F21FCC/S0007114507798951a.pdf/how-reliable-and-robust-are-current-biomarkers-for-copper-status.pdf)
23 [core/content/view/7F0E9CDB9D598E4E686D533F84F21FCC/S000711450779](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/7F0E9CDB9D598E4E686D533F84F21FCC/S0007114507798951a.pdf/how-reliable-and-robust-are-current-biomarkers-for-copper-status.pdf)
24 [8951a.pdf/how-reliable-and-robust-are-current-biomarkers-for-copper-](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/7F0E9CDB9D598E4E686D533F84F21FCC/S0007114507798951a.pdf/how-reliable-and-robust-are-current-biomarkers-for-copper-status.pdf)
25 [status.pdf](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/7F0E9CDB9D598E4E686D533F84F21FCC/S0007114507798951a.pdf/how-reliable-and-robust-are-current-biomarkers-for-copper-status.pdf) (アクセス日 2024 年 3 月 4 日)
- 26 78) O'Connor JM, Bonham MP, Turley E, McKeown A, McKelvey-Martin VJ, Gilmore
27 WS, Strain JJ. Copper supplementation has no effect on markers of DNA damage
28 and liver function in healthy adults (FOODCUE project). *Ann Nutr Metab.*
29 2003;47(5):201-6. doi: 10.1159/000070486.
- 30 79) Rock E, Mazur A, O'connor JM, Bonham MP, Rayssiguier Y, Strain JJ. The effect
31 of copper supplementation on red blood cell oxidizability and plasma antioxidants
32 in middle-aged healthy volunteers. *Free Radic Biol Med.* 2000 Feb 1;28(3):324-
33 9. doi: 10.1016/s0891-5849(99)00241-5.
- 34 80) Turley E, McKeown A, Bonham MP, O'Connor JM, Chopra M, Harvey LJ, Majsak-
35 Newman G, Fairweather-Tait SJ, Bügel S, Sandström B, Rock E, Mazur A,
36 Rayssiguier Y, Strain JJ. Copper supplementation in humans does not affect the
37 susceptibility of low density lipoprotein to in vitro induced oxidation (FOODCUE
38 project). *Free Radic Biol Med.* 2000 Dec;29(11):1129-34. doi: 10.1016/s0891-

- 1 5849(00)00409-3.
- 2 81) Pizarro F, Olivares M, Uauy R, Contreras P, Rebelo A, Gidi V. Acute gastrointestinal
3 effects of graded levels of copper in drinking water. *Environ Health Perspect.* 1999
4 Feb;107(2):117-21. doi: 10.1289/ehp.99107117.
5 <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/epdf/10.1289/ehp.99107117> (アクセス日 2024 年 3 月
6 6 日)
- 7 82) Kessler H, Bayer TA, Bach D, Schneider-Axmann T, Supprian T, Herrmann W,
8 Haber M, Multhaup G, Falkai P, Pajonk FG. Intake of copper has no effect on
9 cognition in patients with mild Alzheimer's disease: a pilot phase 2 clinical trial. *J*
10 *Neural Transm (Vienna).* 2008 Aug;115(8):1181-7. doi: 10.1007/s00702-008-
11 0080-1. Epub 2008 Jun 28.
12 [https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC2516533&blobtype](https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC2516533&blobtype=pdf)
13 [=pdf](https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC2516533&blobtype=pdf) (アクセス日 2024 年 3 月 6 日)
- 14 83) Turnlund JR, Jacob RA, Keen CL, Strain JJ, Kelley DS, Domek JM, Keyes WR,
15 Ensunsa JL, Lykkesfeldt J, Coulter J. Long-term high copper intake: effects on
16 indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men.
17 *Am J Clin Nutr.* 2004 Jun;79(6):1037-44. doi: 10.1093/ajcn/79.6.1037.
18 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916522039636/pdffft?m>
19 [d5=d7bf281597374af1f20bc0bb6f2a17fa&pid=1-s2.0-S0002916522039636-](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916522039636/pdffft?m)
20 [main.pdf](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916522039636/pdffft?m) (アクセス日 2024 年 2 月 26 日)
- 21 84) Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR. Lack of effects of copper gluconate
22 supplementation. *Am J Clin Nutr.* 1985 Oct;42(4):681-2.
23 doi: 10.1093/ajcn/42.4.681.
- 24 85) Araya M, Olivares M, Pizarro F, Méndez MA, González M, Uauy R. Supplementing
25 copper at the upper level of the adult dietary recommended intake induces
26 detectable but transient changes in healthy adults. *J Nutr.* 2005
27 Oct;135(10):2367-71. doi: 10.1093/jn/135.10.2367.
28 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622104293/pdffft?m>
29 [d5=934b473e854d7166d4f7d222437e4573&pid=1-s2.0-](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622104293/pdffft?m)
30 [S0022316622104293-main.pdf](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622104293/pdffft?m) (アクセス日 2024 年 3 月 6 日)
- 31 86) Méndez MA, Araya M, Olivares M, Pizarro F, González M. Sex and ceruloplasmin
32 modulate the response to copper exposure in healthy individuals. *Environ Health*
33 *Perspect.* 2004 Dec;112(17):1654-7. doi: 10.1289/ehp.7134. PMID: 15579408;
34 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1253654/pdf/ehp0112->
35 [001654.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1253654/pdf/ehp0112-) (アクセス日 2024 年 5 月 27 日)
- 36 87) Rojas-Sobarzo L, Olivares M, Brito A, Suazo M, Araya M, Pizarro F. Copper
37 supplementation at 8 mg neither affects circulating lipids nor liver function in
38 apparently healthy Chilean men. *Biol Trace Elem Res.* 2013 Dec;156(1-3):1-4.

- 1 doi: 10.1007/s12011-013-9823-4. Epub 2013 Oct 6.
- 2 88) Olivares M, Pizarro F, Speisky H, Lönnerdal B, Uauy R. Copper in infant nutrition:
3 safety of World Health Organization provisional guideline value for copper content
4 of drinking water. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998 Mar;26(3):251-7. doi:
5 10.1097/00005176-199803000-00003.
- 6 89) O'Donohue JW, Reid MA, Varghese A, Portmann B and Williams R. Micronodular
7 cirrhosis and acute liver failure due to chronic copper self-intoxication. *European*
8 *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 1993; 5: 561–562.
- 9 90) O'Donohue J, Reid M, Varghese A, Portmann B, Williams R. A case of adult
10 chronic copper self-intoxication resulting in cirrhosis. *Eur J Med Res.* 1999 Jun
11 28;4(6):252.
- 12 91) Zietz BP, Dieter HH, Lakomek M, Schneider H, Kessler-Gaedtke B, Dunkelberg H.
13 Epidemiological investigation on chronic copper toxicity to children exposed via
14 the public drinking water supply. *Sci Total Environ.* 2003 Jan 20;302(1-3):127-
15 44. doi: 10.1016/s0048-9697(02)00399-6.
- 16 92) Dassel de Vergara J, Zietz B, Schneider HB, Dunkelberg H. Determination of the
17 extent of excessive copper concentrations in the tap-water of households with
18 copper pipes and an assessment of possible health hazards for infants. *Eur J Med*
19 *Res.* 1999 Nov 22;4(11):475-82.
- 20 93) Scheinberg IH, Sternlieb I. Is non-Indian childhood cirrhosis caused by excess
21 dietary copper? *Lancet.* 1994 Oct 8;344(8928):1002-4. doi: 10.1016/s0140-
22 6736(94)91649-7.
- 23 94) Dieter HH, Schimmelpfennig W, Meyer E, Tabert M. Early childhood cirrhoses
24 (ECC) in Germany between 1982 and 1994 with special consideration of copper
25 etiology. *Eur J Med Res.* 1999 Jun 28;4(6):233-42.
- 26 95) Espinós C, Ferenci P. Are the new genetic tools for diagnosis of Wilson disease
27 helpful in clinical practice? *JHEP Rep.* 2020 Apr 18;2(4):100114.
28 doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100114.
29 [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589555920300483/pdf?m](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589555920300483/pdf?md5=24455a00f9f6e7114dadca9183af9b02&pid=1-s2.0-S2589555920300483-main.pdf)
30 [d5=24455a00f9f6e7114dadca9183af9b02&pid=1-s2.0-S2589555920300483-](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589555920300483/pdf?md5=24455a00f9f6e7114dadca9183af9b02&pid=1-s2.0-S2589555920300483-main.pdf)
31 [main.pdf](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589555920300483/pdf?md5=24455a00f9f6e7114dadca9183af9b02&pid=1-s2.0-S2589555920300483-main.pdf) (アクセス日 2024年5月27日)
- 32 96) Ferenci P, Członkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, Vogel
33 W, Bruha R, Schmidt HT, Stremmel W. Late-onset Wilson's disease.
34 *Gastroenterology.* 2007 Apr;132(4):1294-8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.02.057.
35 Epub 2007 Feb 25.
- 36 97) Ferenci P. Wilson's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Aug;3(8):726-33.
37 doi: 10.1016/s1542-3565(05)00484-2.
- 38 98) Ferenci P, Stremmel W, Członkowska A, Szalay F, Viveiros A, Stättermayer AF,

- 1 Bruha R, Houwen R, Pop TL, Stauber R, Gschwantler M, Pfeiffenberger J,
2 Yurdaydin C, Aigner E, Steindl-Munda P, Dienes HP, Zoller H, Weiss KH. Age and
3 Sex but Not ATP7B Genotype Effectively Influence the Clinical Phenotype of Wilson
4 Disease. *Hepatology*. 2019 Apr;69(4):1464-1476. doi: 10.1002/hep.30280. Epub
5 2019 Mar 1.
- 6 99)※ Shanaman J, Wazeter F and Goldenthal E, 1972. One-year chronic oral toxicity
7 of copper gluconate, W/02/09A, in beagle dogs. Morris Plains, NJ, Warner-
8 Lambert Research Institute (Research Report No. 955-0353). (※非公開)
- 9 100) EFSA Scientific Committee, More S, Bampidis V, Benford D, Bragard C,
10 Halldorsson T, Hougaard Bennekou S, Koutsoumanis K, Machera K, Naegeli H,
11 Nielsen S, Schlatter J, Schrenk D, Silano V, Turck D, Younes M, Aggett P,
12 Castenmiller J, Giarola A, de Sesmaisons-Lecarr e A, Tarazona J, Verhagen H and
13 Hernandez-Jerez A, 2021. Statement on the derivation of Health-Based Guidance
14 Values (HBGVs) for regulated products that are also nutrients. *EFSA Journal*
15 2021;19(3):6479, 39 pp.
16 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2021.6479> (アクセス
17 日 2024 年 5 月 27 日)
- 18 101) Turnlund JR. Use of enriched stable isotopes to determine bioavailability of trace
19 elements in humans. *Sci Total Environ*. 1983 Jun;28:385-92.
20 doi: 10.1016/s0048-9697(83)80035-7.
- 21 102) Moser PB, Reynolds RD, Acharya S, Howard MP, Andon MB, Lewis SA. Copper,
22 iron, zinc, and selenium dietary intake and status of Nepalese lactating women
23 and their breast-fed infants. *Am J Clin Nutr*. 1988 Apr;47(4):729-34.
24 doi: 10.1093/ajcn/47.4.729.
- 25 103) McArdle HJ. The metabolism of copper during pregnancy - a review. *Food*
26 *Chemistry*. 1995; 54: 79-84.
- 27 104) Kelleher SL, Lönnerdal B. Molecular regulation of milk trace mineral homeostasis.
28 *Mol Aspects Med*. 2005 Aug-Oct;26(4-5):328-39.
29 doi: 10.1016/j.mam.2005.07.005.
- 30 105) LSRO/FASEB Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Sodium,
31 Potassium, Magnesium and Zinc Gluconates as Food Ingredients, 1978
- 32 106) Dreno B, Stalder JF, Pecquet C, Boiteau HL, Barriere H: Variations in cutaneous
33 zinc concentrations after oral administration of zinc gluconate. *Acta Derm*
34 *Venerol* 1984; 64: 341-4
35 https://www.medicaljournals.se/acta/content_files/files/pdf/64/4/64341344.pdf
36 (アクセス日 2024 年 8 月 10 日)
- 37 107) Nève J, Hanocq M, Peretz A, Khalil FA, Pelen F. Absorption and metabolism of
38 oral zinc gluconate in humans in fasting state, during, and after a meal. *Biol Trace*

- 1 Elem Res. 1992 Jan-Mar;32:201-12. doi: 10.1007/BF02784604. PMID: 1375057.
2 108) Wegmüller R, Tay F, Zeder C, Brnic M, Hurrell RF. Zinc absorption by young
3 adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate
4 and higher than from zinc oxide. J Nutr. 2014 Feb;144(2):132-6. doi:
5 10.3945/jn.113.181487. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24259556; PMCID:
6 PMC3901420.
7 [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622007994/pdf?m](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622007994/pdf?md5=7941156c7ea977a4a8688837691bddea&pid=1-s2.0-S0022316622007994-main.pdf)
8 [d5=7941156c7ea977a4a8688837691bddea&pid=1-s2.0-](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622007994/pdf?md5=7941156c7ea977a4a8688837691bddea&pid=1-s2.0-S0022316622007994-main.pdf)
9 [S0022316622007994-main.pdf](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622007994/pdf?md5=7941156c7ea977a4a8688837691bddea&pid=1-s2.0-S0022316622007994-main.pdf) (アクセス日 2024年8月10日)
- 10 109) Wijmenga C, Klomp LW. Molecular regulation of copper excretion in the liver.
11 Proc Nutr Soc. 2004 Feb;63(1):31-9. doi: 10.1079/pns2003316.
12 [https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/433B762DE6DBA27A3311470C1D9C6CEA/S0029665104000059a.pdf/molecular-regulation-of-copper-excretion-in-the-liver.pdf)
13 [core/content/view/433B762DE6DBA27A3311470C1D9C6CEA/S00296651040](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/433B762DE6DBA27A3311470C1D9C6CEA/S0029665104000059a.pdf/molecular-regulation-of-copper-excretion-in-the-liver.pdf)
14 [00059a.pdf/molecular-regulation-of-copper-excretion-in-the-liver.pdf](https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/433B762DE6DBA27A3311470C1D9C6CEA/S0029665104000059a.pdf/molecular-regulation-of-copper-excretion-in-the-liver.pdf) (アクセス
15 日 2024年2月21日)
- 16 110) van den Berghe PV, Klomp LW. New developments in the regulation of intestinal
17 copper absorption. Nutr Rev. 2009 Nov;67(11):658-72. doi: 10.1111/j.1753-
18 4887.2009.00250.x.
19 [https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-](https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-pdf/67/11/658/24093218/nutritionreviews67-0658.pdf)
20 [pdf/67/11/658/24093218/nutritionreviews67-0658.pdf](https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-pdf/67/11/658/24093218/nutritionreviews67-0658.pdf) (アクセス日 2024年2月
21 21日)
- 22 111) Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. Am J
23 Clin Nutr. 1996 May;63(5):797S-811S. doi: 10.1093/ajcn/63.5.797. PMID:
24 8615367.
25 [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523193038/pdf?md](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523193038/pdf?md5=7859607f7ec1c4d341032f2872718960&pid=1-s2.0-S0002916523193038-main.pdf)
26 [5=7859607f7ec1c4d341032f2872718960&pid=1-s2.0-S0002916523193038-](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523193038/pdf?md5=7859607f7ec1c4d341032f2872718960&pid=1-s2.0-S0002916523193038-main.pdf)
27 [main.pdf](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523193038/pdf?md5=7859607f7ec1c4d341032f2872718960&pid=1-s2.0-S0002916523193038-main.pdf) (アクセス日 2024年8月12日)
- 28 112) Fischer PW, Giroux A, L'Abbé MR. Effect of zinc supplementation on copper
29 status in adult man. Am J Clin Nutr. 1984 Oct;40(4):743-6.
30 doi: 10.1093/ajcn/40.4.743.
- 31 113) Lönnerdal B. Copper nutrition during infancy and childhood. Am J Clin Nutr.
32 1998 May;67(5 Suppl):1046S-1053S. doi: 10.1093/ajcn/67.5.1046S.
- 33 114) Hunt JR, Vanderpool RA. Apparent copper absorption from a vegetarian diet.
34 Am J Clin Nutr. 2001 Dec;74(6):803-7. doi: 10.1093/ajcn/74.6.803.
- 35 115) Huster D, Purnat TD, Burkhead JL, Ralle M, Fiehn O, Stuckert F, Olson NE,
36 Teupser D, Lutsenko S. High copper selectively alters lipid metabolism and cell
37 cycle machinery in the mouse model of Wilson disease. J Biol Chem. 2007 Mar
38 16;282(11):8343-55. doi: 10.1074/jbc.M607496200. Epub 2007 Jan 7.

- 1 116) Calvo J, Jung H, Meloni G. Copper metallothioneins. *IUBMB Life*. 2017
2 Apr;69(4):236-245. doi: 10.1002/iub.1618. Epub 2017 Mar 13.
- 3 117) Krężel A, Maret W. The Functions of Metamorphic Metallothioneins in Zinc and
4 Copper Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 9;18(6):1237.
5 doi: 10.3390/ijms18061237.
- 6 118) Krężel A, Maret W. The Bioinorganic Chemistry of Mammalian Metallothioneins.
7 *Chem Rev*. 2021 Dec 8;121(23):14594-14648.
8 doi: 10.1021/acs.chemrev.1c00371. Epub 2021 Oct 15.
- 9 119) Smyth, H. F., Jr et al. (1969) Range-finding toxicity data. List, VII., Am. Ind.
10 Hyg. Assn. J., 30, 470-6
- 11 120) Spector, W. S. (1956) In: Handbook of toxicology, Vol. 1 Acute Toxicities of
12 Solids, Liquids and Gases to Laboratory Animals, Philadelphia and London, W. B.
13 Saunders Company, 76-77 pp.
- 14 121) Copper, In WHO (ed.), Food Additives Series 17, Toxicological evaluation of
15 certain veterinary drug residues in food, prepared by the 26th meeting of the
16 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 19-28 April
17 1982, WHO, Geneva, 1982.
18 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je31.htm> (アクセス日 2024
19 年 2 月 19 日)
- 20 122) Eden, A. & Green, H. H. (1939) The fate of copper in the blood stream, *J. Comp.*
21 *Pathol. Ther.*, 52, 301
- 22 123) Gubler, C. J. et al. (1953) Studies of copper metabolism. IX. The transportation
23 of copper in blood, *J. Clin. Invest.*, 32, 405-414.
24 [https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC438356&blobtype=](https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC438356&blobtype=pdf)
25 [pdf](https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC438356&blobtype=pdf) (アクセス日 2024 年 2 月 19 日)
- 26 124) Bauer, M. (1975) Copper sulfate poisoning in horses, *Vet. Arch.*, 45, 257
- 27 125) 独立行政法人 製品評価技術基盤機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.131
28 亜鉛の水溶性化合物 Zinc compounds (water-soluble) , 2008 年 9 月
29 [https://www.chem-](https://www.chem-info.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/001riskdoc.pdf)
30 [info.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/001riskdoc.pdf](https://www.chem-info.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/001riskdoc.pdf) (アクセス日 2024 年 8 月 14 日)
- 31
- 32 126) Harrisson JWE, Levin SE, Trabin B. The safety and fate of potassium sodium
33 copper chlorophyllin and other copper compounds. *J. Am. Pharm. Assoc.* (1954)
34 XLIII: 722-737.
- 35 127) Kulwich R, Hansard SL, Comar CL, Davis GK. Copper, molybendum and zinc
36 interrelationships in rats and swine. 1953 84:487-491. *Proc. Soc. Exptl. Biol.*
37 <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-84-20687>
- 38 128) Aburto EM, Cribb AE, Fuentealba IC, Ikede BO, Kibenge FS, Markham F.

- 1 Morphological and biochemical assessment of the liver response to excess dietary
2 copper in Fischer 344 rats. *Can J Vet Res.* 2001 Apr;65(2):97-103.
3 [https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC1189655&blobt](https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC1189655&blobtype=pdf)
4 [ype=pdf](https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC1189655&blobtype=pdf) (アクセス日 2024年5月2日)
- 5 129) Fuentealba IC, Mullins JE, Aburto EM, Lau JC, Cherian GM. Effect of age and
6 sex on liver damage due to excess dietary copper in Fischer 344 rats. *J Toxicol*
7 *Clin Toxicol.* 2000;38(7):709-17. doi: 10.1081/clt-100102384.
- 8 130) Sugawara N, Li D, Sugawara C, Miyake H. Response of hepatic function to
9 hepatic copper deposition in rats fed a diet containing copper. *Biol Trace Elem Res.*
10 1995 Aug-Sep;49(2-3):161-9. doi: 10.1007/BF02788965.
- 11 131) Sakurai H, Kamada H, Fukudome A, Kito M, Takeshima S, Kimura M, Otaki N,
12 Nakajima K, Kawano K, Hagino T. Copper-metallothionein induction in the liver of
13 LEC rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992 Jun 15;185(2):548-52. doi:
14 10.1016/0006-291x(92)91659-e.
- 15 132) Nomiyama K, Nomiyama H, Kameda N, Tsuji A, Sakurai H. Mechanism of
16 hepatorenal syndrome in rats of Long-Evans Cinnamon strain, an animal model
17 of fulminant Wilson's disease. *Toxicology.* 1999 Feb 15;132(2-3):201-14. doi:
18 10.1016/s0300-483x(99)00005-0.
- 19 133) Sugawara N, Sugawara C, Katakura M, Takahashi H, Mori M. Harmful effect of
20 administration of copper on LEC rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1991
21 Sep;73(3):289-97.
- 22 134) ECHA (European Chemicals Agency): Proposal for harmonised classification and
23 labelling - Substance Name: Copper sulphate pentahydrate. 2013
24 [https://echa.europa.eu/documents/10162/b7aca287-7c5a-bc40-d726-](https://echa.europa.eu/documents/10162/b7aca287-7c5a-bc40-d726-00f7f888d264)
25 [00f7f888d264](https://echa.europa.eu/documents/10162/b7aca287-7c5a-bc40-d726-00f7f888d264) (アクセス日 2024年8月14日)
- 26 135) Tachibana K. Pathological transition and functional vicissitude of liver during
27 Formation of cirrhosis by copper. *Nagoya J. Med. Sci.* (1952) 15: 108-114
28 [https://www.med.nagoya-](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medlib/nagoya_j_med_sci/pdf/v15n2p108_112.pdf)
29 [u.ac.jp/medlib/nagoya_j_med_sci/pdf/v15n2p108_112.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medlib/nagoya_j_med_sci/pdf/v15n2p108_112.pdf) (アクセス日 2024年
30 5月2日)
- 31 136) Abe M, Usuda K, Hayashi S, Ogawa I, Furukawa S, Igarashi M, Nakae D:
32 Carcinogenic risk of copper gluconate evaluated by a rat medium-term liver
33 carcinogenicity bioassay protocol. *Arch Toxicol.* 2008 Aug;82(8):563-71. doi:
34 10.1007/s00204-008-0294-x. Epub 2008 Mar 19.
- 35 137) Evaluation of the Health Aspects of Copper Gluconate, Copper Sulfate, and
36 Cuprous Iodide as Food Ingredients. PB301400. Life Sciences Research Office,
37 Federation of American Societies for Experimental Biology (1979) p.15-16
- 38 138) Lecyk M. Toxicity of CuSO₄ in mice embryonic development. *Zool Pol.* 1980,

- 1 28: 101-105.
- 2 139) Kasama T, Tanaka H. Effects of copper administration on fetal and neonatal
3 mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1988 Dec;34(6):595-605.
4 doi: 10.3177/jnsv.34.595.
- 5 140) Haddad DS, al-Alousi LA, Kantarjian AH. The effect of copper loading on
6 pregnant rats and their offspring. *Funct Dev Morphol*. 1991;1(3):17-22. PMID:
7 1802039.
- 8 141) 藤田 博,中野雅行, 佐々木美枝子. Salmonella typhimurium TA97, TA102 を用いた
9 食品添加物の変異原性試験 (第 3 報). *東京衛研年報*. (1988) 39: 343-350.
- 10 142) 山田雅巳, 本間正充 : 厚生労働省による指定添加物の変異原性評価データシート. *国立医
11 薬品食品衛生研究所報告* (2018) 136: 76-107
- 12 143) Hayakawa F, Kimura T, Hoshino N, Ando T. DNA cleavage activities of (-)-
13 epigallocatechin, (-)-epicatechin, (+)-catechin, and (-)-epigallocatechin gallate
14 with various kinds of metal ions. *Biosci Biotechnol Biochem*. 1999
15 Sep;63(9):1654-6. doi: 10.1271/bbb.63.1654. PMID: 10610127.
- 16 144) Oikawa S, Hirosawa I, Hirakawa K, Kawanishi S. Site specificity and mechanism
17 of oxidative DNA damage induced by carcinogenic catechol. *Carcinogenesis*. 2001
18 Aug;22(8):1239-45. doi: 10.1093/carcin/22.8.1239. PMID: 11470755.
- 19 145) Ohkuma Y, Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by a metabolite of
20 carcinogenic o-anisidine: enhancement of DNA damage and alteration in its
21 sequence specificity by superoxide dismutase. *Arch Biochem Biophys*. 2001 May
22 1;389(1):49-56. doi: 10.1006/abbi.2001.2302. PMID: 11370671.
- 23 146) 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」. 2019 年 3 月
24 [https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=Kya2018101711
25 3&fileId=201](https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=Kya20181017113&fileId=201) (アクセス日 2024 年 8 月 28 日)
- 26 147) Mandil R, Prakash A, Rahal A, Singh SP, Sharma D, Kumar R, Garg SK. In vitro
27 and in vivo effects of flubendiamide and copper on cyto-genotoxicity, oxidative
28 stress and spleen histology of rats and its modulation by resveratrol, catechin,
29 curcumin and α -tocopherol. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020 Apr 23;21(1):29. doi:
30 10.1186/s40360-020-00405-6. PMID: 32326976; PMCID: PMC7179012.
31 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179012/pdf/40360_2020_Artic
32 le_405.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179012/pdf/40360_2020_Article_405.pdf) (アクセス日 2024 年 8 月 29 日)
- 33 148) Grillo CA, Reigosa MA, de Mele MA. Does over-exposure to copper ions released
34 from metallic copper induce cytotoxic and genotoxic effects on mammalian cells?
35 *Contraception*. 2010 Apr;81(4):343-9.
36 doi: 10.1016/j.contraception.2009.12.003. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20227553.
- 37 149) Turnlund JR, Keen CL, Smith RG. Copper status and urinary and salivary copper
38 in young men at three levels of dietary copper. *Am J Clin Nutr*. 1990

- 1 Apr;51(4):658-64. doi: 10.1093/ajcn/51.4.658.
- 2 150) Araya M, Peña C, Pizarro F, Olivares M. Gastric response to acute copper
3 exposure. *Sci Total Environ.* 2003 Mar 1;303(3):253-7. doi: 10.1016/S0048-
4 9697(02)00495-3.
- 5 151) Araya M, Chen B, Klevay LM, Strain JJ, Johnson L, Robson P, Shi W, Nielsen F,
6 Zhu H, Olivares M, Pizarro F, Haber LT. Confirmation of an acute no-observed-
7 adverse-effect and low-observed-adverse-effect level for copper in bottled
8 drinking water in a multi-site international study. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2003
9 152) Baker A, Harvey L, Majask-Newman G, Fairweather-Tait S, Flynn A, Cashman
10 K. Effect of dietary copper intakes on biochemical markers of bone metabolism in
11 healthy adult males. *Eur J Clin Nutr.* 1999 May;53(5):408-12. doi:
12 10.1038/sj.ejcn.1600763.
- 13 153) Burkhead JL, Gray LW, Lutsenko S. Systems biology approach to Wilson's
14 disease. *Biometals.* 2011 Jun;24(3):455-66. doi: 10.1007/s10534-011-9430-9.
15 Epub 2011 Mar 5.
16 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3106420/pdf/nihms-289947.pdf>
17 (アクセス日 2024 年 5 月 20 日)
- 18 154) 厚生労働省：平成 17 年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査
19 の結果について。
20 [http://www.ffcr.or.jp/zaidan/FFCRHOME.nsf/pages/PDF/\\$FILE/DI-studyH17.pdf](http://www.ffcr.or.jp/zaidan/FFCRHOME.nsf/pages/PDF/$FILE/DI-studyH17.pdf)
21 (アクセス日 2024 年 5 月 28 日)
- 22 155) 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 令和 2 年 3 月、表 3-2、
23 p.23-33
24 [https://mhlw-](https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2019/193031/201924017A_upload/201924017A0010.pdf)
25 [grants.niph.go.jp/system/files/2019/193031/201924017A_upload/20192401](https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2019/193031/201924017A_upload/201924017A0010.pdf)
26 [7A0010.pdf](https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2019/193031/201924017A_upload/201924017A0010.pdf) (アクセス日 2024 年 5 月 28 日)
- 27 156) 厚生労働省 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要、p67-73
28 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf> (アクセス日 2024 年 5
29 月 29 日)
- 30 157) 中村丁次、戸田和正、足立香代子、本田佳子、宮下実、川島由起子。病院食における微量ミ
31 ネラル含有量の検討。 *栄養－評価と治療.* 2001; 18: 511-515.
- 32 158a) Shinozaki N, Murakami K, Masayasu S, Sasaki S. Usual Nutrient Intake
33 Distribution and Prevalence of Nutrient Intake Inadequacy among Japanese
34 Children and Adults: A Nationwide Study Based on 8-Day Dietary Records.
35 *Nutrients.* 2023 Dec 14;15(24):5113. doi: 10.3390/nu15245113.
36 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10746136/pdf/nutrients-15-05113.pdf>
37 (アクセス日 2024 年 12 月 28 日)
- 38 158b) Shinozaki N, Murakami K, Masayasu S, Sasaki S. Usual Nutrient Intake

グルコン酸銅 使用基準改正 概要書 2025 年 3 月提出版

- 1 Distribution and Prevalence of Nutrient Intake Inadequacy among Japanese
- 2 Children and Adults: A Nationwide Study Based on 8-Day Dietary Records.
- 3 Supplementary Materials. *Nutrients*. 2023 Dec 14;15(24):5113. doi:
- 4 10.3390/nu15245113.
- 5 <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu15245113/s1> (アクセス日 2024 年 12 月
- 6 28 日)
- 7
- 8
- 9