

(案)
添加物評価書

グルコン酸銅
(第2版)

令和7年(2025年)5月

食品安全委員会
栄養成分関連添加物ワーキンググループ

目次

	頁
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	3
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	3
<食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿>	4
要 約	5
I. 評価対象品目の概要	6
1. 用途	6
2. 主成分の名称	7
3. 分子式及び構造式	7
4. 分子量	7
5. 性状等	7
6. 安定性	7
(1) 食品添加物の安定性	7
(2) 食品中での安定性	7
7. 起源又は発見の経緯等	8
8. 製造方法	9
9. 我が国及び諸外国における使用状況	9
(1) 我が国における使用状況	9
(2) 諸外国における使用状況	10
10. 国際機関等における評価	10
(1) 添加物としての評価	10
(2) 銅の耐容上限量 (UL) 等について	14
11. 評価要請の経緯	15
II. 安全性に係る知見の概要	17
1. 体内動態	17
(1) グルコン酸銅	18
(2) グルコン酸塩	19
(3) 銅塩類	21
(4) 銅	43
(5) 体内動態のまとめ	46
2. ヒトにおける知見	47
(1) グルコン酸銅	49
(2) 銅及び銅塩類	50
(3) グルコン酸及びグルコン酸塩類	55
(4) ヒトにおける知見に関する検討	55
(5) ヒトにおける知見のまとめ	63

3. 毒性試験	63
(1) 遺伝毒性	63
(2) 急性毒性	69
(3) 反復投与毒性	71
(4) 発がん性試験	81
(5) 生殖発生毒性試験	83
(6) アレルゲン性試験	88
(7) 毒性のまとめ	88
Ⅲ. 一日摂取量の推計等	88
1. 一般のヒトの銅の一日摂取量	90
2. 病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する銅の一日摂取量	92
Ⅳ. 食品健康影響評価	93
<参照>	94

- 1 <審議の経緯>
- 2 第1版（使用基準改正に係る食品健康影響評価）
- 3 2003年12月2日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に
4 ついて要請（平成15年12月2日厚生労働省発食安第
5 1202005号）、関係書類の接受
- 6 2003年12月11日 第23回食品安全委員会（要請事項説明）
- 7 2004年3月3日 第5回添加物専門調査会
- 8 2004年4月1日 第39回食品安全委員会（報告）
- 9 2004年4月1日から2004年4月28日まで 国民からの意見・情報の募集
- 10 2004年5月20日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 11 2004年5月27日 第46回食品安全委員会（報告）
12 （同日付け厚生労働大臣に通知）
- 13 2004年12月24日 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成16年
14 厚生労働省告示第449号）公布、施行
- 15
- 16 第2版（使用基準改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）
- 17 2025年3月18日 内閣総理大臣から添加物の規格基準の改正に係る食品健康
18 影響評価について要請（令和7年3月18日消食基第167
19 号）、関係書類の接受
- 20 2025年3月25日 第977回食品安全委員会（要請事項説明）
- 21 2025年5月21日 第21回栄養成分関連添加物ワーキンググループ
- 22
- 23 <食品安全委員会委員名簿>
- | | |
|----------------|--------------------|
| (2006年6月30日まで) | (2024年7月1日から) |
| 寺田 雅昭（委員長） | 山本 茂貴（委員長） |
| 寺尾 允男（委員長代理） | 浅野 哲（委員長代理 第一順位） |
| 小泉 直子 | 祖父江 友孝（委員長代理 第二順位） |
| 坂本 元子 | 頭金 正博（委員長代理 第三順位） |
| 中村 靖彦 | 小島 登貴子 |
| 本間 清一 | 杉山 久仁子 |
| 見上 彪 | 松永 和紀 |
- 24
- 25 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2005年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)

山添 康 (座長代理)

井上 和秀

今井田 克己

江馬 眞

大野 泰雄

西川 秋佳

林 眞

三森 国敏

吉池 信男

1 <食品安全委員会栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員名簿>

(2024年7月1日から)

吉田 宗弘 (座長)

~~松井 徹~~ 高須 伸二 (座長代理)

朝倉 敬子

石見 佳子

伊吹 裕子

上西 一弘

内山 奈穂子

澤田 典絵

~~高須 伸二~~

松井 徹

横田 恵理子

2

要 約

1
2
3
4
5
6
7
8

栄養強化剤として使用される添加物「グルコン酸銅」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

事務局より：

「V. 食品健康影響評価」の審議後に作成します。

1 I. 評価対象品目の概要

事務局より：

参考資料 1 の品目概要の欄では概要書の引用文献と本評価書案の引用文献の対応関係を一覧表にしております。（例：概要書の引用文献番号 1 番は、評価書案の引用文献番号 2 番に該当します。）

評価書案に記載した引用文献の妥当性の確認の観点から、概要書には引用されており評価書案に追記が必要な文献や、評価書案から削除が必要な文献があるか、参考資料 1 を参考にご確認ください。

石見専門委員：

- ・ 36a, b, c 「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 日）は最新版に要変更：特別用途食品の栄養成分等の基準は内閣府令（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（令和 6 年内閣府令第百十一号）令和 6 年 12 月 10 日 別表第三（第八条第一項第十一号関係）に規定されることとされたため→最新版：特別用途食品の表示許可基準（消食表第 1028 号、令和 6 年 12 月 10 日）
- ・ 概要書 P15L12 「使用量の制限」について、総合栄養食品は経管栄養として、経口摂取が困難な方や消化管機能の低下した方にも適用されていることから、その旨記載せずともよいでしょうか？
- ・ 概要書 P15L26 現在特別用途食品の栄養成分の下限值と上限値は、分析値の許容差の範囲を考慮して設定されているため、0.16mg/100kcal とはならないのではないのでしょうか。消費者庁食品表示課に要確認。

事務局より：

ご指摘いただきました点については、概要書の内容に関する点であり、概要書は要請者から提出いただいているものとなりますので、必ずしも修正は必要ないと考えております。

内山専門委員：

概要書の引用文献 7 番（評価書案の引用文献 10 番）について、第 10 版ではないか。

事務局より：

概要書では第 9 版が引用されており、評価書案でも引用しておりましたが、第 10 版で同様の記載がございますので、第 10 版を引用する形に文献番号等を修正いたしました。

2 1. 用途

3 栄養強化剤（銅として）（参照 1）【概要書】

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

2. 主成分の名称

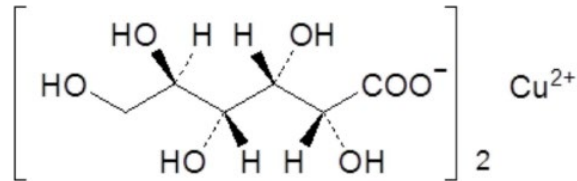
和名：グルコン酸銅

英名：Copper Gluconate（参照 2）【1】

CAS 登録番号：527-09-3（参照 1）【概要書】

3. 分子式及び構造式

$C_{12}H_{22}CuO_{14}$ （参照 2）【1】



4. 分子量

453.84（参照 2）【1】

5. 性状等

我が国において現在使用が認められている添加物「グルコン酸銅」の成分規格において、含量として、「本品は、グルコン酸銅 ($C_{12}H_{22}CuO_{14}$) 98.0～102.0%を含む。」、性状として、「本品は、淡青色の粉末である。」とされている。本品目の規格基準の改正を要請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）による今般の成分規格改正案における含量及び性状の規定は、以上の現行規定から変更されていない。（参照 2）【1】

6. 安定性

(1) 食品添加物の安定性

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。（参照 3）【33】

内山専門委員：

参照 3 の資料は、品質保証期間(開封前)製造後 2 年と記載があるだけで、どのような根拠データで安定性が担保されているか不明。

(2) 食品中での安定性

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について、長期保存試験（12 か月、25℃、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である。）（参照 4）【45】

内山専門委員：

グルコン酸銅としての食品中での安定性を示すデータはないのでしょうか？既に食添として母乳代替食品並びに特定保健用食品及び栄養機能食品には使用可能なので、参考までにそれらの食品でのグルコン酸銅の安定性は示す必要はないのでしょうか？データがないのでしょうか？

事務局より：

概要書の引用文献 43 及び 44 にて、グルコン酸銅を栄養機能食品に使用した際の食品の賞味期限が示されておりますが、グルコン酸銅の食品中での安定性については言及されておらず、このほかのデータは現在ございません。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

7. 起源又は発見の経緯等

銅は、約 10 種類の酵素の活性中心に存在し、エネルギー生成や鉄代謝、細胞外マトリクスの成熟、神経伝達物質の生成、活性酸素除去などに参与している。

(参照 5) 【追 1】

「日本人の食事摂取基準（2025 年版）」によれば、銅の推定平均必要量、推奨量、目安量及び耐容上限量については、表 1 のとおりとされている。(参照 5)

【追 1】

表 1 銅の推定平均必要量、推奨量、目安量及び耐容上限量

性別	日本人の食事摂取基準（2025 年版） 銅の食事摂取基準（mg/日）							
	男性				女性			
年齢	量 推定平均必要	推奨量	目安量	耐容上限量	量 推定平均必要	推奨量	目安量	耐容上限量
0～5（月）	-	-	0.3	-	-	-	0.3	-
6～11（月）	-	-	0.4	-	-	-	0.4	-
1～2（歳）	0.3	0.3	-	-	0.2	0.3	-	-
3～5（歳）	0.3	0.4	-	-	0.3	0.3	-	-
6～7（歳）	0.4	0.4	-	-	0.4	0.4	-	-
8～9（歳）	0.4	0.5	-	-	0.4	0.5	-	-
10～11（歳）	0.5	0.6	-	-	0.5	0.6	-	-
12～14（歳）	0.7	0.8	-	-	0.6	0.8	-	-
15～17（歳）	0.8	0.9	-	-	0.6	0.7	-	-

18～29（歳）	0.7	0.8	-	7	0.6	0.7	-	7
30～49（歳）	0.8	0.9	-	7	0.6	0.7	-	7
50～64（歳）	0.7	0.9	-	7	0.6	0.7	-	7
65～74（歳）	0.7	0.8	-	7	0.6	0.7	-	7
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	-	-

8. 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。（参照 6）【32】

9. 我が国及び諸外国における使用状況

（1）我が国における使用状況

グルコン酸銅は、銅塩類のひとつとして人工栄養児の銅強化の目的で 1983 年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。（参照 7）【2（硫酸銅 16）】

また、2004 年 12 月には保健機能食品（特定保健用食品及び栄養機能食品）への使用が認められた。（参照 8）【5】保健機能食品の中に機能性表示食品が新設されたが、2015 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にのみ使用対象とするとされた。（参照 9）【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。（参照 10）【[追 137](#)】

2004年12月の使用基準改正により、使用基準は「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。グルコン酸銅は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令別表の二乳等の成分規格並びに製造、調理及び保存の方法の基準の部(五) 乳等の成分又は製造若しくは保存の方法に関するその他の規格又は基準の款(6)の規定による厚生労働大臣の承認を受けて調製粉乳に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。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。」とされている。（参照1）【概要書】

1 (2) 諸外国における使用状況

2 ① コーデックス委員会

3 コーデックス委員会において、グルコン酸銅は食品添加物として登録さ
4 れていない。(参照 11) 【8a】

6 ② 米国における使用状況

7 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)
8 として取り扱われ、栄養補助剤としてサプリメント類、あめ類、飲料等に
9 用いられており、使用量の制限は設定されておらず、母乳代替食品に使用
10 できる。(参照 12) 【13】母乳代替食品においては、銅について、必須の
11 構成要素に挙げており、最低値を 60.0 µg/100kcal としている。最大値は言
12 及されていない。(参照 13) 【14】

14 ③ EU における使用状況

15 欧州連合 (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
16 となっている。銅に関連する代表的な食品添加物としては、着色料として
17 銅クロロフィルと銅クロロフィリン (Copper complexes of chlorophylls
18 and chlorophyllins) が登録されており、使用が認められている。(参照 14、
19 15) 【11a、11b】

20 欧州委員会委任規則 (EU) 2016/127 が 2016 年 2 月 2 日に公布され、最
21 新版 (2023 年 3 月 17 日) まで更新されている。乳児・離乳期用ミルクの
22 組成の要件において、銅について 100 kJ 当たり最小 14.3 µg 最大 24 µg ま
23 たは 100 kcal 当たり最小 60 µg 最大 100 µg としている。(参照 16、17)
24 【12a、12b】

26 ④ オーストラリア、ニュージーランドにおける使用状況

27 オーストラリア、ニュージーランドでは、グルコン酸銅は食品添加物と
28 して定められていない。銅に関連する食品添加物としては、着色料として
29 銅クロロフィルが登録されており、その最大使用量は定められていない(参
30 照 18) 【15】。母乳代替食品においては、含まれていなければならない栄
31 養素が明記されており、銅も記載されている。最低値は 14 µg/100 kJ、最
32 大値は 43µg/100 kJ としている。銅の供給原料として、3 つの化合物を挙
33 げており、その中のひとつにグルコン酸銅がある。(参照 19) 【17】

35 10. 国際機関等における評価

36 (1) 添加物としての評価

37 ① 我が国における評価

38 2004 年に添加物「グルコン酸銅」の評価が実施されている。また、グル

1 コン酸銅の構成成分であるグルコン酸及びグルコン酸塩類、銅及び銅塩類
2 については、2015年に添加物「グルコン酸亜鉛」、2022年に添加物「硫酸
3 銅」の評価が実施されている。

4
5 a. 添加物評価書「グルコン酸銅」(2004)

6 2003年12月に厚生労働省から食品安全委員会に食品安全基本法に基
7 づく食品健康影響評価の依頼がなされ、2004年5月、食品安全委員会
8 は、「グルコン酸銅の許容上限摂取量(UL)を銅として9mg/ヒト/日と
9 設定する。」と食品健康影響評価を取りまとめている。(参照20)【3】

10
11 b. 添加物評価書「グルコン酸亜鉛(第2版)」(2015)

12 2014年4月に厚生労働省から食品安全委員会に食品安全基本法に基
13 づく食品健康影響評価の依頼がなされ、2015年1月、食品安全委員会
14 は、「グルコン酸亜鉛の病者用総合栄養食品摂取者及び一般摂取者の両者
15 に対する亜鉛の摂取量に関する上限値を0.63mg/kg体重/日(亜鉛とし
16 て)と設定する。」とされている。(参照21)【28】

17
18 c. 添加物評価書「硫酸銅」(2022)

19 ぶどう酒の製造用剤としての使用基準改正のために、2021年9月に厚
20 生労働省から食品安全委員会に食品安全基本法に基づく食品健康影響評
21 価の依頼がなされ、2022年8月、食品安全委員会は、「硫酸銅が添加物
22 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。(参
23 照22)【29】

24
25 ② JECFAにおける評価

26 a. グルコン酸銅の評価

27 JECFAによるグルコン酸銅の安全性評価は行なわれていない確認で
28 きなかつた。(参照1)【概要書】

石見専門委員：

・P10L23 近年、JECFAは栄養成分については評価の対象とはしていないことか
ら、そのような書きぶりには如何でしょうか。「確認できなかつた」→ 概要
書通りに「評価は行なわれていない」「確認できない」と「行われていない」は
意味が異なると考えます。

事務局より：

ご意見を踏まえ、記載を修正いたしました。

29
30 b. グルコン酸塩類の評価

1 1998年の第51回会合において、JECFAは、グルコン酸塩類（グル
2 コノデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、
3 グルコン酸カリウム及びグルコン酸ナトリウム）について評価し、「グ
4 ループADIを特定しない（Group ADI “not specified”）」としている。
5 （参照23）【18（グルコン酸亜鉛（第2版）17）】

6 7 c. 銅（銅塩類）の評価

8 1982年の第26回会合において、JECFAは第10回会合において暫定
9 的に提案された銅の一日最大許容負荷量について、銅の食事摂取量の情
10 報、毒性試験の結果、実験動物やヒトにおいて観察された毒性（イヌの
11 1年間混餌投与試験において無作用量が約5 mg/kg 体重/日と提示され
12 た。）に基づき再評価している。その結果、銅に関して「暫定最大1日耐
13 容摂取量（PMTDI）0.05～0.5 mg/kg 体重/日が設定されている（参照24）
14 【19】）」としている。なお栄養素においては、過剰摂取の回避以外に摂
15 取不足の回避を目的として、半数のものが必要量を満たす量である「推
16 定平均必要量」やほとんどの者が充足している量である「推奨量」、一定
17 の栄養状態を維持するのに十分な量である「目安量」といった指標を設
18 けている。（参照5）【追1】

19 20 ③ 米国における評価

21 a. グルコン酸銅の評価

22 FDAは、グルコン酸塩類の科学的レビューを1974年に報告した。ヒ
23 トにおいて、無月経症患者に対して100～200mgのグルコン酸銅が投与
24 され、主観的な副作用は観察されなかった等としている。（参照25）【22】

25 1979年にSCOGS（Select Committee on GRAS Substances、GRAS
26 物質に関する専門委員会）による再評価が行われ、グルコン酸銅は一般
27 的に安全とみなされる（GRAS）とされた。（参照26）【23】

28 29 b. グルコン酸塩類の評価

30 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
31 ム及びグルコン酸亜鉛は、一般的に安全とみなされる（GRAS）物質とし
32 て使用が認められている。（参照27）【24】

33 34 c. 銅（銅塩類）の評価

35 硫酸銅及びヨウ化銅は、一般的に安全とみなされる（GRAS）物質と
36 して使用が認められている。（参照26）【23】

37 38 ④ 豪州・ニュージーランドにおける評価

1 a. グルコン酸銅の評価

2 Food Standards Australia New Zealand : オーストラリア・ニュージ
3 ーランド食品基準機関 (FSANZ) によるグルコン酸銅の安全性評価は行
4 なわれていない安全性評価は確認できなかった。 (参照 22) 【29】

石見専門委員 :

・P11L26 豪州・ニュージーランドにおける評価 「~安全性評価は確認できな
かった」→ 概要書 P10L16 FSANZ の記述通りに、「安全性評価は行なわれていな
い」

事務局より :

ご意見を踏まえ、記載を修正いたしました。

5
6 b. グルコン酸塩類の評価

7 FSANZ によるグルコン酸及びグルコン酸塩類の安全性評価は確認で
8 きなかった。

9
10 c. 銅 (銅塩類) の評価

11 2002 年の第 20 回オーストラリアトータルダイエットサーベイ (The
12 20th Australian Total Diet Survey) の報告において、1996 年に WHO
13 (World Health Organization、世界保健機関) が成人の銅の UL として
14 設定した値 0.2 mg/kg 体重/日を追認している。(参照 28) 【26】

15
16 ⑤ EFSA 及び SCF における評価

17 a. グルコン酸銅の評価

18 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
19 ているため、食品添加物としての安全性評価は行われていない。

20
21 b. グルコン酸塩類の評価

22 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。

23
24 c. 銅 (銅塩類) の評価

25 SCF は 2003 年に成人の銅の耐容上限量 (UL) を 5mg 銅/日とし、EFSA
26 は 2006 年 11 に採択した。EFSA では、2008 年 12 に EFSA は銅の ADI を
27 0.15 mg/kg 体重/日 (成人体重 70kg として 10mg/day) としたが、5mg/日
28 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 を 0.07
29 mg/kg 体重/日 (成人体重 70kg として 5mg/day) に設定した、としてい
30 る。(参照 1) 【概要書】

石見専門委員：

- ・ 概要書に記載のある EFSA についても記載しては如何でしょうか

事務局より：

ご指摘を踏まえ、概要書より EFSA の項目を作成いたしました。

（２）銅の耐容上限量（UL）等について

① 厚生労働省における評価

「日本人の食事摂取基準（2025年版）」において、銅の UL について、「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ささないために、不確実性因子を 1.5 として、耐容上限量を男女一律に 7 mg/日とした。」としており、小児・乳児及び妊婦・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。また、食品安全委員会は、添加物評価書「グルコン酸銅」において、「これまでの我が国の UL は 9 mg/ヒト/日と設定されているが、この値は、ヒト 12 週間投与試験の NOAEL 10 mg/ヒト/日よりも小さい値であり、今回入手した情報からは、これを変更する必要はないと考えられることから、グルコン酸銅の UL は銅として 9 mg/ヒト/日と評価した。」としている。（参照 5、20）

【追 1、3】

また、食品安全委員会は、清涼飲料水評価書「銅」（2008年4月食品安全委員会決定）において、「グルコン酸銅の UL を銅として 9 mg/ヒト/日とした評価結果を適用し、清涼飲料水における銅の許容上限摂取量は 9 mg/ヒト（成人）/日と設定するのが妥当と判断する」としている。（参照 29）

【30】

さらに、グルコン酸及びグルコン酸塩類については、食品安全委員会は、添加物評価書「グルコン酸亜鉛（第2版）」（2015年1月）において、「グルコン酸亜鉛の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亜鉛の摂取量に関する上限値を 0.63 mg/kg 体重/日（亜鉛として）と設定する。」としている。（参照 21） 【28】

② IOM における評価

2001年、米国医学学会（IOM）は、グルコン酸銅 10mg/人/日の 12 週間投与で肝機能への影響がなかったことから、この値を NOAEL とし、不確実係数（UF）を 1 として、食品及び補助食品からの銅摂取の UL を 10mg/人/日と算出した。（参照 30） 【25】

③ IPCS における評価

1998年、International Programme on Chemical Safety（IPCS）は、

1 銅の環境保健クライテリア No.200 において、「11.1 ヒト健康 経口摂取許
2 容範囲の上限は明らかではないものの、成人においては数 mg/日 (2~3 mg/
3 日以上) の範囲であるらしい」とされている。¹また、「これ以外には上限値
4 を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
5 起こす食品からの銅の摂取量に関する情報は十分得られなかった」と記載
6 されている。(参照 31) 【27】

7 8 ④ FSANZ における評価

9 2002 年、FSANZ は、第 20 回オーストラリアトータルダイエツトサー
10 ベイ (The 20th Australian Total Diet Survey) の報告において、1996 年
11 に WHO 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
12 している。(参照 28) 【26】

13 14 ⑤ EFSA 及び SCF における評価

15 SCF は 2003 年に成人の銅の耐容上限量 (UL) を 5mg/日とし、EFSA は
16 2006 年にその結果を採択した。(参照 32) 【20】

17 EFSA 「銅の健康影響に基づく指標値の再評価」(2023 年 1 月) では、
18 2008 年に EFSA は銅の ADI を 0.15mg/kg 体重/日 (成人体重 70kg として
19 10mg/日) としたが、6~8mg/日の継続的な銅の摂取によって体内に銅が蓄
20 積される可能性が示唆されたため、5mg/日の銅摂取では体内に銅の蓄積が
21 起こらないと予測されることから、銅の ADI を 0.07 mg/kg 体重/日 (成人
22 体重 70kg として 5mg/日) に設定した、としている。(参照 33) 【21】

23 24 1 1. 評価要請の経緯

25 規格基準改正要請者によれば、現在、国内では母乳代替食品及び保健機能食
26 品 (特定保健用食品及び栄養機能食品) のみにグルコン酸銅の使用が認められ
27 ており、銅補給の目的に使われている。病者の食事代替として使用される総合
28 栄養食品においては使用が認められた食品添加物がないため銅原料として食品
29 素材を使用している。原料選択肢の拡大、製品中の銅含有の確保等の観点から、
30 グルコン酸銅への使用拡大は有用である、とされている。

31
32 今般、添加物「グルコン酸銅」について、消費者庁に表 2 のとおりの使用基
33 準改正の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本
34 法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康
35 影響評価の依頼がなされたものである。

¹ なお、「この推定値は銅で汚染された飲料水の胃腸管に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。

1
2
3
4
5

消費者庁は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「グルコン酸銅」の使用基準について、表2のとおり改正を検討するものとしている。

表2 添加物「グルコン酸銅」の使用基準改正案

改正案	現行
<p>グルコン酸銅は、母乳代替食品並びに<u>特定保健用食品、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 を超える量を含む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を超える量を含む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>	<p>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 を超える量を含む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>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

II. 安全性に係る知見の概要

グルコン酸銅は、銅イオン及びグルコン酸イオンに解離すると考えられることから、銅イオン及びグルコン酸イオンに関する知見も併せ、総合的に「グルコン酸銅」の体内動態、ヒトにおける知見及び毒性に関する評価を行うこととした。

銅イオンについては、添加物評価書「グルコン酸銅」（2004年5月食品安全委員会決定）及び「硫酸銅」（2022年8月食品安全委員会決定）における知見のほか、それ以外に安全性に係る新たな知見として提出された資料についても検討を行なった。

グルコン酸イオンについては、添加物評価書「グルコン酸銅」（2004年5月食品安全委員会決定）及び「グルコン酸亜鉛（第2版）」（2015年1月食品安全委員会決定）における知見のほか、それ以外に安全性に係る新たな知見として提出された資料についても検討を行った。

1. 体内動態

事務局より：

参考資料1の体内動態の欄では概要書の引用文献と本評価書案の引用文献の対応関係を一覧表にしております。（例：概要書の引用文献番号3番は、評価書案の引用文献番号20番に該当します。）

評価書案に記載した引用文献の妥当性の確認の観点から、概要書には引用されており評価書案に追記が必要な文献や、評価書案から削除が必要な文献があるか、参考資料1を参考にご確認ください。

松井専門委員：

「ヒトにおける知見」は「ヒトへの有害影響につながる一連の事象」を示す節であり、論文中には背景として動態関連情報が示されている場合があります。しかし動態関連情報は基本的に「体内動態」で示すべきで、各知見で「ヒトにおける知見」では動態関連情報を示すことの可否を検討する必要があると思います。なお、同一論文を「体内動態」と「ヒトにおける知見」で記載する場合は、異なる内容でも「ヒトにおける知見」で再掲と明記した方が良いでしょう。

特に、「ヒトにおける知見」で引用されているグルコン酸銅投与試験があります。（60【84（グルコン酸銅（第1版）28）】）投与前と比較して血清、尿、または毛髪中の銅のレベルに有意差はないとされており、唯一のヒトにおけるグルコン酸銅の動態関連情報であり、重要です。

ラットにおけるグルコン酸銅補給による肝臓中銅含量の変化を検討した報告（Vinson et al. 2007）がありましたので、情報提供します。実験動物での動態関連のグルコン酸銅補給試験は他にはないので掲載をご検討ください。

吸収 (FASEB(1978)で引用 (Sawyer(1964)) (参照 35) 【105 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 18)】では「グルコン酸塩では腸からの陽イオンの吸収が促進される。」とされています。グルコン酸銅利用性がかなり高いなら、銅塩で示された NOAEL よりグルコン酸銅の NOAEL は低くなる可能性があります。上記 2 論文ではグルコン酸銅と銅塩の利用性の直接的な比較はできませんが、グルコン酸銅の利用性は顕著に高くはないことが推論できるかもしれません。

介入試験 (Turnlund ら (1990) ; SCF (2003)、EFSA (2006 及び 2015)、IOM (2001)、OECD (2014) 及び硫酸銅評価書 (2022) にて引用) ((参照 62) 【149 (硫酸銅 87)】) も異なる銅摂取水準の汗、唾液中銅排泄が示されており、動態関連情報として重要です。

乳児における知見の症例報告が評価書案に記載されています。特定のヒト集団に関する動態関連の知見もあった方が良いかと思えます。

Olivares ら (概要書 66) は乳児での銅吸収を調べた論文です。乳の相違の影響も示唆されていますが、評価書案で復活させても良いと思えます。ご検討ください。非妊娠と妊娠時、動物性タンパク質食と植物性タンパク質食の銅吸収を比較した Turnlund ら (1993) の知見があります。情報提供します。掲載をご検討ください。

事務局より：

「体内動態」の項目における知見の記載については、「ヒトにおける知見」の項目との兼ね合いでご議論いただきたく存じます (詳細は「ヒトにおける知見」の項目の枠囲み参照)。

松井専門委員：

この評価書では、吸収として、銅の見かけの吸収、真の吸収、トレーサーの見かけの吸収が示されています。(トレーサーの見かけの吸収は Turnlund ら (1989) でのコメントを参照してください。)

原文ではこれらは「吸収」と表記されていることもあります。すべて論文に従って例えば「吸収」と記述し、脚注で説明することも考えられますが、読者にとって理解しにくくなります。上記 3 種の吸収を区別できるように記述するとともに脚注で説明することが良いと思えます。

1 (1) グルコン酸銅

2 ① 分布 (マウス) (北條ら (2000)、グルコン酸銅評価書初版にて引用)

3 ddY 系マウス (雄、5 匹/群) に生理食塩水に溶解した 0.05 及び 0.10 mmol/kg
4 体重 (約 23、45 mg/kg 体重) のグルコン酸銅 (CuGL) を腹腔内投与し、4 時
5 間後に肝臓及び腎臓中の銅濃度を測定する試験が実施されている。

6 その結果、肝臓及び腎臓中の銅濃度は投与量に依存して増加し、各群間に有意
7 差が認められた。肝臓及び腎臓の組織中の銅濃度を表 3 に示す。(参照 34) 【49

8 (グルコン酸銅 (第1版) 9)】

1
2

表3 CuGL投与4時間後の肝臓および腎臓中銅濃度

CuGL投与量 (mg/kg体重)	0 (対照群)	23	45
肝臓中の銅 ($\mu\text{mol/g}$)	0.08 \pm 0.03	0.36 \pm 0.05*	0.45 \pm 0.05**
腎臓中の銅 ($\mu\text{mol/g}$)	0.10 \pm 0.04	0.91 \pm 0.22*	1.71 \pm 0.25**

3
4
5
6

測定値は mean \pm SD

* : 対照群との間に有意差あり p < 0.05 ** : 低用量群との間に有意差あり p < 0.05

(2) **グルコン酸塩及びグルコン酸塩類**

松井専門委員 :

「(2) グルコン酸塩」の少なくとも②と③は塩ではないグルコン酸自体の知見です。グルコン酸銅もグルコン酸塩です。「グルコン酸」、または「ヒトにおける知見」と同様に「グルコン酸及びグルコン酸塩類」で良いかもしれません。

事務局より :

ご意見を踏まえ、記載を修正いたしました。

松井専門委員 :

グルコン酸及びグルコン酸塩類です。

事務局より :

修正に不備がございましたので再度修正いたしました。

7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

① 吸収 (FASEB(1978)で引用 (Sawyer(1964) **グルコン酸亜鉛評価書 (第2版) にて引用**))

グルコン酸は、種々の金属と、易溶性の塩または錯体を形成する能力がある。グルコン酸のこの「可溶化機能」により、グルコン酸塩では腸からの陽イオンの吸収が促進される。グルコン酸塩は組織中で容易に解離し、金属イオンを放出する。(参照 35) 【105 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 18)】

② 排泄 (ヒト) (JECFA(1998)で引用 (Chenoweth ら(1941) **グルコン酸亜鉛 (第2版) 評価書にて引用**)

ヒト3名(男性)に10%グルコノ- δ -ラクトン溶液(5、10及び30g(84、167、500mg/kg体重))を単回経口摂取(媒体不明)させる試験が実施されている(試験終了まで24時間の間、絶食又は食事をとらなかったか不明)。

1 その結果、167mg/kg 体重投与群で摂取 24 時間以内に摂取量の 7.7~15%が
2 排泄されたとされている（呼気、尿、糞便等の排泄経路不明）。排泄の大部分
3 は摂取 7 時間以内であり、尿中に毒性を示唆する代謝物は認められなかった
4 とされている。また、84mg/kg 体重投与群では被験物質の尿中排泄は認めら
5 れなかったとされている²。（参照 23）【18（グルコン酸亜鉛（第 2 版）17）】

松井専門委員：

グルコン酸ではなくグルコノ- δ -ラクトン投与試験ですので、説明が必要です。水中ではグルコノ- δ -ラクトンとグルコン酸が平衡状態となっている報告（Sawyer & Bagger,1959）がありますので情報提供します。この論文を脚注で示すこと等が考えられます。ご検討ください。

毒性でもグルコノ- δ -ラクトン投与試験が記載されています。毒性でも、ここでの脚注番号を付けた方が良いかもしれません。

事務局より：

松井専門委員より情報提供いただきました論文を脚注で示すことについて、ご検討ください。

6
7 ③ 代謝（生成）（FASEB(1978)（White ら（1973）、Hiatt ら（1960）グルコ
8 ン酸亜鉛（第 2 版）評価書にて引用）

9 グルコン酸は、哺乳類においてグルコースの酸化によって生成される通常
10 の代謝産物である。

11 グルコースがリン酸化され、グルコース 6-リン酸が形成された後に解糖系
12 またはホスホグルコン酸回路に入る。この直接酸化経路では、脂肪酸及びス
13 テロイドの還元合成に必要な NADPH や核酸合成の原料となるリボース 5'
14 -リン酸が作られる。このシステムは肝臓、脂肪組織や副腎皮質、甲状腺、赤
15 血球、精巣及び授乳乳腺組織で活性が高く、グルコースの 20%がこの経路を
16 介して代謝されうる。対照的に、ホスホグルコン酸回路は筋肉組織ではほと
17 んど利用されない。グルコン酸の生成は脂質合成や炭水化物摂取の際に増加
18 し、飢餓、衰弱時に減少するとされている。（参照 35）【105（グルコン酸
19 亜鉛（第 2 版）18）】

松井専門委員：

原文通りの訳ですが、どの反応でグルコン酸が合成されているのかが不明瞭だ
と思います。ホスホグルコン酸回路由来とするなら、ヒトにおいてこの回路のど
の反応で合成されるかを示すことが重要になります。この回路の 6-ホスホグル
コン酸からのグルコン酸の生成が動物で存在するかは調べても分かりませんでした。

² 500mg/kg 体重投与群については結果の記載は認められなかった。

OECD SIDS gluconic acid and its derivatives 2004 (https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=b94cc5f7-de5c-4417-b6c2-f1eb4ffcd72 添付) の記述で良いのでは？ヒトにおける合成量も示されています。

Gluconic acid and its derivatives are naturally occurring substances. In mammalian organisms both D-gluconic acid and its 1,5-lactone are important intermediates in the carbohydrate metabolism. Gluconate is a metabolite of glucose oxidation. The daily production of gluconate from endogenous sources is about 450 mg/kg for a 60 kg person.

事務局より：

松井専門委員より情報提供いただいた論文に記載を変更することについて、ご検討ください。

1

2 (3) 銅塩類

3 銅塩類を被験物質とした体内動態に関わる知見については、添加物評価書「硫
4 酸銅」以降の新たな知見は提出されていない。

5 添加物評価書「硫酸銅」に記載された硫酸銅ほか銅塩類の体内動態に係る知
6 見は以下のとおりである。

事務局より：

本項では、添加物評価書「硫酸銅」（2022年8月食品安全委員会決定）
で引用した、硫酸銅に関する体内動態の知見（①～⑧）及び銅塩類に関する
体内動態の知見（⑨及び⑩）を記載しております。

また、一部において、EFSAが2023年に実施した「銅の健康影響に基づ
く指標値の再評価（2023年）」【21】に基づく記載を追記しております。
同文献も合わせてご確認ください。

7

8 ① 吸収、分布、代謝、排泄（ラット）(Johnson 及び Lee (1988); OECD (2014) 9 にて引用)

10 Long Evans ラット（雄、6匹/群）に、硫酸銅（II）五水和物で調製
11 した銅含有飼料（飼料中の銅含有濃度³（参照36）【53】：3.5 mg/kg、
12 5.4 mg/kg、10.5 mg/kg 及び26.4 mg/kg）を2週間与えた後、0.9%生
13 理食塩水5 mM グリシンに溶解した⁶⁷Cu（化学形態不明）を筋肉注射
14 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
15 排泄量及び糞便中の⁶⁷Cuの放射比活性を測定し、銅の収支バランス及

³ ラットの銅要求量は 5.0 mg/kg 体重（参照36）【53】

1 び真の吸収率⁴を求める試験（試験 1⁵）が実施されている。また、Long
2 Evans ラット（雄、週齢不明、6 匹/群）に、硫酸銅（II）五水和物で調
3 製した銅含有飼料（飼料中の銅含有濃度³：0.40 mg/kg⁶、1.7 mg/kg、
4 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
5 後、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
6 真の吸収率を求めるとともに糞便及び尿採取期後に、肝臓、腎臓及び
7 血漿中の銅濃度を求める試験（試験 2A⁷）及び Long Evans ラット（雄、
8 週齢不明、12 匹/群）に硫酸銅（II）五水和物で調製した銅含有飼料
9 （飼料中の銅含有濃度³：0.40 mg/kg⁶、1.7 mg/kg、3.5 mg/kg、5.4
10 mg/kg、10.6 mg/kg 及び 21.1 mg/kg）を与え、1 週間後に一晩絶食さ
11 せ、各食餌群の半数のラットに ⁶⁷Cu を筋肉注射し、各食餌群の残りの
12 ラットは、⁶⁷Cu で標識した各銅含有飼料 3 g（試験飼料中の銅含有量：
13 1.2 µg、5.1 µg、10.5 µg、16.2 µg、31.8 µg、63.3 µg）を 2 時間かけ
14 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
15 し、⁶⁷Cu の吸収率⁸を求める試験（試験 2B⁹）が実施されている。

16 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
17 内因性排泄量、収支バランス、真の吸収率、生物学的半減期¹⁰は表 4 の
18 とおりであり、銅含有濃度が高まる投与量が増えるほど銅の糞便中内
19 因性排泄量が大幅に増加し、銅の投与量含有濃度が 3.5 mg/kg から
20 10.6 mg/kg までにおいて銅の収支バランスに差は認められず、銅の真
21 の吸収率は最大で 48%あり、生物学的半減期は銅の投与量含有濃度が
22 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

⁴ 銅の真の吸収率 = $\{I - F + (F \cdot Sf / Sm)\} / I$

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

⁵ 原著では、Experiment 2 と記載されている。

⁶ 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。

⁷ 原著では、Experiment 3A と記載されている。

⁸ 真の銅吸収率を求めるために、⁶⁴Cu 腹腔内投与及び⁶⁴Cu 混餌投与後、各々について横軸に時間、縦軸に%放射能保持率の対数をプロットしたグラフを作成した。各々の曲線の直線部分を外挿して得られた 0 時間切片を求め、⁶⁴Cu 混餌投与後の切片を⁶⁴Cu 腹腔内投与後の切片で除し、100 を掛けて算出したものを真の銅吸収率とした。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。

⁹ 原著では、Experiment 3B と記載されている。

¹⁰ 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。

1 中の銅濃度は、表 5 のとおりであった。Johnson 及び Lee (1988) は、
 2 銅の投与量含有濃度が増えるほど銅の真の吸収率が低下し、糞便中内
 3 因性排泄量が増加するため、飼料中投与した銅の大部分は糞便中に排
 4 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
 5 泄のほうが重要であるとしている。なお、同位体希釈法及びホールボ
 6 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、ホー
 7 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
 8 る傾向があったとしている。(参照 37) 【52 (硫酸銅 45)】

松井専門委員：

脚注 3 について、これは概要書 53 のデータでしょう。引用した方が良いので
 は？

事務局より：

ご指摘を踏まえ、引用文献を追加いたしました。

松井専門委員：

確認しました。

松井専門委員：

脚注 8 について、注射投与時の切片は、100% 吸収された投与直後（内因性排
 泄開始前）の⁶⁷Cu 保持率を示し、経口投与時の切片は消化管経由の投与直後の
⁶⁷Cu 保持率を示していると思います。吸収、排泄（ラット）（Van den Berg ら
 (1994) の脚注 19 に詳細が示されていますので、ここではこの詳細な情報を示
 し、Van den Berg ら (1994) のところでは脚注番号のみとすることが良いでし
 ょう。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

9
 10 表 4 銅の糞便中、尿中及び糞便中内因性排泄量、収支バランス並びに真の吸収率

		試験 1				試験 2					
銅の 投与量 銅含有 濃度	(mg/kg)	3.5	5.4	10.5	26.4	0.4	1.7	3.5	5.4	10.6	21.1

銅摂取量	($\mu\text{g}/\text{日}$) ^注	56 \pm 20	86 \pm 10	156 \pm 1 1	473 \pm 15	7 \pm 1	33 \pm 2	63 \pm 4	92 \pm 4	180 \pm 14	403 \pm 22
銅の糞便中排泄量 ^注	($\mu\text{g}/\text{日}$)	34 \pm 4	75 \pm 7	138 \pm 2	431 \pm 13	5 \pm 1	24 \pm 4	43 \pm 4	78 \pm 7	163 \pm 17	358 \pm 33
銅の尿中排泄量 ^注	($\mu\text{g}/\text{日}$)	3 \pm 1.1	3 \pm 0.7	4 \pm 1.1	5 \pm 0.9	1 \pm 0.2	2 \pm 0.8	3 \pm 0.3	3 \pm 0.6	4 \pm 1.1	5 \pm 1.7
銅の収支バランス ^注	($\mu\text{g}/\text{日}$)	19 \pm 5	11 \pm 4	14 \pm 12	29 \pm 25	2 \pm 0.2	8 \pm 3	18 \pm 4	11 \pm 7	13 \pm 9	41 \pm 15
銅の糞便中内因性の排泄量 ^注	($\mu\text{g}/\text{日}$)	5 \pm 3	14 \pm 5	22 \pm 5	38 \pm 14	1 \pm 0.2	4 \pm 1	6 \pm 2	15 \pm 5	24 \pm 8	46 \pm 4
銅の真の吸収率 (同位体希釈法) ^注 (%)		48 \pm 8	29 \pm 6	25 \pm 7	17 \pm 4	46 \pm 4	40 \pm 10	41 \pm 6	30 \pm 5	23 \pm 7	22 \pm 4
銅の真の吸収率 (ホールボディカウンター法) ^注 (%)		—	—	—	—	37 \pm 10	63 \pm 17	54 \pm 8	54 \pm 15	48 \pm 12	25 \pm 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

1 注) 数値は平均 \pm 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。)

松井専門委員：

この試験では飼料中銅を投与とは言いにくく、「投与量」では体重あたりや1匹1日当たりの量とも読めます。「飼料中銅」でどうでしょうか？単位を見れば銅含有濃度と摂取量であることが分かりますが、脚注に銅含有濃度・銅摂取量を記載しても良いでしょう。また、銅含有濃度や銅摂取量と表に示すことでも可です。

本文や脚注、他の表も同様です。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、評価書案中の記載について、記載を修正いたしました。

松井専門委員：

確認しました。

「投与量が増えるほど」は「銅含有濃度が高まるほど」、「投与した銅の大部分」も「飼料中銅の大部分」とした方が良いでしょう。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

松井専門委員：

同位体希釈法の結果を銅の真の吸収率、ホールボディカウンター法の結果を銅の吸収率と表記していますが、著者はどちらも absorption としており、基本的に真の吸収率を示していると思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

松井専門委員：

「吸収」の表記に関しては前にコメントとしています。統一した方が良いでしょう。以下同です。

1

2

表 5 肝臓、腎臓及び血漿中の銅濃度^注

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

3

注) 数値は平均 \pm 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。)

4

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)

松井専門委員：

統計検定の結果がないと原著論文の質が低いと判断します。有意差の記載の有無を論文の記述に沿わせることも考えられますが、各知見における有意差の表記の必要性を検討してください。

基本的に有意差がある場合は、特に結果の記述では、その旨 (または P 値) を本文で示すことが良いと思います。表に有意差が示されている場合は、本文でも有意性を示すかは検討しても良いと思います。

有意な場合は有意性の記述なしとし、有意でない傾向を示す場合は、「傾向に

あった」、「**だが有意ではなかった」などとすることも考えられます。

なお、有意差の記載の有無が統一されていないと、問題でしょう。

例 Van den Berg ら (1994) (参照 40) 【55 (硫酸銅評価書 48)】 飼料中の銅含有濃度が少ないと、銅の吸収の見かけの効吸収率が高かった。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た

^{64}Cu の腹腔内投与による生物学的半減期は、銅欠乏飼料群では有意に増加した。銅充足飼料群に比較して、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)。

この知見では、原文の表中には統計検定の結果が示されていませんが、本文中には一部記載されています。

論文での記述

銅含有濃度が増えるほど銅の吸収は減少し、銅含有濃度と対数変換した銅吸収率には有意な負の相関が認められた ($r = -0.893$, $P < 0.001$)。

銅含有濃度が増えるほど銅の糞便中内因性排泄量が直線的に増加した (試験 1: $r = 0.0996$ ←間違いか 0.996 ?, $P < 0.02$ 、試験 2: $r = 0.9869$, $P < 0.001$ 、要旨では試験 2 の結果のみ記述)

生物学的半減期は銅の含有濃度が多くなるほど短くなった ($r = -0.9320$, $P < 0.01$)。

were related to indices of Cu status. The failure of the whole-body counting data to correlate with the biochemical indices appears to be caused by the low absorption value found for rats fed 0.4 mg Cu/kg. Thus the isotope dilution method may provide a more accurate assessment of Cu absorption than does whole-body counting. Reproducibility of the isotope dilution data between Experiments 2 and 3A was good. The

Isotope dilution は whole body counting より正確であることが示唆されています。記述しても良いでしょう。

TABLE 6 のデータ (組織中 Cu と吸収との相関) も重要でしょう。

尿について原著の本文に記述はないですが、主たる排泄経路が糞便中内因性排泄であることを示すために、示した方が良いでしょう。検討してください。例 銅含有濃度が増えるほど銅の尿中排泄量は増加する傾向を示した。著しく少ない銅の含有濃度では、銅の尿中排泄量と糞便中内因性排泄量に大きな差はなかったが、銅の含有濃度増加にともなう尿中排泄量は糞便中内因性排泄量と比べ増加が緩慢であると専門調査会は考えた。

1

2

3

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

1 食に適応することが示され、食餌中の銅濃度が高くなると、銅の吸収率
2 が低下し、糞便中及び内因性の銅の排泄が増加するとしている。(参照 38)

3 【追 2 (硫酸銅 46)】

4
5 ② 吸収、分布、排泄 (ラット) (Van den Berg 及び Beynen (1992); OECD
6 (2014) にて引用

7 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
8 料 (飼料中の銅含有濃度³: 1.0 mg/kg¹¹ (銅欠乏飼料群) 又は 5.0 mg/kg¹²
9 (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
10 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
11 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
12 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
13 び尿中の ⁶⁴Cu を測定する試験が実施されている。また、試験最終日に血液と
14 臓器を採集し、銅量が測定されている。

15 その結果、銅の見かけの吸収率¹³は表 6 のとおりであり、銅の摂取量が少な
16 いと、銅の吸収の見かけの効率が高かった。また、⁶⁴Cu の尿中及び糞便中排泄
17 率並びに血漿及び各臓器中の銅濃度はそれぞれ表 7 及び表 8 のとおりであり、
18 血漿及び各臓器中の銅濃度は、銅充足飼料群と比較して、銅欠乏飼料群は低か
19 った。さらに、⁶⁴Cu の全身保持量は、銅の摂取量が少ないほど高く、銅欠乏飼
20 料群及び銅充足飼料群の ⁶⁴Cu の生物学的半減期は、それぞれ 19.0 日及び 6.0
21 日であった。(参照 39) 【54 (硫酸銅 47)】

22
23
24 表 6 銅の摂取量、糞便中の銅量銅の見かけの吸収率^注

飼料中の銅含有濃度 (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

25 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。

26
27 表 7 ⁶⁴Cu の尿中及び糞便中排泄率^注

11 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。

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

13 銅の見かけの吸収率 (相対値) は以下の式を用いて算出した。

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

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

注) 給餌開始後 24~26 日の値。各食餌群のラット 9 匹の平均値。

表 8 血漿及び各臓器中の銅濃度^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

注) 各食餌群のラット 9 匹の平均値。

松井専門委員：

以下は記載した方が良いでしょう。

腹腔内投与した ⁶⁴Cu の糞中排泄と尿中排泄は銅充足飼料群と比較して、銅欠乏飼料群で有意に低かった。 The excretion of ⁶⁴Cu in faeces and urine was significantly decreased in rats fed on the low-Cu diet

試験計画がビタミン C 補給を含めた二元配置であり、統計検定は ANOVA を使っているため、この表の表記では原著で示されている飼料中銅含有濃度の効果の有意性を記載することができません。統計検定は重要ですので、ビタミン C 補給のデータ (効果の有意水準を含む) だけでも記載した方が良いでしょう。検討してください。

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

Wistar ラット¹⁴ (雄、3 週齢、18 匹ずつ 2 群に分割) に、試験飼料 (飼

¹⁴ Van den Berg GJ, Yu S, Lemmens AG, and Beynen AC: Ascorbic acid feeding of rats reduces copper absorption, causing impaired copper status and depressed biliary copper excretion. *Biol Trace Elem Res.* 1994; 41(1-2): 47-58. 銅の真の吸収量の測定終了時の平均体重 (平均値±標準誤差) について、投与後 14 日目は 178±3 g、投与後 35 日目は 270±4 g、投与後 56 日目は 308±6 g であった。

1 料中の銅含有濃度³：1.0 mg/kg¹⁵（銅欠乏飼料群）又は 5.0 mg/kg¹⁶（銅充足
2 飼料群）を与え、硝酸溶液に溶解し酢酸ナトリウム緩衝液（0.05 mol/L、pH
3 5.4）で希釈した ⁶⁴Cu 液で標識した各飼料を経口投与、又は ⁶⁴Cu 液を腹腔
4 内投与し、投与直後から 96 時間後まで一定間隔でホールボディカウンター
5 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（試験 1）を
6 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
7 各群 6 匹のラットのうち、3 匹のラットには ⁶⁴Cu 標識して混餌投与し、残
8 り 3 匹には ⁶⁴Cu を腹腔内投与し、また、7 日目、28 日目及び 49 日目に、
9 前回混餌投与したラットには腹腔内投与、前回腹腔内投与したラットには混
10 餌投与した。糞便は、0 日目から 14 日目、21 日目から 35 日目及び 42 日
11 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
12 臓を採取した。

松井専門委員：

脚注 14 について、なぜここに引用が示されているのですか？記載の違いですか？

事務局より：

記載の間違いでございます。ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

松井専門委員：

確認しました。

13
14 次に、非近交系 Wistar ラット¹⁷（雄、7 週齢）に、試験開始前の 10 日
15 間、銅として 5.0 mg/kg を含む飼料を与え、試験前期間の終わり（試験 0 日
16 目）に、無作為に選んだラット 6 匹は胆管カニュレーションを行い、残りの
17 ラットは試験 1 と同じ食餌内容に応じて 24 匹ずつ 2 群に分割し、各食餌
18 群 24 匹のうちラット 6 匹に胆管カニュレーションを試験 7、14、28、56
19 日目に行い、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
20 験開始 7 日前から試験 0 日目、0 日目から 7 日目、7 日目から 14 日目、
21 21 日目から 28 日目、48 日目から 55 日目までの間に糞便を採取した。胆
22 汁流量の概日変化の影響を防ぐため、9 時から 13 時に胆汁を採取し、胆汁
23 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。

¹⁵ 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。

¹⁶ 硫酸銅（II）五水和物を添加し調製。原著では、計算値と記載されている。4 回の測定の平均値は 5.2 g/kg。

¹⁷ 平均体重（平均値±標準誤差）について、0 日目は 148±5 g、投与後 7 日目は 261±3 g、投与後 14 日目は 284±4 g、投与後 28 日目は 345±6 g、投与後 56 日目は 407±9 g であった。

1 試験 1 の結果、銅の見かけの吸収率¹⁸及び真の吸収率¹⁹、糞便中内因性排
2 泄量²⁰並びに血漿中及び肝臓中の銅濃度は表 9 及び表 10 のとおりであった。
3 銅の投与量飼料中の銅含有濃度が少ないと、銅の吸収の見かけの効吸収率が
4 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たが、
5 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
6 排泄量が大幅に減少した。また、⁶⁴Cu の腹腔内投与による生物学的半減期は、
7 銅欠乏飼料群では有意に増加した。なお、吸収率は、Johnson 及び Lee (1988)
8 の同位体希釈法により求めた値より高かった。

松井専門委員：

銅の吸収の見かけの効率は冗長でしょう。前出のように銅の見かけの吸収率で
良いと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

松井専門委員：

確認しました。

9
10 また、試験 2 の結果、銅の胆汁中排泄量は表 11 のとおりであり、銅充足飼
11 料群に比較して、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
12 から有意に減少した。胆汁流量は各食餌群間で有意差が認められなかった(平
13 均 0.30 mL/100 g 体重)。

14 Van den Berg ら (1994) は、銅欠乏飼料群では、銅の吸収効率が高まり、
15 胆汁中の銅の排泄が減少したことは、Johnson 及び Lee (1988) の報告と一
16 致しており、これは銅欠乏飼料群において ⁶⁴Cu の生物学的半減期が増加し
17 たことを支持するものであるとしている。また、銅充足飼料群の胆汁中排泄
18 濃度は約 0.2 µg/100 g 体重/時間、銅の糞便中内因性排泄濃度は約 0.3
19 µg/100 g 体重/時間であり、これは、銅の胆汁中排泄が糞便中内因性排泄の大
20 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
21 は、試験期間を通して7日目から銅の胆汁中排泄濃度及び糞便中内因性排泄
22 量が有意に低下した。銅欠乏飼料群では銅の状態が低下していたため、銅の
23 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要な二次的

¹⁸ 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

¹⁹ ~~真の銅吸収率を求めるために、⁶⁴Cu 腹腔内投与及び⁶⁴Cu 混餌投与後、各々について横軸に時間、縦軸に%放射能保持率の対数をプロットしたグラフを作成した。各々の曲線の直線部分を外挿して得られた 0 時間切片を求め、⁶⁴Cu 混餌投与後の切片を⁶⁴Cu 腹腔内投与後の切片で除し、100 を掛けて算出したものを真の銅吸収率とした。~~

²⁰ 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

1 な代償メカニズムであると考えられるとしている。(参照 40) 【55 (硫酸銅
2 評価書 48)】

松井専門委員：

飼料における銅の投与量は前でコメント済 表 11 の表記（飼料中の銅含有濃度）が良いでしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、記載を修正いたしました。

松井専門委員：

確認しました。

松井専門委員：

原文通りですが、糞便中内因性排泄量は 7 日目からではありません。胆汁中排泄濃度及び糞便中内因性排泄量ともに「試験期間を通して」で良いのでは？

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

松井専門委員：

確認しました。

3

4

表 9 銅の見かけの吸収率及び真の吸収率（試験 1）注 1、注 2

	銅含有濃度銅 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
	銅含有濃度銅 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 3 (試験 42～56 日目)	1	53±3*	58± 7	3± 1*
	5	22±3	52±10	24± 7

5

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。

6

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

1
2

表 10 血漿中及び肝臓中の銅濃度（試験 1）注 1、注 2

	銅含有濃度銅の 投与量 (mg/kg)	血漿中の銅濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	肝臓中の銅濃度 ($\mu\text{g/g}$ 乾重)
期間 1 (試験 14 日目)	1	0.07 \pm 0.04*	8.3 \pm 0.7*
	5	0.93 \pm 0.04	13.8 \pm 0.4
期間 2 (試験 35 日目)	1	0.24 \pm 0.10*	9.9 \pm 0.5*
	5	0.96 \pm 0.04	12.2 \pm 0.1
期間 3 (試験 56 日目)	1	0.61 \pm 0.11*	10.8 \pm 0.5*
	5	0.96 \pm 0.04	12.7 \pm 0.4

3
4
5
6

注 1) 数値は各食餌群につき、ラット 6 匹の平均値 \pm 標準誤差。

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

表 11 銅の胆汁中排泄量（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 ($\mu\text{g}/100\text{g}$ 体重/時間)
0 日目	5	0.29 \pm 0.12
期間 1 (試験 7 日目)	1	0.02 \pm 0.01*
	5	0.11 \pm 0.06
期間 2 (試験 14 日目)	1	0.06 \pm 0.04*
	5	0.24 \pm 0.07
期間 3 (試験 28 日目)	1	0.03 \pm 0.02*
	5	0.16 \pm 0.06
期間 4 (試験 56 日目)	1	0.03 \pm 0.02*
	5	0.19 \pm 0.07

7
8
9

注 1) 数値は各食餌群につき、ラット 5~6 匹の平均値 \pm 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)。

10
11
12

④ 吸収、排泄（ヒト）(van Ravesteyn (1944))

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

1 mg/人/日の硫酸銅（詳細不明²¹、銅として 114.56 mg/人/3 日²²）を 3 日間
2 経口投与し、投与開始から 6 日間²³、糞便中の銅濃度を測定する（第 2 期）
3 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
4 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
5 胆汁中排泄を測定する試験（試験 2）を実施している。

6 試験 1 の結果、銅の見かけの吸収率²⁴は、被験者 A は 29%、被験者 B は
7 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
8 者 B ともに胆汁中排泄は大きく増加した。van Ravesteyn (1944) は、おそ
9 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
10 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
11 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
12 前の 2 倍以上になっていることから分かるとしている。（参照 41）【56
13 （硫酸銅評価書 49）】

松井専門委員：

この論文のファイルは見当たりませんでした。掲載するなら胆汁採取法を示す
ことが望まれます。タイトルは in man となっています。女性は含まれているので
しょうか？削除しても良いのでは？

事務局より：

事務局にて過去の評価で用いた論文を入手いたしましたので、ご確認の上、ご
検討いただけますと幸いです。

松井専門委員：

確認しました。

ヒトにおける銅の胆汁排泄が重要な知見ですが、胆汁は十二指腸ゾンデを用い
た十二指腸液として採取されています。通常は膵液と胆汁を区別するため各々の
分泌促進剤投与後に十二指腸液を採取しますが、この試験では区別されていない
点が問題だと思います。ただし、ヒトにおける銅の胆汁排泄の実際の知見はこれ
だけですので、胆汁採取法を追加し掲載しても良いと思います。

14 ⑤ 吸収、排泄(ヒト)(Turnlund ら(1989); OECD(2014)及び EFSA(2015、 15

²¹ 硫酸銅の投与量摂取量 (150 mg/人/日) 及び銅に換算したときの 3 日間の投与量 (114.56 mg/人/3 日) を踏まえると、試験に用いた硫酸銅は、硫酸銅 (II) 五水和物であると考えられる。

²² 「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/人/日とされている。

²³ 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ため、第 2 期を 9 日間に設定した。

²⁴ 体内に保持された銅の割合 = (銅の投与量摂取量 - 糞便中の銅量) / 銅の投与量摂取量 × 100 として算出しており、実際は銅の見かけの吸収率を示している。

2023) 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 kg²⁵、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（食事中的銅含有量²²：1.68 mg/人/日）を 24 日間（期間 1）、次に銅含有食（食事中的銅含有量：0.785 mg/人/日）を 42 日間（期間 2）、さらに銅含有食（食事中的銅含有量：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酸化銅（II）を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。

松井専門委員：

酸化銅（II）は水に不溶で、吸収率は極めて低いです。塩酸に溶解した段階で酸化銅ではなくなるとお思います。おそらく塩化銅になると考えて良いでしょうが、案→酸化銅（II）を塩酸溶液に溶解し調製した ⁶⁵Cu 液他では分析法がされていないので、特別に示す必要がある場合を除き分析法は不要でしょう。以上はヒト知見（表を含め）でも同様です。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

松井専門委員：

確認しました。

松井専門委員：

The PEG levels in the samples of most subjects had returned to base-line levels 12 d after the feedings. Therefore, samples from the 12 d after each feeding were combined for ⁶⁵Cu determinations

これがこの試験の重要な点です。PEG 排泄データ（⁶⁵Cu の消化管通過の指標）を用い経口投与し吸収されなかった ⁶⁵Cu を完全に回収し、経口投与し吸収され内因性排泄された ⁶⁵Cu を最小限に抑えることで「吸収されなかった ⁶⁵Cu（脚注 27）」を推計していると思います。糞便中 ⁶⁵Cu には吸収されなかった画分と内因性排泄された画分が含まれますが、著者らは、吸収された ⁶⁵Cu は体内で希釈され、長時間かけて内因性排泄されるので、PEG 排泄データを用いることで得られた短期間の糞便中 ⁶⁵Cu には内因性排泄は多くなく、内因性排泄としての ⁶⁵Cu 回収率は低く、⁶⁵Cu の見かけの吸収率は真の吸収率に近似していると考えていることが推察されます。

²⁵ 平均±標準誤差

~~統計解析については統計解析システム(SAS)を用いて行ったとしている。また、分散分析(ANOVA)は吸収のデータを用いて行ったとしており、期間3における分散がその他の期間よりも大きかった。そのため、糞便中の銅またはバランスデータにANOVAは適用せず、SASでプロットし、SEMを現した。銅の見かけの吸収率²⁶及び銅の内因性の糞便中への損失量²⁷は、表12のとおりであった。銅の見かけの吸収率は銅摂取量の影響を受けた(p < 0.0001)。一方、銅摂取量が高い期間における糞便中の銅の分散がその他の期間よりも大きかったため、銅の内因性の糞便中への損失量の統計検定は行わなかった。~~

~~また、その結果、銅の見かけの吸収率²⁸及び銅の内因性の糞便中への損失量²⁹は、表12のとおりであった。Turnlundら(1989)は、銅の吸収率は食事時の銅摂取量に依存し、銅摂取量が多くなるほど、吸収率が低下したとしている。また、銅摂取量が多くなるほど、銅の内因性損失量が増加するとしている。~~

さらに、食事時の銅含有量が比較的少ない場合、吸収がおそらく最も重要なコントロールポイントであることを示唆しており、摂取量が少なく、内因性損失が減少すると、吸収される割合が著しく増加し、また、食事時の銅含有量が高い場合は、吸収率が低下しても過剰な銅の吸収を完全に防ぐことはできず、この過剰な銅は内因性損失が増加することによって除去されると報告している。(参照42) 【57(硫酸銅50)】

表 12 銅の見かけの吸収率及び内因性の糞便中への損失量

	期間 1	期間 2		期間 3
		初期	後期	
銅摂取量銅の投与量 (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 ⁶⁵Cu の吸収量 = 摂取された ⁶⁵Cu の量 - ⁶⁵Cu 摂取後の糞便中の ⁶⁵Cu の量

²⁷ 吸収されなかった食事性銅 (全食事性銅に吸収されなかった ⁶⁵Cu の割合を乗じたもの) を糞便中の銅量から差し引いて算出した。

²⁸ ⁶⁵Cu の吸収量 = 摂取された ⁶⁵Cu の量 - ⁶⁵Cu 摂取後の糞便中の ⁶⁵Cu の量

²⁹ 吸収されなかった食事性銅 (全食事性銅に吸収されなかった ⁶⁵Cu の割合を乗じたもの) を糞便中の銅量から差し引いて算出した。

1 注) 数値は平均値±標準誤差。

松井専門委員：

本文中に ANOVA 等の統計検定の結果が示されていますので記載すべきでしょう。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

松井専門委員：

「統計解析については...SEM を現した。」は不要でしょう。以下を提案します。
銅の見かけの吸収率³⁰及び銅の内因性の糞便中への損失量³¹は、表 12 のとおりであった。銅の見かけの吸収率は銅摂取量の影響を受けた ($p < 0.0001$)。一方、銅摂取量が高い期間における糞便中の銅の分散がその他の期間よりも大きかったため、銅の内因性の糞便中への損失量の統計検定は行わなかった。

事務局より：

ご提案いただきました記載に修正いたしました。

2

3 OECD (2014) は、Turnlund ら (1989) は重要な研究であり、**信頼でき**
4 **る銅の見かけの吸収率を報告したとしている。**~~また、~~この研究結果から、吸
5 収が銅の調節の初期段階であることが示唆されたとしている。(参照 37)【追
6 2 (硫酸銅 46)】

松井専門委員：

この試験は ⁶⁵Cu の見かけの吸収率を示したものであり、銅の見かけの吸収率を示していないと思います。

OECD (2014) はこの試験で「信頼できる銅の見かけの吸収率を報告した」としていますが、ここは削除が良いと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

松井専門委員：

確認しました。

7

³⁰ ⁶⁵Cu の吸収量 = 摂取された ⁶⁵Cu の量 - ⁶⁵Cu 摂取後の糞便中の ⁶⁵Cu の量

³¹ 吸収されなかった食事性銅 (全食事性銅に吸収されなかった ⁶⁵Cu の割合を乗じたもの) を糞便中の銅量から差し引いて算出した。

1 EFSA (2015) は、欧州食品科学委員会 (SCF) (1993) が 0.79 mg/日を
2 42 日間摂取した男性でも銅の状態が低下しなかった Turnlund ら (1989) の
3 研究に基づき、平均必要量 (0.8 mg/日) を設定したことに言及している。(参
4 照 43) 【58 (硫酸銅 51)】

5 また、EFSA (2023) では、当該報告の結果について、期間 3 の高用量摂
6 取後の銅の出納バランスは平均では負であったが、被験者の半数は依然とし
7 て正のバランスを保っていたとし、銅の高用量摂取に対する適応には個人差
8 があるとしている。(参照 33) 【21】

9
10 ⑥ 吸収、排泄(ヒト)(Turnlund ら(1998); OECD(2014)及び EFSA(2015、
11 2023)にて引用)

12 米国において、健常成人(男性 12 名、年齢: 26 ± 4 歳³²、体重: 試験開
13 始時 74.3 ± 8.2 kg、試験終了時 74.1 ± 7.9 kg、1 名脱落)に、硫酸銅(詳
14 細不明)で調製した銅含有食(食事中的銅含有量²²: 0.66 mg/人/日)を 24
15 日間(期間 1)、次に銅含有食(食事中的銅含有量: 0.38 mg/人/日)を 42 日
16 間期間 2)、さらに、銅含有食(食事中的銅含有量: 2.49 mg/人/日)を 24 日
17 間(期間 3)摂取させ、また、試験期間中に、5 名には酸化銅(II)を塩酸溶
18 液で溶解した ^{65}Cu -~~酸化銅(II)~~を含む飲料水を計 4 回摂取させ、別の 6
19 名には酸化銅(II)を塩酸溶液で溶解した ^{65}Cu -~~酸化銅(II)~~を計 3 回静
20 脈内投与し、その後 12 日間の糞便中の ^{65}Cu を熱イオン化質量分析法により
21 測定する試験を実施している。

22 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³³並びに ^{65}Cu
23 の糞便中の排泄率³⁴は、表 13 のとおりであり、Turnlund ら (1998) は、銅
24 の摂取量が多いほど糞便中の ^{65}Cu の内因性排泄率が高くなるとしている。
25 また、試験結果は、銅の内因性糞便中排泄が、体内の銅の貯蔵量を調節する
26 主要なポイントであることを示唆しているが、この調節は、食事による銅の
27 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
28 かったとしている。(参照 44) 【59 (硫酸銅 52)】

松井専門委員：

トレーサー液と分析法に関しては前にコメント済

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

³² 平均±標準偏差

³³ 真の平均吸収率は、経口摂取した ^{65}Cu の平均吸収率を静脈内投与した ^{65}Cu の平均排泄率で補正して推定した。

³⁴ 静脈内投与後 12 日間に排泄された ^{65}Cu の投与量に対する割合。

松井専門委員：
確認しました。

1
2

表 13 銅の見かけの吸収率及び真の吸収率並びに ^{65}Cu 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

3
4
5

注) 数値は平均値。

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。

6
7

⑦ 吸収、排泄 (ヒト) (Harvey ら (2003); OECD (2014) 及び EFSA (2015、2023) にて引用)

8 英国において、健康成人 (男性 12 名、年齢: 32±11 歳³⁵、体重: 78.4±9.3
9 kg) に、硫酸銅 (詳細不明) で調製した銅含有食 (食事中的銅含有量²²: 0.7、
10 1.6 及び 6.0 mg/人/日) を 8 週間、42 日目には ^{65}Cu (塩化銅 (II)) を単
11 回経口摂取させ、銅の吸収率及び非標識銅の内因性損失量を算出する試験を
12 実施している。糞便は ^{65}Cu (塩化銅 (II)) 摂取後、約 14 日間採取し、非
13 標識銅及び ^{65}Cu の糞便中への排泄量を測定した。

14 その結果、銅の見かけの吸収率³⁶ 及び真の吸収率³⁷並びに非標識銅の内
15 因性損失量³⁸ は表 14 のとおりであり、銅の吸収率については、投与量によ
16 る有意差は認められなかったが、非標識銅の内因性損失量は、高用量銅含有
17 食の場合、低用量銅含有食及び中用量銅含有食の場合と比較して、有意に増
18 加した。(参照 45) 【61 (硫酸銅 54)】

19
20

表 14 銅の見かけの吸収率及び真の吸収率並びに非標識銅の内因性損失量^{注1}

銅摂取量の投与量 (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
銅の見かけの吸収率量 (mg/日)	1.23±0.35	1.27±0.44	1.34±0.38
銅の真の吸収率 (%)	48±13	45±14	48±11
銅の真の吸収率量 (mg/日)	1.45±0.39	1.36±0.41	1.45±0.33

³⁵ 平均±標準偏差

³⁶ 銅の見かけの吸収率 = (^{65}Cu の投与量 - 糞便中 ^{65}Cu 量) / ^{65}Cu の投与量

³⁷ 銅の真の吸収率 = (^{65}Cu の投与量 - 糞便中 ^{65}Cu 量 + ^{65}Cu の内因性損失量) / ^{65}Cu の投与量

³⁸ 非標識銅の内因性損失量 = 非標識銅の糞便中の量 - 非標識銅の食事中用量 + (非標識銅の食事中用量 × 吸収された ^{65}Cu 量) / ^{65}Cu の投与量

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
-----------------------	------------	------------	-----------

1 注 1) 数値は平均値±標準偏差。

2 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)。

松井専門委員：

表中データですが、すべて%と mg/日を示した方が良いと思います。内因性損失量を%表記するなら、摂取量当たりであることを明示。

表と本文で、非標識銅は不要でしょう。非標識銅のみの値ではありません。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

銅の内因性損失量の%については文献にて確認ができず、追記しておりません。

松井専門委員：

確認しました。

銅の見かけの吸収率 (mg/日)、銅の真の吸収率 (mg/日) は吸収量に修正してください。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

3

4

OECD (2014) は、Harvey ら (2003) の試験について、銅の摂取量が見かけ及び真の吸収率に有意な影響を及ぼさなかったことや、各用量における見かけの吸収率と真の吸収率の値が類似していたことは、Turnlund ら (1989、1998、2005) の知見や動物実験データ (Van den Berg ら (1994)) と矛盾³⁹すると指摘している。(参照 37) 【追 2 (硫酸銅 46)】

9

10

EFSA (2015) は、Harvey ら (2003) の試験を含む成人を対象とした研究結果を踏まえ、混合食からの銅の吸収率は約 50%と考えている。また、Harvey ら (2003) の試験については、尿中、汗中、経皮での損失が測定されていないことを指摘している。(参照 42) 【58 (硫酸銅 51)】

11

12

13

14

15

16

17

さらに、EFSA (2023) において、銅の内因性損失は、経口投与された ⁶⁵Cu の排泄時間プロファイルに基づいて計算されたもので、静脈投与されたものではないことから、これらの値は Turnlund ら (1998) の報告にある値と直接比較できないとしている。(参照 33) 【21】

松井専門委員：

Turnlund らの報告は 3 報あり、Turnlund ら (1989) は Harvey ら (2003)

³⁹ Turnlund (1989、1998、2005) 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。

と同じ経口投与のみの試験だと思えます。ここでは Turnlund らの報告の出版年は未記載ですが、文脈からは Turnlund ら（1998）だと判断できます。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。

松井専門委員：

確認しました。

⑧ 吸収、排泄（ヒト）(Turnlund ら (2005); OECD (2014) 及び EFSA (2015、2023) にて引用)

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 1）、76 kg（期間 2））に、銅として 1.6 mg/人/日²²を含む食事を 18 日間摂取させる試験（期間 1）を実施し、その後、通常の食事及び銅として 7 mg/人/日を含む銅サプリメント（硫酸銅（詳細不明）で調製）を 129 日間摂取させ、さらにその後、銅として計 7.8 mg/人/日の摂取となるよう、銅として 1.6 mg/人/日含有の食事及び銅として 6.2 mg/人/日を含む銅サプリメント（硫酸銅（詳細不明）で調製）を 18 日間摂取させる試験（期間 2）を実施している。各期間の 7 日目に被験者 3 人に Turnlund ら（1998）と同様に塩酸溶液に溶解した ⁶³Cu（酸化銅（II））を含む飲料を摂取させ、他の 6 人には塩酸溶液で溶解した ⁶³Cu を静脈内投与し、各期間を通じて尿と糞便を採取して、~~誘導結合プラズマ質量分析法で~~⁶³Cu を測定し、銅の吸収量を算出した。

その結果、銅の尿中及び糞便中への排泄量、⁶³Cu の尿中及び糞便中への累計排泄率並びに銅の見かけの吸収率⁴⁰及び真の吸収率⁴¹は表 15 のとおりであった。銅の尿中及び糞便中への排泄量並びに ⁶³Cu の糞便中への累計排泄率については、期間 1 と比較して期間 2 が有意に高く、一方 ⁶³Cu の尿中への累計排泄率については、期間 1 と比較して期間 2 が有意に低かった。（参照 46）【62（硫酸銅 55）】

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

	期間 1	期間 2
銅の投与量摂取量 (mg/人/日)	1.6	7.8

⁴⁰ 銅の見かけの吸収率 = (銅の摂取量 - 銅の摂取後 12 日間に糞便中排泄された ⁶³Cu の量) × 100

⁴¹ 銅の真の吸収率は、見かけの銅吸収率を ⁶³Cu を静脈内投与した被験者の同期間に糞便中排出された ⁶³Cu の割合で補正することによって求めた。

銅の尿中への排泄量 ^{注2} (µg/日)	20a	26b
銅の糞便中への排泄量 ^{注2} (mg/日)	1.6a	7.1b
⁶³ Cu の尿中への累計排泄率 ^{注3} (%)	2.1a	1.3b
⁶³ Cu の糞便中への累計排泄率 ^{注3} (%)	27a	46b
銅の見かけの吸収率 ^{注4} (%)	29a	16b
銅の真の吸収率 (%)	40	29
銅の保留量(mg/d) ^{注5}	0.06	0.67

1 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)。

2 注1) 数値は平均値。

3 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)。

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

5 注4) 内因性排泄の補正前 (n=3)。

6 注5) 各期間の7日目以降の12日間における銅の平均保留量 (n=9)

松井専門委員：

分析方法は削除

事務局より：

ご意見を踏まえ、記載を修正いたしました。

松井専門委員：

確認しました。

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

OECD (2014) は、Turnlund ら (2005) が、尿などの排泄経路は、ヒトにおける銅のマイナーな排泄経路であると指摘していると報告しており、胆道からの排泄とそれに続く糞便への排泄が、ヒトと動物における銅の主な排泄経路であるとしている。(参照 37) 【追2 (硫酸銅 46)】

EFSA (2015) は、Turnlund ら (2005) の研究が汗や経皮による損失を考慮していないことを指摘している。また、Turnlund ら (2005) 等の研究結果を踏まえ、尿中の銅は、食事による銅の摂取量にほとんど影響されず、11 µg/日から 60 µg/日までの範囲であるとしている。(参照 42) 【58 (硫酸銅 51)】

また、EFSA (2023) では、銅の排泄は高用量摂取 (期間 2) で有意に高かったが、摂取期間終了時の銅保留量は期間 1 終了時よりも依然として高かった (総合的な出納バランスはポジティブ) ことに言及している。(参照 33)

【21】

⑨ 吸収、分布、排泄 (ラット) (Coudray ら (2006))

9、22、44 及び 88 週齢の Wistar ラット (雄、10 匹/群) に試験飼料 (銅

1 源には炭酸銅を用い、銅として 7 mg/kg³) を 30 日間与え、4 週目のはじめに
 2 塩酸溶液に溶解した ⁶⁵Cu (elemental Cu) を含む複数の安定同位体溶液を強
 3 制経口投与し、4 日間糞便及び尿を採取し、剖検時に肝臓・脛骨を採取し、誘
 4 導結合プラズマ質量分析法で ⁶⁵Cu を測定する試験を実施している。

5 その結果、腸管における ⁶⁵Cu の吸収率⁴²、肝臓中及び骨中の銅含有濃度並
 6 びに ⁶⁵Cu の糞便中及び尿中への排泄量は表 16 のとおりであり、ラットの週
 7 齢による有意差はなかった。(参照 47) 【63 (硫酸銅 58)】

松井専門委員：

分析方法は削除

事務局より：

ご意見を踏まえ、記載を修正いたしました。

松井専門委員：

確認しました。

8
 9 表 16 腸管における ⁶⁵Cu の吸収率、肝臓中及び骨中の銅含有量並びに ⁶⁵Cu の糞
 10 便中及び尿中への排泄量^注

	9 週齢 (測定時 13 週 齢)	22 週齢 (測定時 26 週 齢)	44 週齢 (測定時 48 週 齢)	88 週齢 (測定時 92 週 齢)
⁶⁵ Cu の投与量	71.5±2.0 ^b	70.3±0.6 ^a	70.0±0.7 ^a	70.1±1.1 ^a
腸管における ⁶⁵ Cu の吸収率 (%)	18.9±8.2	19.6±8.6	15.6±3.7	14.7±5.0
肝臓中の銅含有濃 度 (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

⁴² 腸管における ⁶⁵Cu の平均吸収率= (⁶⁵Cu の投与量 - (⁶⁵Cu の糞便中排泄量 + ⁶⁵Cu の尿中排泄量)) / ⁶⁵Cu の投与量

1 注) 数値は、ラット 10 匹の平均値±標準偏差。

2 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)

3
4 ⑩ 吸収、代謝、排泄 (ヒト) (Harvey ら (2005) ; OECD (2014) 及び EFSA
5 (2015) にて引用)

6 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
7 銅 (II)) を静脈内投与し、糞便を 14 日間採取した。さらに、4 週間後、⁶⁵Cu
8 (塩化銅 (II)) を経口投与し、血液を 7 日間、糞便を 14 日間採取する試験
9 を実施している。

10 その結果、銅の見かけの吸収率は $33 \pm 3\%$ ⁴³であった。また、静脈内投与
11 した場合の銅の排泄量で補正し算出した銅の真の吸収率は $48 \pm 5\%$ 、経口摂
12 取した場合の銅の排泄量で補正し算出した銅の真の吸収率は $49 \pm 4\%$ であり、
13 有意差はなかった。また、静脈内投与の場合、⁶⁵Cu の排泄率は 32%、経口
14 投与の場合、吸収された ⁶⁵Cu の排泄率の推定値⁴⁴は 35%であり、有意差は
15 なかった。さらに、Harvey ら (2005) は、肝初回通過により吸収された銅の
16 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
17 出され、20%が腸管に再排泄されることを報告している。(参照 48) 【64
18 (硫酸銅 59)】

19 EFSA (2015) は、Harvey ら (2005) の試験を含む成人を対象とした研
20 究結果を踏まえ、混合食からの銅の吸収率は約 50%と考えている。(参照 42)
21 【58 (硫酸銅 51)】

松井専門委員 :

キネティックモデルが使われています。説明が必要でしょう。

TABLE 1 を示したらいかがですか？

The model predicted that the distribution of copper in the plasma was 99% in compartment 5 (identified as ceruloplasmin-bound copper) and 1% in compartment 2 (identified as directly reacting copper).,

The half-life (t1/2) of ceruloplasmin copper in this study was estimated to be 27 d, which compares well with the value of 20 d that was found in 10 “normal” control subjects in the study The t1/2 of the directly reacting copper was estimated to be 60 min, これらも記載した方が良くもありません。

22
23 (4) 銅

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

25 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
26 から摂取された銅は、その約 15%が各組織に運ばれ、残りの約 85%が排泄さ

⁴³ 平均±標準偏差

⁴⁴ 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

1 れる。通常の生理状態では、銅の排泄の約 98%が胆汁を經由し、尿からはわ
2 ずか 2%しか排泄されないことから、肝臓は胆汁の排泄を調節することで全
3 身の銅の恒常性を保っている臓器であると考えられる。食事から摂取された
4 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
5 ンパク質やアミノ酸と結合する。循環血中に存在する銅の大部分は肝臓に取り
6 込まれる。(参照 49) 【109 (硫酸銅 60)】

松井専門委員：

Fig1/2 で示されるように肝臓からはセルロプラスミン結合型が主では？

7

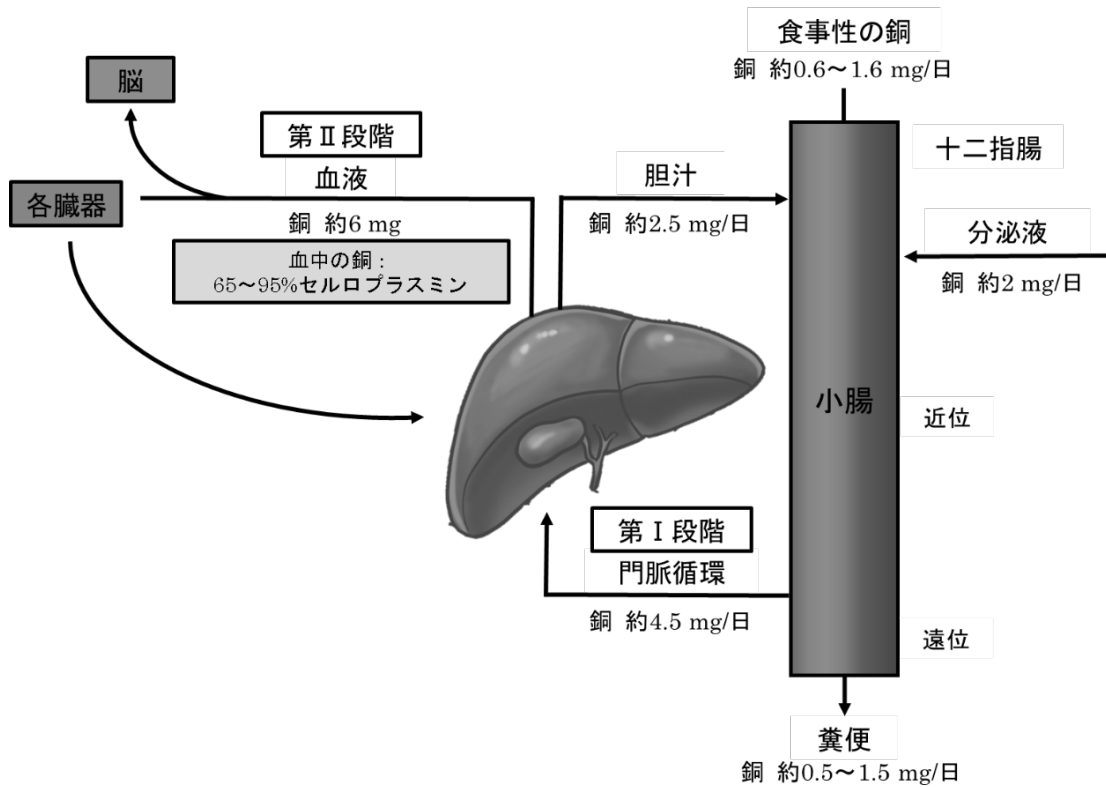
8 ② 銅のホメオスタシス (総説) (van den Berghe 及び Klomp (2009))

9 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
10 は厳密に制御されている。食事から摂取された銅は、主に胃及び十二指腸で
11 吸収される。銅は約 4.5mg/日が消化管内に排泄されるが、そのほとんどが膵
12 液 (約 2mg/日) 及び胆汁 (約 2.5mg/日) に含まれており、唾液及び胃液にも
13 わずかに含まれる。銅の取り込みと分布の第 I 段階では、吸収された銅は門
14 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
15 肝臓に取り込まれ、アポセルロプラスミンに取り込まれる。銅の分布の第 II
16 段階では、ホロセルロプラスミンが血液中に排泄される。肝細胞内の過剰な
17 銅は、肝臓で銅 ATPアーゼ (ATP7B) を介して胆汁中に分泌される。銅の
18 糞便中への排泄量は、約 0.5~1.5 mg/日⁴⁵である。(参照 50、51) 【110 (硫
19 酸銅 61)、111 (硫酸銅 62)】

20

21 図1 銅のホメオスタシス

⁴⁵ 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 (1996) (参照 50) では、0.5~1.5 mg/日と記載されている。



(参照 4950 【110 (硫酸銅61)】 (一部改変) 46)

③ 銅のホメオスタシス (総説) (EFSA (2023))

成人の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の反応は、吸収の低下とその後の肝胆排泄の増加である。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と腸内細胞の MT-メタロチオネイン 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、銅の門脈循環への転送が減少する。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、銅の腸管吸収が減少することが知られている。他の食事要因も銅の吸収に影響を与える可能性がある。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、排泄増加がゼロ出納に大きく寄与している。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」として隔離されることが示唆されている。亜鉛と銅のホメオスタ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が起こり、亜鉛が関与した細胞制御が銅に影響を与える。(参照 33、41、43、52、53、54、55、56、57、58、59) 【21、57

⁴⁶ 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/日と記載されているが、引用元である Linder ら (1996) (参照 62) では、それぞれ 0.6~1.6 mg/日、0.5~1.5 mg/日と記載されている。

1 (硫酸銅 50) 、 59 (硫酸銅 52) 、 65、 112、 113、 114、 115、 116、 117、
2 118】

3
4 ④ 分布 (総説) (Bost ら (2016))

5 Bost ら (2016) の総説によると、銅はヒトの体全体に約 110 mg 存在し、
6 筋肉に約 28 mg、骨に約 46 mg、肝臓に約 10 mg、血漿に約 1 µg/mL の濃
7 度で分布するとまとめている。(参照 60) 【50 (硫酸銅 63) 】

8
9 (5) 体内動態のまとめ

10 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
11 42~70%、真の吸収率は 17~48%であり、ほとんどの試験において銅の摂取量
12 が多くなるほど吸収率は低下し、内因性糞便中損失量は増加した。ヒトにおけ
13 る試験では、見かけの吸収率は 12~67%、真の吸収率は 29~77%であった。

14 ヒトでは銅の摂取量が充足水準から増加すると内因性糞便中損失量は増加し
15 た (Turnlund ら (1989) 、 Harvey ら (2003) 、 Turnlund ら (2005)) 。

16 Johnson 及び Lee (1988) 、Turnlund ら (1998) 並びに Harvey ら (2003)
17 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最も重要であるこ
18 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
19 り込まれ、セルロプラスミンとして血中へ放出される。銅の主な排泄経路とし
20 ては、尿中への排泄は少なく、多くが胆汁を介して糞便中に排泄されることが
21 示唆されている。銅の生物学的半減期は、銅の投与量が多くなるほど短くなっ
22 た。(Johnson 及び Lee (1988) 、 Van den Berg 及び Beynen (1992)) 。

23 銅の分布については、Johnson 及び Lee (1988) 並びに Van den Berg 及び
24 Beynen (1992) の試験では、銅の投与量が多くなるほど血漿及び臓器中の銅量
25 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、骨に
26 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
27 (Bost ら (2016)) 。

事務局より：

現在の記載は、添加物評価書「硫酸銅」(2022)【29】と同様の記載として
います。この他に(5)体内動態のまとめに盛り込むべき事項等があるか
ご確認ください。

なお、(1)~(4)の議論の結果を踏まえて追って修正する可能性がご
ざいます。

松井専門委員：

文及び引用を加えました。確認をお願いします。

まずグルコン酸銅試験を言及した方が良いでしょう。(ほとんどないでも

可です)

グルコン酸に関する言及は不要でしょうか？

体内動態のまとめの知見はすべて引用した方が良いでしょう。また数値を含めた情報は前に記述してあることが重要です。

事務局より：

ご意見を踏まえ、記載を修正いたしました。

体内動態の項目にどの知見を追加するか、ご議論をいただきたく存じますので、より詳細な追記等は改めて検討させていただきたく存じます。

松井専門委員：

ラットにおける吸収率のデータ、ヒトにおける見かけの吸収率と真の吸収率のデータが上記のどの知見で示されているかが分かるようにしてください。

1

2 2. ヒトにおける知見

事務局より：

参考資料1のヒトにおける知見の欄では概要書の引用文献と本評価書案の引用文献の対応関係を一覧表にしております。(例：概要書の引用文献番号3番は、評価書案の引用文献番号20番に該当します。)

評価書案に記載した引用文献の妥当性の確認の観点から、概要書には引用されており評価書案に追記が必要な文献や、評価書案から削除が必要な文献があるか、参考資料1を参考にご確認ください。

澤田専門委員：

これまでの評価書案においては、動物実験の結果が先にあり、主な健康影響や毒性を明確にしたうえで、ヒトへの健康評価を議論したように理解しているので、今回もその順番の方がいいような気がしました。

今の記述では、通して読んだ際に、ヒトにおける知見で何を明らかにしたくて文献を評価しているのかがあまりよく理解できないように思いました。

ヒトにおける知見の文言を改めてみると、提出された概要書で、ヒトの安全性エンドポイントに関する介入研究、観察研究としてまとめられている、表E-4, E-5の記述が中心でないのは、やはり違和感を感じます。

概要書では、主に、94ページに、「銅塩で示した(2)から(7)の中で、(3) Harveyら(2003) 61)、(5) Turnlund (1989) 57)、(6) 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討している。(6)」と記載されているように、どちらかというと、体内動態を中心に記載されているように思いますが、今回のヒトにおける知見は、ヒトにおける健康影響を記

載するのであれば、今の記述は表 E-4, E-5 をもとに記載するのが良いと思います。

そのうち、表 E-4 の介入研究においては、健常者への介入研究として、と考え、Kessler らはアルツハイマー患者を対象としていることから、除外してもいいかと思います。

Olivares らは、健常乳児を対象にしていることから、こちらは健常成人とは評価も異なるので表を別にしたほうがいいかもしれません。

表 E-5 の観察研究においては、ほとんどが飲料水中の健康影響であるところ、O'Donohue らは症例報告で特殊な状況における報告（意図的に服用した例）は今回は対象としなくてもいいのではないかと思います。

健康影響を中心にするのであれば、ヒトにおける知見に、体内動態を示す、

Turnlund ら (1989)

Turnlund ら (1998)

Turnlund ら (2005)

は、あったほうがいいのでしょうか。ここに記述が必要だとしたら、健康アウトカムと混ぜないで記載し、ヒトにおける知見にこれら体内動態が必要であれば、別の項目を立てるのがいいと思います。

(1の(3)にあるような気がします。)

事務局より：

本評価書案では、栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針（参考資料2）の「第2章 第2 安全性に係る知見」では、体内動態・ヒトにおける知見・毒性試験の順番でまとめられておりますので、この順に倣って項目立てをしております。

また、松井専門委員からも「ヒトにおける知見」の項目についてご指摘をいただいております。「体内動態」及び「ヒトにおける知見」の項目の記載についてご議論をお願いいたします。

○ご意見を踏まえた各項目での記載の整理

- ・ヒトの体内動態に関連する知見は、「体内動態」の項目に記載をし、「ヒトにおける知見」の項目には記載しない。（「体内動態」の項目にはヒト及び動物の体内動態に関連する知見を記載する。）
- ・ヒトの毒性試験に関連する知見は、「ヒトにおける知見」の項目に記載する。（動物の毒性試験に関連する知見は「毒性試験」の項目に記載する。）
- ・一つの文献にて複数の結果が示されており、「体内動態」及び「ヒトにおける知見」の両方の項目に該当する知見があるところ、該当する文献については両方の項目に記載する。その際、各項目に準じた記載とする。

また、ヒト及び動物の体内動態及び毒性試験に関する知見をそれぞれの項目

でまとめつつ、これらの結果を比較できるよう、「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」全体に係るまとめの項目を作成することはいかがでしょうか。

横田専門委員：

評価書案の記載方法については、指針にそって、事務局のご提案でいいように思います。

全体を通して、安全性に対する評価をまとめる、というのも必要に思いました。

1 (1) グルコン酸銅

2 ① 二重盲検試験 (Pratt ら (1985) ; SCF (2003)、EFSA (2006 及び 2015)、
3 IOM (2001)、日本人の食事摂取基準 (2025) 及びグルコン酸銅評価書 (2004)
4 にて引用) (Ⅱ．安全性に係る知見の概要 1. 体内動態から再掲)

5 ヒト (男女、14 名、平均年齢 42 歳) を対象として、表 17 のとおり投与群
6 を設定し、グルコン酸銅またはプラセボを、カプセルとして 12 週間投与す
7 る二重盲検試験が実施されている。グルコン酸銅投与群は 1 日あたり 10 mg
8 の銅を摂取している。

9
10 表 17 用量設定

被験物質	被験者	銅としての投与用量
プラセボ	7 名 (男女割合不明)	0 mg/人/日 (0 mg/カプセル、1 回 1 カプセル、1 日 2 回)
グルコン酸銅	7 名 (男性 3 名、女性 4 名)	10 mg/人/日 (5 mg/カプセル、1 回 1 カプセル、1 日 2 回)

11
12 その結果、グルコン酸銅を投与された 7 人の被験者では、投与前と比較し
13 て血清、尿、または毛髪中の銅のレベルに有意差はなく、亜鉛またはマグネ
14 シウムレベルにも変化はなかった。

15 血液検査においても、グルコン酸銅投与群のヘマトクリット、MCV、トリ
16 グリセリド、SGOT、GGT、LDH、コレステロール及びアルカリホスファター
17 ーゼの値はプラセボ群と比較して差はなかった。

18 吐き気、下痢及び胸やけの副作用は、グルコン酸銅投与群とプラセボ群の
19 被験者で同等であった。著者は、この結果はウィルソン病に罹患していない
20 ヒトでは、恒常性の範囲で組織や肝臓で保持される量を超えて吸収された過
21 料の銅は排出されるというほかの研究結果を裏付けるとしている。(参照 61)

22 【84 (グルコン酸銅 (第 1 版) 28)】

23 EFSA (2023) は、本試験は以前の評価の基盤となっていたが、サンプルサ
24 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

1 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
2 特性の不明など、重要な限界があったとしている。(参照 33) 【21】

4 (2) 銅及び銅塩類

5 ① 介入試験 (Turnlund ら (1990) ; SCF (2003)、EFSA (2006 及び 2015)、 6 IOM (2001)、OECD (2014) 及び硫酸銅評価書 (2022) にて引用)

7 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
8 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
9 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
10 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
11 中の銅濃度は、基本食 (銅含有量~0.4 mg) に硫酸銅を添加することで調整した。
12 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
13 点で採取した。

14 その結果、血漿中の銅濃度、セルロプラスミン濃度、赤血球中のスーパー
15 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
16 違いはなく、銅の摂取量に影響を受けなかった。(参照 62) 【149 (硫酸銅 87)】

17 18 ② 介入試験 (Harvey ら (2003) ; OECD (2014) 及び硫酸銅評価書 (2022) 19 にて引用)

20 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
21 kg) に、銅として 0.7、1.6 又は 6.0 mg/人/日を含む食事
22 を 8 週間ずつ摂取させる試験が行われている。1.6 又は 6.0 mg/人/日の食
23 事中の銅濃度は、基本食 (銅含有量 0.69 mg) に硫酸銅を添加することで調整した。各試験期間
24 の間は 4 週間のインターバルを設けた。血液は、試験 1 日目及び各試験期間
25 の 42 日目に採取した。

26 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
27 度並びに血漿中セルロプラスミン活性は正常範囲内であり、各試験期間で
28 有意差はみられなかった。ADP 刺激血小板凝集、血漿リポタンパク質 (総 HDL
29 及び LDL コレステロール)、トリアシルグリセロール、アポリポタンパク質
30 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
31 危険因子並びにヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度及びヘマトクリ
32 ットなどの血液学的因子についても銅の摂取量に影響を受けなかった。(参
33 照 44) 【61 (硫酸銅文献 54)】

34 EFSA (2023) は、銅の内因性損失は、経口投与された ⁶⁵Cu の排泄時間プ
35 ロファイルに基づいて計算されたもので、静脈投与されたものではないこと
36 から、これらの値は Turnlund らの報告にある値と直接比較できないとして
37 いる。また、銅の摂取と排泄の平均出納は、「銅として 0.7mg/人/日を含む
38 する食事期間」および「銅として 1.6mg/人/日を含む食事期間」と比較して、

1 「銅として 6.0mg/人/日を含む食事期間」は高い銅排泄量にもかかわらず、
2 期間の終わりでも銅の蓄積がみられた。赤血球の SOD 活性、血清中の銅
3 濃度、および血漿中のセロプラスミン濃度について、3 つの期間間で有意
4 な差は見られなかった、としている。（参照 33）【21】

5
6 ③ 介入試験（O'Connor ら（2003）；SCF（2003）、EFSA（2006）及び硫酸銅
7 評価書（2004）にて引用）

8 英国において、健常成人（男女各 11 名、年齢：男性 33.5 ± 2.6 歳⁴⁷、女性
9 29.0 ± 12.2 歳、体重：男性 81.2 ± 2.8 kg、女性 60.5 ± 2.8 kg）に、通常の食
10 事からの摂取（平均は男性 1.43 ± 0.1 mg/人/日、女性 1.03 ± 0.1 mg/人/日）の
11 ほかに、銅として 3 mg/人/日の硫酸銅を 6 週間、次に銅として 3 mg/人/日の銅
12 グリシンキレート⁴⁸を 6 週間、最後に銅として 6 mg/人/日の銅グリシンキレ
13 トを 6 週間摂取させる二重盲検クロスオーバー試験が行われている。本試験
14 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
15 のアルカリコメットアッセイ及び血漿の生化学検査によって評価した。

16 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
17 り評価した肝機能並びにアルカリコメットアッセイにより評価した単核白血
18 球の DNA 損傷について、銅の摂取による有意な変化は見られなかった。（参
19 照 63）【78（硫酸銅文献 88）】

20 EFSA（2023）は、多施設 FOODCUE 研究では、最大 6 mg/日の銅補給は
21 DNA 損傷のマーカーに影響を与えなかったことが報告されている、としてい
22 る。（参照 33）【21】

23
24 ④ 吸収、排泄（ヒト）（Turnlund ら（1989）；OECD（2014）、EFSA（2015
25 及び 2023）硫酸銅評価書（2004）にて引用）

26 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
27 重： 71 ± 3 kg、実験 91 日目の体重： 73 ± 3 kg）に硫酸銅（詳細不明）で調製
28 した銅含有食（食事中的銅含有量⁴⁸： 1.68 mg/人/日）を 24 日間（期間 1）、
29 次に銅含有食（食事中的銅含有量： 0.785 mg/人/日）を 42 日間（期間 2）、さ
30 らに銅含有食（食事中的銅含有量： 7.53 mg/人/日）を 24 日間（期間 3）摂取
31 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 ^{65}Cu （酸化銅
32 （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、
33 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 ^{65}Cu を測定
34 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、
35 期間 2 は最後の 36 日間について求めた。

⁴⁷ 平均±標準誤差

⁴⁸ 「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/人/日とされている。

その結果、銅の見かけの吸収率及び銅の内因性の糞便中への損失量は、表 18 のとおりであった。Turnlund ら (1989) は、銅の吸収率は食事中的銅摂取量に依存し、銅摂取量が多くなるほど、吸収率が低下したとしている。また、銅摂取量が多くなるほど、銅の内因性損失量が増加するとしている。さらに、食事中的銅含有量が比較的少ない場合、吸収がおそらく最も重要なコントロールポイントであることを示唆しており、摂取量が少なく、内因性損失が減少すると、吸収される割合が著しく増加し、また、食事中的銅含有量が高い場合は、吸収率が低下しても過剰な銅の吸収を完全に防ぐことはできず、この過剰な銅は内因性損失が増加することによって除去されると報告している。(参照 41) 【57 (硫酸銅文献 50)】

表 18 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	
銅の投与量摂取量 (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

注) 数値は平均値±標準誤差。

OECD (2014) は、Turnlund ら (1989) は重要な研究であり、信頼できる銅の見かけの吸収率を報告したとしている。また、この研究結果から、吸収が銅の調節の初期段階であることが示唆されたとしている。(参照 37) 【追 2 (硫酸銅 46)】

EFSA (2023) は、期間 3 の高用量摂取後の銅の出納バランスは平均では負であったが、被験者の半数は依然として正のバランスを保っていたとし、銅の高用量摂取に対する適応には個人差がある、としている。(参照 33) 【21】

⑤ 吸収、排泄 (ヒト) (Turnlund ら (1998) ; OECD (2014) 、EFSA (2015 及び 2023) 及び硫酸銅評価書 (2004) にて引用)

米国において、健常成人 (男性 12 名、年齢 : 26±4 歳、体重 : 試験開始時 74.3±8.2 kg、試験終了時 74.1±7.9 kg、1 名脱落) に、硫酸銅 (詳細不明) で調製した銅含有食 (食事中的銅含有量 : 0.66 mg/人/日) を 24 日間 (期間 1)、次に銅含有食 (食事中的銅含有量 : 0.38 mg/人/日) を 42 日間 (期間 2)、さらに、銅含有食 (食事中的銅含有量 : 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名には塩酸溶液で溶解した⁶⁵Cu（酸化銅（II））を含む飲料水を計4回摂取させ、別の6名には塩酸溶液で溶解した⁶⁵Cu（酸化銅（II））を計3回静脈内投与し、その後12日間の糞便中の⁶⁵Cu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。

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並びに⁶⁵Cuの糞便中の排泄率は、表19のとおりであり、Turnlundら（1998）は、銅の摂取量が多いほど糞便中の⁶⁵Cuの内因性排泄率が高くなるとしている。また、試験結果は、銅の内因性糞便中排泄が、体内の銅の貯蔵量を調節する主要なポイントであることを示唆しているが、この調節は、食事による銅の最低摂取量である0.38 mg/人/日では、銅の状態を維持するのに十分ではなかったとしている。（参照43）【59（硫酸銅52）】

表19 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

注）数値は平均値。

a、b：上付き文字が異なる行内の値は有意に異なる（P<0.05）⁴⁹。

⑥ 吸収、排泄（ヒト）（Turnlundら（2005）；OECD（2014）、EFSA（2015及び2023）、硫酸銅評価書（2004）にて引用）

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±13 kg（期間1）、76±13 kg（期間2））に、銅として1.6 mg/人/日⁴⁴を含む食事を18日間摂取させる試験（期間1）を実施し、その後、通常の食事⁵⁰及び銅として7 mg/人/日を含む銅サプリメント（硫酸銅（詳細不明）で調製）を129日間摂取させ、さらにその後、銅として計7.8 mg/人/日の摂取となるよう、銅として1.6 mg/人/日含有の食事及び銅として6.2 mg/人/日を含む銅サプリメント（硫酸銅（詳細不明）で調製）を18日間摂取させる試験（期間2）を実施している。各期間の7日目に被験者3人にTurnlundら（1998）と同様に塩酸溶液に溶解した⁶³Cu（酸化銅（II））を含む飲料を摂取させ、他の6人には塩酸溶液で溶解した⁶³Cuを静脈内投与し、各期間を通じて尿と糞便を採取し、誘導結合プラズマ質量分析法で⁶³Cuを測定し、銅の吸収量

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

⁵⁰ 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。

1 を算出した。

2 その結果、銅の尿中及び糞便中への排泄量、⁶³Cu の尿中及び糞便中への累
3 計排泄率並びに銅の見かけの吸収率⁵¹及び真の吸収率⁵²は表 20 のとおりで
4 あった。銅の尿中及び糞便中への排泄量並びに⁶³Cu の糞便中への累計排泄率
5 については、期間 1 と比較して期間 2 が有意に高く、一方⁶³Cu の尿中への
6 累計排泄率については、期間 1 と比較して期間 2 が有意に低かった。（参照
7 45）【62（硫酸銅文献 55）】

8
9 表 20 銅の尿中及び糞便中への排泄量、⁶³Cu の尿中及び糞便中への累計排泄率
10 並びに銅の見かけの吸収率及び真の吸収率^{注1}

	期間 1	期間 2
銅の投与量摂取量 (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

11 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）。

12 注 1）数値は平均値。

13 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）。

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

15 注 4）内因性排泄の補正前（n=3）。

16
17 OECD（2014）は、Turnlund ら（2005）が、尿などの排泄経路は、ヒト
18 における銅のマイナーな排泄経路であると指摘していると報告しており、胆
19 道からの排泄とそれに続く糞便への排泄が、ヒトと動物における銅の主な排
20 泄経路であるとしている。（参照 37）【追 2（硫酸銅 46）】

21 EFSA（2023）は、銅の排泄は高用量摂取（期間 2）で有意に高かったが、
22 摂取期間終了時の銅保留量は期間 1 終了時よりも依然として高かった（総合
23 的な出納バランスはポジティブ）、としている。（参照 33）【21】

事務局より：

規格基準改正要請者より EFSA（2023）の評価で考慮されたヒト研究に記載されて
いる、銅の動態を扱ったヒト介入試験、安全性エンドポイントを扱ったヒト
介入研究及び観察研究が要請者より提出されています（概要書の表 E-3～E-5 及

⁵¹ 銅の見かけの吸収率 = (銅の摂取量 - 銅の摂取後 12 日間に糞便中排泄された⁶³Cu の量) × 100

⁵² 銅の真の吸収率は、見かけの銅吸収率を⁶³Cu を静脈内投与した被験者の同期間に糞便中排出された⁶³Cu の割合で補正することによって求めた。

び引用文献を参照)。このうち、表 E-3 の4つの知見並びに表 E-4 の O'Connor (2003)、Harvey (2003) 及び Pratt (1985) の知見以外については、本評価書案で言及しておりません。言及していないこれらの知見について、本評価書案に追記すべき内容かどうか、ご検討ください。

1
2
3
4
5
6
7

(3) グルコン酸及びグルコン酸塩類

グルコン酸塩類を被験物質としたヒトにおける知見は提出されていない。

(4) ヒトにおける知見に関する検討

(1) ～ (3) のにおけるグルコン酸銅に関する知見について、以下のとおりエビデンステーブル等を作成した。

事務局より：

評価書案に記載した知見について、指針に基づき*、ヒトにおける影響の分類及びエビデンステーブル等の作成を行います。現在のエビデンステーブル (表 21) の記載は概要書の記載 (表 G-11) をそのまま載せておりますが、追加又は削除すべき知見がないかに加えて、各知見のヒトにおける影響の分類をご検討ください。

また、指針では症例報告とメタアナリシスについてもまとめることとしております。症例報告については概要書の表 E-5 の Scheinberg and Sternlieb (1994) 及び O'Donohue ら (1999) がございますので抜粋する形で表 22 に記載しております。これらの知見を表 22 として評価書案に記載すべきかご検討ください。

さらにメタアナリシスについては、要請者から提出された評価資料の中には確認できませんでしたので、項目を設けておりませんが、項目を設けて知見をまとめるべきか、ご検討ください。

なお、今回はエビデンステーブル及び症例報告に記載する知見の選定についてご検討ください。具体的な記載については次回以降の WG でご検討いただく予定でございます。

* : (指針の記載を抜粋)

===== (ここから引用) =====

2 ヒトにおける知見

「ヒトにおける知見」においては、(1)、(2) 及び (3) に基づいてエビデンステーブル、症例報告、メタアナリシスといった知見についてまとめ、考察するとともに、NOAEL や LOAEL の根拠や判断、またそれらに係る考察等について、記載する。NOAEL や LOAEL が得られない場合は、HOI を検討するための資料が必要となる。

(1) ヒトにおける影響の1～7の分類

ヒトへの有害影響につながる一連の事象の中で、栄養成分関連添加物の摂取

が引き起こす測定可能な変化は、機能的に重要ではない生化学的影響から臓器機能の不可逆的な障害まで幅広いことから、ヒトにおける影響を次の7つに分類し、当該栄養成分関連添加物による影響がどれに該当するかを判断する。

- 1 恒常性の範囲内で後に続く有害影響(10)が示唆されない生化学的变化
- 2 恒常性の範囲外だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的变化
- 3 恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオマーカーとなる生化学的变化
- 4 軽度で可逆的な変化を示す臨床的特徴
- 5 重大であるが可逆的な影響の臨床的特徴
- 6 重大であるが可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴
- 7 不可逆的な臓器損傷を示す臨床的特徴

その結果、3（恒常性の範囲外であって、過剰摂取による潜在的な有害影響のバイオマーカーとなる生化学的变化）以上の変化を ULadd 等設定のための有害影響とする。なお、十分な情報がある場合は、2（恒常性の範囲外だが、後に続く既知の有害影響のない生化学的变化）を ULadd 等設定のための有害影響とできる。

（2）エビデンステーブルの作成等（A～C の分類）

得られたヒトにおける影響に関する知見について、次のような項目に関してまとめ、エビデンステーブルを作成する。なお、調査のエンドポイントに係る記載に当たっては、国際機関の評価書等を参考とすることができる。

- ・被験者の年齢、性別、健康状態及び人種の
- ・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（該当する場合）
- ・摂取評価方法
- ・調査のエンドポイント
- ・摂取量と反応（有害影響）の関係
- ・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）の妥当性及び質的基準）
- ・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、症例対照研究等の別）

- ・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

エビデンステーブルに含める知見については、研究デザインと研究の質の程度に基づき、以下のA～Cに分類する。なお、メタアナリシス及び症例報告に関しては、エビデンステーブル作成の対象には含めず、それぞれ別に取りまとめる。

A 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が適切に制御された試験デザインの研究（例：無作為割付比較介入試験（RCT：Randomized Controlled Trial）、二重盲検法等により実施された研究）

B 研究の質が一定レベル以上であって、偶然性、バイアス、交絡因子が概ね制御された試験デザインの研究（例：コホート研究、症例対照研究）

C A又はBに該当しない研究

=====（ここまで引用）=====

澤田専門委員：

「"copper supplementation" and metaanalysis」で、pubmedで検索したところ、以下の文献がありました。[\(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33030656/\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33030656/)

中身がみられていませんが、Data from 5 trials representing 176 participants were examined.

Cu supplementation has not affected blood lipids in the result of meta-analysis.

とのこと、5つのTrialにE-4の論文が入っているかは不明で、確認したほうがいいかもしれません。

事務局より：

澤田専門委員より情報提供いただきました論文につきまして、要請者に提出を依頼するべきかご検討ください。

松井専門委員：

銅過剰症では肝機能障害、神経障害、精神障害、関節障害などが生じる可能性があります。脂質代謝異常、eSOD活性や血清セルロプラスミンの変化は、過剰で変化するのでしょうか？補給による欠乏の解消の結果変化する指標であると考えられますか？

1 表 21 グルコン酸銅に関するヒトにおける知見のエビデンステーブル (案)

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) (参照 43)【59 (硫酸銅 52)	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酸化銅 (II) を塩酸溶液で溶解した 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 日目に食事の中の 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 日目に食事の中の ⁶⁵ Cu を含む食事を摂取した)、5	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="1126 539 1771 842"> <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																		

		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)																							
Harvey ら , 2003 参照 44【61(硫酸銅 54)】	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	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 ⁶⁵ Cu (塩化銅 (II)) を経口投与) 期間 2: 0.7 mgCu /日 (42 日目に ⁶⁵ Cu (塩化銅 (II)) を経口投与) 期間 3: 6.0 mgCu /日 (42 日目に ⁶⁵ Cu (塩化銅 (II)) を経口投与)	糞便の採取 (⁶⁵ Cu 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 (⁶⁵ Cu 使用) 及び生化学検査 (eSOD 活性、血清銅、血清セルロ	<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"> <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。</p> <p>・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	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)	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																						

			プラスミン)	た。																							
Turnlund ら (1989) 参照 41【57(硫酸銅 50)】	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)	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 に酸化銅 (II) を塩酸溶液に で溶解した ⁶⁵ Cu (酸化銅 - (II)) を摂取させた。 期間 1: 13 日目 期間 2: 7 及び 8 日目、 31 及び 32 日目 期間 3: 13 日目	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 (⁶⁵ Cu 使用)	・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 <table border="1" data-bbox="1124 391 1904 790"> <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> 数値は平均値±標準誤差。 ・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。		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	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																							
		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																							
Turnlund ら, 2005 参照 45【62(硫酸銅 55)】	a. 介入研究 b. 男性 9 名 (26-49 歳) c. 期間 MP-A: 18 日	期間 MP-A: 1.6 mg/日 (銅を 1.6 mg/日含む食事、7 日目 に ⁶³ Cu を 3 名に経口的に、 6 名に経静脈的に投与した) 自由生活期間 2: 通常食+	2 つの期間 中で糞便の 完全な採取 銅の吸収と	・MP-A 及び MP-B 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 <table border="1" data-bbox="1124 1228 1680 1372"> <thead> <tr> <th></th> <th>期 間</th> <th>期 間</th> </tr> <tr> <th></th> <th>MP-A</th> <th>MP-B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>銅摂取量 (mg/d)</td> <td>1.6</td> <td>7.8</td> </tr> </tbody> </table>		期 間	期 間		MP-A	MP-B	銅摂取量 (mg/d)	1.6	7.8	評価した ヒトにお ける影響 の分類: 1/													
	期 間	期 間																									
	MP-A	MP-B																									
銅摂取量 (mg/d)	1.6	7.8																									

	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)	7mg/日の銅サプリメントの追加 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 ⁶³ Cu を 3名に経口的に、6名に経静脈的に投与した)	保持 (⁶³ Cu 使用)	真の銅吸収率* (%)	45 ± 14	48 ± 13	評価した科学的水準：B
				銅保持量** (mg/d) n=9	0.06	0.67	
				*静脈投与された ⁶³ Cu の平均排泄量に基づいて、摂取された ⁶³ Cu の平均吸収率を計算した			
				**それぞれの代謝期間の最終 12 日間の平均			
				・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。			

1

松井専門委員：

表中の Turnlund ら (1998) について、酸化銅投与に関しては前にコメントしています。

事務局より：

ご意見を踏まえ、記載を修正いたしました。

2

3 表 22 グルコン酸銅に関するヒトにおける知見の症例報告 (案)

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
Scheinberg and Sternlieb, 1994 参照 64【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。

<p>O'Donohue ら, 1999 参照 65 【90】</p>	<p>症例報告 1 症例 (26 歳)</p>	<p>42 か月</p>	<p>30 mg Cu/日を 30 か月、その後 60 mg Cu/日を 1 年</p>	<p>血液及び尿サンプル 身体症状</p>	<p>倦怠感、黄疸及び腹部腫脹が 6 週間続いた後入院した。 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。</p>
---	-----------------------------	--------------	--	---------------------------	--

1

1 (5) ヒトにおける知見のまとめ

事務局より：

エビデンステーブル等の作成に関する議論などを踏まえて、追って作成いたします。

2

3

4 3. 毒性試験

事務局より：

参考資料1の毒性の欄では概要書の引用文献と本評価書案の引用文献の対応関係を一覧表にしております。(例：概要書の引用文献番号2番は、評価書案の引用文献番号7番に該当します。)

評価書案に記載した引用文献の妥当性の確認の観点から、概要書には引用されており評価書案に追記が必要な文献や、評価書案から削除が必要な文献があるか、参考資料1を参考にご確認ください。

高須専門委員：

銅・銅塩類の急性毒性試験に関して、一部で追加する検討が必要と考えますが、それ以外では特に追加が必要な文献はないと考えます。理由については参考資料1に追記しました。

事務局より：

参考資料1に先生方のコメントを記載しておりますので、ご確認ください。
急性毒性試験について、概要書の引用文献121を評価書に記載するかどうかご意見をいただいております。ご検討ください。

5

6

7

8

9

II. 安全性に係る知見の概要のとおり、グルコン酸銅は消化管内での解離によって銅イオン及びグルコン酸イオンを生じることが予想されるため、グルコン酸銅に加え、銅塩類及びグルコン酸塩類の毒性について検討することとした。

(1) 遺伝毒性

10

① グルコン酸銅

11

グルコン酸銅を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表23のとおりである。

12

13

14

表23 グルコン酸銅に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
----	------	------	-----	------	----

遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro)	細菌 (S. typhimurium TA97、TA102)	最高用量 1 mg/plate	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	藤田ら (1988) ; (参照 66) 【141 (グルコン酸銅 (第 1 版) 8)】
---------	---------------------	--------------------------------	-----------------	---------------------	---

② 銅・銅塩類

銅・銅塩類を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、以下のとおりである。

a. 硫酸銅

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 24 の知見が検討されている。(参照 67) 【146 (硫酸銅 64)】

表 24 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 (Salmonella typhimurium 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) (参照 68) 【追3 (硫酸銅 65)】
		細菌 (S. typhimurium TA97、TA102)	硫酸銅 最高用量 1,000 µg /plate	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	藤田ら (1988) (参照 65) 【141 (グルコン酸銅 (第 1 版) 8)】
		細菌 (S. typhimurium TA98、TA100)	硫酸銅 最高用量 5,000 µg /plate	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	Moriya ら (1983) (参照 69) 【追4 (硫酸銅 67)】
DNA 損傷試験 (SOS クロモ試験) (in vitro)	細菌 (Escherichia coli 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) (参照 70) 【追5 (硫酸銅 68)】
不定期DNA合成 (UDS) 試験 (in vitro)	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) (参照 71) 【追6 (硫酸銅 69)】

1

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照	
染色体異常	染色体異常試験 (in vivo)	マウス (Swiss、雄、6 匹/群) 骨髄細胞	硫酸銅五水和物	0、1.1、1.65、2、3.3、6.6 mg/kg 体重 単回腹腔内投与、6、12 及び24 時間後	陽性 (1.1~6.6 mg/kg 体重、6~24 時間後)	Agarwal ら (1990) (参照 72) 【追7 (硫酸銅 70)】
	小核試験 (in vivo)	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) (参照 73) 【追8 (硫酸銅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) (参照 74) 【追9 (硫酸銅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) (参照 75) 【追10 (硫酸銅 73)】

2 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。

3 注 2) 陽性対照群が設けられておらず、WHO (1998) (参照 3174) では解釈困難とされている。注 3) 着床
4 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。

伊吹専門委員：

p 49：注 2) 陽性対照群が設けられておらず、WHO (1998) (参照 74) では解釈困難とされている。と記載されている部分ですが、参照 74 とは下の WHO の書籍だと思いますが、別の論文となっています。

International Programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. WHO(ed.): Copper. Environmental Health Criteria (EHC) 200; World Health Organization. 1998.

事務局より：

ご指摘いただいた箇所を正しい文献番号に修正いたしました。

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
7 たに得られた知見は表 25 のとおりである。

8

1 表 25 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 (in vitro)	ラット初代脾臓細胞 (Wistar、雄)	硫酸銅	銅として 40 μM、12 時間処理	陽性	Mandil ら (2020) (参照76) 【147 (硫酸銅75)】

2

3

b. 硫酸銅（参考資料）

4

5

6

7

8

9

10

11

表 26 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 (in vitro)	細菌 (Bacillus subtilis 168)	硫酸銅	0、0.1、0.2、0.4、0.8、2.0 mM	陽性注	Berek 及び Kiss (1974) (参照77) 【追11 (硫酸銅76)】

12

13

14

注) 原著では、表 26 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。

事務局より：

添加物評価書「硫酸銅」では参考資料としておりますが、本評価書においても参考資料でよいかご確認ください。

伊吹専門委員：

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、Streptomycin と熱 (43, 45°C) への耐性株を得たという内容なので、参考資料でいいと思います。

事務局より：

参考資料として記載を残しました。

15

伊吹専門委員：

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

食品安全委員会決定)では、銅塩類として、塩化銅も記載されています。概要書からは削除されていますが、銅塩類として記載するならば、塩化銅も入れてもいいかと思いますが、これを外す理由は何かあるでしょうか。

事務局より：

塩化銅の記載について、添加物評価書「硫酸銅」(2022年8月食品安全委員会決定)の議論の際は、要請者より提出された同添加物の概要書にて、以下の記載があり、添加物「グルコン酸銅(第1版)」(2004年5月食品安全委員会決定)の評価が行われた以前の文献に基づく情報であり、新たな知見ではなかったことから議論がされていなかったものと考えております。

評価書案への記載の要否について御検討ください。評価書案への記載をすることとなりましたら、補足資料として要請者に当該論文をご提出いただく必要がございます。

=== (ここから引用) ===

(p.66~67)

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)[70]においては、一部の銅化合物の遺伝毒性について検討されているものの、「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」(2004年)[69]以降の銅単体の遺伝毒性試験に係る新たな知見について言及されていない。そこで、「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」(2004年)[69]以降の銅(銅塩類)の遺伝毒性試験に係る知見について、以下のとおり記載する。

=== (ここまで引用) ===

1
2
3
4
5

c. 銅

添加物評価書「グルコン酸銅(第1版)」の後に新たに得られた知見については表27のとおりである。

表27 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
DNA 損傷	コメットア ッセイ (in vitro)	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、 7.42 mg/L)	Grilloら (2010) (参照78) 【148(硫 酸銅77)】

6
7
8

③ グルコン酸塩類

グルコン酸塩類を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表28及び

1 表 29 のとおりである。

2

3 表 28 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	体細胞組換え試験	酵母 (Saccharomyces cerevisiae D4)	グルコン酸亜鉛	最高用量 5.00% ⁵³	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	Litton Bionetics (1977) (参照79) 【追12(グルコン酸亜鉛(第2版)38)】
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro、GLP 非対応)	細菌 (Salmonella typhimurium 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) (参照78) 【追12(グルコン酸亜鉛(第2版)38)】

4

5 表 29 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 (S. cerevisiae D4)	グルコノ-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) で引用 (Litton Bionetics (1974)) (参照23) 【18(グルコン酸亜鉛(第2版)17)】
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (in vitro、GLP 非対応)	細菌 (S. typhimurium TA1535、TA1537、TA1538、)	グルコノ-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) で引用 (Litton Bionetics (1974)) (参照23) 【18(グルコン酸亜鉛(第2版)17)】
		細菌 (S. typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、)	グルコン酸マンガン	最高用量 10 mg/plate	陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)	JECFA (1998) で引用 (Prival (1991)) (参照23) 【18(グルコン酸亜鉛(第2版)17)】

⁵³ 標準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。

		Escherichia coli WP2)				
--	--	-----------------------	--	--	--	--

1

(再掲)
 松井専門委員：
 グルコン酸ではなくグルコノ-δ-ラクトン投与試験ですので、説明が必要です。水中ではグルコノ-δ-ラクトンとグルコン酸が平衡状態となっている報告 (Sawyer & Bagger,1959) がありますので情報提供します。この論文を脚注で示すこと等が考えられます。ご検討ください。
 毒性でもグルコノ-δ-ラクトン投与試験が記載されています。毒性でも、ここでの脚注番号を付けた方が良くもありません。
 事務局より：
 松井専門委員より情報提供いただきました論文を脚注で示すことについて、ご検討ください。

2

事務局より：
 遺伝毒性に関する試験の表 (表 23~29) に関しまして、各表の一番左に「指標」に該当する欄がございます。こちらの区分けは OECD テストガイドラインに記載されている区分けとは異なり、「試験種類」の欄のみで充足性があると考えており、「指標」に該当する欄の削除をご検討いただきたく存じます。

3

4

④ 遺伝毒性のまとめ

5

6

7

8

9

10

11

12

(2) 急性毒性

13

① グルコン酸銅

14

15

16

17

表 30 グルコン酸銅に関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照文献
-------------	-----------------------------	------

マウス (雌雄、詳細不明)	雄 1350 雌 1250	佐藤ら (1982、未発表) : 食品衛生研究にて引用 (参照 7) 【2】
------------------	------------------	--

② 銅塩類

銅塩類 (硫酸銅) を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 31 のとおりである。

表 31 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) (参照 80) 【119 (硫酸銅 78)】
硫酸銅 (詳細不明)	ラット (系統・性別不明)	300	Spector (1956) (参照 81) 【120 (硫酸銅 79)】

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

③ グルコン酸塩類

グルコン酸塩類を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は表 32 のとおりである。

表 32 グルコン酸塩類に関する急性毒性の試験成績

被験物質	動物種 (性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照文献
グルコン酸ナトリウム	ラット (SD、雌雄)	>2,000	Mochizuki ら (1995) ; JECFA (1998) にて引用 (参照 23) 【18(グルコン酸亜鉛(第2版) 17)】
グルコノ-δ-ラクトン	ラット (詳細不明)	5940	Food & Drug Research Laboratories (1973a) ; JECFA (1998) にて引用 (参照 23) 【18(グルコン酸亜鉛(第2版) 17)】
グルコノ-δ-ラクトン	マウス (詳細不明)	6800	
グルコノ-δ-ラクトン	ウサギ (詳細不明)	7850	
グルコノ-δ-ラクトン	ハムスター (詳細不明)	5600	

1

(再掲)

松井専門委員：

グルコン酸ではなくグルコノ-δ-ラクトン投与試験ですので、説明が必要です。水中ではグルコノ-δ-ラクトンとグルコン酸が平衡状態となっている報告 (Sawyer & Bagger,1959) がありますので情報提供します。この論文を脚注で示すこと等が考えられます。ご検討ください。

毒性でもグルコノ-δ-ラクトン投与試験が記載されています。毒性でも、ここでの脚注番号を付けた方が良くもかもしれません。

事務局より：

松井専門委員より情報提供いただきました論文を脚注で示すことについて、ご検討ください。

2

3 (3) 反復投与毒性

高須専門委員：

現在の評価書では、個々の試験で NOAEL を判断するような記載形式になっていることが多いと思います。本評価書でもその方針で記載するのはいかがでしょうか。

4

5 ① グルコン酸銅

6 a. ラット 40～44 週間反復投与毒性試験(Harrisson ら(1954):IPCS(1998)、
7 Nakamoto ら(食品衛生研究)(1983)、添加物評価書グルコン酸銅(2004)
8 にて引用

9 SD ラット (雌雄、各 22～25 匹/群) に、グルコン酸銅を表 33 のとおり投与
10 群を設定して 40～44 週間混餌投与し、被験物質の影響を調べる試験が実施
11 されている。

12

13 表 33 用量設定

用量設定 (ppm) 注1	0 (対照群) 注2	1600 注3
mg/kg 体重/日に換算注	0	雄 80 注4 雌 120

14 注1：銅としての濃度

15 注2：開始時 雄 23 匹、雌 25 匹

16 注3：開始時 雄 22 匹、雌 25 匹

17 注4：投与1か月で投与量を減量

18

19 その結果、グルコン酸銅投与群では投与 12 週で摂餌量の減少傾向が見ら

1 れ、投与 26 週では同群の体重は対照群と比較して明らかに減少した。死亡率
 2 は、投与 12 週以降（投与 4 か月～8 か月）に増加し、投与 35 週には開始時
 3 の 83%が死亡した。このため、対照群を含む全群雌雄各 4 匹を投与 33 週に
 4 剖検し、残りの動物は投与群全例（雄 2 匹、雌 4 匹）を対照群（雄 8 匹、雌
 5 9 匹）とともに投与 40～44 週の間剖検した。剖検では雌雄ともに「銅色の」
 6 腎臓、「黄銅色の」肝臓が観察された。胃では全体の拡張、前胃-腺胃境界部の
 7 過形成、潰瘍、腸粘膜の出血がみられた。

8 肝臓、腎臓、脾臓の組織 100 g あたりの銅の量は、グルコン酸銅投与群(56-
 9 75 mg)で対照群(1.2-1.8 mg)と比較して明らかに高かった。(参照 82、7)【126
 10 (グルコン酸銅 (第 1 版) 14)、2 (硫酸銅 16)】

高須専門委員：

単用量の試験であること、および病変に発生頻度や統計学的有意差に関する情
 報がないことから、NOAEL の判断はできないと考えます。

11
 12 b. イヌ 6 か月及び 12 か月反復投与毒性試験 (shanaman ら (1972) 非公表：
 13 IPCS (1998)、Nakamoto ら (食品衛生研究) (1983)、添加物評価書グル
 14 コン酸銅 (2004)、EFSA Journal(2023)にて引用

15
 16 イヌ (雌雄、各 6～8 匹/群) に、グルコン酸銅を表 34 のとおり投与群を設
 17 定して 6 か月及び 12 か月混餌投与し、被験物質の影響を調べる試験が実施
 18 されている。

20 表 34 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	0.012	0.06	0.24
mg/kg 体重/日に換算 ^{注1}	0	3	15	60
銅としての量 (mg/kg 体重/ 日) ^{注2}	0	0.42	2.1	8.4

21 注 1：原著非公開のため、グルコン酸銅評価書の記載より引用、EFSA Journal の記載と同様の数値

22 注 2：原著非公開のため、IPCS の記載より引用

23
 24 その結果、摂餌量、体重増加に対照群と投与群の間に差はなかった。死亡例
 25 はなく、最高用量 (0.24%) 群の 12 匹中 2 匹で ALT が上昇したが可逆的な変
 26 化であった。肉眼的、組織学的病理所見や臓器重量に異常は見られなかった。
 27 腎臓、肝臓、脾臓の銅濃度が 6 か月及び 12 か月で、用量依存的に増加した。
 28 最高用量群の投与 0、4 及び 12 週に実施した各 4 例の肝生検からは、肝臓中銅
 29 濃度の可逆性が示された。(参照 83)【99 (グルコン酸銅 (第 1 版) 18)】

高須専門委員：

最高用量群で認められた変化は重量変化や組織学的変化がないことから、毒性

学的意義は低いと考えますが、当該文献は非公表であり、引用する評価書等にもこれ以上の情報はないため、これ以上の判断は難しいと思います。

② 銅塩類

添加物評価書「グルコン酸銅（第1版）」において、硫酸銅を被験物質とした以下の a. ～ e. 及び g. の知見が検討されている。それ以外に、添加物評価書「硫酸銅（2022年）」において f. の知見が提出されている。（参照 20、22）【3, 29】

a. ラット 14 週間反復経口投与試験（Kulwich ら（1953）；仲本ら（1983）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 35 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 35 用量設定

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

その結果、ラットの成長に影響はなく、投与群で肝臓、腎臓及び大腿骨の銅濃度の軽度な上昇が見られた。（参照 84、7）【127（グルコン酸銅（第1版）13）、2（硫酸銅 16）】

高須専門委員：

硫酸銅の評価時と同様に、NOAEL を得ることはできないのと判断でよろしいかと思えます。

b. ラット 3 か月間反復経口投与試験（Aburto ら（2001））

F344 ラット（雄、各群 5 匹）に硫酸銅を表 36 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 36 用量設定

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

注1）被験物質投与群は基礎飼料の銅含有量を加味して調製

注2）基礎飼料のみ。18ppm の銅を含有

その結果、試験終了時には対照群に比較して 1,000ppm 以上の投与群で肝臓中の銅濃度が有意に増加した。また 1,250ppm 以上の投与群で、体重

1 が有意に低く、体重抑制には用量相関が認められた。また、肝臓の病理組
2 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
3 の増加が確認された。(参照 85)【128 (グルコン酸銅 (第 1 版) 15)】

高須専門委員：

硫酸銅の評価時と同様に、NOAEL を得ることはできないのと判断でよろしい
かと思えます。

4
5 c. ラット 18 週間及び 12 週間反復経口投与試験 (Fuentealba ら (2000))

6 成熟及び幼若 F344 ラット (雌雄、各群 4~11 匹) に硫酸銅を表 37 のと
7 おり投与群を設定して、それぞれ 18 週間及び 12 週間混餌投与する試験が
8 実施されている。

9
10 表 37 用量設定

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

11 注) 基礎飼料のみ。銅の含有は<10ppm

12
13 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
14 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
15 の程度も著しかった。(参照 86)【129 (グルコン酸銅 (第 1 版) 16)】

高須専門委員：

硫酸銅の評価時と同様に、NOAEL を得ることはできないのと判断でよろしい
かと思えます。

16
17 d. ラット 40~44 週間反復経口投与試験 (Harrisson ら (1954); 仲本ら (1983)
18 にて引用)

19 SD ラット (雌雄、各群 25 匹) に硫酸銅を表 38 のとおり投与群を設定
20 して、40~44 週間混餌投与する試験が実施されている。

21
22 表 38 用量設定

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

23 注) 基礎飼料のみ

24
25 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
26 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、
27 1,600ppm 投与群の肝臓に銅の蓄積が認められた。(参照 81、7)【126 (グ
28 ルコン酸銅 (第 1 版) 14)、2 (硫酸銅 16)】

高須専門委員：

硫酸銅の評価時と同様に、NOAEL を得ることはできないのと判断でよろしい

かと思えます。

- 1
2 e. ウサギ反復経口投与試験 (Tachibana (1952) ; 仲本ら (1983) にて引用)
3 ウサギ (詳細不明) に硫酸銅 1% 溶液 (10 mL) を表 39 のとおりの内容
4 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。
5

6 表 39 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

7 注) 数値は添加物評価書「グルコン酸銅 (第 1 版)」より引用
8

9 病理組織学的検査の結果、肝障害が認められた。(参照 87、7) 【135、2
10 (硫酸銅 16)】

高須専門委員：

硫酸銅の評価時と同様に、NOAEL を得ることはできないのと判断でよろしい
かと思えます。

- 11
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
13 (1993) ; ECHA (2013) 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 40 の
16 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。
17 そのうち雌雄各群 10 匹は中間期の臨床検査に供した。
18

19 表 40 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 投与群で認められた毒性所見は表 41、病理組織所見は表 42 のとおりで
24 ある。
25

1 表 41 毒性所見

投与群	雄	雌
8,000ppm	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 血清尿素窒素の増加 尿中 AST の増加

2

3 表 42 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	0/10	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

4

注 1) 発現例数/検査例数

5

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

6

7

8

9

そのほか、以下の所見が認められた。

10

・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。

11

12

・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

1 (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
2 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
3 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
4 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。

5
6 前胃の病変について、Hébert ら (1993) は、硫酸銅が多くの動物種で
7 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
8 の慢性的な刺激の結果であるとしている。

9 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、
10 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
11 物の投与に起因する臨床症状は観察されなかった。

12 Hébert ら (1993) は、92 日間反復投与試験及び 15 日間反復投与 (混
13 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、
14 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)
15 を 1,000ppm と考察している。(参照 88) 【71 (硫酸銅 85)】

16 OECD (2014) は、92 日間反復投与試験における前胃、肝臓及び腎臓
17 の毒性に関する NOAEL をともに 1,000ppm (銅として雄 16.3 mg/kg 体
18 重/日、雌 17.3 mg/kg 体重/日) としている。(参照 37) 【追 2 (硫酸銅
19 46)】

20 ECHA (2013) は、92 日間反復投与試験における NOAEL を 1,000ppm
21 (銅として雄 16 mg/kg 体重/日、雌 17 mg/kg 体重/日) としている。(参
22 照 89) 【134 (硫酸銅 86)】

高須専門委員：

硫酸銅の評価時と同様に、NOAEL は 1000 ppm でよろしいかと思えます。

23
24 (b) マウス 92 日間反復経口投与試験

25 B6C3F₁ マウス (雌雄、各群 10 匹) に硫酸銅 (II) 五水和物を表 43 の
26 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。
27 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。

28
29 表 43 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

30 注1) 原著 Table より引用。

1 注2) OECD (2014) より引用。

2
3 各投与群で認められた病理組織所見は表 44 のとおりである。

4
5 表 44 病理組織所見

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

6 発現例数/検査例数

7
8 そのほか、以下の所見が認められた。

- 9 ・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、
10 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
11 程度であった。

12
13 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)
14 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。
15 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
16 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
17 められなかった。

18 Hébert ら (1993) は、92 日間反復投与試験及び 15 日間反復投与 (混
19 餌及び飲水) の結果を総合して、被験物質により前胃腺胃境界縁の過形
20 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
21 2,000ppm と判断している。(参照 88) 【71 (硫酸銅 85)】

22 OECD (2014) 及び ECHA (2013) は、92 日間反復投与試験におけ
23 る NOAEL を 2,000ppm (銅として雄 97.2 mg/kg 体重/日、雌 125.7
24 mg/kg 体重/日) としている。(参照 37、89) 【追 2 (硫酸銅 46)、134 (硫
25 酸銅 86)】

高須専門委員：

硫酸銅の評価時と同様に、NOAEL は 2000 ppm でよろしいかと思えます。

26
27 g. ラット 60 日間反復経口投与試験 (Sugawara ら (1995) ; グルコン酸銅
28 評価書 (2004) にて引用)

29 F344 ラット (雌、各群 6 匹) に塩化銅を表 45 のとおり投与群を設定して、
30 60 日間混餌投与する試験が実施されている。

1
2
3
4
5
6
7
8
9

表 45 用量設定

用量設定 (銅として) (ppm)	7 (対照群) 注	150	300	600
----------------------	-----------	-----	-----	-----

注) 基礎飼料に含まれる銅の量は 7ppm

その結果、体重の増加への影響は観察されていないが、300 及び 600ppm 投与群で血清 AST 及び ALT 活性が対照群に比べ上昇した。また、600ppm 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。(参照 90)【130 (グルコン酸銅 (第 1 版) 17)】

高須専門委員：

本試験は、銅摂取時の肝、腎、脾、脳内の濃度を検証する実験であり、AST・ALT 以外の影響は不明であることから、NOAEL を得ることはできないのと考えます。本試験は、銅摂取時の肝、腎、脾、脳内の濃度を検証する実験であり、AST・ALT 以外の影響は不明であることから、NOAEL を得ることはできないのと考えます。

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

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)」において、グルコン酸塩類硫酸銅を被験物質とした以下の a. ~ d. の知見が検討されている。(参照 21) 【28】 それ以外に、新たな知見は提出されていない。

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(1999)) 引用 (Mochizuki(1995))

SD ラット (各群雌雄各 12 匹) にグルコン酸ナトリウムを表 46 のような投与群を設定して 4 週間強制経口投与する試験が実施されている。

表 46 用量設定

用量設定 mg/kg 体重/日	0	500	1000	2000
--------------------	---	-----	------	------

22
23
24
25
26
27

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、Mochizuki は NOEL をグルコン酸ナトリウムとして 1,000mg/kg 体重/日としているが、JECFA は動物数が少ないこと、投与群の尿定性分析結果に陽性所見が見られること等の理由により、NOEL を判断できないとしている。(参照 23)【18 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 17)】

高須専門委員：

「グルコン酸亜鉛（第2版）（2015年）」では、「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。」とされています。また、元の資料が確認できないため、JECFAの判断の詳細は確認することは困難です。

1
2 **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(1999)）で引**
3 **用（Mochizuki（1997））**

4 SDラット（各群雌雄各10匹）にグルコン酸ナトリウムを表47のような
5 投与群を設定して28日間混餌投与する試験が実施されている。
6

7 **表 47 用量設定**

用量設定 (%)		0	1.25	2.5	5
mg/kg 体重/日と して換算	雄	0	1000	2000	4100
	雌	0	1000	2000	4400

8
9 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
10 ルコン酸ナトリウムとして4100 mg/kg 体重/日としているが、JECFAは動
11 物数の少ないこと、（2.5%以上の）投与群の尿定性分析結果に陽性所見が見
12 られること等の理由によりNOELを判断できないとしている。（参照23）

13 **【18（グルコン酸亜鉛（第2版）17）】**

高須専門委員：

「グルコン酸亜鉛（第2版）（2015年）」では、「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。」とされています。また、元の資料が確認できないため、JECFAの判断の詳細は確認することは困難です。

14
15 **c.グルコン酸のイヌ、ネコ 14日間強制経口投与試験（JECFA(1999)）で引用**
16 **（Chenoweth(1941)）**

17 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
18 経口投与する試験が実施されている。

19 その結果、3匹のネコに嘔吐と下痢が散見されたが、投与動物の主要臓器
20 及び消化管の病理検査で毒性所見は認められなかったとされている。（参照
21 23） **【18（グルコン酸亜鉛17）】**

高須専門委員：

単用量の試験、毒性試験として一般的でないネコであること、試験の詳細が確認できないこと、動物数が少数であること等から、NOAELを得ることはできな

いと考えます。

d.グルコノ-δ-ラク톤のラット 29 か月間混餌投与試験 (JECFA(1999)) で引用 (van Logten(1972))

ラット (雌雄各 20 匹) にグルコノ-δ-ラク톤 (0.4%) を 29 か月間混餌投与して対照群と比較する試験が実施されている。

その結果、摂餌量、血液学検査、生化学検査、肝機能、病理組織学的検査において対照群との間に差はなく、毒性所見は認められなかったとされている。

(参照 23) 【18 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 17)】

高須専門委員：

単用量の試験であることから、NOAEL を得ることはできないのと考えます。

(再掲)

松井専門委員：

グルコン酸ではなくグルコノ-δ-ラク톤投与試験ですので、説明が必要です。水中ではグルコノ-δ-ラク톤とグルコン酸が平衡状態となっている報告 (Sawyer & Bagger,1959) がありますので情報提供します。この論文を脚注で示すこと等が考えられます。ご検討ください。

毒性でもグルコノ-δ-ラク톤投与試験が記載されています。毒性でも、ここでの脚注番号を付けた方が良いかもしれません。

事務局より：

松井専門委員より情報提供いただきました論文を脚注で示すことについて、ご検討ください。

(4) 発がん性試験

① グルコン酸銅

ラット 8 週間中期肝発がん性試験 (Abe ら (2008))

F344 ラット (雄、各群 9~12 匹) に、表 48 のとおり、イニシエーション処理として N-ニトロソジエチルアミン (DEN) 200 mg/ kg 体重を腹腔内単回投与し、2 週間後にプロモーション処理としてグルコン酸銅を食餌に添加して 6 週間混餌投与し、肝臓に対する発がんリスクを評価する中期肝発がん性試験が実施されている。また、同被験物質を同じ用量設定で F 344 ラット (雄、各群 5 匹) に 2 週間にわたり混餌投与する試験も実施されている。

表 48 用量設定

群	最終評価動	イニシエーション処理	プロモーション処理
---	-------	------------	-----------

	物数	(2 週間)	(6 週間) ^{注3)}
1 群	8	初日に DEN (200 mg/L) を腹腔内単回投与	無処理 ^{注1)}
2 群	11		グルコン酸銅 10ppm ^{注4)} 混餌投与
3 群	10		グルコン酸銅 300ppm 混餌投与
4 群	9		グルコン酸銅 6000ppm 混餌投与
5 群	8	媒体 ^{注2)} 単回腹腔内投与	無処理 ^{注1)}
6 群	6		グルコン酸銅 6000ppm 混餌投与

1 注1) : 標準飼料を摂取。

2 注2) : DEN の媒体。0.9%NaCl 溶液

3 注3) : 伊藤法プロトコールに従い、投与開始 1 週間目に肝臓の 2/3 を切除

4 注4) : 銅として 0.12 mg/kg 体重/日、ヒト換算では約 14 mg/ヒト/日に相当 (原著記載内容より)

5

6 中期肝発がん性試験の結果、グルタチオン S-トランスフェラーゼ胎盤型

7 (GST-P)陽性肝細胞 (単細胞) の数、あるいは肝細胞の 8-オキソグアニン陽

8 性および細胞増殖とアポトーシスの指数は、イニシエーション処理、非処理

9 とともに 6,000 ppm 投与群で、GST-P 陽性細胞巢はイニシエーション処理

10 6,000 ppm 投与群で、有意に増加した。一方、短期間試験では肉眼的及び組

11 織学的にグルコン酸銅に関連する変化は検出されなかった。また、金属代謝、

12 炎症、およびアポトーシスに関連する遺伝子の肝臓の mRNA 発現は、中期

13 肝臓バイオアッセイおよび短期実験の両方において、グルコン酸銅 6,000

14 ppm 群で上昇した。これらの結果から、著者らは、グルコン酸銅の単独投与

15 群では、肝臓での GST-P 陽性病変を誘発せず、発がんイニシエーターには

16 ならないことが示唆されるが、グルコン酸銅が高用量レベルで肝臓に対して

17 発がんリスクを有するが、グルコン酸銅の発がんプロモーション作用には閾

18 値があり、安全域も広いと考察している。(参照 91) 【136】

高須専門委員：

発がんプロモーション作用を検討する試験であることから、参考資料が適切と
考えます。

19

1 ② 銅塩類

2 銅塩類を被験物質とした発がん性に関する試験成績は提出されていない。
3 要請者は、環境省、化学物質の環境リスク初期評価を引用し、発がん性につ
4 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は判断できない。
5 としている。（参照 92）【51】
6

7 ③ グルコン酸塩類

8 グルコン酸塩類を被験物質とした発がん性に関する試験成績は提出されて
9 いない。要請者は食品安全委員会 添加物評価書 グルコン酸亜鉛（第2版）
10 の記載を引用し「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
11 った。」としている。（参照 21）【28】
12
13

14 (5) 生殖発生毒性試験

事務局より：

北條専門参考人から本文の記載について修正をいただきましたので、ご確認ください。

15 ① グルコン酸銅

16 a.-ラット生殖毒性試験（FDA（1979））

17 Wistar ラット（雌雄：各群匹数不明）に、グルコン酸銅を、表 49 のとお
18 り投与群を設定して、交配前投与期間 15 日の雌では交配し、妊娠期間およ
19 びと分娩後 21 日まで強制経口投与し、交配前投与期間 60 日の雄と雌に対
20 しても強制経口投与し、雄雌の生殖能力、並びに母動物と児動物を検査する
21 試験が実施されている。
22
23

24 表 49 用量設定

投与対象	用量（mg/kg 体重/日） （括弧内は銅としての用量 ^{注1} ）	処置：交配前～ <u>交配 15 日間、または交配前 60 日間</u>	処置： <u>交配妊娠期間</u> ～分娩後 21 日
雌	3 (0.42)	交配前 15 日から投与 無処置雄と交配	投与継続
雌	30 (4.2)	交配前 15 日から投与 無処置雄と交配	投与継続

雄	3 (0.42)	交配前 60 日から投与 無処置雌と交配	無処置
雄及び雌	3 (0.42)	交配前 60 日から投与 投与雌雄と投与雌を交配	無処置
なし	—[無処置対照]①	無処置 ^{注2} 無処置雌雄と無処置雌を交配	無処置

注 1 : FDA 評価書による換算値、計算式不明

注 2 : 詳細説明はないが、投与群の評価は対照群との比較という記載あり。

グルコン酸銅をラットに投与したその結果、~~グルコン酸銅の投与は、雄又は雌のラットの生殖能力を阻害することはなかった。~~同1腹あたりの平均胎仔数および、同腹生存哺育児数、着床数痕、~~死亡~~吸収胚数痕、妊娠期間、および哺育児動物の平均体重に関して、対照ラットと処置ラットの間有意差はなかった。分娩後 21 日の試験期間が終了した時点でのにすべての群の母動物と児動物のを剖検した結果では、肉眼的な内臓の異常は見られなかった。

第 8 版食品添加物公定解説書 (2007) 「グルコン酸銅」では、いずれの群でも対照群同様に、妊娠の成立と維持、胎児及び新生児の発育、内臓の肉眼検査でも異常を認めなかったとしている。(参照 93) 【137 (硫酸銅 103)】

b. マウス、ラット発生毒性試験 ((FDA (1979))

Swiss-Webster マウス (妊娠雌、各群 20 匹) 及び Wistar ラット (妊娠雌、各群 20 匹) に、グルコン酸銅を、表 50 のとおり投与群を設定して、マウスは妊娠 6~14 日まで、ラットは妊娠 5~15 日まで強制経口投与し、胎児毒性及び催奇形性を調べる試験が実施されている。

表 50 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	0.1	3.0	30
銅として換算 (mg/kg 体重/日) 注	0	0.014	0.42	4.2

注 : FDA 評価書による換算値、計算式不明

その結果、マウスでは、~~胚胎児~~毒性または催奇形性の兆候は示されなかった。~~—~~投与群の胎児の平均身長と、胎児体重、~~—~~同腹あたりの胎児数、及び骨格異常と軟部組織の内蔵異

常の発生率出現頻度には、対照群との差が認められなかった。~~—~~ラット

1 においても、分析され検査したパラメーターのいずれについても、投与群と
 2 対照群との間に有意差は見られなかった。第 8 版食品添加物公定解説書
 3 (2007)「グルコン酸銅」では、これらの試験を総括して、胎児毒性、催奇
 4 形性は見られず、胎児の発育、軟及び骨組織の異常も見られなかったとして
 5 いる。(参照 92)【137 (硫酸銅 103)】
 6

事務局より：

北條専門参考人より、(5) 生殖発生毒性 ①グルコン酸銅 a,及び b.は参考資料
 としての扱ってもよいと考えるご指摘をいただいております(詳細な理由は参考
 資料 1 をご参照ください)。

当該項目を参考資料とすることについて、理由とともにご検討ください。

7
 8 **② 銅塩類**

9 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。

10 a. ラット 2 世代生殖毒性試験 (Mylchreest (2005) (非公表) GLP ; OECD
 11 (2014) 及び ECHA (2013) にて引用)

12 SD ラット(雌雄の親動物、P1 世代:各群 30 匹、F1 世代:各群 30 匹)
 13 に、硫酸銅 (II) 五水和物を、表 51 のとおり投与群を設定して、P1 世代で
 14 は、交配開始前に少なくとも 70 日間とその後、P1 雄は試験開始後 109~
 15 113 日まで、P1 雌は分娩後 21 日まで混餌投与し、F1 世代では、21 日齢
 16 の離乳時から交配開始前に少なくとも 70 日間とその後、F1 雄は試験開始
 17 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
 18 いる。P1 及び F1 親動物は上記の投与期間終了時に、F1 及び F2 児動物
 19 (離乳児)は離乳日に、それぞれ剖検した。そのほか、各投与群の P1 及び
 20 F1 親動物並びに P1 及び F1 離乳児について、肝臓、脳又は血漿に含まれ
 21 る銅、鉄、マンガン及び亜鉛の濃度を測定した。
 22

23 **表 51 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
--------------------------------	---------	-----	-----	-------	-------

24 各投与期間における被験物質摂取量を表 52 に示す。
 25
 26

27 **表 52 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	P1 雄	交配開始前 70 日間	1.53	7.7	15.2	23.6

(mg/kg 体重/日) (銅として)	P1 雌	交配開始前 70 日間	1.92	9.6	19.1	29.5
		妊娠期間	1.67	8.6	17.0	26.2
		哺育開始後 14 日間	3.39	17.7	33.8	55.7
	F1 雄	交配開始前 70 日間	2.25	11.5	23.5	36.1
	F1 雌	交配開始前 70 日間	2.65	13.3	26.7	43.8
		妊娠期間	1.69	8.5	17.1	26.5
		哺育開始後 14 日間	3.27	17.6	35.2	55.4

その結果、親動物に認められた毒性所見は表 53 のとおりである。F1 親動物に毒性所見は認められなかった。

表 53 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）

そのほか、以下の所見が認められた。

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

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

生殖能力に関しては、以下の所見が認められた。

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

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

1
2 児動物に認められた毒性所見は表 54 のとおりである。

3
4 表 54 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）

5 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

6
7 そのほか、以下の所見が認められた。

8 ・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
9 まれる銅の濃度が増加した。脳に含まれる銅の濃度は、1,500ppm 投与群の
10 雄の F1 及び F2 離乳児で増加した。1,500ppm 投与群の雌雄の F2 離乳
11 児では、血漿に含まれる鉄の濃度が減少した。（参照 37、88）【追 2（硫酸銅
12 46）、134（硫酸銅 86）】

13 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
14 児数、性比、哺育 4 日の生存率、哺育率、体重並びに離乳児の臓器（肝臓、
15 脳、胸腺）重量及び病理検査（肝臓、脳）に被験物質投与の影響は認められ
16 なかった。

17
18 以上の結果から、ECHA（2013）では、生殖毒性に係る NOEL を最高用
19 量の 1,500ppm としている。また、1,500ppm 投与群の P1 雌親動物並び
20 に雌雄の F1 及び F2 離乳児で脾臓の重量が減少したことに基づき、親動
21 物及び児動物の一般毒性に係る NOEL を 1,000ppm としている。（参照
22 88）【134（硫酸銅 86）】

23 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
24 は考え難く、本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
25 としている。（参照 37）【追 2（硫酸銅 46）】

26 本委員会ワーキンググループとしては、親動物の生殖能力に対する影響が
27 認められないことから、本試験における生殖毒性に係る NOAEL を最高用
28 量の 1,500ppm（23.6 mg/kg 体重/日）と判断した。また、1,500ppm 投与
29 群の P1 雌親動物並びに雌雄の F1 及び F2 離乳児において脾臓の重量減少
30 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
31 NOAEL を 1,000ppm（15.2 mg/kg 体重/日）と判断した。（参照 22）【29】

32
33 そのほかの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
34 されていない。

1 ③ グルコン酸塩類

2 グルコン酸塩類を被験物質とした生殖発生毒性に関する知見は提出されてい
3 ない。

4
5 (6) アレルゲン性試験

6 グルコン酸銅、銅塩類並びにグルコン酸塩類を被験物質としたアレルゲン性
7 に関する知見は提出されていない。

8
9 (7) 毒性のまとめ

10 グルコン酸銅には、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。
11 反復投与毒性試験については、ラットにグルコン酸銅 (1,600ppm) を 40～
12 44 週間混餌投与した反復投与試験 (Harrison ら (1954)) において、30～35
13 週の間 83%が死亡し、剖検の結果、胃では全体の拡張、前胃・腺胃境界部の
14 過形成、潰瘍、腸粘膜の出血がみられた。しかし、本試験は被験物質投与群が
15 1 用量のみであるため、当該試験結果からグルコン酸銅の NOAEL を推定する
16 ことは不可能と判断した。

17 発がん性試験については、イニシエーション処理を行ったラットに 6,000ppm
18 のグルコン酸銅を投与したところ、対象群に比べて GST-P 陽性細胞巢の数が優
19 位に増加した。これはグルコン酸銅の単独投与では発がんイニシエーターにな
20 らないことが示唆されており、グルコン酸銅の発がんプロモーション作用には
21 閾値があり、安全域も広いと考察されている。

22 生殖発生毒性については、ラット 2 世代生殖毒性試験 (Mylchreest (2005))
23 において、親動物の生殖毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である
24 1,500ppm 投与群から算出した 23.6 mg/kg 体重/日 (銅として) と判断した。ま
25 た、脾臓の重量減少が見られたことから、親動物の一般毒性及び児動物に対す
26 る毒性に係る NOAEL を 1,000ppm 投与群から算出した 15.2 mg/kg 体重/日
27 (銅として) と判断した。

28 アレルゲン性試験は提出されていない。

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

事務局より：

現時点の評価書案に基づき、(7) 毒性のまとめを作成しております。新たに提
出された知見等を踏まえ、盛り込むべき事項等があるかご確認ください。

なお、(1)～(6) の議論の結果を踏まえて追って修正する可能性がございま
す。

31
32
33 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

事務局より：

参考資料1の摂取量推計の欄では概要書の引用文献と本評価書案の引用文献の対応関係を一覧表にしております。(例：概要書の引用文献番号3番は、評価書案の引用文献番号20番に該当します。)

評価書案に記載した引用文献の妥当性の確認の観点から、概要書には引用されており評価書案に追記が必要な文献や、評価書案から削除が必要な文献があるか、参考資料1を参考にご確認ください。

朝倉専門委員：

69ページ27行目～「また、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と考えられるとされている。(参照97)【157】」とありますが、参照97【157】は、総合栄養食品からの摂取エネルギーを述べた文献ではなく、一般的な病院食からの摂取エネルギーを述べた文献です。この文献を引用するのであれば、「・・・と報告されており(参照97)【157】、これらの情報を勘案すると、総合栄養食品からの摂取エネルギーは多く見積もっておおよそ1,000～2,000 kcalと考えられる。」とするのが正しいのではないのでしょうか。総合栄養食品は、通常の食事を補うものとして部分的にプラスされるのが一般的であると考えます。総合栄養食品のみで1日の食事を済ませるような人/患者がどの程度いるのか、情報があつたほうが望ましいと考えます。ほかの文献は適切であると考えます。

事務局より：

ご意見を踏まえ、記載を修正いたしました。

ご指摘の、病院食の代替として総合栄養食品のみを摂取する人/患者の情報につきまして、概要書等を再度確認いたしました。現時点では確認ができませんでした。

1 規格基準改正要請者によれば、添加物「グルコン酸銅」は、今般の使用基準改
2 正(以下「本改正」という。)により総合栄養食品(病院食の代替)に使用が認め
3 られるため、本改正は、使用拡大の対象となる総合栄養食品(病院食の代替)を
4 摂取しない一般のヒトにおける銅の摂取量に変更を及ぼすものではなく、病院食
5 の代替として総合栄養食品から銅を摂取するヒトにおいてのみ摂取量の変更が生
6 じうるものと考えた。

7

8 本項では、一般のヒトにおける銅の一日摂取量とともに、通常の食事摂取が不
9 十分な者の食事代替品病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する銅
10 の一日摂取量についてそれぞれまとめた。

11

石見専門委員：

P68L8&13 「病院食の代替」について、解釈において誤解が生じる可能性があるため、表現の検討が必要ではないでしょうか（病院でも使用しているため）。基準の通り「通常の食事摂取が不十分な者の食事代替品」としては如何でしょうか。

事務局より：

ご意見を踏まえ、記載を修正いたしました。

併せて、「2. 病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する銅の一日摂取量」の記載も同様に修正するか、ご検討ください。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

1. 一般のヒトの銅の一日摂取量

一般のヒトの銅の摂取量については、通常の食事から摂取する銅の量を推計することとする。現在の使用基準でグルコン酸銅の使用が認められている母乳代替食品、特定保健用食品及び栄養機能食品については、すべてのヒトが摂取するものではないことから、個別の考慮はしないこととする。

「令和元年国民健康・栄養調査の結果」によれば、食事から摂取される銅の一日摂取量の平均値は、20歳以上で1.14 mg/人/日（男性1.23mg/人/日、女性1.07 mg/人/日）であるとされている。（参照 94）【156】

「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の結果について」によれば、マーケットバスケット方式による摂取量調査の結果、栄養強化剤としての銅（添加物「グルコン酸銅」及び添加物「硫酸銅」に由来するもの）の推定一日摂取量は、0.46 mg/日であったとされている。

（参照 95）【154（グルコン酸亜鉛（第2版）88）】

Shinozaki ら（2023）が実施した食事記録調査によれば、食事から摂取される銅の一日摂取量は、18～79歳の男性で平均1.10mg/日～1.40mg/日（年代別）、18歳～79歳の女性で平均0.90mg/日～1.30mg/日（年代別）である。（参照 96、97）【158a、158b】

これらより、最新の知見に基づく一般のヒトの食事からの銅の摂取量は、過小にならないよう留意し、平均値の中で最も値が大きい1.40mg/日とする。

事務局より：

指針における摂取量の推計では、「食品等からの摂取量を併せて考慮する場合には、その平均値のみならず中央値や分布も検討するとともに、摂取量の最大値も検討する。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切に推定する。」とされています。そのため、基本的には国民健康・栄養調査などの平均値を用いて推計を行うことが想定されます。

なお、評価書「グルコン酸亜鉛（第2版）」【28】の一日摂取量の推計では、

「食品からの亜鉛の摂取量については、「平成 14 年国民健康・栄養調査の結果」による 18～19 歳の男性の摂取量の 95 パーセンタイル値（16.3 mg/人/日）としている。」とされております。

朝倉専門委員：

総合栄養食品を摂取する状態の人が多量に摂食することは考えにくいので、本件については平均値の検討で良いと考えます。

石見専門委員：

総合栄養食品は、経口摂取が困難な方ならびに消化管機能が低下している方の経管栄養として利用されていることから、栄養補給を総合栄養食品のみに依存している場合があります。したがって 95 パーセンタイル値も参考にする必要があると考えます。

石見専門委員：

令和 6 年 1 2 月 1 0 日内閣府令「特別用途表示の許可等に関する内閣府令」別表 3、基準、には以下の記載があります。「経管栄養」については、当初記載がありませんでしたが、実態に沿った基準として業界の要望により法令に追記されました。実際に病院、療養型病院、特別養護施設などで経口摂取が困難な方では、経管栄養のみに依存している方がおられると認識しております（特別用途表示の許可に関する委員会における議論から）。本件につきまして、概要書には記載がありませんので、流動食協会にお尋ねいただければ幸いです。

1 次に掲げる全ての規格を満たすものであること。

一 疾患等により通常の食事摂取が不十分な者の食事代替品として、経口摂取又は**経管栄養が必要な者**が利用できるよう、液状又は半固形状といった適度な流動状のものであること。

二 表 1 の栄養成分の欄に掲げる区分に応じ、それぞれ同表の 1 0 0 k c a l 当たりの栄養成分の量の欄に掲げる基準値を満たしているものであること（個別に調整した栄養成分等にあつては、この限りでない）。また、表 2 の栄養成分の欄に掲げる区分に応じ、それぞれ同表の 1 0 0 k c a l 当たりの栄養成分の量の欄に掲げる値を勘案したものであること。

2 粉末状等の食品にあつては、申請者があらかじめ指定したとおりに調製した後の状態において、1 の規定を適用することができるものであること（個別に調整した栄養成分等にあつては、この限りでない）。

石見専門委員：

文献 156 は令和元年の国民健康・栄養調査の結果です。現在厚生労働省 HP には令和 4 年に実施された調査結果の概要が掲載されていることから、最新の値を参考にしては如何でしょうか。値も若干変更になります。

事務局より：

厚生労働省 HP を確認しましたところ、令和 5 年の国民健康・栄養調査の結果が掲載されておりますが、こちらを参考にして記載を修正することによってよろしいでしょうか。

石見専門委員：

最新の令和 5 年の調査結果が良いと考えます。

1
2 また、飲料水からの摂取量は平成 17 年の水道水における銅の検出状況の報
3 告を参考に、浄水・原水のいずれにおいても大部分で基準値の 2 % である
4 0.02mg/L 以下であり、濃度 0.02mg/L の水を 1 日当たり 2L 摂取した場合とし
5 て、0.04mg/日を加算する。(参照 29) 【30】

6 加えて、上述の食事記録調査は調査の対象期間が 2016 年～2020 年であるこ
7 とから、2022 年に評価された硫酸銅由来の銅が含まれていないため、当該物質
8 の評価書より摂取量の推計値である 0.093mg/日を加算する。(参照 22) 【29】

9 以上より、日常的な生活における食事から摂取する銅の最大値は

$$1.40+(0.02 \times 2)+0.093=1.533\text{mg/日}$$

10
11 と算出した。

12 なお、大気における予測最大曝露濃度は $0.31\mu\text{g}/\text{m}^3$ (参照 91) 【51】 と非常に
13 小さいため、大気からの吸入曝露を推計に加算する必要性は低いと考える。

14 15 2. 病院食の代替として摂取される総合栄養食品に由来する銅の一日摂取量

16 中村ら (2001) の報告によると、関東地域の 4 カ所の総合病院で実施された
17 夏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
18 五分粥食で 1,334.3 kcal 及び 0.95 mg、全粥食で 1,679.2 kcal 及び 1.08 mg、
19 常食で 2,099.9 kcal 及び 1.38 mg と報告されており (参照 98) 【157】、これら
20 の情報を勘案するとまた、総合栄養食品からの摂取エネルギーは多く見積もっ
21 ておおよそ 1,000～2,000 kcal と考えられるとされている。(参照 97) 【157】 添
22 加物評価書「グルコン酸亜鉛 (第 2 版)」(2015 年 1 月) では、総合栄養食品か
23 ら銅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
24 取エネルギーを 2,000kcal/人/日としている。(参照 21) 【28】 仮に、使用基準改
25 正案の最大値である銅として 0.25mg/100kcal となるようにグルコン酸銅を総
26 合栄養食品に配合した場合、病院食の代替として総合栄養食品から銅を摂取す

1 るヒトにおける銅の一日摂取量は、最大で 5.0 mg/人/日となると考えられる。
2 (参照 21) 【28】

3

4 以上より、本ワーキンググループ委員会としては、添加物「グルコン酸銅」の
5 使用基準改正に係る銅の推定一日摂取量は、一般のヒトにおいては 1.533mg/日
6 あり、病院食の代替として総合栄養食品から銅を摂取するヒトにおいては最大で
7 5.0 mg/人/日となると判断した。

8

9 IV. 食品健康影響評価

事務局より： 追って作成します。

10

11

12

1 <参照>

松井専門委員：

文末脚注について、出版/公開/発行年をいれてください。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を追って修正いたします。

2

- 1 【概要書】日本流動食協会，グルコン酸銅の使用基準拡大に係る要請資料，2025年3月
- 2 【1】第10版食品添加物公定書 D成分規格・保存規準各条
<https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/001208483.pdf> (~~アクセス日 2024年11月19日~~)
- 3 【33】製品仕様書（ヘルシヤス Cu、扶桑化学工業株式会社）
- 4 【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. 製剤の各種条件下における安定性 p18
- 5 【追1】厚生労働省、日本人の食事摂取基準（2025年版）策定検討会報告書
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/001316469.pdf> (~~アクセス日 2025年4月4日~~)
- 6 【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
- 7 【2（硫酸銅16）】仲本典正，平山佳伸，松田勉，山本芳子：亜鉛塩類等11品目の指定、規格基準の設定等について 亜鉛塩類及び銅塩類について．食品衛生研究．1983;33:833-851.
- 8 【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1224001号）
- 9 【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2号）
- 10 【追137】第10版食品添加物公定書 F使用基準
<https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/001208485.pdf> (~~アクセス日 2024年11月19日~~)
- 11 【8a】Codex Alimentarius, General Standard for Food Additives, Codex Stan 192-1995. p2. 2. DEFINITIONS
- 12 【13】Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations, 21CFR184.1260, 2014 (Jan.29, 2024) <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 formulas
<https://uscode.house.gov/view.xhtml?hl=false&edition=prelim&req=granuleid%3AUSC-prelim-title21-section350a&num=0&saved=%7CKHRpdGxlOjIxIHNIY3Rpb246MzUwYSBIZGl0aW9uOnByZWxpbSk%3D%7C%7C%7C0%7Cfalse%7Cprelim>（アクセス日 2024年1月31日）

-
- 14 【11a】 REGULATION (EC) No 1333/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on food additives, ANNEX II, PART B, p.26
- 15 【11b】 REGULATION (EC) No 1333/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on food additives, ANNEX II, PART C, p.42
- 16 【12a】 COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/127 of 25 September 2015, Official Journal of the European Union, 2.2.2016, L 25
http://data.europa.eu/eli/reg_del/2016/127/oj (アクセス日 2024年1月31日)
- 17 【12b】 COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/127 of 25 September 2015, 02016R0127 — EN — 01.04.2022 — 005.001
http://data.europa.eu/eli/reg_del/2016/127/2023-03-17 (アクセス日 2024年1月31日)
- 18 【15】 Australia New Zealand Food Standards Code - Standard 1.3.1 - Food additives.
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2017C00312>
- 19 【17】 Australia New Zealand Food Standards Code – Schedule 29 – Special purpose food.
<https://www.legislation.gov.au/F2015L00463> (アクセス日 2024年2月1日)
- 20 【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年5月食品安全委員会)
<https://www.fsc.go.jp/hyouka/hy-gluconatecu-hyouka.pdf> (アクセス日 2024年5月27日)
- 21 【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
- 22 【29】 食品安全委員会、添加物評価書 硫酸銅 2022年8月
- 23 【18 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 17)】 SAFETY EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES, Food Additives Series 42, Prepared by the Fifty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, Geneva June 1999
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je12.htm> (アクセス日 2024年2月1日)
- 24 【19】 JEFCA (Joint FAO/WFO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-six Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser 682, 1982
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)
- 25 【22】 Scientific Literature Reviews on Generally Recognized as Safe (GRAS) Food Ingredients - Gluconate Salts., Food and Drug Research Lab.,1974
- 26 【23】 Food and Drug Administration, Select Committee on GRAS (SCOGS) Substances Opinion: Copper (cupric) gluconate, Copper (cupric) sulfate, Cuprous iodide
<http://wayback.archive-it.org/7993/20171031061417/https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingL>

-
- abeling/GRAS/SCOGS/ucm261260.htm (アクセス日 2024 年 2 月 5 日)
- 27 【24】 Food and Drug Administration, Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) Opinion: Magnesium gluconate; Potassium gluconate; Sodium gluconate; Zinc gluconate
<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)
- 28 【26】 The 20th Australian Total Diet Survey, Food Standards Australia New Zealand
<https://www.foodstandards.gov.au/sites/default/files/2023-11/20th-ATDS.pdf>
(アクセス日 2024 年 2 月 7 日)
- 29 【30】 食品安全委員会、清涼飲料水評価書 銅 2008 年 4 月
- 30 【25】 Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. 7 Copper. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001.
- 31 【27】 Copper, In WHO(ed.), Environmental Health Criteria 200. World Health Organization, Geneva, 1998.
<https://inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc200.htm> (アクセス日 2024 年 2 月 7 日)
- 32 【20】 Scientific Committee on Food (SCF), 2003. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of copper, 10 pp.
https://food.ec.europa.eu/system/files/2020-12/sci-com_scf_out176_en.pdf (アクセス日 2024 年 7 月 17 日)
- 33 【21】 Re-evaluation of the existing health-based guidance values for copper and exposure assessment from all sources. EFSA Journal 2023;21(1):7728
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2023.7728> (アクセス日 2024 年 2 月 1 日)
- 34 【49 (グルコン酸銅 (第 1 版) 9)】 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) 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, Ascorbic Acid, 銅の濃度変化. 薬学雑誌 (2000) 120: 311-314
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)
- 35 【105 (グルコン酸亜鉛 (第 2 版) 18)】 LSRO/FASEB Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Sodium, Potassium, Magnesium and Zinc Gluconates as Food Ingredients, 1978
- 36 【53】 Nutrient requirements of Laboratory Animals Fourth Revised Edition. 1995
- 37 【52 (硫酸銅 45)】 Johnson PE and Lee DY: Copper Absorption and Excretion Measured by Two Methods in Rats Fed Varying Concentrations of Dietary Copper. J Trace Elem Exp Med. 1988; 1: 129-41
- 38 【追 2 (硫酸銅 46)】 OECD (Organisation for Co-operation and

-
- Development): SIDS Initial Assessment Profile-Copper and copper compounds. 2014
- 39 【54 (硫酸銅 47)】 Van den Berg GJ, Beynen AC. Influence of ascorbic acid supplementation on copper metabolism in rats. *Br J Nutr.* 1992 Nov;68(3):701-15. doi: 10.1079/bjn19920127. PMID: 1493135.
- 40 【55 (硫酸銅 48)】 Van den Berg GJ, Yu S, Lemmens AG, Beynen AC. Ascorbic acid feeding of rats reduces copper absorption, causing impaired copper status and depressed biliary copper excretion. *Biol Trace Elem Res.* 1994 Apr-May;41(1-2):47-58. doi: 10.1007/BF02917216. PMID: 7946908.
- 41 【56 (硫酸銅 49)】 van Ravesteyn AH: Metabolism of copper in man. *Acta Med Scand.* 1944; 118(1-3): 163-96
- 42 【57 (硫酸銅 50)】 Turnlund JR, Keyes WR, Anderson HL, Acord LL. Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper by use of the stable isotope ⁶⁵Cu. *Am J Clin Nutr.* 1989 May;49(5):870-8. doi: 10.1093/ajcn/49.5.870. PMID: 2718922.
- 43 【58 (硫酸銅 51)】 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel): Scientific Opinion on Dietary Reference Values for copper. *EFSA Journal.* 2015; 13(10): 4253
- 44 【59 (硫酸銅 52)】 Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL, Scott KC. Copper absorption, excretion, and retention by young men consuming low dietary copper determined by using the stable isotope ⁶⁵Cu. *Am J Clin Nutr.* 1998 Jun;67(6):1219-25. doi: 10.1093/ajcn/67.6.1219. <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)
- 45 【61 (硫酸銅 54)】 Harvey LJ, Majsak-Newman G, Dainty JR, Lewis DJ, Langford NJ, Crews HM, Fairweather-Tait SJ. Adaptive responses in men fed low- and high-copper diets. *Br J Nutr.* 2003 Jul;90(1):161-8. doi: 10.1079/bjn2003887. <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> (アクセス日 2024年2月21日)
- 46 【62 (硫酸銅 55)】 Turnlund JR, Keyes WR, Kim SK, Domek JM. Long-term high copper intake: effects on copper absorption, retention, and homeostasis in men. *Am J Clin Nutr.* 2005 Apr;81(4):822-8. doi: 10.1093/ajcn/81.4.822. [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2月22日)
- 47 【63 (硫酸銅 58)】 Coudray C, Feillet-Coudray C, Rambeau M, Tressol JC, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y. The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium, magnesium, zinc, and copper in rats: a stable isotope study. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20(2):73-81. doi:

-
- 10.1016/j.jtemb.2005.10.007. Epub 2005 Dec 20. PMID: 16785046.
- 48 【64 (硫酸銅 59)】 Harvey LJ, Dainty JR, Hollands WJ, Bull VJ, Beattie JH, Venelinov TI, Hoogewerff JA, Davies IM, Fairweather-Tait SJ. Use of mathematical modeling to study copper metabolism in humans. *Am J Clin Nutr.* 2005 Apr;81(4):807-13. doi: 10.1093/ajcn/81.4.807. PMID: 15817856. <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)
- 49 【109 (硫酸銅 60)】 Wijmenga C, Klomp LW. Molecular regulation of copper excretion in the liver. *Proc Nutr Soc.* 2004 Feb;63(1):31-9. doi: 10.1079/pns2003316. <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/433B762DE6DBA27A3311470C1D9C6CEA/S002966510400059a.pdf/molecular-regulation-of-copper-excretion-in-the-liver.pdf> (アクセス日 2024 年 2 月 21 日)
- 50 【110 (硫酸銅 61)】 van den Berghe PV, Klomp LW. New developments in the regulation of intestinal copper absorption. *Nutr Rev.* 2009 Nov;67(11):658-72. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00250.x. <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-pdf/67/11/658/24093218/nutritionreviews67-0658.pdf> (アクセス日 2024 年 2 月 21 日)
- 51 【111 (硫酸銅 62)】 Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr.* 1996 May;63(5):797S-811S. doi: 10.1093/ajcn/63.5.797. PMID: 8615367. <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)
- 52 【65】 Turnlund JR. Stable isotope studies of the effect of dietary copper on copper absorption and excretion. *Adv Exp Med Biol.* 1989;258:21-8. doi: 10.1007/978-1-4613-0537-8_2.
- 53 【112】 Fischer PW, Giroux A, L'Abbé MR. Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am J Clin Nutr.* 1984 Oct;40(4):743-6. doi: 10.1093/ajcn/40.4.743.
- 54 【113】 Lönnerdal B. Copper nutrition during infancy and childhood. *Am J Clin Nutr.* 1998 May;67(5 Suppl):1046S-1053S. doi: 10.1093/ajcn/67.5.1046S.
- 55 【114】 Hunt JR, Vanderpool RA. Apparent copper absorption from a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr.* 2001 Dec;74(6):803-7. doi: 10.1093/ajcn/74.6.803.
- 56 【115】 Huster D, Purnat TD, Burkhead JL, Ralle M, Fiehn O, Stuckert F, Olson NE, Teupser D, Lutsenko S. High copper selectively alters lipid metabolism and cell cycle machinery in the mouse model of Wilson disease. *J Biol Chem.* 2007 Mar 16;282(11):8343-55. doi: 10.1074/jbc.M607496200. Epub 2007 Jan 7.
- 57 【116】 Calvo J, Jung H, Meloni G. Copper metallothioneins. *IUBMB Life.*

-
- 2017 Apr;69(4):236-245. doi: 10.1002/iub.1618. Epub 2017 Mar 13.
- 58 【117】 Krężel A, Maret W. The Functions of Metamorphic Metallothioneins in Zinc and Copper Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 9;18(6):1237. doi: 10.3390/ijms18061237.
- 59 【118】 Krężel A, Maret W. The Bioinorganic Chemistry of Mammalian Metallothioneins. *Chem Rev*. 2021 Dec 8;121(23):14594-14648. doi: 10.1021/acs.chemrev.1c00371. Epub 2021 Oct 15.
- 60 【50 (硫酸銅 63)】 Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneau JF, Margaritis I. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol*. 2016 May;35:107-15. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.02.006. Epub 2016 Mar 5.
- 61 【84 (グルコン酸銅 (第1版) 28)】 Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR. Lack of effects of copper gluconate supplementation. *Am J Clin Nutr*. 1985 Oct;42(4):681-2. doi: 10.1093/ajcn/42.4.681.
- 62 【149 (硫酸銅 87)】 Turnlund JR, Keen CL, Smith RG. Copper status and urinary and salivary copper in young men at three levels of dietary copper. *Am J Clin Nutr*. 1990 Apr;51(4):658-64. doi: 10.1093/ajcn/51.4.658.
- 63 【78 (硫酸銅 88)】 O'Connor JM, Bonham MP, Turley E, McKeown A, McKelvey-Martin VJ, Gilmore WS, Strain JJ. Copper supplementation has no effect on markers of DNA damage and liver function in healthy adults (FOODCUE project). *Ann Nutr Metab*. 2003;47(5):201-6. doi: 10.1159/000070486.
- 64 【93】 Scheinberg IH, Sternlieb I. Is non-Indian childhood cirrhosis caused by excess dietary copper? *Lancet*. 1994 Oct 8;344(8928):1002-4. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91649-7.
- 65 【90】 O'Donohue J, Reid M, Varghese A, Portmann B, Williams R. A case of adult chronic copper self-intoxication resulting in cirrhosis. *Eur J Med Res*. 1999 Jun 28;4(6):252.
- 66 【141 (グルコン酸銅 (第1版) 8)】 藤田 博, 中野雅行, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102 を用いた食品添加物の変異原性試験 (第3報). *東京衛研年報*. (1988) 39: 343-350.
- 67 【146 (硫酸銅 64)】 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
<https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=Kya20181017113&fileId=201> (アクセス日 2024年8月28日)
- 68 【追3 (硫酸銅 65)】 Marzin DR and Phi HV: Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA 102. *Mutat Res*, 1985; 155(1-2): 49-51
- 69 【追4 (硫酸銅 67)】 Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, and Shirasu Y: Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1983; 116(3-4): 185-216
- 70 【追5 (硫酸銅 68)】 Olivier P and Marzin D: Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutation Research*,

-
- 1987; 189(3): 263-9
- 71 【追 6 (硫酸銅 69)】 Denizeau F and Marion M: Genotoxic effects of heavy metals in rat hepatocytes. *Cell Biol Toxicol*, 1989; 5(1): 15-25
- 72 【追 7 (硫酸銅 70)】 Agarwal K, Sharma A, and Talukder G: Clastogenic effects of copper sulphate on the bone marrow chromosomes of mice in vivo. *Mutation Research*, 1990; 243(1): 1-6
- 73 【追 8 (硫酸銅 71)】 Tinwell H and Ashby J: Inactivity of copper sulphate in a mouse bone-marrow micronucleus assay. *Mutation Research*, 1990; 245(3): 223-6
- 74 【追 9 (硫酸銅 72)】 Bhunya SP and Pati PC: Genotoxicity of an inorganic pesticide, copper sulfate in mouse in vivo test system. *Cytologia*, 1987; 52(4): 801-8
- 75 【追 10 (硫酸銅 73)】 Ornaghi F and Giavini E: Induction of micronuclei in pre-implantation rat embryos in vivo. *Mutation Research*, 1989; 225(1-2): 71-4
- 76 【147 (硫酸銅 75)】 Mandil R, Prakash A, Rahal A, Singh SP, Sharma D, Kumar R, Garg SK. In vitro and in vivo effects of flubendiamide and copper on cyto-genotoxicity, oxidative stress and spleen histology of rats and its modulation by resveratrol, catechin, curcumin and α -tocopherol. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020 Apr 23;21(1):29. doi: 10.1186/s40360-020-00405-6. PMID: 32326976; PMCID: PMC7179012.
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)
- 77 【追 11 (硫酸銅 76)】 Berek I and Kiss I: Study of auxotroph mutants induced by copper sulphate in *Bacillus subtilis*. *Acta Microbiol Acad Sci Hung*, 1974; 21(3-4): 297-304
- 78 【148 (硫酸銅 77)】 Grillo CA, Reigosa MA, de Mele MA. Does over-exposure to copper ions released from metallic copper induce cytotoxic and genotoxic effects on mammalian cells? *Contraception*. 2010 Apr;81(4):343-9. doi: 10.1016/j.contraception.2009.12.003. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20227553.
- 79 【追 12 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 38)】 Mutagenic Evaluation of Compound. FDA 75-67 Zinc Gluconate. 1977
- 80 【119 (硫酸銅 78)】 Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA, and Nycum JS: Range-finding toxicity data: List VII. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1969; 30(5): 470-6
- 81 【120 (硫酸銅 79)】 Spector WS: Handbook of Toxicology, Vol. 1, Acute Toxicities of Solids, Liquids and Gases to Laboratory Animals. Philadelphia & London, W. B. Saunders Company, 1956; 76-7
- 82 【126 (グルコン酸銅 (第1版) 14)】 Harrisson JWE, Levin SE, Trahin B: The safety and fate of potassium sodium copper chlorophyllin and other copper compounds. *J. Am. Pharm. Assoc*, 1954; XLIII: 722-37
- 83 【99 (グルコン酸銅 (第1版) 18)】 ※ Shanaman J, Wazeter F and Goldenthal E, 1972. One-year chronic oral toxicity of copper gluconate, W/02/09A, in beagle dogs. Morris Plains, NJ, Warner-Lambert Research Institute (Research Report No. 955-0353). (※非公開)

-
- 84 【127 (グルコン酸銅 (第1版) 13)】 Kulwich R, Hansard SL, Comar CL, and Davis GK: Copper, molybdenum and zinc interrelationships in rats and swine. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1953; 84(2): 487-91
- 85 【128 (グルコン酸銅 (第1版) 15)】 Aburto EM, Cribb AE, Fuentealba IC, Ikede BO, Kibenge FS, Markham F: Morphological and biochemical assessment of the liver response to excess dietary copper in Fischer 344 rats. *Can. J Vet. Res.*, 2001; 65: 97-103
- 86 【129 (グルコン酸銅 (第1版) 16)】 Fuentealba IC, Mullins JE, Aburto EM, Lau JC, Cherian GM: Effect of age and sex on liver damage due to excess dietary copper in Fischer 344 rats. *J Toxicol. Clin. Toxicol*, 2000; 38: 709-17
- 87 【135】 Tachibana K: Pathological transition and functional Vicissitude of liver during formation of cirrhosis by copper. *Nagoya J Med Sci*, 1952; 15(2): 108-12
- 88 【71 (硫酸銅 85)】 Hebert C. NTP technical report on the toxicity studies of Cupric Sulfate (CAS No. 7758-99-8) Administered in Drinking Water and Feed to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. *Toxic Rep Ser*. 1993 Jul;29:1-D3. https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/htdocs/st_rpts/tox029.pdf (アクセス日 2024年2月28日)
- 89 【134 (硫酸銅 86)】 ECHA (European Chemicals Agency): Proposal for harmonised classification and labelling - Substance Name: Copper sulphate pentahydrate. 2013 <https://echa.europa.eu/documents/10162/b7aca287-7c5a-bc40-d726-00f7f888d264> (アクセス日 2024年8月14日)
- 90 【130 (グルコン酸銅 (第1版) 17)】 Sugawara N, Li D, Sugawara C, Miyake H. Response of hepatic function to hepatic copper deposition in rats fed a diet containing copper. *Biol Trace Elem Res*. 1995 Aug-Sep;49(2-3):161-9. doi: 10.1007/BF02788965.
- 91 【136】 Abe M, Usuda K, Hayashi S, Ogawa I, Furukawa S, Igarashi M, Nakae D: Carcinogenic risk of copper gluconate evaluated by a rat medium-term liver carcinogenicity bioassay protocol. *Arch Toxicol*. 2008 Aug;82(8):563-71. doi: 10.1007/s00204-008-0294-x. Epub 2008 Mar 19.
- 92 【51】 環境省、化学物質の環境リスク初期評価等 (第13次とりまとめ) <http://www.env.go.jp/chemi/report/h27-01/pdf/chpt1/1-2-2-10.pdf> (アクセス日 2024年5月13日)
- 93 【137 (硫酸銅 103)】 Evaluation of the Health Aspects of Copper Gluconate, Copper Sulfate, and Cuprous Iodide as Food Ingredients. PB301400. Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology (1979) p.15-16
- 94 【156】 厚生労働省, 令和元年国民健康・栄養調査の結果: 令和2年10月 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_14156.html (アクセス日 2024年11月19日)
- 95 【154 (グルコン酸亜鉛 (第2版) 88)】 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の結果について, 平成17年
- 96 【158a】 Shinozaki N, Murakami K, Masayasu S, Sasaki S. Usual Nutrient

Intake Distribution and Prevalence of Nutrient Intake Inadequacy among Japanese Children and Adults: A Nationwide Study Based on 8-Day Dietary Records. *Nutrients*. 2023 Dec 14;15(24):5113. doi: 10.3390/nu15245113. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10746136/pdf/nutrients-15-05113.pdf> (アクセス日 2024 年 12 月 28 日)

- ⁹⁷ 【158b】 Shinozaki N, Murakami K, Masayasu S, Sasaki S. Usual Nutrient Intake Distribution and Prevalence of Nutrient Intake Inadequacy among Japanese Children and Adults: A Nationwide Study Based on 8-Day Dietary Records. Supplementary Materials. *Nutrients*. 2023 Dec 14;15(24):5113. doi: 10.3390/nu15245113. <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu15245113/s1> (アクセス日 2024 年 12 月 28 日)
- ⁹⁸ 【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ネラル含有量の検討, *栄養-評価と治療* 2001; 18(4):511-5