

消 食 基 第 4 1 4 号
令 和 8 年 9 月 1 7 日

内閣府食品安全委員会事務局評価第一課長 殿

消費者庁食品衛生基準審査課長
(公 印 省 略)

食品健康影響評価に係る補足資料の提出について

「食品健康影響評価について」（令和7年3月18日付け消食基第167号）にて食品安全委員会に意見を求めたグルコン酸銅に係る食品健康影響評価に関し、「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について」（令和7年6月6日付け府食第426号内閣府食品安全委員会事務局評価第一課長通知）及び「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について」（令和7年7月11日付け府食第506号内閣府食品安全委員会事務局評価第一課長通知）によりご依頼のありました補足資料について、別紙1及び別紙2のとおり資料を提出いたします。

なお、本資料については、当庁においては公表していない資料であることを踏まえ、別紙3のとおり取扱いにご留意いただきたい旨を申し添えます。

以上

食品衛生基準審査課長 殿

技術委員会 山口 泉

グルコン酸銅の食品健康影響評価に係る補足資料に関し(令和7年6月6日府食第426号)、下記の通り回答いたします。

●質問 1

また、上述の情報を踏まえ、最大量としてどの程度のグルコン酸銅が使用される可能性があるか、知見を収集し、要請者としての考察と合わせて提出すること。

一日の摂取エネルギーのすべてを総合栄養食品から摂取する患者等について、総合栄養食品を経管栄養（経鼻経管または胃瘻）として使用している人数を、病床数ごとにクロス集

計した。

総合栄養食品を経管栄養として摂取する患者等は、病床数の 10% と評価した。また、1 日摂取エネルギーすべてを経管栄養から摂取する患者等に関して、経管栄養からエネルギー摂取している患者等の割合について、施設ごとにクロス集計した。

。経管栄養のみでエネルギー摂取している施設は、経管栄養を行っている施設の 40% と考えられ、経管栄養のみで一日のエネルギーすべてを摂取している患者等は、病床数の割合（10%）及び施設割合（40%）を考慮して、病床数の 4% が最大と考えられた。

国内の病院の病床数は、令和 6 年医療施設（動態）調査・病院報告の概況 1) から 1,469,845 床であり、今回調査で得られた 4% に使用されると考えると、病院での使用人数は約 5.9 万人となる。また、特別養護老人ホームの定員は、令和 5 年度福祉行政報告例の概況 2) から、令和 5 年度 662,763 人であり、同様に定員の 4% に使用されると考えると、使用人数は約 2.7 万人となる。したがって、総合栄養食品を経管栄養のみでエネルギー摂取している患者等は約 8.6 万人と推定された。

1) <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/iryosd/24/dl/11gaikyou06.pdf>

2) <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/gyousei/23/dl/gaikyo.pdf>

総合栄養食品を経管栄養からのみエネルギー摂取するときの一日摂取エネルギーについて、施設ごとにクロス集計した。

。総合栄養食品を経管栄養のみで摂取する患者等の摂取エネルギーは 1 日 1,500kcal が最大と考えられた。

要請者は、グルコン酸銅の使用基準を「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 を超える量を含むないように使用しなければならない。」と要請しており、総合栄養食品からのグルコン酸銅の摂取量は銅として最大 3.75mg/日となる。

通常の食事に加えて総合栄養食品を摂取する患者等について、総合栄養食品を補助食品として使用している人数を、病床数ごとにクロス集計した。

、総合栄養食品を補助食品として摂取する患者等は、病床数の 10% と評価した。

国内の病院の病床数は、令和 6 年医療施設（動態）調査・病院報告の概況 1) から 1,469,845 床であり、今回調査で得られた 10% に使用されると考えると、病院での使用人数は約 14.7 万人となる。また、特別養護老人ホームの定員は、令和 5 年度福祉行政報告例の概況 2) から、令和 5 年度 662,763 人であり、同様に定員の 10% に使用されると考えると、使用人数

は約 6.6 万人となる。したがって、通常の食事に加えて総合栄養食品を摂取する患者等は約 21.3 万人と推定された。

通常の食事に加えて総合栄養食品を摂取するときの使用本数について、施設ごとにクロス集計した。

。通常の食事に加えて総合栄養食品を摂取するときの使用本数は 1 日 3 本 が最大と考えられた。補助食品に使用されている製品は 1 本 200kcal であったので、通常の食事に加えて総合栄養食品を摂取する患者等の総合栄養食品からの最大摂取エネルギーは 600kcal と考えられた。先に示した要請者のグルコン酸銅の使用基準では、総合栄養食品からのグルコン酸銅の摂取量は銅として最大 1.5mg/日となる。なお、病院食の常食の基準値は 1 日当たりエネルギー 1900 キロカロリーとの報告 3)がある。

3) <https://www.alic.go.jp/content/001228247.pdf>

総合栄養食品の現場での使用実態の情報を収集するために、要請者は管理栄養士を対象としたアンケート調査を実施した。総合栄養食品は病者の食事代替として使用されるもので、経管栄養（経鼻経管または胃瘻）として使用または通常の食事に加えて使用されることが、アンケート結果より明らかになった。それぞれの使用において総合栄養食品からの最大摂取エネルギー量は、経管栄養として使用されるときに 1 日 1,500kcal 及び通常の食事に加えて使用されるときに 1 日 600kcal であった。グルコン酸銅を銅の栄養成分として使用するとき、経管栄養から摂取する場合がグルコン酸銅をより多く摂取する可能性が高いと考えられた。経管栄養からの最大摂取エネルギー量は、今回の調査では、1 日 1,500kcal が最大で、1,501kcal 以上の回答はなかった。要請者は、グルコン酸銅の使用基準を「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 を超える量を含むないように使用しなければならない。」と要請しており、総合栄養食品からのグルコン酸銅の摂取量は銅として最大 3.75mg/日となる。

また、要請者は濃厚流動食品の年間生産量をカロリーベースで毎年調査している（日本流動食協会ホームページ、<https://www.ryudoshoku.org/report/annual>）。年間生産カロリー量に対して 1 日 1,000kcal の濃厚流動食品を 1 年間使用すると、約 27 万人の患者等が使用したことになる。総合栄養食品は濃厚流動食品の約 10%であることから、約 2.7 万の患者等が 1 年間 1 日 1,000kcal 使用したことになる。総合栄養食品を使用する患者等の参考として記載する。

●質問 2

グルコン酸銅の安全性に係る知見に関し、特に体内動態に関してグルコン酸銅を対象物質としている知見を収集し、補足資料として提出すること。なお、第 21 回会合において専門委員より、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

た知見*1 が共有されているので、参考とすること。

*1 : Vinson et al. (2007) Comparative Bioavailability of Mineral-enriched Gluconates and Yeast in Rat Liver After Depletion–Repletion Feeding. Biol Trace Elem Res (2007) 118:104–110

グルコン酸銅の体内動態に係る文献調査（検索サイト：PubMed、検索式：(copper gluconate) AND (bioavailability[Title/Abstract]、検索日：2026 年 5 月 6 日)を実施したところ、文献 63 件が検索された。グルコン酸銅に係る報告、Vinson ら（2007）（参考資料 2）及び Boullata ら（2017）（参考資料 3）の報告、が 2 件あり、そのうち 1 件は質問 2 で示された文献*1 であった。それ以外の文献は、亜鉛（zinc, Zn）または重金属を対象としたものが多く、グルコン酸銅に関する情報がないため除外した。

Vinson ら（2007）は、銅欠乏食を 6 週間投与したラットに、銅欠乏食を継続した群、銅欠乏食にグルコン酸銅で銅濃度が 4、8 及び 20mg/kg となるよう銅を補充した群で、肝臓中の銅濃度を検討した。肝臓中の銅濃度は、銅欠乏食群、4mg/kg 補充群、8mg/kg 補充群及び 20mg/kg 補充群で、それぞれ 3.9 ± 1.0 ppm、 5.3 ± 0.6 ppm、 5.8 ± 1.0 ppm 及び 7.0 ± 1.0 ppm で、有意差はないが肝臓中の銅濃度が増加する傾向がみられた。概要書 p39 に記載したように「銅の大部分は肝臓に取り込まれる」とされ、Vinson ら（2007）の報告では、他の臓器の銅濃度の変化は示されていないが、グルコン酸銅の大部分は肝臓に取り込まれると要請者は考えた。

Boullata ら（2017）は、肥満患者 7 名（年齢 52 ± 8 歳、BMI 44.87 ± 9.01 kg/m²）にグルコン酸銅を銅として 1 日 4mg を経口単回投与する試験を行った。1-コンパートメントモデルで解析可能な 6 名の C_{max} は 203.33 ± 35.07 µg/100 mL、t_{max} は 0.80 ± 0.39 h 及び AUC は 254.56 ± 151.28 µg/100 mL h であった。肥満患者のグルコン酸銅の吸収に問題はないと要請者は考えた。

●質問 3

グルコン酸銅の安全性に係る知見に関し、ヒトにおける知見のメタアナリシスに関する文献が提出されていないところ、第 21 回会合において専門委員より該当すると考えら

れる論文*2 の情報提供がされている。当該文献について補足資料として提出すること。また、当該文献以外にも銅のメタアナリシスに係る文献の収集を行い、要請者としての考察と合わせて提出すること。

*2 : Wang et al. (2021) Effects of Copper Supplementation on Blood Lipid Level: a Systematic Review and a Meta-Analysis on Randomized Clinical Trials. Biol Trace Elem Res. 2021 Aug;199(8):2851-2857

銅のメタアナリシスに係る文献調査（検索サイト：PubMed、検索式：((copper[Title/Abstract]) AND (meta analysis[Title/Abstract])) AND (clinical trials[Title/Abstract])、検索日：2026年5月6日）を実施したところ、文献20件が検索された。グルコン酸銅に関する文献は質問3で示された文献*2、Wangら（2021）（参考資料4）の報告、のみであった。それ以外の文献は、銅を含んだ子宮内避妊具及び疾病（銅に関する）を対象としたものが多く、銅のメタアナリシスに関する情報ではないため除外した。

Wangら（2021）は、無作為化比較試験（RCT）を対象としたメタアナリシスにより、銅補給が血清脂質レベルに与える影響を検討している。5件の試験（参加者176名）を解析したところ、銅補給群における総コレステロール（標準化平均差（SMD）[95%信頼区間] = -0.05 [-0.52, 0.43]）、LDLコレステロール（SMD=0.22 [-0.46, 0.89]）及びHDLコレステロール（SMD=0.18 [-0.14, 0.49]）のいずれにおいても、対照群と比較して有意な差は認められなかった。

銅の恒常性は、消化管での吸収効率と内因性Cuの排泄速度の調整によって維持されている。要請者としては、銅補給による血清脂質レベルの影響はないと判断した。

【参考資料】

参考資料1：

参考資料2：Vinson JA, Tompkins TA, Agbor GA. Biol Trace Elem Res. 2007 Aug; 118(2): 104-10. doi: 10.1007/s12011-007-0004-1.PMID: 17873352

参考資料3：Boullata J, Muthukumaran G, Piarulli A, Labarre J, Compher C. J Trace Elem Med Biol. 2017 Dec;44: 146-150. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.07.005. Epub 2017 Jul 27.

参考資料4：Wang S, Wang N, Pan D, Zhang H, Sun G. Biol Trace Elem Res. 2021 Aug;199(8):2851-2857. doi: 10.1007/s12011-020-02423-1. Epub 2020 Oct 8.PMID: 33030656

消費者庁

食品衛生基準審査課長 殿

一般社団法人 日本流動食協会

技術委員会 山口 泉

令和7年7月11日付け府食第506号「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について」への回答書

グルコン酸銅の食品健康影響評価に係る補足資料に関し（令和7年7月11日府食第506号）、下記の通り回答いたします。

記

●質問 1

グルコン酸銅の安全性に係る知見に関し、ヒトにおける知見のエビデンステーブルを作成し提出すること。特に、要請者が提出した概要書の表E-4 及び表E-5 に記載の知見に加えて、概要書の本文に記載のTurnlund ら（1990）についてエビデンステーブルを作成し、その他にも必要な知見があれば作成すること。

なお、エビデンステーブルの項目は以下に基づいて作成すること。

○項目（介入試験）

- ・対象者の属性と被験者数
- ・被験物質（プラセボor 銅）
- ・銅の投与形態（食品、サプリメント、飲料水等）
- ・投与量
- ・投与期間
- ・背景食由来の銅及び亜鉛の摂取量と摂取評価方法
- ・試験結果（調査のエンドポイント、摂取量と反応（有害影響）の関係、影響の大きさ、重要な有害影響の性質など）
- ・交絡因子や効果修飾因子
- ・研究デザイン
- ・ヒトにおける影響の1～7の分類
- ・科学的水準（A～Cの分類）
- ・参考文献

○項目（観察研究）

- ・対象者の属性と被験者数
- ・調査期間
- ・銅及び亜鉛の摂取量と摂取評価方法（該当する場合は各摂取源（食品、サプリメント、飲料水等）由来の摂取量
- ・試験結果（調査のエンドポイント、摂取量と反応（有害影響）の関係、影響の大きさ、重要な有害影響の性質など）

- ・交絡因子や効果修飾因子
- ・研究デザイン
- ・ヒトにおける影響の1～7の分類
- ・科学的水準（A～Cの分類）
- ・参考文献

なお、以下の点に留意すること。

- ・「被験物質（プラセボor銅）」の項目について、銅化合物の種類を明確にすること（グルコン酸銅や硫酸銅など）。なお、酵母由来の銅の場合は、そのことを明確にすること。
- ・「背景食由来の銅及び亜鉛の摂取量と摂取評価方法」の項目について、飲料水等中の濃度が示されている場合など、摂取量が直接明記されていない知見については、濃度と量を計算した銅又は亜鉛の摂取量をmg/人/日などの単位で記載すること。
- ・「ヒトにおける影響の1～7の分類」及び「科学的水準（A～Cの分類）」の項目について、NOAEL又はLOAELを判断するために必要な指標であり、栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針（平成29年7月18日食品安全委員会決定）に記載の基準を参考に判断すること。
- ・不明点がある場合は上記指針に基づいて検討すること。

介入試験及び観察研究のエビデンステーブルをそれぞれ別表1及び別表2のように作成したので、回答いたします。

別表 1 介入試験

文献 番号	文献	1)試験デザイン 2)対象 3)被験者数 4)試験期間	5)被験物質 6)銅の投与形態 7)銅投与量	8)背景食由来の銅摂取 量、評価方法 9)背景食由来の亜鉛摂 取量、評価方法	10)調査のエンドポイント 11)摂取量と反応（有害影響）の関係 12)影響の大きさ 13)重要な有害影響の性質	14) 交絡因子や効果修飾因子	15)ヒトに おける影響 の1～7の分 類 16)科学的 水準（A～C の分類）
1	Olivares et al., 1998（概要書 引用文献88）	1)無作為化比較試験 2)健常乳児（3～12カ 月齢） 3)128名（解析対象89 名、脱落39名） 4)9カ月	5)介入群：硫酸銅、対照群：プラセボ 6)介入群：2mgCu/L飲用水2L、対照 群：<0.1mgCu/Lの飲用水2L 7)（人工調整乳の乳児） 月齢、介入群（mg/日）、対照群 （mg/日） 4-6カ月、 2.3 ± 0.8 、 0.8 ± 0.5 6-9カ月、 2.5 ± 0.7 、 1.2 ± 0.7 9-12カ月、 2.4 ± 0.7 、 1.2 ± 0.7 （母乳の乳児、母乳以外からの摂取量 （母乳は未測定）） 月齢、介入群（mg/日）、対照群 （mg/日） 4-6カ月、 0.1 ± 0.2 、 0.1 ± 0.2 6-9カ月、 1.5 ± 1.1 、 0.8 ± 0.7 9-12カ月、 2.0 ± 1.1 、 1.6 ± 1.3	8)人工調整乳、0.50 mg/L（粉ミルクを 12.5%で調製） 9)人工調整乳、3.70 mg/L（粉ミルクを 12.5%で調製）	10)介入群と対照群との間で、セルロ プラスミン活性（9カ月齢）に有意差 （ $p=0.0220$ ）あり。その他の銅栄養 状態指標、肝機能指標、体重年齢Zス コア及び罹患率に有意差なし。 11)高銅群において、急性胃腸症状、 慢性毒性症状、肝障害その他の臨床的 有害影響は認められなかった。 12)飲料水中銅濃度2 mg/Lの9 カ月間 曝露による有害影響なし。 13)記述なし	栄養方法（母乳栄養／人工調 整乳）が主要な効果修飾因子 となる可能性がある。 母乳中銅濃度が測定されてお らず、母乳栄養児の総銅摂取 量に不確実性がある。	15)1 16)A

2	Harvey et al., 2003 (概要書 引用文献61)	1)クロスオーバー介入 試験 2)健康成人男性 3)12名 (20～59歳) 4)介入期間 (8週 間)、介入期間の間に 4週間以上のウォッ シュアウト期間	5)硫酸銅 6)食事に添加して補給 7)低銅食 (0.7 mg Cu/日)、中銅食 (1.6 mg Cu/日)、高銅食 (6.0 mg Cu/日) の順に摂取 介入42日目 (各介入期6週後) に、 ⁶⁵ Cu安定同位体3 mgを単回経口投 与、その後14日間糞便を回収し、糞 便中の ⁶⁵ Cu排泄量から見かけの銅吸収 率及び真の銅吸収率を算出	8)1.4 ± 0.5 mg/日 (7 日間食事記録) 及び 1.8 ± 0.5 mg/日 (24時 間重複食) 9)平均7.6 mg/日 (計 算値)	10)銅吸収率 (見かけの吸収率: 約41 ～45%、真の吸収率: 約45～ 48%) : 各摂取群間で有意差なし 内因性銅排泄量: 高銅食群では中銅食 群及び低銅食群より有意に高値 銅出納: 高銅食群 (+0.75 ± 1.05 mg/ 日) では中銅食群 (0.00 ± 0.31 mg/ 日) 及び低銅食群 (−0.13 ± 0.32 mg/ 日) より有意に高値 11)銅摂取量の増加により内因性銅排 泄の亢進 12)生理的な恒常性維持の範囲 13)記述なし	14)介入順序の無作為化及び盲 検化の記載なく、小規模試験 であるため、順序効果や選択 バイアスの可能性あり。	15)1 16)B
3	Baker et al., 1999 (概要書 引用文献152)	1)単群反復試験 2)健康成人男性 3)11名 (20～59歳) 4)介入期間 (8週 間)、介入期間の間に 4週間以上のウォッ シュアウト期間	5)硫酸銅 6)硫酸銅水溶液を食事とともに摂取 7)銅中銅食 (1.6 mg/日) →低銅食 (0.7 mg/日) →高銅食 (6.0 mg/ 日) の順に銅を摂取	8)0.7 mg/日 (低銅 食) 9)記述なし	10)銅摂取量を1.6 mg/日から0.7 mg/ 日に低下させると、Pyr/Cr、Dpyr/Cr は有意に増加し、その後6.0 mg/日に 増量すると、Pyr/Cr、Dpyr/Crは低下 した。 11)低銅食で認められた変化は可逆的 であった。 12)可逆的变化 13)記述なし	14)介入順序は固定 (中銅→低 銅→高銅) されており、順序 効果や時間経過による影響の 可能性あり	15)2 16)B

4	O'Connor et al., 2003 (概要書引用文献78)	1)二重盲検クロスオーバー試験 2)健常成人 3)22名(男性11名、女性11名) 4)介入期間(6週間)及び介入期間の間にプラセボ期間(週数不明)	5)硫酸銅または銅グリシンキレート 6)サプリメントとして経口投与 7)①硫酸銅3mgCu/日、②銅グリシンキレート3mgCu/日、③銅グリシンキレート6mgCu/日の順に摂取	8)男性:1.43 ± 0.1 mg/日、女性:1.03 ± 0.1 mg/日、食事歴調査 9)記述なし	10) (DNA損傷) 有意な増加なし(酸化的DNA損傷) 変化なし。 (肝機能) 有意な変化なし。 (ジアミノキシダーゼ活性) 全介入期で有意に増加した。 (白血球シトクロムcオキシダーゼ活性) 6 mg/日の銅グリシンキレート期で有意に増加した。 (セルロプラスミン及び赤血球SOD) 変化なし。 11)肝機能障害又はDNA損傷の増加は認められない 12)総銅摂取量約7 mg/日を6週間摂取したとき、有害事象はなかった 13)記述なし	14)介入順序は固定で、順序効果を完全には排除できない	15)1 16)A
5	Rock et al., 2000 (概要書引用文献79)	1)二重盲検クロスオーバー試験 2)健常成人 3)解析症例26例(登録症例28例、男性14例、女性14例) 4)介入期間(6週間)及び介入期間の間にプラセボ期間(6週間)	5)硫酸銅または銅グリシンキレート 6)カプセル剤として経口投与 7)硫酸銅3mgCu/日、銅グリシンキレート3mgCu/日及び銅グリシンキレート6mgCu/日で実施(介入の実施順序は記述なし)	8)男性:1.41 ± 0.37 mg/日、女性:1.22 ± 0.33mg/日、食事歴調査 9)記述なし	10) (赤血球LT50) 3mg硫酸銅群及び6mg銅グリシンキレート群で有意に延長、3mg銅グリシンキレート群で有意差なし。 (赤血球SOD活性) 変化なし。 (リコピン、 α -カロテン、 β -カロテン) 3mg銅グリシンキレート群で低下した。 11)総銅摂取量約4~7 mg/日において赤血球に対する酸化促進作用や臨床的毒性は認められなかった。 12)有害事象、臨床症状、体重変化その他の臨床的有害影響は報告なし。 13)記述なし	14)交絡因子:自由生活下・自由選択食で実施されており、食事由来の栄養素(抗酸化物質等)の影響が残存する可能性あり 効果修飾因子:血漿カロテノイド濃度はLT50と有意な正相関(r=0.30、p<0.01)を示し、赤血球酸化抵抗性に影響する可能性あり	15)1 16)A

6	Turley et al., 2000 (概要書 引用文献80)	1)多施設ヒト介入試験 (4施設)、北アイル ランド、デンマー ク、：二重盲検クロス オーバー試験、フラン ス：ランダム化介入試 験、英国：縦断介入試 験 2)健常成人 3)79名(北アイルラン ド24名、英国11名、デ ンマーク16名、フラン ス28名[完遂26名]) 4)北アイルランド：6 週間、英国：8週間+ 4週間ウォッシュアウ ト、デンマーク：4週 間+3週間以上ウォッ シュアウト、フラン ス：6週間	5)北アイルランド、フランス：硫酸銅また は銅グリシンキレート 英国、デンマーク：硫酸銅のみ 6)硫酸銅：英国(水溶液)他3施設(不 明)、銅グリシンキレート(不明) 7)北アイルランド：硫酸銅3mgCu/日(ま たはプラセボ)6週間→銅グリシンキレ ート3 mgCu/日(またはプラセボ)6週間→ 銅グリシンキレート6 mgCu/日(またはプ ラセボ)6週間(ウォッシュアウトの記述 なし)、 英国：総銅摂取量 1.6 mg/日(中等量、8 週間)→ウォッシュアウト(4週間以上) →0.7 mg/日(低銅食、8週間)→ウォッ シュアウト(4週間以上)→6.0 mg/日 (高銅食、8週間)、 デンマーク：硫酸銅0、3、6 mgCu/日の3 群を各介入期間(4週間)、各期間の間に ウォッシュアウト期間(3週間以上)で実 施(介入順序の記述なし)、 フランス：硫酸銅3mgCu/日、銅グリシン キレート3mgCu/日、銅グリシンキレート 6mgCu/日またはプラセボの補給を、各銅 補給群(6週間)の後にプラセボ(6週間) を実施、介入順の記述なし	8)北アイルランド：男 性1.43±0.10 mg/日、 女性1.03±0.10 mg/ 日、食事歴面接 英国：1.39±0.14 mg/ 日、3日間食事記録 デンマーク：記述なし フランス：男性1.41± 0.37 mg/日、女性1.22 ±0.33 mg/日、7日間 秤量食事記録 9)記述なし	10) (LDL酸化感受性)変化なし。 (セルロプラスミン酸化酵素活性) 変化なし。 (血清Cu)デンマークのみ増加し た。 11)総銅摂取量約4～7 mg/日(英国： 0.7、1.6、6.0 mg/日)までの銅補給 では、LDL酸化感受性(lag time、 REM)及びセルロプラスミン酸化酵 素活性に有意な変化は認められず、デ ンマーク試験で血清銅濃度の上昇が認 められた以外に、銅摂取量に依存した 有害な生化学的変化や臨床的有害事象 は報告されなかった。 12))総銅摂取量約4～7 mg/日(英 国：0.7、1.6、6.0 mg/日)までの銅 補給で影響なし 13)記述なし	14)多施設間の試験デザインや 対象者の違いによる影響は残 存する可能性がある	15)1 16)B
---	--	--	---	--	---	---	------------------

7	Turnlund et al., 2004 (概要書引用文献 83)	1)単群介入試験 2)健常成人男性 3)9名 (平均年齢38±7歳) 4)第1代謝期間 (MP-A、18日間)、自由生活期間 (129日間)、第2代謝期間 (MP-B、18日間)	5)硫酸銅 6、7)第1代謝期間：補給なし (食事由来の銅、1.6 mg/日) 自由生活期間：7mgCu/日を経口摂取 (朝食・夕食に分割、食事由来の銅 1.6 mg/日を加えた総銅摂取量8.6 mg/日) 第2代謝期間：硫酸銅水溶液を各食事時のフォーミュラドリンクに添加し 6.2 mgCu/日補給 (食事由来の銅1.6 mg/日を加えた総銅摂取量7.8 mg/日)	8)第1代謝期間：1.6 mg/日、代謝ユニット管理食 自由生活期間：1.6 mg/日、食事記録 第2代謝期間：1.6 mg/日、代謝ユニット管理食 9)記述なし (管理食では亜鉛2.7 mg/日が追加され推奨栄養所要量を満たすよう調整)	10)MP-AとMP-Bの比較： (銅栄養状態) SOD活性、セルロプラスミン活性、BAO活性、尿中銅排泄量、毛髪銅濃度が有意に増加。血漿銅及びセルロプラスミン蛋白濃度は有意差なし。 (酸化ストレス) 尿中TBARSが有意に増加。血漿MDAは有意差なし。 (免疫機能) 好中球割合低下、リンパ球数増加、IL-2R低下。インフルエンザワクチン後のBeijing株抗体価上昇が対照群より低値。 11)自由生活期間中に硫酸銅として7 mg/日の銅補給 (通常食を含め約8 mg/日相当) を受けた1名で、補給開始時に悪心が認められたが、食後にサプリメントを摂取することで症状は軽減した。 12)重篤な有害事象や試験中止に至る有害事象の報告はなかった。 13)記述なし	14)本研究は単群前後比較試験であり、無作為化及び盲検化は行われていないため、時間経過や個体差などの交絡因子を完全に除外することはできない。	15)3 16)C
---	------------------------------------	---	--	---	--	---	-------------------------

8	Pizarro et al., 1999 (概要書引用文献81)	1)無作為化二重盲検クロスオーバー試験 2)健康成人女性 3)60名 (各群15名) 4)全11週間 (2週間介入×4期間+各期間の間に休止期間1週間)	5)硫酸銅 6)飲料水に0、1、3、5 mg Cu/Lとなるよう硫酸銅を添加 7)0mg/L群：0.04±0.02 mg/日、1mg/L群：1.74±0.66 mg/日、3mg/L群：4.68±2.24 mg/日、5mg/L群：7.94±2.69 mg/日	8)1.5～1.9 mg/日、24時間食事思い出し法 9)記述なし	10)銅濃度 (mg/L)、消化器症状発現数: 0mg/L群 (3例)、1mg/L群 (5例)、3mg/L群 (14例)、5mg/L群 (13例) (下痢) 銅濃度と下痢発生に関連なし (悪心・腹痛・嘔吐) 0、1、3、5 mg/L摂取時の発現数はそれぞれ3例、1例、10例、9例で有意差あり ($\chi^2=11.3$, $p<0.01$)。また、1 mg/L以下と3 mg/L以上でも有意差あり ($p<0.01$)。 (銅栄養状態・肝機能) 血清銅、セロロプラスミン、ヘモグロビン、AST、ALT、γ-GTはいずれも有意な変化なし。 11)有害事象はいずれも軽度かつ可逆的な消化器症状であり、銅添加飲料水の摂取中止により大部分の症状は消失した。また、3及び5 mg Cu/L摂取時には頭痛及び唾液分泌増加も認められたが、有意な増加ではなかった。 12)肝障害その他の重篤な有害影響は認められなかった。 13)記述なし	14)消化器症状は自己記録による評価であり、症状の主観性による情報バイアスの可能性がある。	15)4 16)A
---	----------------------------------	--	---	---	--	--	-------------------------

9	Kessler et al., 2008 (概要書引用文献82)	1)無作為化二重盲検試験 (第2相試験) 2)軽度アルツハイマー病患者 3)68名 (銅群35名、プラセボ群33名) 4)12カ月	5)銅(II)-オロチン酸二水和物 6)1日1回経口投与 (カプセル剤) 7)銅として8 mg/日	8)2mg/日、評価方法記述なし 9)記述なし	10) (ADAS-cog) 両群とも悪化したが、群間の有意差なし。時間×群交互作用も有意差なし。 (MMSE) 両群とも低下したが、群間の有意差なし。 (血漿銅濃度) 銅群で維持、プラセボ群で低下した。時間×群交互作用は有意差あり (P=0.027)。 (肝機能・血液学検査) 銅投与による有意な変化なし。 11)銅群で6例、プラセボ群で5例が試験を中止した。銅群では頭蓋内出血、非ホジキンリンパ腫及び脳梗塞疑いによる入院を伴う重篤な有害事象が各1例認められたが、いずれも銅補給との因果関係はないと判断された。また、肝機能検査、血液学的検査、身体所見及び生化学検査に銅投与による有意な変化は認められなかった。 12)銅補給に起因する臨床的に重要な有害影響や臓器障害は認められなかった。 13)記述なし	14)無作為割付により交絡因子を制御した。年齢、性別、疾患期間、発症年齢、教育年数及びCDTスコアに群間差はなかった。年齢、性別、疾患期間、発症年齢及び教育年数はADAS-cog、MMSE及び血漿銅濃度の変化に有意な影響を示さず、効果修飾因子とはならなかった	15)1 16)A
---	----------------------------------	--	---	----------------------------	---	---	--------------

10	Pratt et al., 1985 (概要書 引用文献84)	1)二重盲検試験 2)成人慢性腰痛患者 3)14名 (銅群7名 (男 性3名、女性4名)、プ ラセボ群7名)) 4)12週間	5)グルコン酸銅 6)カプセル剤 7)10 mg/日 (5 mgカプセルを1日2 回)	8)記述なし 9)記述なし	10))血清、尿、毛髪中の銅、亜鉛、マ グネシウム濃度に変化なし (数値の記 述なし)。 (臨床検査値) 血清カリウムが有意に 低下 (4.3→4.0 mEq/L、 $p<0.05$)。 (症状) 腰痛症状、脊椎可動域、体幹 筋力に銅群とプラセボ群に有意差な し。 11)悪心、下痢及び胸やけの発現頻度 はプラセボ群と同等であり、銅補給に 起因する有害事象の増加は認められな かった。 12)有害事象の発現人数・発現率は報 告されていない。 13)記述なし	14)食事中的銅・亜鉛等のミネ ラル摂取量、栄養状態、生活 習慣等の交絡因子についての 評価・調整は報告されていな い。	15)1 16)A
----	---------------------------------------	--	--	------------------	---	--	------------------

11	Turnlund et al., 1990 (概要書引用文献 149)	1)単群介入試験 2)健常若年男性 3)11名（登録12名、脱落1名） 4)90日間（MP1（24日間）→MP2（42日間）→MP3（24日間）へ連続的に移行）	5)硫酸銅 6)硫酸銅水溶液を液体フォーミュラに添加し、毎食摂取 7)硫酸銅としての補給量の記述なし（総銅摂取量はMP1：1.68、MP2：0.785、MP3：7.53mgCu/日）	8)0.4mgCu/日、記述なし 9)記述なし（推奨量以上となるよう設計）	10)（血漿銅）銅摂取量による有意差なし。 （セルロプラスミン）銅摂取量による有意差なし。 （赤血球SOD活性）銅摂取量による有意差なし。 （尿中銅排泄）銅摂取量による有意差なし。 （唾液銅濃度）銅摂取量による有意差なし。 （汗中銅排泄）0.008～0.09 $\mu\text{mol}/\text{日}$ （1例0.2 $\mu\text{mol}/\text{日}$ は汚染の可能性あり、平均値・統計学的比較は報告されていない）。 11)銅摂取量の増減に伴う臨床的有害事象は認められず、一般血液検査及び血液生化学検査も正常範囲内に維持された。 12)有害事象は報告なし 13)記述なし	14)厳密な実験条件によって交絡を抑制している	15)1 16)C
----	-------------------------------------	---	---	--	---	-------------------------	--------------

別表 2 観察研究

文献 番号	文献	1)研究デザイン 2)対象者の属性 3)被験者数	4)調査期間 5)曝露因子	6)銅の摂取量及び摂取評価方法 7)亜鉛の摂取量及び摂取評価方法	8)調査のエンドポイント 9)摂取量と反応（有害影響）の関係 10)影響の大きさ 11)重要な有害影響の性質	12) 交絡因子や効果修飾因子	13)ヒト における 影響の1 ～7の分 類 14)科学 的水準 （A～C の分類）
1	Dassel et al., 1999（概要書 引用文献92）	1)前向きコホート研究 2)新生児を有する家庭 （銅配管を使用し乳児 （12カ月未満）を有す る家庭、ドイツ（ゲッ ティンゲン周辺）） 3)登録1,000世帯（脱 落44世帯、解析対象 956世帯）	4)出生後～12カ月以内（3カ月 時点から調査開始） 5)家庭の水道水中銅濃度（停 滞水、日中採水、複合採水） 及び乳児の飲用量・授乳状況 曝露群： Level 1：12週以上母乳栄養か つ水道水摂取200 mL/日未満 Level 2：母乳12週未満又は水 道水200 mL/日超 対照群：低銅濃度家庭（0.8 mg/L未満）	6)銅摂取量：算出なし 摂取評価方法：授乳状況・飲水量 調査及び水道水中の銅濃度測定 7)亜鉛摂取量：評価されず 摂取評価方法：評価されず	8)水道水中銅濃度0.5～2.6 mg/L（複 合採水）、摂取量100～1200 mL/日 の乳児8例で、身体診察、肝超音波検 査及び肝機能検査（GOT、GPT、 GGT、総ビリルビン）に異常は認めら れなかった。1例で血清銅濃度の一過 性上昇（220 µg/dL）が認められた が、臨床症状や肝機能異常はなく3カ 月後に正常化した。 9)銅摂取量の増加と有害事象との関連 は認められなかった。 10)重要な有害影響（肝障害、悪心、 嘔吐等）は確認されなかった。 11)記述なし	12)母乳栄養期間（12週以上／ 未満）及び水道水摂取量（200 mL/日未満／以上）を考慮し て曝露群を分類。 栄養状態、遺伝的要因及び他 の微量元素（亜鉛、マグネシ ウム等）は評価されておら ず、これらが残余交絡因子と なる可能性あり。	13)1 14)B

2	Dieter et al., 1999 (概要書引用文献94)	1)多施設後ろ向き観察研究 2)早期小児肝硬変 (ECC) 患者 (ドイツ小児施設 (16施設) で1982～1994年に診断) 3)114例 (組織学的基準等を満たさない除外: 11例、解析症例: 103例)	4)1982～1994年 5)飲料水由来の銅曝露 (主に井戸水 + 銅配管による高濃度銅)	6)銅摂取量: 1日銅摂取量 (mg/day) は評価されず 摂取評価方法: 給水方式、銅配管の有無、人工乳調製への水利用状況及び授乳歴を収集 (保護者アンケート)、水道事業者又は井戸水の水質データ及び水の腐食性から曝露状況を評価 7)亜鉛摂取量: 評価されず 摂取評価方法: 評価されず	8)ECCの病因及び銅曝露との関連を評価。組織学的に確認されたECC、肝銅蓄積、肝移植又は死亡を含む重篤な肝障害あり。 9)103例のECCのうち、8例 (7.8%) が銅関連ECC (5例: probable、3例: suspected) 10)probable症例では著明な肝銅蓄積 (肝銅濃度924～1,990μg/g乾燥重量、正常値<50μg/g乾燥重量) が認められ、重篤な肝障害を呈した。 11)肝脾腫、黄疸、腹水を伴うECC	12)先天性胆道異常、代謝性肝疾患、ウイルス感染 (HBV、CMV等)、遺伝的素因・家族歴がECCの主要な交絡因子として考慮された。 授乳状況 (母乳栄養の有無)、人工乳調製への酸性井戸水の使用、銅配管及び水の腐食性が銅曝露を修飾する要因と考えられた。 曝露情報は保護者アンケート及び過去の水質データに依存しているため、曝露誤分類や残余交絡の可能性あり。	13)7 14)B
3	Scheinberg et al., 1995 (概要書引用文献93)	1)後ろ向き観察研究 2)0～5歳児 3)64,124小児人年 (米国マサチューセッツ州、Duxbury、Wrentham、Bellinghamに1969～1991年居住)	4)1969～1991年 5)飲料水中銅濃度 (測定時期1992年7～12月)	6)銅摂取量: 評価されず 摂取評価方法: 記述なし 7)亜鉛摂取量: 評価されず 摂取評価方法: 記述なし	8)小児肝疾患死亡 (肝硬変、慢性肝疾患等) 及び全死亡 9)高濃度飲料水 (約8.5 mg Cu/L) であったが、小児肝硬変又はその他肝疾患死亡は認められなかった 10)肝疾患死亡0例 11)肝疾患死亡は認められなかった	12) 銅代謝異常に関与する遺伝的要因が重要な効果修飾因子の可能性あり、個人の飲水量、食事由来銅摂取量、栄養状態、他の微量元素摂取量 (亜鉛等)、社会経済的要因については評価されず、飲料水中銅濃度の測定は1992年のみで観察期間全体の曝露状況を反映していない可能性あり	13)1 14)B

4	Zietz et al., 2003 (概要書 引用文献91)	1)横断研究 2)18カ月齢以下の乳幼児を有する家庭 3)2,944世帯 (ドイツ・ベルリン在住)	4)1998年6月～2001年3月 (飲料水摂取期間と並行して実施) 5)飲料水中銅濃度	6)銅摂取量：飲料水中銅濃度 (平均0.44～0.56 mg/L、最大4.2 mg/L)、1日銅摂取量の記述なし 摂取評価方法：保護者アンケートにより乳児の飲水量及び摂取期間を把握し、飲料水由来の推定銅摂取量を算出 7)亜鉛摂取量：評価されず 摂取評価方法：評価されず	8)身体診察、肝触診、腹部超音波検査、血清銅、セルロプラスミン、GOT(AST)、GPT(ALT)、GGT、総ビリルビンなど 9)推定銅摂取量とGOT、GPT、GGT、総ビリルビン、血清銅、セルロプラスミンとの間に有意な相関は認められなかった 10)高曝露群で血清銅、GOT、GPT、GGT、総ビリルビン等の上昇は認められなかった 11)軽度肝腫大等の超音波異常が少数例で認められた (銅曝露との関連なし)、臨床的な肝障害及び銅過剰摂取による有害影響は確認されなかった	12) 感染症等の併存疾患、先天性トキソプラズマ症、授乳状況及び離乳開始時期、水道水のフラッシング実施状況、水道配管の材質・使用年数、年齢による血液生化学指標の変動が交絡因子として考えられる	13)1 14)B
5	O'Donohue et al., 1999 (概要書引用文献90)	1)症例報告 2)26歳男性 3)1例	4)銅サプリメント摂取3年間、移植後5年間追跡 5)銅サプリメント	6)銅摂取量：銅サプリメントを30 mg/日を30カ月、その後60 mg/日を約1年間摂取 摂取評価方法：本人申告 7)亜鉛摂取量：亜鉛サプリメントを約3か月間、推奨量摂取 (摂取量の記載なし) した後に中止 摂取評価方法：本人申告	8)肝硬変、肝不全、腎不全、神経学的症状、肝移植の必要性 9)30～60 mg Cu/日の長期摂取 (3年間) により重篤な銅蓄積性肝障害が発生した症例、単一症例のため用量反応関係の解析不可 10)生命を脅かす重篤な影響、肝移植が必要となった 11)重度肝硬変、急性肝不全、腎不全、肝移植を要する重篤な銅中毒	12) 遺伝性Wilson病を示唆する所見は認められなかった。その他の肝障害要因については記載なし。	13)7 14)C