

評価対象添加物の概要

指針に基づく項目	文献番号	引用文献名 (概要書)	文献番号	コメント欄
	【概要書】		評価書案	
名称及び用途 物理化学的性質	1	1) 第10版食品添加物公定書 D成分規格・保存規準各条、FA020400、グルコン酸銅	2	
起源又は発見の経緯	2	2) 仲本典正, 平山佳伸, 松田勉, 山本芳子: 亜鉛塩類等11品目の指定, 規格基準の設定等について 亜鉛塩類及び銅塩類について. 食品衛生研究. 1983;33:833-851.	7	
起源又は発見の経緯 国際機関等における評価 その他	3	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)	20	
起源又は発見の経緯 使用基準案	4	4) グルコン酸銅に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成16年5月27日 府食第588号)	-	
起源又は発見の経緯	5	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)	8	
起源又は発見の経緯	6	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)	9	
起源又は発見の経緯 諸外国における使用状況	7	7) 第9版食品添加物公定書 F使用基準、p1040-1041	10	内山専門委員： 10版ではないでしょうか？
諸外国における使用状況	8a	8a) Codex Alimentarius, General Standard for Food Additives, Codex Stan 192-1995. p2. 2. DEFINITIONS	11	
諸外国における使用状況	8b	8b) Codex Alimentarius, General Standard for Food Additives, Codex Stan 192-1995. p134. CHLOROPHYLLS AND CHLOROPHYLLINS, COPPER COMPLEXES.	-	
諸外国における使用状況	9a	9a) Codex Alimentarius, STANDARD FOR INFANT FORMULA AND FORMULAS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES INTENDED FOR INFANTS, Codex Stan 72-1981. P7. 3.1.3 e) Minerals and Trace Elements	-	
諸外国における使用状況	9b	9b) Codex Alimentarius, STANDARD FOR INFANT FORMULA AND FORMULAS FOR SPECIAL MEDICAL PURPOSES INTENDED FOR INFANTS, Codex Stan 72-1981. P8. 3.4 Vitamin Compounds and Mineral Salts	-	
諸外国における使用状況	10	10) Codex Alimentarius, ADVISORY LISTS OF NUTRIENT COMPOUNDS FOR USE IN FOODS FOR SPECIAL DIETARY USES INTENDED FOR INFANTS AND YOUNG CHILDREN, CAL/GL 10-1979. P3-12. A: ADVISORY LIST OF MINERAL SALTS AND TRACE ELEMENTS FOR USE IN FOODS FOR SPECIAL DIETARY USES INTENDED FOR INFANTS AND YOUNG CHILDREN	-	
諸外国における使用状況	11a	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	14	
諸外国における使用状況	11b	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	15	
諸外国における使用状況	12a	12a) COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/127 of 25 September 2015, Official Journal of the European Union, 2.2.2016, L 25	16	
諸外国における使用状況	12b	12b) COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/127 of 25 September 2015, 02016R0127 — EN — 01.04.2022 — 005.001	17	
諸外国における使用状況	13	13) Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations, 21CFR184.1260, 2014 (Jan.29, 2024)	12	
諸外国における使用状況	14	14) Food and Drug Administration, Drug, and Cosmetic Act, 21USC 350a: Infant formulas	13	
諸外国における使用状況	15	15) Australia New Zealand Food Standards Code - Standard 1.3.1 - Food additives.	18	
諸外国における使用状況	16	16) Australia New Zealand Food Standards Code - Standard 2.9.1 - Infant formula products.	-	
諸外国における使用状況	17	17) Australia New Zealand Food Standards Code - Schedule 29 - Special purpose food.	19	

添加物の食品健康影響評価に必要な資料	
評価対象添加物の概要	
1	名称及び用途
2	起源又は発見の経緯
3	諸外国における使用状況
4	国際機関等における評価
5	物理化学的性質
6	使用基準案
7	その他
安全性に係る知見	
1	体内動態試験
2	毒性試験
	(1) 遺伝毒性試験
	(2) 反復投与毒性
	(3) 発がん性試験
	(4) 生殖毒性試験
	(5) 発生毒性試験
	(6) アレルゲン性試験
	(7) その他の試験
3	ヒトにおける知見
4	一日摂取量の推計等

評価対象添加物の概要

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 評価書案	コメント欄
国際機関等における評価	18	18) 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	23	
国際機関等における評価	19	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	24	
国際機関等における評価	20	20) Scientific Committee on Food (SCF), 2003. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of copper, 10 pp.	32	
国際機関等における評価 使用基準案	21	21) Re-evaluation of the existing health-based guidance values for copper and exposure assessment from all sources. EFSA Journal 2023;21(1):7728	33	
国際機関等における評価	22	22) Scientific Literature Reviews on Generally Recognized as Safe (GRAS) Food Ingredients - Gluconate Salts., Food and Drug Research Lab.,1974	25	
国際機関等における評価	23	23) Food and Drug Administration, Select Committee on GRAS (SCOGS) Substances Opinion: Copper (cupric) gluconate, Copper (cupric) sulfate, Cuprous iodide	26	
国際機関等における評価	24	24) Food and Drug Administration, Select Committee on GRAS Substances (SCOGS) Opinion: Magnesium gluconate; Potassium gluconate; Sodium gluconate; Zinc gluconate	27	
国際機関等における評価	25	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.	30	
国際機関等における評価	26	26) The 20th Australian Total Diet Survey, Food Standards Australia New Zealand	28	
国際機関等における評価	27	27) Copper, In WHO(ed.), Environmental Health Criteria 200. World Health Organization, Geneva, 1998.	31	
国際機関等における評価 使用基準案	28	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	21	
国際機関等における評価	29	29) 食品安全委員会、添加物評価書 硫酸銅 2022年8月	22	
国際機関等における評価	30	30) 食品安全委員会、清涼飲料水評価書 銅 2008年4月	29	
国際機関等における評価 使用基準案 その他	31	31) 厚生労働省、日本人の食事摂取基準（2020年版）、Ⅱ.各論 1-7(2)微量ミネラル ③銅(Cu)、p.327-330	-	
物理化学的性質	32	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	6	
物理化学的性質	33	33) 製品仕様書（ヘルシヤスCu、扶桑化学工業株式会社）	3	
物理化学的性質	34	34) 食品衛生検査指針 食品添加物編2003、社団法人 日本食品衛生協会、96 銅塩類、2003、p.501	-	
使用基準案	35	35) 「特別用途食品の表示許可等について」の全部改正について（消食表第296号 令和元年9月9日）	-	
使用基準案	36a	36a) 「別添1 特別用途食品の表示許可基準（一部改正 消食表第672号 令和5年11月13日）、p.1	-	
使用基準案 その他	36b	36b) 「別添1 特別用途食品の表示許可基準（一部改正 消食表第672号 令和5年11月13日）、p.7-9	-	
使用基準案	36c	36c) 「別添1 特別用途食品の表示許可基準（一部改正 消食表第672号 令和5年11月13日）、p.21	-	
使用基準案 その他	37	37) 内閣府令第百十一号、健康増進法に規定する特別用途表示の許可等に関する内閣府令の一部を改正する内閣府令、令和6年12月10日	-	

評価対象添加物の概要

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 【評価書案】	コメント欄
使用基準案	38	38) 特別用途食品に関する質疑応答集について（令和5年5月19日 消費表第240号）	-	
その他	39	39) Prohaska JR. Copper. In : Erdman JW Jr, Macdonald IA, Zeisel SH, ed. Present knowledge in nutrition 10th ed. Wiley-Blackwell. Ames, 2012: 540—53.	-	
その他	40	40) 橋本彩子, 辻 徳治, 逸村直也, 他. 消化管における必須微量元素の吸収—トランスポーターによる制御機構, 微量栄養素研究2011; 28: 89—94.	-	
その他	41	41) Hendricks GM, Guo MR and Kindstedt PS: Solubility and relative absorption of copper, iron, and zinc in two milk-based liquid infant formulae. Int J Food Sci Nutr. 2001; 52:419-428.	-	
その他	42	42) 日本化学物質安全・情報センター、初期評価プロファイル、グルコン酸とその誘導体	-	
その他	43	43) エンジョイ クリミール パンフレット 2023年6月	-	
その他	44	44) テルミールミニ パンフレット 2023年8月	-	
その他	45	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	4	
その他	46	46) O'Dell BL. Mineral interactions relevant to nutrient requirements. J Nutr. 1989 Dec;119(12 Suppl):1832-8. doi: 10.1093/jn/119.suppl_12.1832. PMID: 2693644.	-	
その他	47	47) Petering HG. Some observations on the interaction of zinc, copper, and iron metabolism in lead and cadmium toxicity, Environ. Health Perspect. (1978) 25: 141-145.	-	
その他	48	48) Chowdhury BA, Chandra RK. Biological and health implications of toxic heavy metal and essential trace element interactions. Prog Food Nutr Sci. 1987;11(1):55-113. PMID: 3303135.	-	
【追No】		引用文献名（評価書案（事務局が追加した文献））	【評価書案】	コメント欄
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 <a href="https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/001316469.pdf">https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/001316469.pdf</a> （アクセス日2024年11月日）	5	

体内動態試験

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 評価書案	コメント欄
体内動態試験	3	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）	20	
体内動態試験	16	16) Australia New Zealand Food Standards Code - Standard 2.9.1 - Infant formula products.	-	
体内動態試験	18	18) 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	23	
体内動態試験	20	20) Scientific Committee on Food (SCF), 2003. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of copper, 10 pp.	32	
体内動態試験	21	21) Re-evaluation of the existing health-based guidance values for copper and exposure assessment from all sources. EFSA Journal 2023;21(1):7728	33	
体内動態試験	28	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	21	
体内動態試験	29	29) 食品安全委員会、添加物評価書 硫酸銅 2022年8月	22	
体内動態試験	30	30) 食品安全委員会、清涼飲料水評価書 銅 2008年4月	29	
体内動態試験	33	33) 製品仕様書（ヘルシヤスCu、扶桑化学工業株式会社）	3	
体内動態試験	39	39) Prohaska JR. Copper. In : Erdman JW Jr, Macdonald IA, Zeisel SH, ed. Present knowledge in nutrition 10th ed. Wiley-Blackwell. Ames, 2012: 540-53.	-	
体内動態試験	40	40) 橋本彩子, 辻 徳治, 逸村直也, 他. 消化管における必須微量元素の吸収—トランスポーターによる制御機構, 微量栄養素研究2011; 28: 89-94.	-	
体内動態試験	49	49) 北條康司, 橋本育子, 宮本洋子, 川添禎浩, 水谷民雄: 栄養強化剤 Copper(II) 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	-	
体内動態試験	50	50) 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.	59	
体内動態試験	51	51) 環境省、化学物質の環境リスク初期評価等（第1 3次とりまとめ）	91	
体内動態試験	52	52) 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	36	
体内動態試験	53	53)※ Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition Committee on Animal Nutrition Board on Agriculture National Research Council: Nutrient requirements of Laboratory Animals Fourth Revised Edition. 1995: 12-5（※原書不明のため入手不可）	-	
体内動態試験	54	54) 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.	38	
体内動態試験	55	55) 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.	39	
体内動態試験	56	56)※ van Ravesteyn AH: Metabolism of copper in man. Acta Med Scand, 1944; 118(1-3): 163-96（※古い文献のため入手不可）	40	
体内動態試験	57	57) 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 <sup>65</sup> Cu. Am J Clin Nutr. 1989 May;49(5):870-8.	41	

添加物の食品健康影響評価に必要な資料	
評価対象添加物の概要	
1	名称及び用途
2	起源又は発見の経緯
3	諸外国における使用状況
4	国際機関等における評価
5	物理化学的性質
6	使用基準案
7	その他
安全性に係る知見	
1	体内動態試験
2	毒性試験
	(1) 遺伝毒性試験
	(2) 反復投与毒性
	(3) 発がん性試験
	(4) 生殖毒性試験
	(5) 発生毒性試験
	(6) アレルゲン性試験
	(7) その他の試験
3	ヒトにおける知見
4	一日摂取量の推計等

## 体内動態試験

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 評価書案	コメント欄
体内動態試験	58	58) 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	42	
体内動態試験	59	59) 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 <sup>65</sup> Cu. Am J Clin Nutr. 1998 Jun;67(6):1219-25.	43	
体内動態試験	60	60) Turnlund JR, Scott KC, Peiffer GL, Jang AM, Keyes WR, Keen CL et al: Copper status of young men consuming a low-copper diet. Am J Clin Nutr, 1997; 65: 72-8	-	
体内動態試験	61	61) 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.	44	
体内動態試験	62	62) 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.	45	
体内動態試験	63	63) 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.	46	
体内動態試験	64	64) 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.	47	
体内動態試験	65	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.	51	
体内動態試験	66	66) Olivares M, Lönnnerdal B, Abrams SA, Pizarro F, Uauy R. Age and copper intake do not affect copper absorption, measured with the use of <sup>65</sup> Cu as a tracer, in young infants. Am J Clin Nutr. 2002 Sep;76(3):641-5.	-	
体内動態試験	67	67) Dörner K, Dziadzka S, Höhn A, Sievers E, Oldigs HD, Schulz-Lell G, Schaub J. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breast-milk and adapted cow's milk formulas. Br J Nutr. 1989 May;61(3):559-72. doi: 10.1079/bjn19890143.	-	
体内動態試験	68	68) Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, Rybakowski JK, Weiss KH, Schilsky ML. Wilson disease. Nat Rev Dis Primers. 2018 Sep 6;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3.	-	
体内動態試験	69	69) Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. Proc Soc Exp Biol Med. 2000 Jan;223(1):39-46. doi: 10.1046/j.1525-1373.2000.22305.x.	-	
体内動態試験	70	70) Yang X, Tang XP, Zhang YH, Luo KZ, Jiang YF, Luo HY, Lei JH, Wang WL, Li MM, Chen HC, Deng SL, Lai LY, Liang J, Zhang M, Tian Y, Xu Y. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of hepatic copper content, as determined using the entire core of a liver biopsy sample. Hepatology. 2015 Dec;62(6):1731-41. doi: 10.1002/hep.27932. Epub 2015 Aug 27.	-	
体内動態試験	71	71) 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.	87	

体内動態試験

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 評価書案	コメント欄
体内動態試験	72	72) Kumar V, Kalita J, Misra UK, Bora HK. A study of dose response and organ susceptibility of copper toxicity in a rat model. J Trace Elem Med Biol. 2015 Jan;29:269-74. doi: 10.1016/j.ijtemb.2014.06.004. Epub 2014 Jun 13.	-	
体内動態試験	73	73) Blakley BR, 2021. Copper poisoning in animals, MSD veterinary manual.	-	
体内動態試験	74	74) 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.	-	
体内動態試験	75	75) 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.	-	
体内動態試験	76	76) Krężel A, Maret W. The Functions of Metamorphic Metallothioneins in Zinc and Copper Metabolism. Int J Mol Sci. 2017 Jun 9;18(6):1237.	-	
体内動態試験	77	77) Danzeisen R, Araya M, Harrison B, Keen C, Solioz M, Thiele D, McArdle HJ. How reliable and robust are current biomarkers for copper status? Br J Nutr. 2007 Oct;98(4):676-83. doi: 10.1017/S0007114507798951. Epub 2007 Aug 1.	-	
体内動態試験	78	78) 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.	62	
体内動態試験	79	79) Rock E, Mazur A, O'connor JM, Bonham MP, Rayssiguier Y, Strain JJ. The effect of copper supplementation on red blood cell oxidizability and plasma antioxidants in middle-aged healthy volunteers. Free Radic Biol Med. 2000 Feb 1;28(3):324-9. doi: 10.1016/s0891-5849(99)00241-5.	-	
体内動態試験	80	80) Turley E, McKeown A, Bonham MP, O'Connor JM, Chopra M, Harvey LJ, Majsak-Newman G, Fairweather-Tait SJ, Bügel S, Sandström B, Rock E, Mazur A, Rayssiguier Y, Strain JJ. Copper supplementation in humans does not affect the susceptibility of low density lipoprotein to in vitro induced oxidation (FOODCUE project). Free Radic Biol Med. 2000 Dec;29(11):1129-34. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00409-3.	-	
体内動態試験	81	81) Pizarro F, Olivares M, Uauy R, Contreras P, Rebelo A, Gidi V. Acute gastrointestinal effects of graded levels of copper in drinking water. Environ Health Perspect. 1999 Feb;107(2):117-21. doi: 10.1289/ehp.99107117.	-	
体内動態試験	82	82) Kessler H, Bayer TA, Bach D, Schneider-Axmann T, Supprian T, Herrmann W, Haber M, Multhaup G, Falkai P, Pajonk FG. Intake of copper has no effect on cognition in patients with mild Alzheimer's disease: a pilot phase 2 clinical trial. J Neural Transm (Vienna). 2008 Aug;115(8):1181-7. doi: 10.1007/s00702-008-0080-1. Epub 2008 Jun 28.	-	
体内動態試験	83	83) Turnlund JR, Jacob RA, Keen CL, Strain JJ, Kelley DS, Domek JM, Keyes WR, Ensunsa JL, Lykkesfeldt J, Coulter J. Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men. Am J Clin Nutr. 2004 Jun;79(6):1037-44. doi: 10.1093/ajcn/79.6.1037.	-	
体内動態試験	84	84) Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR. Lack of effects of copper gluconate supplementation. Am J Clin Nutr. 1985 Oct;42(4):681-2.	60	
体内動態試験	85	85) Araya M, Olivares M, Pizarro F, Méndez MA, González M, Uauy R. Supplementing copper at the upper level of the adult dietary recommended intake induces detectable but transient changes in healthy adults. J Nutr. 2005 Oct;135(10):2367-71. doi: 10.1093/jn/135.10.2367.	-	

## 体内動態試験

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 評価書案	コメント欄
体内動態試験	86	86) Méndez MA, Araya M, Olivares M, Pizarro F, González M. Sex and ceruloplasmin modulate the response to copper exposure in healthy individuals. <i>Environ Health Perspect.</i> 2004 Dec;112(17):1654-7. doi: 10.1289/ehp.7134. PMID: 15579408;	-	
体内動態試験	87	87) Rojas-Sobarzo L, Olivares M, Brito A, Suazo M, Araya M, Pizarro F. Copper supplementation at 8 mg neither affects circulating lipids nor liver function in apparently healthy Chilean men. <i>Biol Trace Elem Res.</i> 2013 Dec;156(1-3):1-4. doi: 10.1007/s12011-013-9823-4. Epub 2013 Oct 6.	-	
体内動態試験	88	88) Olivares M, Pizarro F, Speisky H, Lønnestad B, Uauy R. Copper in infant nutrition: safety of World Health Organization provisional guideline value for copper content of drinking water. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 1998 Mar;26(3):251-7. doi: 10.1097/00005176-199803000-00003.	-	
体内動態試験	89	89) O'Donohue JW, Reid MA, Varghese A, Portmann B and Williams R. Micronodular cirrhosis and acute liver failure due to chronic copper self-intoxication. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology.</i> 1993; 5: 561-562.	-	
体内動態試験	90	90) O'Donohue J, Reid M, Varghese A, Portmann B, Williams R. A case of adult chronic copper self-intoxication resulting in cirrhosis. <i>Eur J Med Res.</i> 1999 Jun 28;4(6):252.	-	
体内動態試験	91	91) Zietz BP, Dieter HH, Lakomek M, Schneider H, Kessler-Gaedtke B, Dunkelberg H. Epidemiological investigation on chronic copper toxicity to children exposed via the public drinking water supply. <i>Sci Total Environ.</i> 2003 Jan 20;302(1-3):127-44. doi: 10.1016/s0048-9697(02)00399-6.	-	
体内動態試験	92	92) Dassel de Vergara J, Zietz B, Schneider HB, Dunkelberg H. Determination of the extent of excessive copper concentrations in the tap-water of households with copper pipes and an assessment of possible health hazards for infants. <i>Eur J Med Res.</i> 1999 Nov 22;4(11):475-82.	-	
体内動態試験	93	93) Scheinberg IH, Sternlieb I. Is non-Indian childhood cirrhosis caused by excess dietary copper? <i>Lancet.</i> 1994 Oct 8;344(8928):1002-4. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91649-7.	-	
体内動態試験	94	94) Dieter HH, Schimmelpfennig W, Meyer E, Tabert M. Early childhood cirrhoses (ECC) in Germany between 1982 and 1994 with special consideration of copper etiology. <i>Eur J Med Res.</i> 1999 Jun 28;4(6):233-42.	-	
体内動態試験	95	95) Espinós C, Ferenci P. Are the new genetic tools for diagnosis of Wilson disease helpful in clinical practice? <i>JHEP Rep.</i> 2020 Apr 18;2(4):100114.	-	
体内動態試験	96	96) Ferenci P, Członkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, Vogel W, Bruha R, Schmidt HT, Stremmel W. Late-onset Wilson's disease. <i>Gastroenterology.</i> 2007 Apr;132(4):1294-8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.02.057. Epub 2007 Feb 25.	-	
体内動態試験	97	97) Ferenci P. Wilson's Disease. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2005 Aug;3(8):726-33. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00484-2.	-	
体内動態試験	98	98) Ferenci P, Stremmel W, Członkowska A, Szalay F, Viveiros A, Stättermayer AF, Bruha R, Houwen R, Pop TL, Stauber R, Gschwantler M, Pfeiffenberger J, Yurdaydin C, Aigner E, Steindl-Munda P, Dienes HP, Zoller H, Weiss KH. Age and Sex but Not ATP7B Genotype Effectively Influence the Clinical Phenotype of Wilson Disease. <i>Hepatology.</i> 2019 Apr;69(4):1464-1476. doi: 10.1002/hep.30280. Epub 2019 Mar 1.	-	

体内動態試験

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 評価書案	コメント欄
体内動態試験	99	99)※ 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)	82	
体内動態試験	100	100) EFSA Scientific Committee, More S, Bampidis V, Benford D, Bragard C, Halldorsson T, Hougaard Bennekou S, Koutsoumanis K, Machera K, Naegeli H, Nielsen S, Schlatter J, Schrenk D, Silano V, Turck D, Younes M, Aggett P, Castenmiller J, Giarola A, de Sesmaisons-Lecarr e A, Tarazona J, Verhagen H and Hernandez-Jerez A, 2021. Statement on the derivation of Health-Based Guidance Values (HBGVs) for regulated products that are also nutrients. EFSA Journal 2021;19(3):6479-39 pp.	-	
体内動態試験	101	101) Turmlund JR. Use of enriched stable isotopes to determine bioavailability of trace elements in humans. Sci Total Environ. 1983 Jun;28:385-92.	-	
体内動態試験	102	102) Moser PB, Reynolds RD, Acharya S, Howard MP, Andon MB, Lewis SA. Copper, iron, zinc, and selenium dietary intake and status of Nepalese lactating women and their breast-fed infants. Am J Clin Nutr. 1988 Apr;47(4):729-34.	-	
体内動態試験	103	103) McArdle HJ. The metabolism of copper during pregnancy - a review. Food Chemistry. 1995; 54: 79-84.	-	
体内動態試験	104	104) Kelleher SL, Lönnnerdal B. Molecular regulation of milk trace mineral homeostasis. Mol Aspects Med. 2005 Aug-Oct;26(4-5):328-39.	-	
体内動態試験	105	105) LSRO/FASEB Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Sodium, Potassium, Magnesium and Zinc Gluconates as Food Ingredients, 1978	35	
体内動態試験	106	106) Dreno B, Stalder JF, Pecquet C, Boiteau HL, Barriere H: Variations in cutaneous zinc concentrations after oral administration of zinc gluconate. Acta Derm Venereol 1984; 64: 341-4	-	
体内動態試験	107	107) Nève J, Hanocq M, Peretz A, Khalil FA, Pelen F. Absorption and metabolism of oral zinc gluconate in humans in fasting state, during, and after a meal. Biol Trace Elem Res. 1992 Jan-Mar;32:201-12. doi: 10.1007/BF02784604. PMID: 1375057.	-	
体内動態試験	108	108) Wegmüller R, Tay F, Zeder C, Brnic M, Hurrell RF. Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide. J Nutr. 2014 Feb;144(2):132-6. doi: 10.3945/jn.113.181487. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24259556; PMCID: PMC3901420.	-	
体内動態試験	109	109) 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.	48	
体内動態試験	110	110) 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.	49	
体内動態試験	111	111) 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.	50	
体内動態試験	112	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.	52	
体内動態試験	113	113) Lönnnerdal 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.	53	
体内動態試験	114	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.	54	

体内動態試験

指針に基づく項目	文献番号	引用文献名 (概要書)	文献番号	コメント欄
	【概要書】		評価書案	
体内動態試験	115	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.	55	
体内動態試験	116	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.	56	
体内動態試験	117	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.	57	
体内動態試験	118	118) Krężel A, Maret W. The Bioinorganic Chemistry of Mammalian Metallothioneins. Chem Rev. 2021 Dec 8;121(23):14594-14648.	58	

【追No】	引用文献名 (評価書案 (事務局が追加した文献))	評価書案	コメント欄
追2	OECD (Organisation for Co-operation and Development): SIDS Initial Assessment Profile-Copper and copper compounds. 2014	37	

毒性試験

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 【評価書案】	コメント欄
(急性毒性試験) (亜急性毒性試験及び慢性毒性試験)	2	2) 仲本典正, 平山佳伸, 松田勉, 山本芳子: 亜鉛塩類等11品目の指定, 規格基準の設定等について 亜鉛塩類及び銅塩類について. 食品衛生研究. 1983;33:833-851.	7	
(急性毒性試験) (亜急性毒性試験及び慢性毒性試験) 発がん性試験 生殖発生毒性試験 遺伝毒性試験	3	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)	20	北條専門参考人: 生殖発生毒性評価の記載なし
(急性毒性試験) (亜急性毒性試験及び慢性毒性試験) 生殖発生毒性試験 遺伝毒性試験	18	18) 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	23	北條専門参考人: 生殖毒性評価の記載なし、発生毒性の詳細記載なし
(亜急性毒性試験及び慢性毒性試験)	21	21) Re-evaluation of the existing health-based guidance values for copper and exposure assessment from all sources. EFSA Journal 2023;21(1):7728	33	
(亜急性毒性試験及び慢性毒性試験)	22	22) Scientific Literature Reviews on Generally Recognized as Safe (GRAS) Food Ingredients - Gluconate Salts., Food and Drug Research Lab.,1974	25	
(亜急性毒性試験及び慢性毒性試験) 生殖発生毒性試験	27	27) Copper, In WHO(ed.), Envirnmnetal Health Criteria 200. World Health Organization, Genova, 1998.	31	北條専門参考人: OECD-TG(TG416,TG414)に準じた試験結果の記載なし
(急性毒性試験) (亜急性毒性試験及び慢性毒性試験) 発がん性試験 生殖発生毒性試験 遺伝毒性試験	28	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	21	北條専門参考人: グルコン酸塩類の生殖発生毒性に関する記載なし
(急性毒性試験) (亜急性毒性試験及び慢性毒性試験) 発がん性試験 生殖発生毒性試験 遺伝毒性試験	29	29) 食品安全委員会、添加物評価書 硫酸銅 2022年8月	22	
発がん性試験	51	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)	91	
(亜急性毒性試験及び慢性毒性試験)	71	71) 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.	87	
(亜急性毒性試験)	72	72) Kumar V, Kalita J, Misra UK, Bora HK. A study of dose response and organ susceptibility of copper toxicity in a rat model. J Trace Elem Med Biol. 2015 Jan;29:269-74. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.06.004. Epub 2014 Jun 13.	-	高須専門委員: 血清Cu濃度と肝臓、腎臓パラメーターの相関性に関する研究である。病理検査など一般的な毒性検査は行っておらず、毒性試験としては不十分なため記載する必要はないと考えます。

添加物の食品健康影響評価に必要な資料	
評価対象添加物の概要	
1	名称及び用途
2	起源又は発見の経緯
3	諸外国における使用状況
4	国際機関等における評価
5	物理化学的性質
6	使用基準案
7	その他
安全性に係る知見	
1	体内動態試験
2	毒性試験
	(1) 遺伝毒性試験
	(2) 反復投与毒性
	(3) 発がん性試験
	(4) 生殖毒性試験
	(5) 発生毒性試験
	(6) アレルゲン性試験
	(7) その他の試験
3	ヒトにおける知見
4	一日摂取量の推計等

毒性試験

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 評価書案	コメント欄
(慢性毒性試験)	73	73) Blakley BR, 2021. Copper poisoning in animals, MSD veterinary manual.	-	高須専門委員： 総論的で具体的な記述はないため、記載する必要はないと考えます。
(亜急性毒性試験及び慢性毒性試験)	99	99)※ 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)	82	
(急性毒性試験)	119	119) Smyth, H. F., Jr et al. (1969) Range-finding toxicity data. List, VII., Am. Ind. Hyg. Assn. J., 30, 470-6	79	
(急性毒性試験)	120	120) Spector, W. S. (1956) In: Handbook of toxicology, Vol. 1 Acute Toxicities of Solids, Liquids and Gases to Laboratory Animals, Philadelphia and London, W. B. Saunders Company, 76-77 pp.	80	
(急性毒性試験)	121	121) Copper, In WHO (ed.), Food Additives Series 17, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, prepared by the 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982.	-	高須専門委員： 評価書案文献79、80を引用した評価書です。硫酸銅以外の銅塩類（塩化銅、硝酸銅、酢酸銅、炭酸銅、酸化銅）の急性毒性の情報引用されており、銅塩類の急性毒性として記載する一定の値はあるが、その他の毒性と合わせるのもよいかもしいない。
(急性毒性試験)	122	122) Eden, A. & Green, H. H. (1939) The fate of copper in the blood stream, J. Comp. Pathol. Ther., 52, 301	-	高須専門委員： 非常に古い試験であり、単回投与時の毒性に関する記載はあるものの、急性毒性試験としては不十分であるため記載は必要ないと考えます。
(急性毒性試験)	123	123) Gubler, C. J. et al. (1953) Studies of copper metabolism. IX. The transportation of copper in blood, J. Clin. Invest., 32, 405-414.	-	高須専門委員： イヌの単回投与の結果がわずかに記載されているが、単用量投与時に死亡したとの記載のみで詳細は不明のため掲載する必要はないのではないと考えます。
(急性毒性試験)	124	124) Bauer, M. (1975) Copper sulfate poisoning in horses, Vet. Arch., 45, 257	-	高須専門委員： ウマを用いた単回投与毒性試験であるが、毒性試験として一般的でないため、記載する必要はないと考えます。
(急性毒性試験)	125	125) 独立行政法人 製品評価技術基盤機構, 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.131 亜鉛の水溶性化合物Zinc compounds (water-soluble), 2008年9月	-	高須専門委員： 亜鉛に関する評価書であり、特に引用する必要はないと考えます。
(亜急性毒性試験及び慢性毒性試験)	126	126) Harrisson JWE, Levin SE, Trabin B. The safety and fate of potassium sodium copper chlorophyllin and other copper compounds. J. Am. Pharm. Assoc. (1954) XLIII: 722-737.	81	
(亜急性毒性試験)	127	127) Kulwich R, Hansard SL, Comar CL, Davis GK. Copper, molybdenum and zinc interrelationships in rats and swine. 1953 84:487-491. Proc. Soc. Exptl. Biol.	83	
(亜急性毒性試験)	128	128) 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 Apr;65(2):97-103.	84	
(亜急性毒性試験)	129	129) 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(7):709-17. doi: 10.1081/clt-100102384.	85	

毒性試験

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 【評価書案】	コメント欄
(亜急性毒性試験)	130	130) 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.	89	
(亜急性毒性試験)	131	131) Sakurai H, Kamada H, Fukudome A, Kito M, Takeshima S, Kimura M, Otaki N, Nakajima K, Kawano K, Hagino T. Copper-metallothionein induction in the liver of LEC rats. Biochem Biophys Res Commun. 1992 Jun 15;185(2):548-52. doi: 10.1016/0006-291x(92)91659-e.	-	高須専門委員： LECラットを用いた試験のため引用の必要はないと考えます。
(亜急性毒性試験)	132	132) Nomiyama K, Nomiyama H, Kameda N, Tsuji A, Sakurai H. Mechanism of hepatorenal syndrome in rats of Long-Evans Cinnamon strain, an animal model of fulminant Wilson's disease. Toxicology. 1999 Feb 15;132(2-3):201-14. doi: 10.1016/s0300-483x(99)00005-0.	-	高須専門委員： LECラットを用いた試験のため引用の必要はないと考えます。
(亜急性毒性試験)	133	133) Sugawara N, Sugawara C, Katakura M, Takahashi H, Mori M. Harmful effect of administration of copper on LEC rats. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1991 Sep;73(3):289-97.	-	高須専門委員： LECラットを用いた試験のため引用の必要はないと考えます。
(亜急性毒性試験) 生殖発生毒性試験	134	134) ECHA (European Chemicals Agency): Proposal for harmonised classification and labelling - Substance Name: Copper sulphate pentahydrate. 2013	88	
(慢性毒性試験)	135	135) Tachibana K. Pathological transition and functional vicissitude of liver during Formation of cirrhosis by copper. Nagoya J. Med. Sci. (1952) 15: 108-114	86	
発がん性試験	136	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.	90	
生殖発生毒性試験	137	137) 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	92	北條専門参考人： OECD-TG(TG416,TG414)に準じた試験結果の記載がないこと、試験に関する詳細な記載がないこと、投与用量の設定が不適切(設定用量が低すぎて最高用量においても毒性徴候が得られない結果となり、NOAEL判断の役に立たない)だったこと。これらを踏まえると、「①グルコン酸銅；a.ラット生殖毒性試験、b.マウス、ラット発生毒性試験」は【参考資料】扱いでも良いかと思われました。
生殖発生毒性試験	138	138) Lecyk M. Toxicity of CuSO4 in mice embryonic development. Zool Pol. 1980, 28: 101-105.	-	北條専門参考人： OECD-TG(TG416,TG414)に準じた試験結果の記載なし
生殖発生毒性試験	139	139) Kasama T, Tanaka H. Effects of copper administration on fetal and neonatal mice. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1988 Dec;34(6):595-605.	-	北條専門参考人： OECD-TG(TG416,TG414)に準じた試験結果の記載なし
生殖発生毒性試験	140	140) Haddad DS, al-Alousi LA, Kantarjian AH. The effect of copper loading on pregnant rats and their offspring. Funct Dev Morphol. 1991;1(3):17-22. PMID: 1802039.	-	北條専門参考人： OECD-TG(TG416,TG414)に準じた試験結果の記載なし
遺伝毒性試験	141	141) 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.	65	
遺伝毒性試験	142	142) 山田雅巳, 本間正充: 厚生労働省による指定添加物の変異原性評価データシート. 国立医薬品食品衛生研究所報告 (2018) 136: 76-107	-	

毒性試験

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 【評価書案】	コメント欄
遺伝毒性試験	143	143) Hayakawa F, Kimura T, Hoshino N, Ando T. DNA cleavage activities of (-)-epigallocatechin, (-)-epicatechin, (+)-catechin, and (-)-epigallocatechin gallate with various kinds of metal ions. Biosci Biotechnol Biochem. 1999 Sep;63(9):1654-6. doi: 10.1271/bbb.63.1654. PMID: 10610127.	-	
遺伝毒性試験	144	144) Oikawa S, Hirosawa I, Hirakawa K, Kawanishi S. Site specificity and mechanism of oxidative DNA damage induced by carcinogenic catechol. Carcinogenesis. 2001 Aug;22(8):1239-45. doi: 10.1093/carcin/22.8.1239. PMID: 11470755.	-	
遺伝毒性試験	145	145) Ohkuma Y, Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by a metabolite of carcinogenic o-anisidine: enhancement of DNA damage and alteration in its sequence specificity by superoxide dismutase. Arch Biochem Biophys. 2001 May 1;389(1):49-56. doi: 10.1006/abbi.2001.2302. PMID: 11370671.	-	
遺伝毒性試験	146	146) 食品安全委員会：飼料添加物評価書「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」。2019年3月	66	
遺伝毒性試験	147	147) 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.	75	
遺伝毒性試験	148	148) 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.	77	

【追No】	引用文献名（評価書案（事務局が追加した文献））	評価書案	コメント欄
追2	OECD (Organisation for Co-operation and Development): SIDS Initial Assessment Profile-Copper and copper compounds. 2014	37	
追3	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	67	
追4	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	68	
追5	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	69	
追6	Denizeau F and Marion M: Genotoxic effects of heavy metals in rat hepatocytes. Cell Biol Toxicol, 1989; 5(1): 15-25	70	
追7	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	71	
追8	Tinwell H and Ashby J: Inactivity of copper sulphate in a mouse bone-marrow micronucleus assay. Mutation Research, 1990; 245(3): 223-6	72	
追9	Bhunya SP and Pati PC: Genotoxicity of an inorganic pesticide, copper sulfate in mouse in vivo test system. Cytologia, 1987; 52(4): 801-8	73	
追10	Ornaghi F and Giavini E: Induction of micronuclei in pre-implantation rat embryos in vivo. Mutation Research, 1989; 225(1-2): 71-4	74	
追11	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	76	
追12	Mutagenic Evaluation of Compound. FDA 75-67 Zinc Gluconate. 1977	78	

ヒトにおける知見

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 評価書案	コメント欄
ヒトにおける知見	3	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）	20	
ヒトにおける知見	21	21) Re-evaluation of the existing health-based guidance values for copper and exposure assessment from all sources. EFSA Journal 2023;21(1):7728	33	
ヒトにおける知見	28	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	21	
ヒトにおける知見	29	29) 食品安全委員会、添加物評価書 硫酸銅 2022年8月	22	
ヒトにおける知見	57	57) 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.	41	
ヒトにおける知見	59	59) 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.	43	
ヒトにおける知見	61	61) 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.	44	
ヒトにおける知見	62	62) 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.	45	
ヒトにおける知見	65	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.	51	
ヒトにおける知見	78	78) 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.	62	
ヒトにおける知見	79	79) Rock E, Mazur A, O'connor JM, Bonham MP, Rayssiguier Y, Strain JJ. The effect of copper supplementation on red blood cell oxidizability and plasma antioxidants in middle-aged healthy volunteers. Free Radic Biol Med. 2000 Feb 1;28(3):324-9. doi: 10.1016/s0891-5849(99)00241-5.	-	
ヒトにおける知見	80	80) Turley E, McKeown A, Bonham MP, O'Connor JM, Chopra M, Harvey LJ, Majsak-Newman G, Fairweather-Tait SJ, Bügel S, Sandström B, Rock E, Mazur A, Rayssiguier Y, Strain JJ. Copper supplementation in humans does not affect the susceptibility of low density lipoprotein to in vitro induced oxidation (FOODCUE project). Free Radic Biol Med. 2000 Dec;29(11):1129-34. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00409-3.	-	
ヒトにおける知見	81	81) Pizarro F, Olivares M, Uauy R, Contreras P, Rebelo A, Gidi V. Acute gastrointestinal effects of graded levels of copper in drinking water. Environ Health Perspect. 1999 Feb;107(2):117-21. doi: 10.1289/ehp.99107117.	-	
ヒトにおける知見	82	82) Kessler H, Bayer TA, Bach D, Schneider-Axmann T, Supprian T, Herrmann W, Haber M, Multhaup G, Falkai P, Pajonk FG. Intake of copper has no effect on cognition in patients with mild Alzheimer's disease: a pilot phase 2 clinical trial. J Neural Transm (Vienna). 2008 Aug;115(8):1181-7. doi: 10.1007/s00702-008-0080-1. Epub 2008 Jun 28.	-	

添加物の食品健康影響評価に必要な資料	
評価対象添加物の概要	
1	名称及び用途
2	起源又は発見の経緯
3	諸外国における使用状況
4	国際機関等における評価
5	物理化学的性質
6	使用基準案
7	その他
安全性に係る知見	
1	体内動態試験
2	毒性試験
	(1) 遺伝毒性試験
	(2) 反復投与毒性
	(3) 発がん性試験
	(4) 生殖毒性試験
	(5) 発生毒性試験
	(6) アレルゲン性試験
	(7) その他の試験
3	ヒトにおける知見
4	一日摂取量の推計等

## ヒトにおける知見

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 評価書案	コメント欄
ヒトにおける知見	83	83) Turnlund JR, Jacob RA, Keen CL, Strain JJ, Kelley DS, Domek JM, Keyes WR, Ensunsa JL, Lykkesfeldt J, Coulter J. Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men. <i>Am J Clin Nutr.</i> 2004 Jun;79(6):1037-44. doi: 10.1093/ajcn/79.6.1037.	-	
ヒトにおける知見	84	84) Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR. Lack of effects of copper gluconate supplementation. <i>Am J Clin Nutr.</i> 1985 Oct;42(4):681-2.	60	
ヒトにおける知見	88	88) Olivares M, Pizarro F, Speisky H, Lönnerdal B, Uauy R. Copper in infant nutrition: safety of World Health Organization provisional guideline value for copper content of drinking water. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr.</i> 1998 Mar;26(3):251-7. doi: 10.1097/00005176-199803000-00003.	-	
ヒトにおける知見	90	90) O'Donohue J, Reid M, Varghese A, Portmann B, Williams R. A case of adult chronic copper self-intoxication resulting in cirrhosis. <i>Eur J Med Res.</i> 1999 Jun 28;4(6):252.	64	
ヒトにおける知見	91	91) Zietz BP, Dieter HH, Lakomek M, Schneider H, Kessler-Gaedtke B, Dunkelberg H. Epidemiological investigation on chronic copper toxicity to children exposed via the public drinking water supply. <i>Sci Total Environ.</i> 2003 Jan 20;302(1-3):127-44. doi: 10.1016/S0048-9697(02)00399-6.	-	
ヒトにおける知見	92	92) Dassel de Vergara J, Zietz B, Schneider HB, Dunkelberg H. Determination of the extent of excessive copper concentrations in the tap-water of households with copper pipes and an assessment of possible health hazards for infants. <i>Eur J Med Res.</i> 1999 Nov 22;4(11):475-82.	-	
ヒトにおける知見	93	93) Scheinberg IH, Sternlieb I. Is non-Indian childhood cirrhosis caused by excess dietary copper? <i>Lancet.</i> 1994 Oct 8;344(8928):1002-4. doi: 10.1016/S0140-6736(94)91649-7.	63	
ヒトにおける知見	94	94) Dieter HH, Schimmelpfennig W, Meyer E, Tabert M. Early childhood cirrhoses (ECC) in Germany between 1982 and 1994 with special consideration of copper etiology. <i>Eur J Med Res.</i> 1999 Jun 28;4(6):233-42.	-	
ヒトにおける知見	95	95) Espinós C, Ferenci P. Are the new genetic tools for diagnosis of Wilson disease helpful in clinical practice? <i>JHEP Rep.</i> 2020 Apr 18;2(4):100114.	-	
ヒトにおける知見	96	96) Ferenci P, Członkowska A, Merle U, Ferenc S, Gromadzka G, Yurdaydin C, Vogel W, Bruha R, Schmidt HT, Stremmel W. Late-onset Wilson's disease. <i>Gastroenterology.</i> 2007 Apr;132(4):1294-8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.02.057. Epub 2007 Feb 25.	-	
ヒトにおける知見	124	124) Bauer, M. (1975) Copper sulfate poisoning in horses, <i>Vet. Arch.</i> , 45, 257	-	
ヒトにおける知見	149	149) Turnlund JR, Keen CL, Smith RG. Copper status and urinary and salivary copper in young men at three levels of dietary copper. <i>Am J Clin Nutr.</i> 1990 Apr;51(4):658-64. doi: 10.1093/ajcn/51.4.658.	61	
ヒトにおける知見	150	150) Araya M, Peña C, Pizarro F, Olivares M. Gastric response to acute copper exposure. <i>Sci Total Environ.</i> 2003 Mar 1;303(3):253-7. doi: 10.1016/S0048-9697(02)00495-3.	-	
ヒトにおける知見	151	151) Araya M, Chen B, Klevay LM, Strain JJ, Johnson L, Robson P, Shi W, Nielsen F, Zhu H, Olivares M, Pizarro F, Haber LT. Confirmation of an acute no-observed-adverse-effect and low-observed-adverse-effect level for copper in bottled drinking water in a multi-site international study. <i>Regul Toxicol Pharmacol.</i> 2003	-	

## ヒトにおける知見

指針に基づく項目	文献番号 【概要書】	引用文献名（概要書）	文献番号 評価書案	コメント欄
ヒトにおける知見	152	152) Baker A, Harvey L, Majask-Newman G, Fairweather-Tait S, Flynn A, Cashman K. Effect of dietary copper intakes on biochemical markers of bone metabolism in healthy adult males. Eur J Clin Nutr. 1999 May;53(5):408-12. doi: 10.1038/sj.ejcn.1600763.	-	
ヒトにおける知見	153	153) Burkhead JL, Gray LW, Lutsenko S. Systems biology approach to Wilson's disease. Biometals. 2011 Jun;24(3):455-66. doi: 10.1007/s10534-011-9430-9. Epub 2011 Mar 5.	-	

【追No】	引用文献名（評価書案（事務局が追加した文献））	評価書案	コメント欄
追2	OECD (Organisation for Co-operation and Development): SIDS Initial Assessment Profile-Copper and copper compounds. 2014	37	

一日摂取量の推計等

指針に基づく項目	文献番号	引用文献名（概要書）	文献番号	評価書案	コメント欄
一日摂取量の推計等	3	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）	20		
一日摂取量の推計等	21	21) Re-evaluation of the existing health-based guidance values for copper and exposure assessment from all sources. EFSA Journal 2023;21(1):7728	33		
一日摂取量の推計等	28	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	21		
一日摂取量の推計等	29	29) 食品安全委員会、添加物評価書 硫酸銅 2022年8月	22		
一日摂取量の推計等	30	30) 食品安全委員会、清涼飲料水評価書 銅 2008年4月	29		
一日摂取量の推計等	31	31) 厚生労働省、日本人の食事摂取基準（2020年版）、Ⅱ.各論 1-7(2)微量ミネラル ③銅 (Cu)、p.327-330	-		
一日摂取量の推計等	51	51) 環境省、化学物質の環境リスク初期評価等（第1 3次とりまとめ）	91		
一日摂取量の推計等	61	61) 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.	44		
一日摂取量の推計等	62	62) 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.	45		
一日摂取量の推計等	71	71) 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.	87		
一日摂取量の推計等	84	84) Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR. Lack of effects of copper gluconate supplementation. Am J Clin Nutr. 1985 Oct;42(4):681-2.	60		
一日摂取量の推計等	154	154) 厚生労働省：平成17年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について。	94		
一日摂取量の推計等	155	155) 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究 令和2年3月、表3-2、p.23-33	-		
一日摂取量の推計等	156	156) 厚生労働省 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要、p67-73	93		
一日摂取量の推計等	157	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: 511-515.	97		
一日摂取量の推計等	158a	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.	95		
一日摂取量の推計等	158b	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.	96		

添加物の食品健康影響評価に必要な資料	
評価対象添加物の概要	
1	名称及び用途
2	起源又は発見の経緯
3	諸外国における使用状況
4	国際機関等における評価
5	物理化学的性質
6	使用基準案
7	その他
安全性に係る知見	
1	体内動態試験
2	毒性試験
	(1) 遺伝毒性試験
	(2) 反復投与毒性
	(3) 発がん性試験
	(4) 生殖毒性試験
	(5) 発生毒性試験
	(6) アレルゲン性試験
	(7) その他の試験
3	ヒトにおける知見
4	一日摂取量の推計等

【追No】	引用文献名（評価書案（事務局が追加した文献））	評価書案	コメント欄
	なし		