

以上の知見から、銅のヒトに対しての NOAEL を仮に推定すると表 8 に示すとおりである。

表 8 銅のヒトへの NOAEL (推定値)

表 7 の No.	試験 期間	化合物	動物種	銅の量 (mg/kg)	所 見	推定 NOAEL (/人/日)	備 考
2	44 週間	グルコ ン酸銅	ラット	♂ : 98 ♀ : 109	35 週で 83% 死亡 肝臓に銅蓄積		算出不能
3	44 週間	硫酸銅	ラット	♂ : 30 ♀ : 37	成長に対する 影響なし	180 mg 以上 222 mg 以上	
	44 週間	硫酸銅	ラット	♂ : 114 ♀ : 114	35 週で 25% 死亡 肝臓に銅蓄積		算出不能
4	14 週間	硫酸銅	ラット	14.5	成長に対する 影響なし	87 mg 以上	
5	479 日	硫酸銅	ウサギ	12.5	肝障害	LOAEL ≤ 75 mg	
6	12 ヶ月	グルコ ン酸銅	イヌ	3, 15, 60 mg/kg	60 mg/kg 投与群 で肝障害	90 mg	

NOAEL 及び LOAEL の算出は動物実験で得られた値にヒトに対する感受性を 10 倍として仮に算出した。
ヒトの体重は 60kg を採用した。

銅過剰症に関して、ウイルソン氏病の病態モデル動物である LEC (Long-Evans-Cinnamon) ラット及びベドリントンテリア犬が存在する。LEC ラットは先天性の銅代謝異常を有するものでヒトのウイルソン氏病 (Wilson's Disease) のモデル動物として研究に供されている。このラットは通常の食餌で飼育した場合、生後早期黄疸症状が現れ、生後 90~120 日で銅の肝臓への蓄積により肝疾患で死亡する。LEC 雄性ラットに食餌中の銅濃度を変えて (通常食餌: 0.74 mg Cu/100 g, 銅過剰食餌: 10 mg Cu/100 g 及び銅欠乏食餌: <0.01 mg Cu/100 g) で 10~16 週齢飼育した文献がある³⁴⁾。通常食餌群と銅過剰食餌群は生後 16 週で黄疸症状が現れたが、銅欠乏食餌群の LEC ラットには現れなかった。これは、肝臓に蓄積する銅の量に関係があり、食餌中の銅を欠乏させることでウイルソン氏病の発症を遅らせることができることが推察される。しかし、この実験からは、何グラムの食餌を摂取したかが判断できないため、LEC ラットへの銅の負荷量は分からない。仮に 1 日あたり 20 g の食餌を摂取したと考えた場合、銅欠乏食餌群の銅負荷量は 0.002 mg/匹/日となる。この LEC ラットの体重を 10 週齢 250 g で算出すると、銅欠乏食餌群の銅負荷量は 0.008 mg Cu/kg/日となる。体重 60 kg のヒトに換算した場合、0.48 mg/日以下の銅摂取ならウイルソン氏病患者においても安全な量かもしれない。

LEC 雄性ラットを 5 週齢から銅の負荷量を 0.126 mg/匹/日 (食餌中の銅濃度が 0.84 mg/100 g, 1 日の食餌摂取量が 15 g) で飼育した場合³⁵⁾, 16 週齢以降に黄疸症状が現れている。仮にこのラットの体重を少々重めの 500 g と考えた場合、銅の 1 日負荷量は 0.252 mg/kg となり、体重 60 kg のヒトに換算すると 15.12 mg/日の銅摂取となり (後述する銅の許容上限摂取量 (UL) を超え、健常者に対しても負荷が多すぎる量ではあるが)、この量の銅の摂取はウイルソン氏病患者においては短期の摂取でも大きな問題がある量である。

80日齢のLEC雌性ラット(平均体重131g)に3.0mg/kgの銅を3日間連続で投与した場合³⁶⁾, 4匹のうち2匹が死亡している。この銅の量は体重60kgのヒトに換算した場合180mg/日となり、投与量が多いが、この銅の量はウイルソン氏病患者に対しては致死量と考えられる。

同様、ベドリントンテリア犬は約3/4が銅代謝異常の遺伝子を有している。劣性遺伝により起こるもので、発症すれば銅中毒による肝不全を起こし死亡する。LECラット同様ヒトのウイルソン氏病と酷似している。銅中毒症状を発症するベドリントンテリアは、胎児の間は肝臓中の銅蓄積は少ないが、生後2~4週間で肝臓中の銅が通常の成犬の値(200 μ g/g(乾燥重量))より上回る³⁷⁾。肝臓への銅の蓄積量が肝臓の乾燥重量当たり400 μ g/gを超えると肝臓の組織学的な変化が見られ³⁸⁾、また、肝臓への銅の蓄積量が肝臓の乾燥重量当たり375 μ g/gより少なければ、ベドリントンテリア犬特有の症状は出ないと報告されている³⁷⁾。

一方、銅はポリフェノール類の存在下で*in vitro*において酸化遺伝子傷害を惹起することが報告されているが、Hayakawaら³⁹⁾は、牛の胸腺DNAを用いて、カテキンと各種金属共存下でDNAの損傷を検討したところ、銅と銀にDNA損傷が著明に起こることを報告している。Oikawaら⁴⁰⁾はカテコールと銅の共存で酸化DNA傷害が起こることを報告している。Ohkumaら⁴¹⁾はアミノフェノールと銅の存在下でDNA損傷が起こることを報告している。これらの知見からヒトへの外挿性を検討すると、試験は何れも試験管内で行われており、銅濃度が銅として数ppmとそれほど高くないが、ポリフェノール類が数百ppmと高く、ポリフェノールが代謝を受けずに高濃度で生体内に存在することは考え難い。しかも、根本的に異なるのは、銅がフリーのイオン状態の点である。体内にはフリーのイオン状態の銅は存在しないと考えられる。従って、ヒトの体内でこのような酸化遺伝子傷害の反応が起こることは無いと推察される。

ヒトにおいての過剰症として、慢性的に銅を投与した実験が少ないので、言及できないが、NOAELは9mg/人/日と考えられており²²⁾、その量を超えての継続しての銅の摂取は過剰症を招くとされている。また、過剰摂取における症状として、銅の代謝障害によって発症するウイルソン氏病の症状に近い症状であり、肝臓障害、眼球等の臓器への銅の沈着等がおけると報告されている^{19, 42)}。銅の過剰で腎毒性は特に発現しないと報告されている^{19, 42)}。

安全性に関しては細谷が翻訳監修した「ビタミンとミネラルの安全性」(米国栄養評議会(CRN)編集)にまとめられている⁴³⁾。この本によれば、銅について、最低副作用発現量(LOAEL)は確立されていないが、副作用が起こらない最高摂取量として、無毒性量(NOAEL)として9mg/人/日とされている。銅のLOAELが確立されていない理由として、成人に対して銅を摂取した際の副作用の報告が見あたらないことに起因する⁴³⁾。仮に、銅を多量摂取しても、上腹部痛や吐き気、嘔吐、下痢などの副作用がみられ、多量の銅吸収を予防し、銅の過剰症を防いでしまうからである⁴³⁾。インドにおいて、真ちゅう製のポットでミルクを温めていたことが原因で、ミルクに銅が溶出し、このミルクを長期間にわたり飲用した子どもたちが、銅の過剰な投与を受け、肝硬変を発症した事例が報告されているが、このときの銅の摂取量は0.9mg/kg/日と報告されており²²⁾、JECFAの定めるMTDI(0.05~0.5mg/kg)³⁾を上回る摂取量である。

JECFAはADIを設定していないが、銅としての最大耐容一日摂取量(MTDI)を暫定値として0.05~0.5mg/kgと評価している³⁾。これは、体重60kgのヒトの場合、1日あたり3~30mg/人の生涯にわたる銅の摂取が許容される計算となる。また、イヌにおける1年間の投与試験結果より、無影響量(NOEL)を約5mg/kg/日(イヌ)と評価している^{2, 3)}。

米国医学学会 (IOM) においては、銅の NOAEL を 10 mg/人/日としている。すなわち、Pratt らの報告等により、二重盲検法による 12 週間のヒトへの投与で肝機能障害等の副作用が 10 mg/日以下の銅投与では見られないことから算出されている^{47, 49)}。UL は、銅に関しては多くのヒトの試験結果があることを考慮し、安全係数を 1 として 10 mg/人/日と算出している^{44, 47, 49)}。

EU も同じく Pratt らの報告等^{47, 50-52)} から銅の NOAEL を 10 mg/人/日と算出している⁴⁵⁾。しかしながら、潜在的な個体差による変動を考慮し、安全係数として 2 を採用し、UL は 5 mg/人/日と算出している⁴⁵⁾。

また、我が国における銅の UL は 9 mg/人/日と算出されている²²⁾。

表9 各国における銅の NOAEL 及び UL 等の比較

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

(5) 食品添加物の一日摂取量に関する資料

今回要請の使用基準改正案は、栄養機能食品であって、いわゆる通常の食品の形態をしていないものであるため、銅の摂取は消費者の判断となる。このため銅の摂取量がその他の食品から摂取する量と併せて UL 以下となる様、使用基準の量的制限を設定する必要があると共に、推奨摂取量等の情報を当該商品に示すことが必要である。また、平成 13 年国民栄養調査結果の「ビタミン・ミネラルの使用状況」⁴⁶⁾ の調査結果のうち、パッケージに表示されている説明書きを読んだことがある割合が男性で 73.0%、女性で 83.7%であることを鑑み、諸外国のような銅の一律の量的規制を無くすることは、銅の過剰摂取を招くおそれがあることを示し、グルコン酸銅の使用基準の改正案には、対象品目と共に量的な制限も併せて必要であるということを示唆している。

一方、銅の摂取は食事由来の他、飲料水からの摂取も考えられる。水質基準の見直しにおける検討概要⁵³⁾によると、平成 12 年度の調査によると水道水（浄水）中の銅の量は、5,523 地点中 5,383 地点（約 97.5%）で 0.02 mg/L 以下、同 5,513 地点（約 99.8%）で 0.1 mg/L 以下であることが報告されている。仮に 0.1 mg/L の銅を含む水道水を 1 日に 3 リットル飲用したとしても、水道水中から摂取する銅量は 0.3 mg 以下であり、日本のほとんどの地域において水道水からの銅の摂取量は、銅の 1 日摂取量に対して大きく影響する因子ではないと推察される。

銅の 1 日摂取量に関して、先天性の銅代謝異常を有するウイルソン氏病の患者やウイルソン氏病のヘテロな患者等にとっては、1~10 mg/日の銅の摂取でも有害であるとの報告がある⁵³⁾。しかし、ウイルソン氏病を発症する確率は出生時において約 3 万分の 1 とされており⁴⁹⁾、特殊なケースと考えることが出来る。

6. 使用基準案に関する資料

(1) 対象品目の制限

前記 5. 安全性に関する知見の項に記したとおり、グルコン酸銅の安全性の懸念は無いと考えられるが、摂取量と NOAEL もしくは UL の幅（安全域）が狭いため、使用基準として対象食品を限定することが望ましいと考えた。すなわち、多くの食品に使用できることにすると、過剰摂取への危惧から、その量的規制を低い値に設定せざるを得ず、添加しても実際に摂取出来ない問題が考えられる。また、多くの食品に使用できることは、注意喚起表示を行っても、消費者が受動的に銅を摂取してしまう問題点が考えられる。従って、グルコン酸銅は、消費者が自ら欲して能動的に摂取する可能性の高い食品、すなわち、栄養機能食品であって、通常の食品の形態をしていない液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末に限り使用出来るように対象品目を拡大することが望ましいと考える。

(2) 使用量の制限

栄養機能食品であって液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末の形態をした食品へ使用に限定すると共に、グルコン酸銅の量的制限も設定した方が、銅の過剰症を防止する目的で望ましいと考え、「当該食品の一日当たりの摂取量を勘案し、銅の当該食品を通じての一日当たりの摂取量が 5.0 mg を超えないように」とした。この 5.0 mg は、我が国において UL とされている 9 mg/日²⁾ から、銅の一日摂取量の最大値と考えられる 3.6 mg^{54, 55)} を差し引いて算出した。栄養機能食品（液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末に限る。）はその形態が一般食品とは異なり、当該成分の摂取を目的とするものであり、銅が含まれる旨等を表示し、注意喚起すること、並びに当該食品の 1 日当たりの摂取目安量につき、銅として 5.0 mg を超える量を含有しないように使用することにより、銅の過剰摂取を防ぐことが可能と考えられる。

一方、平成 13 年国民栄養調査によると、1 人当たりの銅の摂取量は、20～29 歳：1.15 mg/人/日、30～39 歳：1.19 mg/人/日、40～49 歳：1.26 mg/人/日、50～59 歳：1.40 mg/人/日、60～69 歳：1.44 mg/人/日（何れも男女平均）となっており、所要量の 1.6～1.8 mg には若干及ばないものの、1 日 1 人当たり 1 mg 強の銅を摂取している。この値に今回使用基準を拡大要請するグルコン酸銅の添加最大値である 5.0 mg を加えると、1 日の銅の摂取量が 6 mg を超える場合もあるが、先に示した UL（9 mg/人/日）には及ばない。摂取量調査での最大値である 3.6 mg⁵⁴⁾ を加えても UL（9 mg/人/日）以下である。また、食事を栄養機能食品のみに頼った場合においても、使用基準の上限が銅として 5.0 mg であれば、所要量に対し十分な摂取の選択が可能になると考えられる。

JECFA が 1982 年に評価した銅の MTDI は暫定値として 0.05～0.5 mg/kg であり²⁾、これを体重 60 kg に換算すると、3～30 mg/日となる。今回要請のグルコン酸銅の銅に係る最大添加量の算出の際に用いた UL（9 mg/人/日）は JECFA が評価した暫定 MTDI の範囲に含まれており、設定した摂取量上限と食事からの摂取をあわせて UL を超えないようにするという考え方は、JECFA の評価結果とも整合性がとれている。また、今回の使用基準要請案の最大添加量である 5.0 mg の銅は UL（9 mg/人/日）の 1/2 程度である。

なお、特別用途表示の許可又は承認を受けた食品については、その食品ごとに審査が行われるため歯止めがかかっていると考えられる。

(3) その他

前記 UL は、成人に関するもので、我が国では成人以外のデータが少ないため、小児等のその他の対象者の UL は策定できないとされている²²⁾。なお、欧米では小児の銅の UL が算出されている(表10及び表11)^{44, 45)}。

通常の食品の形態をしていない液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末は小児が日常的に喫食する恐れは少ないと考えられる。しかしながら、成人用として摂取量が設定された栄養機能食品の表示には、小児の銅摂取に関しての何らかの注意喚起が必要であると考えられる。

表10 米国における小児の銅のUL

	年齢(歳)				
	0-1	1-3	4-8	9-13	14-18
銅の UL (mg/人/日)	-	1.0	3.0	5.0	8.0

表11 EUにおける小児の銅のUL

	年齢(歳)				
	1-3	4-6	7-10	11-14	15-17
銅の UL (mg/人/日)	1.0	2.0	3.0	4.0	4.0

7. 添付資料

- 1) 仲本典正, 平山佳伸, 松田 勉, 山本芳子: 亜鉛塩類及び銅塩類について, 食品衛生研究, 33(9), 833-851 (1983).
- 2) World Health Organization: Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, pp.. 31-32, World Health Organization, Geneva, 1982.
- 3) World Health Organization: Toxicological Evaluation on Certain Food Additives, 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, pp.. 265-296, World Health Organization, Geneva, 1982.
- 4) World Health Organization: 51st Meeting for Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 9-18 June 1998.
- 5) Code of federal regulations 21: pp.. 439, 467-468, The office of the federal register, Washington, 1997.
- 6) EEC 指令 (89/107/EEC), Council Directive of 21 December 1988 on the Approximation of the Laws of the Member States Concerning Food Additives Authorized for Use in Foodstuffs Intended for Human Consumption.
- 7) EEC 指令 (89/398/EEC), Council Directive of 3 May 1989 on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Foodstuffs Intended for Particular Nutritional Uses.
- 8) EC 指令 (96/84/EC of the European Parliament and of the Council), 19 December 1996, Amending Directive 89/398/EEC on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Foodstuffs Intended for Particular Nutritional Uses.
- 9) EC 指令 (1999/41/EC of the European Parliament and of the Council), 7 June 1999, on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Foodstuffs Intended for Particular Nutritional Uses.
- 10) EEC 指令 (91/321/EEC), 14 May 1991, on Infant Formulae and Follow-on Formulae.

- 11) EEC 指令 (96/8/EC), 26 February 1996, on Foods Intended for Use in Energy-restricted Diets for Weight Reduction.
- 12) EEC 指令 (2001/15/EC), 15 February 2001, on Substances that may be Added for Specific Nutritional Purposes in Foods for Particular Nutritional Uses.
- 13) EC 指令 (2002/46/EC of the European Parliament and of the Council), 10 June 2002, on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Food Supplements.
- 14) 指令案 (SANCO/329/03), Preliminary Draft Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the Addition of Vitamins and Minerals and of Certain Other Substances to Foods, Brussels, 17. 01. 2003 (2003).
- 15) EC 指令 (96/4/EC), 16 February 1996, on Infant Formulae and Follow-on Formulae.
- 16) EC 指令 (1999/50/EC), 25 May 1999, Amending Directive 91/321/EEC on Infant Formulae Follow-on Formulae.
- 17) 諸外国におけるグルコン酸亜鉛及び銅を使用した一般食品, 富田製薬調べ, 2002 年 4 月 15 日.
- 18) 食品中の食品添加物分析法解説書, pp.. 776-779, 講談社, 東京, 1992.
- 19) 和田 攻, 呉 国用, 真鍋重夫: 微量金属代謝とその異常, 日本臨床, 39 (4), 191-206 (1981).
- 20) 出石通博, 五味田裕: 高カロリー輸液と微量元素の欠乏, 日本薬剤師会雑誌, 49 (2), 197-202 (1997).
- 21) Cordano, A.: In Zinc and Copper in Clinical Medicine (Hanbidge, K. M. ed.), SP Med. Sci. Books - Chapter 10 -, pp.. 119-126, 1978.
- 22) 健康・栄養情報研究会 (編): 第六次改定日本人の栄養所要量, 第一出版, 東京, pp.. 10-17 他, 1999.
- 23) マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査, 一食品添加物一日摂取量の調査総点検調査の実施に関する報告書 - (復刻版) -, pp.. 15-19, 日本食品添加物協会, 東京, 2001.
- 24) 科学技術庁資源調査会 (編): 五訂日本食品標準成分表, pp. 30-303, 第一出版, 東京, 2000.
- 25) 別紙添付: 年齢層別食品群別の銅摂取量 (推定値), 富田製薬調べ.
- 26) 第 6 次改定日本人の栄養所要量食事摂取基準の活用, 健康・栄養情報研究会 (編), 第一出版, 東京, pp.. 9-22, 2000 年.
- 27) 藤田 博, 中野雅行, 佐々木美枝子, 東京衛研年報, 39, 343-350, (1988).
- 28) 北條康司, 橋本育子, 宮本陽子, 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, 120, 311-314, (2000).
- 29) Boyd L. O'Dell, Mineral Interactions Relevant to Nutrient Requirements, Upper Limits of Nutrients in Infant Formulas (Symposium), November 7-8, 1988, Iowa, IA, USA.
- 30) Harold G. Petering, Some Observations on the Interaction of Zinc, Copper, and Iron Metabolism in Lead and Cadmium Toxicity, Environmental Health Perspectives, 25, 141-145 (1978).

- 31) Chowdhury B. A. and R. K. Chandra, Biological and Health Implications of Toxic Heavy Metal and Essential Trace Element Interactions, *Progress in Food and Nutrition Science*, 11, 57-113 (1987).
- 32) Harrison J. W. E, S. E. Levin and B. Trabin, The Safety and Fate of Potassium Sodium Copper Chlorophyllin and Other Copper Compounds, *J. Am. Pharm. Assoc.*, XLIII (12), 722-737 (1954).
- 33) Kulwich R., S. L. Hansard, C. L. Comar and G. K. Davis, Copper, Molybdenum and Zinc Interrelationships in Rats and Swine, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 84, 487-491 (1953).
- 34) H. Sakurai *et al*, Copper-Metallothionein Induction in the Liver of LEC Rats, *BBRC*, 185, 548-552 (1992).
- 35) K. Nomiyama *et al*, Mechanism of hepatorenal Syndrome in Rats of Long-Evans Cinnamon Strain, an Animal model of Fulminant Wilson's Disease, *Toxicology*, 132, 201-214 (1999).
- 36) N. Sugawara *et al*, Harmful Effect of Administration of Copper on LEC Rats, *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 73, 289-297 (1991).
- 37) C. Owen, Jr. and J. McCall, Identification of Carrier of the Bedlington Terrier Copper Disease, *Am. J. Vet. Res.*, 44 (4), 694-696 (1983).
- 38) S. Haywood and E. Hall, Copper Toxicosis in Bedlington Terriers, *The veterinary Record*, Sept. 19 (1992).
- 39) Hayakawa *et al*, DNA Cleavage Activities of (-)-Epigallocatechin, (-)-Epicatechin, (+)-Catechin, and (-)-Epigallocatechin Gallate with Various Kind of Metal Ions, *Biosci Biotechnol. Biochem.*, 63, 1654-1656 (1999).
- 40) Oikawa *et al*, Site Specificity and Mechanism of Oxidative DNA Damage Induced by Carcinogenic Catechol, *Carcinogenesis*, 22, 1239-1245 (2001).
- 41) Ohkuma *et al*, Oxidative DNA damage Induced by a Metabolite of Carcinogenic o-Anisidine: Enhancement of DNA Damage and Alteration in Its Sequence Specificity by Superoxide Dismutase, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 389, 49-56 (2001).
- 42) G. J. Brewer, A. S. Prasad: Oral Zinc Therapy to Wilson's Disease, *Ann. Intern. Med.*, 99, 314-320 (1983).
- 43) CRN JAPAN (編) : ビタミンとミネラルの安全性, pp. 16, 95-96, 健康産業新聞社, 東京, 1997 及びその原著 (John N. Hathcock (ed.), *Vitamin and Mineral Safety*, pp. 52-53, Council for Responsible Nutrition, Washington DC, 1997).
- 44) A Report of the Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Chapter 7, Institute of Medicine, Washington D.C. 2001.
- 45) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Copper, 5 March 2003.
- 46) 健康・栄養情報研究会 (編) : 国民栄養の現状 (平成 13 年厚生労働省国民栄養調査結果), 第一出版, 東京, pp. 55-56 及び 68-73 (2003).
- 47) Pratt W. B., Omdahl J. L. and Sorenson J. R., Lack of effects of copper gluconate supplementation, *Am. J. Clin. Nutr.*, 42, 681-682 (1985).

- 48) Shanaman, J. E., Wazeter, F. X. and Goldenthal, E. I., One year chronic oral toxicity of copper gluconate, W10219A, in beagle dogs, Res. Rept. No. 955-0353., Warner-Lanbert Res. Inst., Morris Plains, N.J. (1972).
- 49) IPCS (International Programme on Chemical Safety), Environmental Health Criteria 200: Copper, Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1998. (フランス語及びスペイン語の要約は省略)
- 50) O'Connor J. M., Bonham M. P., Turley E., McKeown A., McKelvey-Martin V. J., Gilmore W. S. and Strain J. J., Copper supplementation has no effect on markers of DNA damage and liver function in healthy adults (FOODCUE project), Ann Nutr. Metab., 47, 201-206 (2003).
- 51) Turnlund J. R., Bioavailability of dietary minerals to humans: the stable isotope approach, Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 30, 387-396 (1991).
- 52) Turnlund J. R., Keen C. L. and Smith R. G., Copper status and urinary and salivary copper in young men at three levels of dietary copper, Am. J. Clin. Nutr., 51, 658-664 (1990).
- 53) 厚生科学審議会, 水質基準見直し等に係る資料, 平成 14 年 7 月 24 日厚生科学審議会に水質基準の見直し等について諮問, 平成 15 年 4 月 28 日答申.
- 54) 独立行政法人国立健康・栄養研究所, 栄養機能食品規格基準設定の為の検討会の中間報告会資料, 平成 14 年 5 月 17 日開催.
- 55) 白石久二雄, 微量元素の摂取量, 臨床栄養, 84 (4), 381-389 (1994).