

ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた硫酸銅に係る食品健康影響評価（令和3年9月28日付け厚生労働省発生食0928第1号）については、令和4年5月18日に開催された第10回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループにおいて審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 硫酸銅に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

令和4年6月21日（火）開催の食品安全委員会（第863回会合）の翌日の令和4年6月22日（水）から令和4年7月21日（木）までの30日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループの座長の指示のもと、必要に応じてワーキンググループを開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)
添加物評価書

硫酸銅

令和4年(2022年)6月
食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる
添加物に関する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
○食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門 委員名簿.....	3
要 約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 名称等.....	7
3. 化学式.....	7
4. 分子量.....	7
5. 性状.....	7
6. 製造方法.....	7
7. 安定性.....	7
8. 起源又は発見の経緯.....	8
9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴.....	8
10. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	8
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	10
II. 一日摂取量の推計等.....	12
1. 現在の摂取量.....	12
2. 使用基準改正後の摂取量.....	14
III. 安全性に係る知見の概要.....	17
1. 体内動態.....	17
2. 毒性.....	33
3. ヒトにおける知見.....	48
IV. 我が国及び国際機関等における評価.....	51
1. 我が国における評価.....	51
2. 国際機関等における評価.....	52
V. 食品健康影響評価.....	57
1. 銅イオン.....	57
2. 硫酸イオン.....	58
<別紙：略称>.....	59
<参照>.....	60

○審議の経緯

- 2021年9月28日 厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（令和3年9月28日厚生労働省発生食0928第1号）、関係書類の接受
- 2021年10月5日 第834回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2021年12月9日 第6回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
- 2022年1月31日 第7回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
- 2022年2月24日 第8回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
- 2022年5月18日 第10回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ
- 2022年6月21日 第863回食品安全委員会（報告）

○食品安全委員会委員名簿

（2021年7月1日から）

- 山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

○食品安全委員会ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門委員名簿

（2021年10月1日から）

- 梅村 隆志（座長）
石塚 真由美（座長代理）
伊藤 清美
杉山 圭一
高須 伸二
多田 敦子
戸塚 ゆ加里
松井 徹

<第6回～第8回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

- 奥田 徹（山梨大学大学院総合研究部附属 ワイン科学研究センター長）

瀧本 秀美（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部長）

北條 仁（添加物専門調査会専門委員、器具・容器包装専門調査会専門委員、栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員）

<第 10 回ぶどう酒の製造に用いる添加物に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

奥田 徹（山梨大学大学院総合研究部附属 ワイン科学研究センター 教授）

瀧本 秀美（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 栄養疫学・食育研究部長）

北條 仁（添加物専門調査会専門委員、器具・容器包装専門調査会専門委員、栄養成分関連添加物ワーキンググループ専門委員）

要 約

添加物「硫酸銅」は、従来、母乳代替食品を対象に銅の強化の目的で使用されている。今般の食品健康影響評価の依頼は、ぶどう酒のみを対象に製造用剤としての用途を追加するための規格基準の改正に係るものである。母乳代替食品とぶどう酒ではこれらを摂取する集団が全く異なることや、ぶどう酒の製造に用いる場合には、栄養目的ではないことを踏まえ、栄養成分関連添加物としての追加上限量等の設定は行わず、「硫酸銅」について、ぶどう酒の製造用剤としての使用に関して食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、硫酸銅のほか、銅・銅塩類を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

硫酸銅は、ぶどう酒中で、銅イオン及び硫酸イオンに解離すると考えられることから、それぞれについての評価を踏まえ、総合的に「硫酸銅」の食品健康影響評価を行うこととした。

1. 銅イオン

銅イオンの現在の摂取量は、20歳以上の人で、特定保健用食品及び栄養機能食品を摂取しない場合は1.14 mg/人/日、摂取する場合は6.14 mg/人/日と、ぶどう酒からの「硫酸銅」由来の摂取量は、0.093 mg/人/日と推計した。

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）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。

ラットに硫酸銅又は銅塩類を経口投与したほとんどの試験では、銅の摂取量が多い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。胃及び十二指腸で吸収された銅は、門脈を経て肝臓へ取り込まれ、セルロプラスミンとして血中へ放出され、また、筋肉や骨などに分布する。胆汁を介した糞便中への排泄が銅の主要排泄経路であること及び恒常性維持に最も重要であることが示唆されており、ラットにおいて、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た。

硫酸銅及び銅・銅塩類には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性試験等の試験成績を検討した結果、ラット2世代生殖毒性試験において、親動物及び児動物における脾臓の重量減少が認められたことから、最小のNOAELは、この報告の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。

硫酸銅及び銅塩類を被験物質としたヒトにおける知見では、銅として10 mg/人/

日までを摂取させる介入研究が行われており、いずれの試験においても、銅の摂取による影響は認められていない。

添加物評価書「グルコン酸銅」の評価において、ヒトに銅として1日 10 mg のグルコン酸銅を 12 週間投与した結果、影響は認められていないとされている。その後、この判断を変更すべき新たな知見は認められないこと及び製造用剤として用いられる「硫酸銅」に由来する銅イオンの摂取量 (0.093 mg/人/日) が現在の摂取量 (20 歳以上の人で、特定保健用食品及び栄養機能食品を摂取しない場合は 1.14 mg/人/日、摂取する場合は 6.14 mg/人/日) と比べて少ないことを総合的に評価した結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、「硫酸銅」に由来する銅イオンは安全性に懸念がないと判断した。

2. 硫酸イオン

硫酸イオンについては、過去に評価が行われている。その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、食事中に添加物として含まれ、体内で容易に解離し硫酸イオンを形成すると考えられる無機硫酸塩及び飲料水に含まれる硫酸イオンの摂取量を推計したところ、現在の摂取量は少なくとも 68.7～80.8 mg/人/日と推計され、ぶどう酒に添加した「硫酸銅」由来の硫酸イオンの摂取量 (0.179 mg/人/日) が少ないことを総合的に評価した結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、「硫酸銅」に由来する硫酸イオンは、安全性に懸念がないと判断した。

本ワーキンググループは、上記 1. 及び 2. を踏まえ、「硫酸銅」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

製造用剤（参照1、2、3、4）

2. 名称等

和名：硫酸銅

英名：Cupric Sulfate（参照1、5）

3. 化学式

$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ （硫酸銅（II）五水和物）¹（参照1、5）

4. 分子量

249.69（硫酸銅（II）五水和物）（参照5）

5. 性状

「硫酸銅」²の成分規格では、「本品は、青色の結晶若しくは粒又は濃青色の結晶性の粉末である」とされている。（参照1）

今般、厚生労働省に「硫酸銅」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。）は、「本要請において、成分規格の変更はない。」としている。（参照2）

6. 製造方法

規格基準改正要請者は、「硫酸銅」の製造方法について、「銅くずを強熱し、過量の硫黄を加えて二硫化銅を作る。反応終了後、再び加熱すると硫化銅は硫酸銅に酸化されるので、熱時希硫酸に溶かし、濃縮して結晶化させる」又は、「銅くずに硫酸を加え、加熱すると二酸化硫黄を発生して硫酸銅が生成する。この際、硫酸に少量の硝酸を加えると反応は促進される。銅くず 30 部を蒸留水 250 部、硫酸 50 部及び 25%硝酸 80 部よりなる混液中に加え、加熱して銅を完全に溶解させる。更に加熱して蒸発乾固し、硝酸を除き、残留物を 1.5 倍量の蒸留水に加熱して溶かし、このろ液を濃縮して硫酸銅の結晶を析出させる」としている。（参照2、6）

7. 安定性

規格基準改正要請者は、「硫酸銅（II）五水和物は、結晶水を 5 分子含有しているが、25℃に放置すると 2 分子、110℃では 4 分子、250℃では 5 分子の結晶水が

¹ CAS 登録番号：7758-99-8（硫酸銅（II）五水和物）

² 本評価書では、指定添加物としての硫酸銅を表す際には「硫酸銅」と表記し、また指定添加物としての硫酸亜鉛等も同様に表記した。

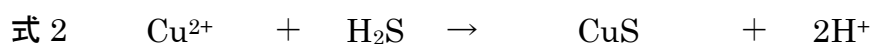
失われる。通常、製品としては固体状態で安定である³⁾と説明している。(参照 2、6、7)

8. 起源又は発見の経緯

規格基準改正要請者は、国際ブドウ・ワイン機構 (OIV⁴⁾) が 1989 年に、現行の国際的ワイン醸造規範に記載されている硫酸銅 (II) 五水和物の規定を採択し、その使用目的として硫化水素による好ましくない香味の除去を挙げていると説明している。(参照 2、4)

9. ぶどう酒の製造における本品目の特徴

規格基準改正要請者は、硫酸銅の水への溶解度は 20.7 g/100 mL (無水物として) (20°C) と大きいので、「硫酸銅」を表 1 の使用基準案上限の 10 mg/L 添加した場合、硫酸銅は、式 1 のとおりぶどう酒中で銅イオンと硫酸イオンに解離し、式 2 のとおり銅イオンが不快な臭いの原因となる硫化水素⁵⁾と反応することによって硫化銅を生成すると説明している (参照 2、6、10、11)。また、硫化銅 (CuS) の水への溶解度は 0.000033 g/100 mL (18°C) と極めて低く、水やエタノールに不溶とされており、生成した硫化銅 (CuS) は沈殿し、おり引きやろ過により取り除かれると説明している (参照 2、8、11、12、13)。なお、硫酸銅は一般的に発酵終了後のぶどう酒に添加されることが多く、10 mg/L の硫酸銅を添加した実験では、最終製品中の銅については、発酵開始時に添加した場合は添加量の 1 割程度、また発酵終了後に添加した場合には 6 割程度であったとされている。(参照 14)



10. 我が国及び諸外国等における使用状況

(1) 我が国における使用状況

我が国において、「硫酸銅」は、1957 年に食品添加物として指定されたが、1971 年に削除され、改めて 1983 年にグルコン酸銅とともに銅塩類として一括して指定されている。(参照 6)

人工栄養児の銅欠乏症の発現予防の観点から、母乳代替食品にのみ使用が認められており、標準調乳濃度に調製したとき、銅として 0.6 mg/L 以下での添加が認められている。(参照 6、15、16)

³⁾ 原著では、「意図されたとおりに使用され、取り扱われ、保管された場合には分解しない」と記載されている。

⁴⁾ 本評価書において、本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

⁵⁾ 硫化水素は、ぶどう酒の香りの複雑さに貢献する一方で、腐った卵臭といった不快な香りの原因となる。硫化水素は、酵母が代謝の過程で生成することが知られており、ブドウ果粒中に、酵母の栄養素としての窒素が欠乏すると、酵母はより多くの硫化水素を生成することが報告されている。(参照 8、9)

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

硫酸銅は、食品添加物に関するコーデックス一般規格（GSFA）のリストに掲載されていない。なお、GSFA における食品添加物の定義に加工助剤や栄養強化剤は含まれておらず、加工助剤については、「加工助剤として使用される物質に関するガイドライン」において、適正製造規範（GMP）の条件に従い使用するものとしてされている。（参照17、18、19）

② 米国における使用状況

硫酸銅は、一般に安全とみなされる（GRAS）物質とされており、加工助剤や栄養補助剤として GMP の条件に従い食品に使用することが認められている。（参照20）

また、ワイン醸造規則において、ワインから硫化水素等を除去する目的で硫酸銅を用いる場合は、硫酸銅の添加量は、銅として 6.0 mg/L を超えないこと、最終製品において銅の残留濃度が 0.5 mg/L を超えないことが規定されている。（参照21）

ただし、2018 年に、米国産ワインに関する規則において、最終製品における銅の残留濃度を 0.5 mg/L から 1 mg/L に引き上げることが予備的結論として承認されている。（参照22）

③ 欧州連合における使用状況

欧州連合（EU）において、硫酸銅は食品添加物として指定されていない⁶。（参照23、24）

一方、EU 域内で適用される醸造規則において、硫酸銅（II）五水和物の使用上限は、処理された製品の銅濃度が 1 mg/L（未発酵の新鮮なぶどうのマスト⁷や、わずかに発酵したぶどうのマストから作られたリキュールワイン⁸では 2 mg/L）を超えて残存しないことを条件として、1 g/hL（10 mg/L）以下とされている。（参照25）

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリアとニュージーランドで共通する加工助剤に関する規則にお

⁶ EU 域内で使用が認められている食品添加物及びその使用基準が規定された欧州議会・閣僚理事会規則 1333/2008 には、硫酸銅の記載はない。なお、同規則は加工助剤には適用されない。

⁷ 規格基準改正要請者は、用語の定義として、マストは「一般的に、ぶどうを除梗・破碎してできた果汁でアルコール発酵が終了していないものを指す。」としている。（参照 2）

⁸ 規格基準改正要請者は、用語の定義として、リキュールワインは「ぶどうのマスト、ワイン若しくはそれらの混合物に、ぶどう由来の蒸留物等を加えた酒類で、我が国においては一般的にぶどう酒に該当する。」としている。

いて、硫酸銅は、脱色剤、清澄剤、ろ過剤、吸着剤として、GMP 下で、あらゆる食品に使用することが認められている。（参照26、27）

オーストラリアでは、硫酸銅は、ワイン、発泡ワイン及び強化ワインに対して加工助剤として GMP 下での使用が認められている。（参照28）

また、EU とワインの取引に関する協定⁹において、硫酸銅は、処理された製品の銅濃度が 1 mg/L を超えないことを条件として、最大 1 g/hL (10 mg/L) まで使用でき、その範囲で硫酸銅を使用して製造したワインを相手国内で流通できるとされている。（参照29、30）

1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

「硫酸銅」は、従来、母乳代替食品を対象に銅の強化の目的で使用されている。今般、厚生労働省に、「硫酸銅」についてぶどう酒のみを対象に製造用剤としての用途を追加するための規格基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、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）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、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

厚生労働省は、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、「硫酸銅」の使用基準について、表 1 のとおり改正することを検討するとしている。（参照 1）

表 1 「硫酸銅」の使用基準改正案

改正案	現行
硫酸銅は、ぶどう酒及び母乳代替食品以外の食品に使用してはならない。 硫酸銅の使用量は、硫酸銅 (II) 五水和物として、ぶどう酒にあつてはその 1 L につき 10 mg 以下でなければならない。また、硫酸銅は、銅として、ぶどう酒にあつてはその 1 L につき 2 mg を超えて残存しないように使用しなければならない。	硫酸銅は、母乳代替食品以外の食品に使用してはならない。
硫酸銅は、母乳代替食品にあつては、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	硫酸銅は、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

⁹ 2009 年に「ワインの取引に関する欧州共同体とオーストラリア間の協定 (Agreement between the European Community and Australia on trade in wine)」を締結しており、この協定は 2020 年時点でも有効である。

<p>(6)の規定による厚生労働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、0.60 mg 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>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、0.60 mg 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>
---	---

II. 一日摂取量の推計等

I. 9のとおり、ぶどう酒に硫酸銅を使用した場合、硫酸銅はぶどう酒中で銅イオンと硫酸イオンに解離するため、硫酸銅に加え、銅イオン及び硫酸イオンの摂取量についても推計を行った。

1. 現在の摂取量

(1) 硫酸銅

規格基準改正要請者は、現行の使用基準の下、「硫酸銅」は、人工栄養児の銅強化を目的として使用されているが、現状、「硫酸銅」を摂取する可能性があるのは乳児のみであるから、今般の使用基準改正により新たに使用対象食品となるぶどう酒を摂取する可能性がある 20 歳以上の成人については、その摂取はないと説明している。(参照 2、6、15、16)

本ワーキンググループは、20 歳以上の成人においては、現在は「硫酸銅」の摂取はないと考えた。

(2) 銅イオン

① 食事由来の摂取量

令和元年国民健康・栄養調査報告によると、銅の一日摂取量は、20 歳以上の男女で 1.14 mg/人/日である。(参照31)

② 添加物由来の摂取量

規格基準改正要請者は、添加物由来の銅について、「硫酸銅」は母乳代替食品に、「銅クロロフィリンナトリウム」及び「銅クロロフィル」は一部の食品に、「グルコン酸銅」は母乳代替食品、特定保健用食品及び栄養機能食品に使用することが認められていると説明し(参照 2、6、15、16)、これらのうち、「銅クロロフィリンナトリウム」及び「銅クロロフィル」由来の銅については、令和元年国民健康・栄養調査報告において示された食事由来の銅の摂取量に含まれていると説明している(参照 2)。また、「グルコン酸銅」由来の銅については、食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)において、「グルコン酸銅は、特定保健用食品及び栄養機能食品に使用するとき、当該食品の一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」と定められている。(参照32)

以上より、規格基準改正要請者は、添加物由来の銅の摂取量を最大 5 mg/人/日と仮定し、これに、食事由来の銅の摂取量である 1.14 mg/人/日を合計し、現在の銅の摂取量を 6.14 mg/人/日と推計している。

本ワーキンググループは、母乳代替食品に使用されている「グルコン酸銅」

由来の銅については、令和元年国民健康・栄養調査報告において示された食事由来の銅の摂取量に含まれていると考える。また、規格基準改正要請者の説明は妥当と考えられ、20歳以上の人で、特定保健用食品及び栄養機能食品を摂取しない場合は1.14 mg/人/日、摂取する場合は6.14 mg/人/日を現在の銅の摂取量と推計した。

(3) 硫酸イオン

① 食事中的添加物としての無機硫酸塩由来の摂取量

規格基準改正要請者は、添加物由来の硫酸について、「硫酸銅」に加え、我が国では「硫酸亜鉛」、「硫酸アルミニウムアンモニウム」等の硫酸塩を含む添加物の使用が認められていると説明し（参照 2、33、34）、ただし、(1)のとおり、現状において「硫酸銅」を摂取する可能性があるのは乳児のみであり、20歳以上の成人については、「硫酸銅」由来の硫酸イオンの摂取はないとしている。（参照 2、6、15、16）

本ワーキンググループは、規格基準改正要請者の説明を踏まえ、食事中に添加物として含まれ、体内で容易に解離し硫酸イオンを形成する無機硫酸塩由来の摂取量は、令和元年度厚生労働科学研究による食品添加物生産量統計調査に基づき、約60.2～72.3 mg/人/日¹⁰と推計した。（参照35）

¹⁰ 令和元年度厚生労働科学研究の食品添加物生産量統計に基づいて、以下のとおり算出。

- A: 「硫酸カルシウム」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量
 $=$ 「硫酸カルシウム」の一人一日摂取量 (mg/人/日) \times 硫酸イオンの式量/「硫酸カルシウム」の分子量
 $= 65.58 \times 96.063 / 172.17 \approx 36.59$ mg/人/日
- B: 「硫酸アルミニウムアンモニウム」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量
 $=$ 「硫酸アルミニウムアンモニウム」の一人一日摂取量 (mg/人/日) \times 硫酸イオンの式量 \times 硫酸イオン数/「硫酸アルミニウムアンモニウム」の分子量
 $= 1.4 \times (96.063 \times 2 / 453.33 \sim 96.063 \times 2 / 237.15) \approx 0.59 \sim 1.13$ mg/人/日
- C: 「硫酸アルミニウムカリウム」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量
 $=$ 「硫酸アルミニウムカリウム」の一人一日摂取量 (mg/人/日) \times 硫酸イオンの式量 \times 硫酸イオン数/「硫酸アルミニウムカリウム」の分子量
 $= 17.8 \times (96.063 \times 2 / 474.39 \sim 96.063 \times 2 / 258.21) \approx 7.21 \sim 13.24$ mg/人/日
- D: 「亜鉛塩類(硫酸亜鉛)」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量
 $=$ 「亜鉛塩類(硫酸亜鉛)」の一人一日摂取量 (mg/人/日) \times 硫酸イオンの式量/「亜鉛塩類(硫酸亜鉛)」の分子量
 $= 13.7 \times 96.063 / 287.55 \approx 4.58$ mg/人/日
- E: 「硫酸カリウム」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量
 $=$ 「硫酸カリウム」の一人一日摂取量 (mg/人/日) \times 硫酸イオンの式量/「硫酸カリウム」の分子量
 $= 0.0014 \times 96.063 / 174.26 \approx 0.00$ mg/人/日
- F: 「硫酸第一鉄」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量
 $=$ 「硫酸第一鉄」の一人一日摂取量 (mg/人/日) \times 硫酸イオンの式量/「硫酸第一鉄」の分子量
 $= 2.31 \times (96.063 / 278.01 \sim 96.063 / 151.91) \approx 0.80 \sim 1.46$ mg/人/日
- G: 「硫酸ナトリウム」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量
 $=$ 「硫酸ナトリウム」の一人一日摂取量 (mg/人/日) \times 硫酸イオンの式量/「硫酸ナトリウム」の分子量
 $= 2.28 \times (96.063 / 322.19 \sim 96.063 / 142.04) \approx 0.68 \sim 1.54$ mg/人/日
- H: 「硫酸マグネシウム」由来の硫酸イオンの一人一日摂取量
 $=$ 「硫酸マグネシウム」の一人一日摂取量 (mg/人/日) \times 硫酸イオンの式量/「硫酸マグネシウム」の分子量
 $= 25 \times (96.063 / 246.47 \sim 96.063 / 174.41) \approx 9.74 \sim 13.77$ mg/人/日

② 飲料水由来の摂取量

ミネラルウォーター類（水のみを原料とする清涼飲料水）及び水道水の摂取量は、平成 24 年度の摂水量調査によると、ボトル水及び水道水の夏期摂水量の中央値ではそれぞれ 0 L、0.870 L（参照36）である。そこで、水道水からの摂取量を推計したところ、その硫酸イオン濃度は、令和元年度の水道統計における硫酸イオンの給水栓水での検出状況から、各測定地点における平均値から求めた中央値である 9.7 mg/L（参照37、38）であり、これを用いた結果、8.4 mg/人/日であった。

本ワーキンググループは、食事中的添加物としての無機硫酸塩由来の摂取量（60.2～72.3 mg/人/日）及び飲料水由来の摂取量（8.4 mg/人/日）を合計し、現在の硫酸イオンの摂取量は 68.7～80.8 mg/人/日と推計した。

なお、上記①及び②のほかに食品中に通常に存在する硫酸塩及び添加物としての有機硫酸塩を摂取していると考えられる。食品中に通常に存在する硫酸塩及び添加物としての硫酸塩からの摂取量については、Florin ら（1991）及び Florin ら（1993）が参考になる可能性が考えられたが、

- ・ Florin ら（1991）は、英国において実施された試験に参加した被験者の食事に含まれる無機硫酸塩の一日摂取量を示しているが、摂取させた食事の組成が日本人と異なること（参照39）、
- ・ Florin ら（1993）は、食品中の硫酸塩の濃度を示しているものの、日本人が通常摂取している食品が必ずしも網羅されていないことから（参照40）、これらの知見を日本人に外挿するのは困難であると考えられること

から、これらを参考にして推計することはできず、その他、適当なデータが得られなかったため、上記①及び②以外の硫酸塩に由来する摂取量については推計をすることはできなかった。

2. 使用基準改正後の摂取量

（1）ぶどう酒の摂取量

表 1 の使用基準案によれば、使用基準改正後に新たに「硫酸銅」の使用対象食品となるのはぶどう酒のみであることから、その摂取量について検討した。

「国税庁令和元年度分酒類販売（消費）数量等の状況表（都道府県別）」によれば、2019 年度果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量は、それぞれ 352,549 kL/年及び 9,723 kL/年であり、合計は 362,272 kL/年である。（参照41）

以上より、 $A+B+C+D+E+F+G+H=36.59+(0.59\sim 1.13)+(7.21\sim 13.24)+4.58+0.00+(0.80\sim 1.46)+(0.68\sim 1.54)+(9.74\sim 13.77)=60.19\sim 72.32\div 60.2\sim 72.3$ mg/人/日

果実酒にはブドウのほかリンゴ、ナシなどの果実を原料とするものもあるが、規格基準改正要請者は、果実酒及び甘味果実酒が全てぶどうを主原料として作られているものと仮定し、過大な見積もりにはなるが、果実酒及び甘味果実酒の販売（消費）数量を我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量とみなしている。

（参照 2）

また、規格基準改正要請者は、我が国におけるぶどう酒の年間飲酒量（362,272 kL/年）を成人人口（104,013 千人）で除した値を成人 1 人当たりのぶどう酒の年間飲酒量と仮定し（参照 42）、さらに、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取され、摂取量に差が生じる可能性を考慮し、令和元年国民健康・栄養調査報告において、飲酒習慣のある者（週に 3 日以上、飲酒日 1 日当たり清酒換算で 1 合以上飲酒すると回答した者）の割合（20.5%）を成人人口に乗じて計算した場合、1 人当たりのぶどう酒の一日摂取量は、46.5 mL/人/日と推計している。（参照 2、31）

本ワーキンググループは、ぶどう酒が特定の集団に嗜好されて摂取される可能性を考慮し、46.5 mL/人/日をぶどう酒の一日摂取量とした。

（2）ぶどう酒からの摂取量

① 硫酸銅

規格基準改正要請者は、ぶどう酒中で銅イオンと硫酸イオンに解離すると考えるとしているが、本ワーキンググループは、表 1 の使用基準案における銅としての最大残存量（2 mg/L）の硫酸銅がぶどう酒中に残存した場合を仮定し、使用基準改正後のぶどう酒からの硫酸銅の摂取量は、0.234 mg/人/日¹¹（無水物として）と推計した。なお、実際の摂取量は、上述の推計量よりも少ないと考えた。

② 銅イオン

本ワーキンググループは、表 1 の使用基準案における銅としての最大残存量（2 mg/L）の硫酸銅がぶどう酒中に残存した場合を仮定し、使用基準改正後のぶどう酒からの銅イオンの摂取量は、0.093 mg/人/日¹²と推計した。

③ 硫酸イオン

本ワーキンググループは、表 1 の使用基準案における硫酸銅（II）五水和物としての最大使用量（10 mg/L）の硫酸銅を添加し、その全量がぶどう酒中に

¹¹ 使用基準改正後のぶどう酒からの硫酸銅の摂取量（無水物として）
=最大銅残存量×ぶどう酒推定一日摂取量×硫酸銅（II）無水物の分子量/銅の原子量
=2 mg/L×46.5 mL/人/日÷1000×159.609÷63.546≒0.234

¹² 使用基準改正後のぶどう酒からの銅イオンの摂取量
=最大銅残存量×ぶどう酒推定一日摂取量
=2 mg/L×46.5 mL/人/日÷1000≒0.093 mg/人/日

残存した場合を仮定し、使用基準改正後のぶどう酒からの硫酸イオンの摂取量は、0.179 mg/人/日¹³と推計した。

(3) 摂取量推計等のまとめ

本ワーキンググループは、2. (2) ①のとおりぶどう酒からの硫酸銅の摂取量を 0.234 mg/人/日（無水物として）と推計した。また、銅イオンについては、1. (2) のとおり現在の摂取量は、20 歳以上の人で、特定保健用食品及び栄養機能食品を摂取しない場合は 1.14 mg/人/日、摂取する場合は 6.14 mg/人/日と、2. (2) ②のとおりぶどう酒からの摂取量は 0.093 mg/人/日と推計した。さらに、硫酸イオンについては、1. (3) のとおり現在の摂取量は 68.7～80.8 mg/人/日と、2. (2) ③のとおりぶどう酒からの摂取量は 0.179 mg/人/日と推計した。

¹³ 使用基準改正後のぶどう酒からの硫酸イオンの摂取量
=最大使用量の「硫酸銅」×ぶどう酒推定一日摂取量×硫酸の分子量/硫酸銅（II）五水和物の分子量
=10 mg/L×46.5 mL/人/日÷1000×96.063÷249.69≒0.179 mg/人/日

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

硫酸銅は、I. 9. のとおり、ぶどう酒に添加後、銅イオン及び硫酸イオンに解離すると考えられることから、銅イオン及び硫酸イオンに関する知見も併せ、総合的に「硫酸銅」の体内動態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」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。

硫酸イオンについては、添加物評価書「硫酸カリウム」(2013年1月食品安全委員会決定)で体内動態に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念がないとされている(参照43)。また、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」(2017年12月食品安全委員会決定)では、添加物評価書「硫酸カリウム」の後、新たな知見は認められていないため、安全性に懸念のある知見はないとされている(参照33)。さらに、その後、新たな知見は認められていないため、本評価書では、体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

1. 体内動態

(1) 硫酸銅

硫酸銅を被験物質とした知見は、以下のとおりである。なお、添加物評価書「グルコン酸銅」には硫酸銅を被験物質とした体内動態の知見の記載はされていない。

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

Long Evans ラット(雄、6匹/群)に、硫酸銅(II)五水和物で調製した銅含有飼料(飼料中の銅含有濃度¹⁴: 3.5 mg/kg、5.4 mg/kg、10.5 mg/kg 及び 26.4 mg/kg)を2週間与えた後、0.9%生理食塩水-5 mM グリシンに溶解した⁶⁷Cu(化学形態不明)を筋肉注射し、注射後6日目から4日間糞便及び尿を採取し、糞便及び尿中への排泄量及び糞便中の⁶⁷Cuの放射比活性を測定し、銅の収支バランス及び真の吸収率¹⁵を求める試験(試験1¹⁶)が実施されている。また、Long Evans ラット(雄、週齢不明、6匹/群)に、硫酸銅(II)五水和物で調製した銅含有飼料(飼料中の銅含有濃度¹⁴: 0.40 mg/kg¹⁷、1.7 mg/kg、3.5 mg/kg、5.4 mg/kg、10.6 mg/kg 及び 21.1 mg/kg)を2週間与えた後、⁶⁷Cuを筋肉注射し、試験1と同様の方法で銅の収支バランス及び真の

¹⁴ ラットの銅要求量は5.0 mg/kg 体重(参照44)

¹⁵ 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。

¹⁶ 原著では、Experiment 2と記載されている。

¹⁷ 0.40 mg/kgは硫酸銅(II)五水和物を添加していないと考えられる。

吸収率を求めるとともに糞便及び尿採取期後に、肝臓、腎臓及び血漿中の銅濃度を求める試験（試験 2A¹⁸）及び Long Evans ラット（雄、週齢不明、12 匹/群）に硫酸銅（II）五水和物で調製した銅含有飼料（飼料中の銅含有濃度¹⁴：0.40 mg/kg¹⁷、1.7 mg/kg、3.5 mg/kg、5.4 mg/kg、10.6 mg/kg 及び 21.1 mg/kg）を与え、1 週間後に一晩絶食させ、各食餌群の半数のラットに ⁶⁷Cu を筋肉注射し、各食餌群の残りのラットは、⁶⁷Cu で標識した各銅含有飼料 3 g（試験飼料中の銅含有量：1.2 µg、5.1 µg、10.5 µg、16.2 µg、31.8 µg、63.3 µg）を 2 時間かけて摂取させ、ホールボディカウンターで 14 日間 ⁶⁷Cu の保持量を測定し、⁶⁷Cu の吸収率¹⁹を求める試験（試験 2B²⁰）が実施されている。

試験 1 並びに試験 2A 及び 2B の結果、銅の糞便中、尿中及び糞便中内因性排泄量、収支バランス、真の吸収率、生物学的半減期²¹は表 2 のとおりであり、投与量が増えるほど銅の糞便中内因性排泄量が大幅に増加し、銅の投与量が 3.5 mg/kg から 10.6 mg/kg までにおいて銅の収支バランスに差は認められず、銅の真の吸収率は最大で 48%あり、生物学的半減期は銅の投与量が多くなるほど短くなった。また、試験 2A の結果、肝臓、腎臓及び血漿中の銅濃度は、表 3 のとおりであった。Johnson 及び Lee（1988）は、銅の投与量が増えるほど銅の真の吸収率が低下し、糞便中内因性排泄量が増加するため、投与した銅の大部分は糞便中に排泄されるとしている。また、銅の恒常性維持には、銅の吸収よりも排泄のほうが重要であるとしている。なお、同位体希釈法及びホールボディカウンターを用いた銅の吸収量には有意差はなかったが、ホールボディカウンターを用いた場合、同位体希釈法よりも値が大きくなる傾向があったとしている。（参照45）

表 2 銅の糞便中、尿中及び糞便中内因性排泄量、収支バランス並びに真の吸収率

		試験 1				試験 2					
銅の投与量	(mg/kg)	3.5	5.4	10.5	26.4	0.4	1.7	3.5	5.4	10.6	21.1
	(µg/日) ^注	56±20	86±10	156±11	473±15	7±1	33±2	63±4	92±4	180±14	403±22
銅の糞便中排泄量 ^注 (µg/日)		34±4	75±7	138±2	431±13	5±1	24±4	43±4	78±7	163±17	358±33
銅の尿中排泄量 ^注 (µg/日)		3±1.1	3±0.7	4±1.1	5±0.9	1±0.2	2±0.8	3±0.3	3±0.6	4±1.1	5±1.7

¹⁸ 原著では、Experiment 3A と記載されている。

¹⁹ ⁶⁷Cu の吸収は、⁶⁷Cu の放射性減衰を補正した後、横軸に時間、縦軸に保持率（注射又は経口 ⁶⁷Cu）の対数をプロットし、各々の線形部分の切片から算出した。

²⁰ 原著では、Experiment 3B と記載されている。

²¹ ⁶⁷Cu の生物学的半減期は、投与後 3 日目から 14 日目までの経口投与及び注射したラットの全身保持プロットの傾きから算出した。

		試験 1				試験 2					
銅の 投 与 量	(mg/kg)	3.5	5.4	10.5	26.4	0.4	1.7	3.5	5.4	10.6	21.1
	($\mu\text{g}/\text{日}$) 注	56 \pm 20	86 \pm 10	156 \pm 11	473 \pm 15	7 \pm 1	33 \pm 2	63 \pm 4	92 \pm 4	180 \pm 14	403 \pm 22
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
銅の吸収率 (ホ ールボディカウ ンター) 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

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。)

表 3 肝臓、腎臓及び血漿中の銅濃度注

銅の投 与量	(mg/kg)	0.4	1.7	3.5	5.4	10.6	21.1
	($\mu\text{g}/\text{日}$)	7 \pm 1	33 \pm 2	63 \pm 4	92 \pm 4	180 \pm 14	403 \pm 22
血 漿 中 の 銅 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)		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 ($\mu\text{g}/\text{g}$ 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 ($\mu\text{g}/\text{g}$ 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

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。)

a、b、c、d: 上付き文字が異なる行内の値は有意に異なる ($P < 0.05$)。

OECD (2014) は、銅の吸収率を報告している様々な動物実験の結果を踏まえ、ラットは銅の吸収効率を高め、胆汁排泄を減らすことで低銅食に適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46)

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

Wistar ラット（雄、食餌内容に応じて 9 匹ずつ 2 群に分割）に、銅含有飼料（飼料中の銅含有濃度¹⁴：1.0 mg/kg²²（銅欠乏飼料群）又は 5.0 mg/kg²³（銅充足飼料群））を 28 日間与え、11 日目から 13 日目までの間及び 24 日目から 26 日目までの間に、糞便中及び尿中の銅を測定するとともに、24 日目に ⁶⁴Cu 酢酸を腹腔内投与した後、ホールボディカウンターで ⁶⁴Cu の全身保持量を測定し、ガンマカウンターで 24 日目から 26 日目までの糞便中及び尿中の 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臓器を採集し、銅量が測定されている。

その結果、銅の見かけの吸収率²⁴は表 4 のとおりであり、銅の摂取量が少ないと、銅の吸収の見かけの効率が高かった。また、⁶⁴Cu の尿中及び糞便中排泄率並びに血漿及び各臓器中の銅濃度はそれぞれ表 5 及び表 6 のとおりであり、血漿及び各臓器中の銅濃度は、銅充足飼料群と比較して、銅欠乏飼料群は低かった。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 日であった。（参照47）。

表 4 銅の摂取量、糞便中の銅量銅の見かけの吸収率^注

飼料中の銅含有濃度 (mg/kg)	1.0 ²²	5.0 ²³
銅の摂取量 (µg/日)	12	74
糞便中の銅量 (µg/日)	4	43
銅の見かけの吸収率 (%)	70	42

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。

表 5 ⁶⁴Cu の尿中及び糞便中排泄率^注

飼料中の銅含有濃度 (mg/kg)	1.0	5.0
⁶⁴ Cu の尿中排泄率 (%)	2	7
⁶⁴ Cu の糞便中排泄率 (%)	6	21

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。

²² 原著では、計算値と記載されている。6 回の測定の平均値は 0.8 mg/kg。

²³ 硫酸銅 (II) 五水和物で調製。原著では、計算値と記載されている。6 回の測定の平均値は 5.3 mg/kg。

²⁴ 銅の見かけの吸収率（相対値）は以下の式を用いて算出した。

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

表 6 血漿及び各臓器中の銅濃度^注

飼料中の銅含有濃度 (mg/kg)	1.0	5.0
血漿 (µg/mL)	<0.1	1.09
肝臓 (µg/g 乾重)	6.49	10.33
心臓 (µg/g 乾重)	11.76	20.44
腎臓 (µg/g 乾重)	8.84	17.01
脾臓 (µg/g 乾重)	1.50	5.29
筋肉 (µg/g 乾重)	1.48	4.52
骨 (µg/g 乾重)	2.05	2.74
皮膚 (µg/g 乾重)	0.90	3.65

注) 各食餌群のラット 9 匹の平均値。

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

Wistar ラット²⁵ (雄、3 週齢、18 匹ずつ 2 群に分割) に、試験飼料 (飼料中の銅含有濃度¹⁴ : 1.0 mg/kg²⁶ (銅欠乏飼料群) 又は 5.0 mg/kg²⁷ (銅充足飼料群)) を与え、硝酸溶液に溶解し酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05 mol/L、pH 5.4) で希釈した ⁶⁴Cu 液で標識した各飼料を経口投与、又は ⁶⁴Cu 液を腹腔内投与し、投与直後から 96 時間後まで一定間隔でホールボディカウンターにより全身の放射活性を計測し、銅の真の吸収率を求める試験 (試験 1) を実施している。投与スケジュールについて、0 日目、21 日目及び 42 日目に各群 6 匹のラットのうち、3 匹のラットには ⁶⁴Cu 標識して混餌投与し、残り 3 匹には ⁶⁴Cu を腹腔内投与し、また、7 日目、28 日目及び 49 日目に、前回混餌投与したラットには腹腔内投与、前回腹腔内投与したラットには混餌投与した。糞便は、0 日目から 14 日目、21 日目から 35 日目及び 42 日目から 56 日目までの間に採取した。また、各糞便採取期終了時に血液と肝臓を採取した。

次に、非近交系 Wistar ラット²⁸ (雄、7 週齢) に、試験開始前の 10 日間、銅として 5.0 mg/kg を含む飼料を与え、試験前期間の終わり (試験 0 日目) に、無作為に選んだラット 6 匹は胆管カニューレーションを行い、残りのラットは試験 1 と同じ食餌内容に応じて 24 匹ずつ 2 群に分割し、各食餌群 24 匹のうちラット 6 匹に胆管カニューレーションを試験 7、14、28、56 日目に行い、銅の胆汁中排泄量を求める試験 (試験 2) を実施している。試験開始 7 日前から試験 0 日目、0 日目から 7 日目、7 日目から 14 日目、21 日目から 28 日目、48 日目から 55 日目までの間に糞便を採取した。胆汁流量の概日変化の影響を

²⁵ 銅の真の吸収量の測定終了時の平均体重 (平均値±標準誤差) について、投与後 14 日目は 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。

²⁶ 原著では、計算値と記載されている。4 回の測定の平均値は 1.1 mg/kg。

²⁷ 硫酸銅 (II) 五水和物を添加し調製。原著では、計算値と記載されている。4 回の測定の平均値は 5.2 g/kg。

²⁸ 平均体重 (平均値±標準誤差) について、0 日目は 148±5 g、投与後 7 日目は 261±3 g、投与後 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。

防ぐため、9時から13時に胆汁を採取し、胆汁分泌量は、胆汁液の密度を1.0 g/mLと仮定して重量法を用いて測定した。

試験1の結果、銅の見かけの吸収率²⁹及び真の吸収率³⁰、糞便中内因性排泄量³¹並びに血漿中及び肝臓中の銅濃度は表7及び表8のとおりであった。銅の投与量が少ないと、銅の吸収の見かけの効率が高かった。銅欠乏飼料群では、試験14日以内に銅の真の吸収が増加したが、その後はその増加量が徐々に少なくなった。銅欠乏飼料群では、銅の糞便中排泄量が大幅に減少した。また、⁶⁴Cuの腹腔内投与による生物学的半減期は、銅欠乏飼料群では有意に増加した。なお、吸収率は、Johnson及びLee(1988)の同位体希釈法により求めた値より高かった。

また、試験2の結果、銅の胆汁中排泄量は表9のとおりであり、銅充足飼料群に比較して、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)。

Van den Bergら(1994)は、銅欠乏飼料群では、銅の吸収効率が高まり、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 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部分を占めるといふ知見を支持するものであるとしている。銅欠乏飼料群では、試験7日目から銅の胆汁中排泄濃度及び糞便中内因性排泄量が有意に低下した。銅欠乏飼料群では銅の状態が低下していたため、銅の胆汁中排泄の減少は、銅の状態を新たな定常状態にするために必要な二次的な代償メカニズムであると考えられるとしている。(参照48)。

表7 銅の見かけの吸収率及び真の吸収率(試験1) 注1、注2

	銅の投与量 (mg/kg)	銅の見かけの 吸収率 (%)	銅の真の吸収 率 (%)	銅の糞便中内因性 排泄量 (µg/日)
期間1 (試験0~14日目)	1	46±4*	72±6*	3±1*
	5	32±2	55±5	16±3
期間2 (試験21~35日目)	1	48±3*	66±3	3±1*
	5	31±2	56±13	22±10

²⁹ 見かけの銅の吸収率= ((銅の摂取量-糞便中の銅量)/銅の摂取量) ×100

³⁰ 真の銅吸収率を求めるために、⁶⁴Cu 腹腔内投与及び ⁶⁴Cu 混餌投与後、各々について横軸に時間、縦軸に%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。

³¹ 銅の糞便中内因性排泄量=銅の真の吸収量-銅の見かけの吸収量

	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

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。

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 8 血漿中及び肝臓中の銅濃度 (試験 1) 注1、注2

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

注1) 数値は各食餌群につき、ラット 6 匹の平均値±標準誤差。

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 9 銅の胆汁中排泄量 (試験 2) 注1、注2

	飼料中の銅含有濃度 (mg/kg)	銅の胆汁中排泄量 (μg/100 g 体重/時間)
0 日目	5	0.29±0.12
期間 1 (試験 7 日目)	1	0.02±0.01*
	5	0.11±0.06
期間 2 (試験 14 日目)	1	0.06±0.04*
	5	0.24±0.07
期間 3 (試験 28 日目)	1	0.03±0.02*
	5	0.16±0.06
期間 4 (試験 56 日目)	1	0.03±0.02*
	5	0.19±0.07

注1) 数値は各食餌群につき、ラット 5~6 匹の平均値±標準誤差。

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

④ 吸収、排泄 (ヒト) (van Ravesteyn (1944))

オランダにおいて、健常成人 3 名 (A: 女性; 23 歳、B: 男性; 30 歳、C: 女性; 26 歳) に通常の食事を 6 日間摂取させ (第 1 期)、その後 150 mg/人/

日の硫酸銅（詳細不明³²、銅として 114.56 mg/人/3 日³³）を 3 日間経口投与し、投与開始から 6 日間³⁴、糞便中の銅濃度を測定する（第 2 期）試験（試験 1）を実施している。なお、第 1 期においても、同様に糞便中の銅濃度を測定している。また、健常成人 2 名（A 及び B）については、銅の胆汁中排泄を測定する試験（試験 2）を実施している。

試験 1 の結果、銅の見かけの吸収率³⁵は、被験者 A は 29%、被験者 B は 27.5%、被験者 C は 24%であった。また、試験 2 の結果、被験者 A 及び被験者 B とともに胆汁中排泄は大きく増加した。van Ravesteyn (1944) は、おそらく少なくとも経口投与した銅の約 25%が消化管から吸収され、投与開始から 6~9 日目までに、投与した硫酸銅の 65~75%が糞便中に回収されるとしている。銅が消化管から吸収されることは、投与後数日で胆汁中排泄が投与前の 2 倍以上になっていることから分かるとしている。（参照 49）

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

米国において、健常成人（男性 12 名、年齢：22~35 歳、実験 1 日目の体重：71±3 kg³⁶、実験 91 日目の体重：73±3 kg）に硫酸銅（詳細不明）で調製した銅含有食（食事中的銅含有量³³：1.68 mg/人/日）を 24 日間（期間 1）、次に銅含有食（食事中的銅含有量：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塩酸溶液に溶解した ⁶⁵Cu（酸化銅（II））を期間 1 の 13 日目、期間 2 の 7 及び 8 日目並びに 31 及び 32 日目、期間 3 の 13 日目に摂取させ、熱イオン化質量分析法を用いて ⁶⁵Cu を測定した。銅の内因性の糞便中への損失量は、期間 1 と期間 3 は最後の 18 日間、期間 2 は最後の 36 日間について求めた。

その結果、銅の見かけの吸収率³⁷及び銅の内因性の糞便中への損失量³⁸は、表 10 のとおりであった。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。

³² 硫酸銅の投与量（150 mg/人/日）及び銅に換算したときの 3 日間の投与量（114.56 mg/人/3 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。

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

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

³⁵ 体内に保持された銅の割合 = (銅の投与量 - 糞便中の銅量) / 銅の投与量 × 100 とし算出しており、実際は銅の見かけの吸収率を示している。

³⁶ 平均 ± 標準誤差

³⁷ 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

³⁸ 吸収されなかった食事性銅（全食事性銅に吸収されなかった 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。

さらに、食事中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、食事中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50）

表 10 銅の見かけの吸収率及び内因性の糞便中への損失量

	期間 1	期間 2		期間 3
		初期	後期	
銅の投与量 (mg/人/日)	1.68	0.785		7.53
銅の見かけの吸収率 ^注 (%)	36.3±1.3	56.2±1.1	55.0±1.5	12.4±0.9
銅の内因性の糞便中への 損失量 (mg)	0.61	0.36	0.33	0.97

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 46）

EFSA (2015) は、欧州食品科学委員会 (SCF) (1993) が 0.79 mg/日を 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。（参照51）

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

米国において、健常成人 (男性 12 名、年齢 : 26±4 歳³⁹、体重 : 試験開始時 74.3±8.2 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 (食事中の銅含有量³³ : 0.66 mg/人/日) を 24 日間 (期間 1) 、次に銅含有食 (食事中の銅含有量 : 0.38 mg/人/日) を 42 日間 (期間 2) 、さらに、銅含有食 (食事中の銅含有量 : 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

³⁹ 平均±標準偏差

^{65}Cu （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 ^{65}Cu 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⁴⁰並びに ^{65}Cu の糞便中の排泄率⁴¹は、表11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 ^{65}Cu 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50、52、53）

表11 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

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。

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

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

その結果、銅の見かけの吸収率⁴⁴及び真の吸収率⁴⁵並びに非標識銅の内因性損失量⁴⁶は表12のとおりであり、銅の吸収率については、投与量による有意差は認められなかったが、非標識銅の内因性損失量は、高用量銅含有食の場合、低用量銅含有食及び中用量銅含有食の場合と比較して、有意に増加した。

⁴⁰ 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。

⁴¹ 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。

⁴² 原著では、「有意に異なる（ $P > 0.05$ ）」とされているが、誤植であると思われる。

⁴³ 平均±標準偏差

⁴⁴ 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

⁴⁵ 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

⁴⁶ 非標識銅の内因性損失量 = 非標識銅の糞便中の量 - 非標識銅の食事中用量 + (非標識銅の食事中用量 × 吸収された ^{65}Cu 量) / ^{65}Cu の投与量

(参照54)

表 12 銅の見かけの吸収率及び真の吸収率並びに非標識銅の内因性損失量^{注1}

銅の投与量 (mg/人/日)	0.7 (低用量)	1.6 (中用量)	6.0 (高用量)
銅の見かけの吸収率 (%)	41 ± 12	42 ± 15	45 ± 13
銅の真の吸収率 (%)	48 ± 13	45 ± 14	48 ± 11
非標識銅の内因性損失量 ^{注2} (mg/日)	0.45 ± 0.25*	0.81 ± 0.16*	2.46 ± 1.11

注1) 数値は平均値±標準偏差。

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)。

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⁴⁷すると指摘している。(参照 46)

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 51)

⑧ 吸収、排泄 (ヒト) (Turnlund ら (2005); OECD (2014) 及び EFSA (2015) 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³³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、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⁴⁸及び真の吸収率⁴⁹は表 13 のとおりであ

⁴⁷ 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。

⁴⁸ 銅の見かけの吸収率 = (銅の摂取量 - 銅の摂取後 12 日間に糞便中排泄された ⁶³Cu の量) × 100

⁴⁹ 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

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

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

	期間 1	期間 2
銅の投与量 (mg/人/日)	1.6	7.8
銅の尿中への排泄量 ^{注2} ($\mu\text{g}/\text{日}$)	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

a、b：上付き文字が異なる行内の値は有意に異なる ($P < 0.05$)。

注 1) 数値は平均値。

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 ($n=9$)。

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

注 4) 内因性排泄の補正前 ($n=3$)。

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 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 $\mu\text{g}/\text{日}$ から 60 $\mu\text{g}/\text{日}$ までの範囲であるとしている。（参照 51）

(2) 銅塩類

添加物評価書「グルコン酸銅」において、グルコン酸銅の体内動態について以下の知見が記載されている。（参照56）

分布（ラット）（北條ら（2000））

グルコン酸銅の生理食塩水溶液（0.05 及び 0.10 mmol/kg 体重（約 23 及び 45 mg/kg 体重））のマウスへの腹腔内投与後 4 時間で、肝臓及び腎臓中の銅

割合で補正することによって求めた。

濃度が高まったとの報告がある。(参照57)

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

① 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（銅源には炭酸銅を用い、銅として 7 mg/kg¹⁴）を 30 日間与え、4 週目のはじめに塩酸溶液に溶解した ⁶⁵Cu (elemental Cu) を含む複数の安定同位体溶液を強制経口投与し、4 日間糞便及び尿を採取し、剖検時に肝臓・脛骨を採取し、誘導結合プラズマ質量分析法で ⁶⁵Cu を測定する試験を実施している。

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

表 14 腸管における ⁶⁵Cu の吸収率、肝臓中及び骨中の銅含有量並びに ⁶⁵Cu の糞便中及び尿中への排泄量^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

注) 数値は、ラット 10 匹の平均値±標準偏差。

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

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

⁵⁰ 腸管における ⁶⁵Cu の平均吸収率= (⁶⁵Cu の投与量- (⁶⁵Cu の糞便中排泄量+⁶⁵Cu の尿中排泄量)) /⁶⁵Cu の投与量

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（塩化銅（II））を経口投与し、血液を7日間、糞便を14日間採取する試験を実施している。

その結果、銅の見かけの吸収率は $33\pm 3\%$ ⁵¹であった。また、静脈内投与した場合の銅の排泄量で補正し算出した銅の真の吸収率は $48\pm 5\%$ 、経口摂取した場合の銅の排泄量で補正し算出した銅の真の吸収率は $49\pm 4\%$ であり、有意差はなかった。また、静脈内投与の場合、⁶⁵Cuの排泄率は32%、経口投与の場合、吸収された⁶⁵Cuの排泄率の推定値⁵²は35%であり、有意差はなかった。さらに、Harveyら（2005）は、肝初回通過により吸収された銅の約74%が除去され、その後、80%がセルロプラスミンに結合して血液中に放出され、20%が腸管に再排泄されることを報告している。（参照59）

EFSA（2015）は、Harveyら（2005）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。（参照51）

（3）銅

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

銅の経口摂取の許容範囲は、成人で1.3～13 mg/人/日とされている。食事から摂取された銅は、その約15%が各組織に運ばれ、残りの約85%が排泄される。通常の生理状態では、銅の排泄の約98%が胆汁を経由し、尿からはわずか2%しか排泄されないことから、肝臓は胆汁の排泄を調節することで全身の銅の恒常性を保っている臓器であると考えられる。食事から摂取された銅は、上部腸管の粘膜から吸収され、全身に運ばれる。銅は血流に入り、タンパク質やアミノ酸と結合する。循環血中に存在する銅の大部分は肝臓に取り込まれる。（参照60）

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

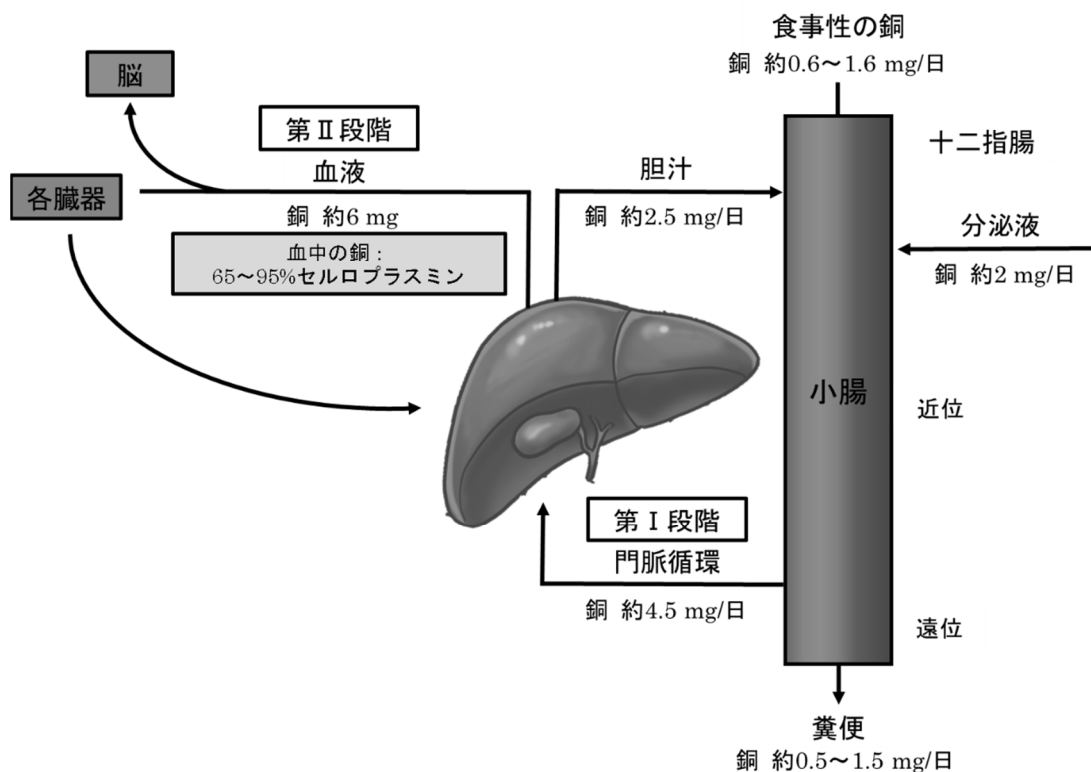
体内の銅のホメオスタシスを維持するために、銅の取り込み、分布、排泄は厳密に制御されている。食事から摂取された銅は、主に胃及び十二指腸で吸収される。銅は約4.5 mg/日が消化管内に排泄されるが、そのほとんどが膵液（約2 mg/日）及び胆汁（約2.5 mg/日）に含まれており、唾液及び胃液にもわずかに含まれる。銅の取り込みと分布の第I段階では、吸収された銅は門脈循環に運ばれ、ほぼ全ての銅が血清タンパク質に結合する。銅の大部分は肝臓に取り込まれ、アポセルロプラスミンに取り込まれる。銅の分布の第II段階では、ホロセルロプラスミンが血液中に排泄される。肝細胞内の過剰な銅は、肝臓で銅ATPアーゼ（ATP7B）を介して胆汁中に分泌される。銅の

⁵¹ 平均±標準偏差

⁵² 経口投与量のうち吸収されてから糞便へ排泄された割合。

糞便中への排泄量は、約 0.5～1.5 mg/日⁵³である。（参照61、62）

図1 銅のホメオスタシス



(参照 61 (一部改変) ⁵⁴)

③ 分布 (総説) (Bost ら (2016))

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、筋肉に約 28 mg、骨に約 46 mg、肝臓に約 10 mg、血漿に約 1 μg/mL の濃度で分布するとまとめている。（参照63）

(4) 体内動態のまとめ

ラットに硫酸銅又は銅塩類を経口投与した試験では、銅の見かけの吸収率は 42～70%、真の吸収率は 17～48%であり、ほとんどの試験において銅の摂取量が多くなるほど吸収率は低下し、内因性糞便中損失量は増加した。ヒトにおける試験では、見かけの吸収率は 12～67%、真の吸収率は 29～77%であった。Johnson 及び Lee (1988)、Turnlund ら (1998) 並びに Harvey ら (2003) 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

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

⁵⁴ 原著では、食事的銅は 0.5～2.5 mg/日、銅の糞便中への排泄量は 0.5～2.5 mg/日と記載されているが、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。

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た。銅の分布については、Johnson 及び Lee (1988) 並びに Van den Berg 及び 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、骨に約 46 mg、肝臓に約 10 mg、血漿に約 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で分布するとされている。

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

① 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15の知見が検討されている（参照64）。

表15 硫酸銅に関する遺伝毒性の試験成績

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照	
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA102)	硫酸銅五水和物	最高用量 3,000 nM/plate	陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）	Marzin 及び Phi (1985) (参照65)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> 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66)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100)	硫酸銅	最高用量 5,000 µg /plate	陰性（代謝活性化の有無にかかわらず）	Moriya ら (1983) (参照67)
DNA 損傷試験 (SOS クロモ試験) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Escherichia coli</i> PQ37)	硫酸銅五水和物	最高用量 1,000 nM/ml ^{注1}	陰性（代謝活性化非存在下）	Olivier 及び Marzin (1987) (参照68)	
不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (<i>in vitro</i>)	ラット初代肝細胞	硫酸銅五水和物	7.9、15.7、41.4、78.5 µM	陽性（10 mM ヒドロキシ尿素の有無にかかわらず） (7.9~78.5 µM)	Denizeau 及び Marion (1989) (参照69)	

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照
染色体異常 試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (Swiss、雄、6匹/群) 骨髓細胞	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70)
	マウス (CBA、雄、5～6匹/群) 骨髓細胞	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71)
	マウス (Swiss、性別不明、3匹/群) 骨髓細胞	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72)
	ラット (SD、12匹、妊娠雌) 着床前胚、母動物骨髓細胞 <small>注3</small>	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73)

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。

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。

注3) 着床前胚を採取した母動物のうち7匹から骨髓細胞を採取した。

飼料添加物評価書「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」の後に新たに得られた知見は表16のとおりである。

表16 硫酸銅に関する遺伝毒性の試験成績 (新たな知見)

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照
DNA 損傷・染色体異常	コメットアッセイ及び小核試験 (<i>in vitro</i>)	ラット初代脾臓細胞 (Wistar、雄)	硫酸銅 銅として 40 μM、12 時間 処理	陽性	Mandil ら (2020) (参照75)

② 硫酸銅 (参考資料)

表17の知見は、飼料添加物評価書「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」において検討されている (参照64) が、硫酸銅のばく露により変異株を分離することを目的としたものであることから、参考資料とした。なお、

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

表 17 硫酸銅の遺伝毒性に関する参考試験成績

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照	
遺伝子突然変異	突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Bacillus subtilis</i> 168)	硫酸銅	0、0.1、0.2、0.4、0.8、2.0 mM	陽性 ^注	Berek 及び Kiss (1974) (参照76)

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

③ 銅・銅塩類

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

表 18 銅・銅塩類に関する遺伝毒性の試験成績

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照	
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA97、TA102)	グルコン酸銅	最高用量 1,000 µg /plate	陰性 (代謝活性化の有無にかかわらず)	藤田ら (1988) (参照 66)

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

表 19 銅・銅塩類に関する遺伝毒性の試験成績 (新たな知見)

試験種類	試験対象	被験物質	用量等	結果	参照	
DNA 損傷	コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1 株)	銅盤抽出培養液	銅として 1.56、2.25、3.07、5.67、7.42 mg/L、24 時間処理	陽性 (5.67、7.42 mg/L)	Grillo ら (2010) (参照77)

④ 遺伝毒性のまとめ

飼料添加物評価書「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」において、硫酸銅を含む銅化合物の遺伝毒性について以下のとおり評価されている。

「Cu-(HMTBa)₂⁵⁵を含む銅化合物については、染色体異常誘発性を有する

⁵⁵ 2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅

ものの、遺伝子突然変異誘発性はないと考えられた。この機序については、銅は酸化還元活性遷移元素であり、潜在的に Fenton/Haber-Weiss 反応⁵⁶を触媒し、活性酸素種が生成することが知られていることから、銅の染色体異常誘発性は活性酸素種が生成したことによる間接的な影響と考えられた。

また、ヒトに対する銅の遺伝毒性については、過負荷の条件における場合を除いて予見されておらず、通常のヒトの経口摂取の範囲においては、一般的に遺伝毒性があるとは考えられていない。」

上記の評価以降に発表された Mandil ら (2020) によるコメットアッセイ及び小核試験の結果は陽性とされているが、当該試験は細胞の 50%致死濃度の銅を用いて実施された試験であり、陽性とされた変化は前述の活性酸素種の間接的な影響によるものと考えられた。また、銅盤抽出培養液を用いた Grillo ら (2010) によるコメットアッセイについても細胞毒性が見られる用量を含んでの結果であり、同様に考えた。

以上より、本ワーキンググループは、硫酸銅及び銅・銅塩類には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

(2) 急性毒性

添加物評価書「グルコン酸銅」において硫酸銅を被験物質とした急性毒性試験の知見は記載されていない。硫酸銅を被験物質とした知見については、表 20 のとおりである。

表 20 硫酸銅に関する急性毒性の試験成績

被験物質	動物種 (系統、性別)	LD ₅₀ (mg/kg 体重) (銅換算値 mg/kg 体重)	参照文献
硫酸銅 (II) 五水和物	ラット (系統・性別不明)	960 (244 ^注)	Smyth ら (1969) (参照 78)
硫酸銅 (詳細不明)	ラット (系統・性別不明)	300	Spector (1956) (参照 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) 反復投与毒性

① 硫酸銅

添加物評価書「グルコン酸銅」において、硫酸銅を被験物質とした以下の a. ～ e. の知見が検討されている (参照 56)。それ以外に、f. の知見が提出されている。

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

⁵⁶ 過酸化水素及び超酸化物からヒドロキシラジカルを発生させる反応。鉄が触媒となり反応を進行させる。

にて引用)

Wistar 離乳ラット（性別不明、各群 3～5 匹）に、⁶⁴Cu で標識された硫酸銅（銅として 200ppm）を表 21 のとおり投与群を設定して、14 週間混餌投与（摂餌量 20 g/日）したのち、動物の成長と各組織の放射活性を測定する試験が実施されている。

表 21 用量設定

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

その結果、ラットの成長に影響はなく、投与群で肝臓、腎臓及び大腿骨の銅濃度の軽度な上昇が見られた。（参照 16、80）

本ワーキンググループは、本試験は臓器中の銅、モリブデン及び亜鉛の濃度の変化を観察した試験であり毒性試験としての検査項目が不十分であること並びに単一の投与群で実施されていることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

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 22 のとおり投与群を設定して、3 か月間混餌投与し、肝臓中の銅濃度及び病理組織変化を調べる試験が実施されている。

表 22 用量設定

用量設定（銅として）(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、肝臓の病理組織検査で壊死等の所見が著明に認められ、ローダミン染色によって銅顆粒の増加が確認された。（参照 16、81）

本ワーキンググループは、本試験は銅摂取による肝臓への影響を観察した試験であり、肝臓以外への影響が不明であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した。

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

成熟及び幼若 F344 ラット（雌雄、各群 4～11 匹）に硫酸銅を表 23 のとおり投与群を設定して、それぞれ 18 週間及び 12 週間混餌投与する試験が

実施されている。

表 23 用量設定

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

注）基礎飼料のみ。銅の含有は<10ppm

その結果、成熟ラット、幼若ラットともに被験物質投与群で肝障害が観察された。幼若ラット肝臓の銅の蓄積は成熟ラットに比して多く、肝障害の程度も著しかった。（参照 16、82）

本ワーキンググループは、本試験は銅摂取による肝臓への影響を観察した試験であり、肝臓以外への影響が不明であること及び単一の投与群で実施されていることから、NOAELを得ることはできないと判断した。

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

SDラット（雌雄、各群 25 匹）に硫酸銅を表 24 のとおり投与群を設定して、40～44 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 24 用量設定

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

注）基礎飼料のみ

その結果、1,600ppm 投与群において投与 12 週から摂餌量及び体重増加量の減少が見られ、同群の 25%が投与 35 週までに死亡した。また、1,600ppm 投与群の肝臓に銅の蓄積が認められた。（参照 16、83）

本ワーキンググループは、本試験は各変化の統計学的有意差や病理所見の発生頻度の記載がなく結果の詳細が不明であることから、NOAELを得ることはできないと判断した。

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

ウサギ（詳細不明）に硫酸銅 1 %溶液（10 mL）を表 25 のとおりの内容で、毎日又は 1 日おきに反復経口投与する試験が実施されている。

表 25 投与内容

被験物質投与量	銅投与量 ^注	投与期間
1 %溶液 10 mL	約 12.5 mg/kg 体重	最長 479 日

注）数値は添加物評価書「グルコン酸銅」より引用

病理組織学的検査の結果、肝障害が認められた。(参照 16、84)

本ワーキンググループは、本試験は銅摂取による肝臓への影響を観察した試験であり、肝臓以外への影響が不明であること及び単一の投与群で実施されていることから、NOAELを得ることはできないと判断した。

f. ラット及びマウス 92 日間及び 15 日間反復経口投与試験 (Hébert ら (1993) ; ECHA (2013) 及び OECD (2014) にて引用)

(a) ラット 92 日間反復経口投与試験

F344/N ラット (雌雄、各群 20 匹) に硫酸銅 (II) 五水和物を表 26 のとおり投与群を設定して、92 日間混餌投与する試験が実施されている。そのうち雌雄各群 10 匹は中間期の臨床検査に供した。

表 26 用量設定

用量設定 (ppm)		0 (対照群)	500	1,000	2,000	4,000	8,000
硫酸銅 (II) 五水和物 換算摂取量 (mg/kg 体重/日) 注1	雄	0	32	64	129	259	551
	雌	0	34	68	135	267	528
銅換算摂取量 (mg/kg 体重/日) 注2	雄	0	8.1	16.3	32.8	65.9	140.2
	雌	0	8.7	17.3	34.4	68.0	134.4

注 1) 原著より引用。

注 2) OECD (2014) より引用。

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

表 27 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

表 28 病理組織所見

		用量 (ppm)				
		0	1,000	2,000	4,000	8,000
雄	・肝臓の炎症巣増加	0/10 ^{注1}	0/10	1/10	10/10	10/10
	・腎皮質尿細管（細胞内、管腔）の好酸性小滴増加 ^{注2}	0/10	0/10	3/10	10/10	10/10
	・尿細管上皮細胞巨大核	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10
	・前胃腺胃境界縁の扁平上皮過形成の増加	0/10	0/10	10/10	10/10	10/10
雌	・肝臓の炎症巣増加	0/10	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

注 1) 発現例数/検査例数

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

そのほか、以下の所見が認められた。

- ・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。
- ・各用量群当たり 4 匹のラットの脾臓切片に Perl の鉄染色を施して鉄（ヘモジデリン）の存在について評価した。その結果、雌雄ラットの 8,000ppm 群では、赤脾髄のマクロファージの細胞質に鉄顆粒は少ししか観察されなかった。2,000 及び 4,000ppm 群の脾臓では鉄反応陽性顆粒物質の減少は対照群と比較してごくわずかに認められた。

前胃の病変について、Hébert ら（1993）は、硫酸銅が多くの動物種で胃の刺激物であることが示されていることから、被験物質による胃粘膜の慢性的な刺激の結果であるとしている。

なお、誤投与により死亡した 1,000ppm 群の雌ラット 1 匹を除いて、全てのラットは試験終了まで生存した。試験期間中、硫酸銅（II）五水和物の投与に起因する臨床症状は観察されなかった。

Hébert ら（1993）は、92 日間反復投与試験及び 15 日間反復投与（摂餌及び飲水）の結果を総合して被験物質の前胃に対する刺激性、肝臓、

腎臓、造血系に及ぼす影響を考慮し、ラットにおける無作用量（NOEL）を1,000ppmと考察している。（参照 85）

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

ECHA（2013）は、92 日間反復投与試験における NOAEL を 1,000ppm（銅として雄 16 mg/kg 体重/日、雌 17 mg/kg 体重/日）としている。（参照 86）

（b）マウス 92 日間反復経口投与試験

B6C3F₁ マウス（雌雄、各群 10 匹）に硫酸銅（II）五水和物を表 29 のとおり投与群を設定して、92 日間混餌投与する試験が実施されている。なお、本試験では血液生化学検査、尿検査等は行われていない。

表 29 用量設定

用量設定 (ppm)		0 (対照群)	1,000	2,000	4,000	8,000	16,000
硫酸銅（II）五水和物 換算摂取量 (mg/kg 体重/日) 注1	雄	0	173	382	736	1,563	3,201
	雌	0	205	494	1,048	2,106	4,157
銅換算摂取量 (mg/kg 体重/日) 注2	雄	0	44.0	97.2	187.3	397.8	814.7
	雌	0	52.2	125.7	266.7	536.0	1058.0

注 1) 原著 Table より引用。

注 2) OECD (2014) より引用。

各投与群で認められた病理組織所見は表 30 のとおりである。

表 30 病理組織所見

		用量 (ppm)					
		0	1,000	2,000	4,000	8,000	16,000
雄	・前胃腺胃境界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

発現例数/検査例数

そのほか、以下の所見が認められた。

- ・被験物質投与群では、用量に関連して体重増加量が早期より低下し、高い用量群で明らかに認められた。摂餌量は全ての投与群で対照群と同

程度であった。

なお、全てのマウスは試験終了まで生存し、試験期間中、硫酸銅（II）五水和物の投与に起因する可能性がある臨床症状は観察されなかった。ラットの脾臓において鉄が減少したために、マウスの脾臓の切片について鉄を染色した結果、投与群と対照群で脾臓の鉄陽性顆粒の量に差は認められなかった。

Hébert ら（1993）は、92 日間反復投与試験及び 15 日間反復投与（混餌及び飲水）の結果を総合して、被験物質により前胃腺胃境界縁の過形成と角化亢進が引き起こされたとし、マウスにおける NOEL を 2,000ppm と判断している。（参照 85）

OECD（2014）及び ECHA（2013）は、92 日間反復投与試験における NOAEL を 2,000ppm（銅として雄 97.2 mg/kg 体重/日、雌 125.7 mg/kg 体重/日）としている。（参照 46、86）

（c）参考資料

以下の知見については、（a）及び（b）の 92 日間反復投与試験の予備試験として実施された試験であること又は被験物質の混合により飲水の嗜好性が低下したことにより、飲水量減少、体重増加量減少、死亡等が認められており、試験結果を適切に評価することが困難であることから、参考資料として記載した。

i ラット及びマウス 15 日間反復経口投与試験（混餌投与）

F344/N ラット（雌雄、各群 5 匹）及び B6C3F₁ マウス（雌雄、各群 5 匹）に硫酸銅（II）五水和物を表 31 のとおり投与群を設定して、15 日間混餌投与する試験が実施されている。なお、本試験は、上記（a）及び（b）の 92 日間反復投与試験の用量設定のための予備試験として実施されているため、血液生化学検査、尿検査等は行われていない。

表 31 用量設定

用量設定（ppm）			0（対照群）	1,000	2,000	4,000	8,000	16,000
ラ ッ ト	硫酸銅（II）五水和物 換算摂取量 （mg/kg 体重/日） ^{注1}	雄	0	92	180	363	777	1,275
		雌	0	89	174	367 ^{注3}	769	1,121
	銅換算摂取量 （mg/kg 体重/日） ^{注2}	雄	0	23.4	45.8	92.4	197.7	3,24.5
		雌	0	22.7	44.3	93.4	195.7	2,85.3

用量設定 (ppm)		0 (対照群)	1,000	2,000	4,000	8,000	16,000	
マウス	硫酸銅 (II) 五水和物 換算摂取量 (mg/kg 体重/日) 注1	雄	0	168	362	773	1,154	2,817
		雌	0	210	408	849	1,563	3,068
	銅換算摂取量 (mg/kg 体重/日) 注2	雄	0	42.8	92.1	196.7	293.7	716.9
		雌	0	53.4	103.8	216.1	397.8	780.8

注1) 原著より引用。

注2) OECD (2014) より引用。

注3) 原著では 637 mg/kg 体重/日と記載されているが、367 mg/kg 体重/日の誤りだと思われる。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 のとおりである。

表 32 毒性所見

投与群	ラット	マウス
16,000ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓の慢性活動性炎症（炎症性単核細胞浸潤）（雌） 脾臓の赤血球系造血の減少（雌雄） 	
8,000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加量の減少（雌雄） 肝臓の慢性活動性炎症（炎症性単核細胞浸潤）（雄） 骨髄の造血細胞の減少（雌雄） 	
4,000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 腎皮質尿細管の細胞質及び内腔における好酸性タンパク質小滴注の数及びサイズの増加（雌雄） 	
2,000ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 前胃・腺胃境界縁の扁平上皮過形成及び角化亢進（雌雄） 	<ul style="list-style-type: none"> 前胃・腺胃境界縁の過形成及び角化亢進（軽度）

注) 小滴は、タンパク染色に強陽性、PAS 陰性。

また、以下の所見が認められた。

- ・ 16,000ppm 投与群のラット（雌雄）及び 8,000ppm 以上の投与群のマウス（雌雄）において、摂餌量が減少した。
- ・ 16,000ppm 投与群のマウス（雄）において、体重増加量が減少した。

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

なお、いずれの用量群においても死亡や瀕死例は認められなかった。

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

い。(参照85)

OECD (2014) は、本試験における NOAEL をマウス、ラットとも 1,000ppm (銅としてラット：雄 23.4 mg/kg 体重/日、雌 22.7 mg/kg 体重/日、マウス：雄 42.8 mg/kg 体重/日、雌 53.5 mg/kg 体重/日) としている。(参照 46)

ECHA (2013) は、本試験における NOAEL をマウス、ラットともに 1,000ppm (銅としてラット：23 mg/kg 体重/日、マウス：雄 43 mg/kg 体重/日、雌 53 mg/kg 体重/日) としている。(参照 86)

ii ラット及びマウス 15 日間反復経口投与試験 (飲水投与)

F344/N ラット (雌雄、各群 5 匹) 及び B6C3F₁ マウス (雌雄、各群 5 匹) に硫酸銅 (II) 五水和物を 0、300、1,000、3,000 及び 10,000ppm の用量で、15 日間飲水投与する試験が実施されている。

3,000ppm 以上の投与群 (ラット、マウス) では、飲水量の減少と死亡又は瀕死、多数組織中の実質細胞の減少が認められ、動物は、立毛、衰弱、異常姿勢、活動低下、呼吸困難、振戦、及び虚脱などの臨床症状を示した。Hébert ら (1993) は、これらは被験物質を含んだ飲水に対する嗜好性の低下に起因するとしている。また、300ppm 以上の投与群 (雄ラット) で腎臓近位尿細管上皮細胞のタンパク質滴のサイズと数の増加が認められた。

Hébert ら (1993) は、本試験における NOAEL を設定していない。(参照 85)

OECD (2014) は、本試験における NOAEL を判断していない。(参照 46)

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

(d) まとめ

Hébert ら (1993) は、ラット及びマウスにおける 92 日間反復投与試験 (混餌) 及び 15 日間反復投与試験 (混餌及び飲水) の結果を踏まえ、ラットでは混餌投与時の前胃に対する刺激性並びに肝臓、腎臓及び造血系に及ぼす影響が認められたことから、NOAEL を 1,000ppm としている。また、マウスでは同様に混餌投与時の前胃の病変に基づいた NOEL を 2,000ppm とし、これは被験物質の刺激性に起因するとしている。(参照 85)

ECHA (2013) 及び OECD (2014) では、それぞれの混餌投与試験の

NOAEL をラット 1,000ppm、マウス 2,000ppm としている。上記の評価における銅の投与量としての換算値は、90 日試験（92 日投与）においてラットで雄 16 mg/kg 体重/日、雌 17 mg/kg 体重/日、マウスで雄 97 mg/kg 体重/日、雌 126 mg/kg 体重/日、とされている。（参照 46、86）

本ワーキンググループは、上記の試験結果を総合的に判断し、ラットにおいては前胃、肝臓、腎臓及び造血系の所見が認められたことから NOAEL を 1,000ppm 投与群から算出した雄で 16 mg/kg 体重/日、雌 17 mg/kg 体重/日（銅として）と判断した。また、マウスにおいては前胃の所見が認められたことから、NOAEL を 2,000ppm 投与群から算出した雄で 97 mg/kg 体重/日、雌で 126 mg/kg 体重/日（銅として）と判断した。

② 銅塩類

銅塩類を被験物質とした反復投与毒性試験に係る知見については、添加物評価書「グルコン酸銅」以降の新たな知見は提出されていない。

（４）発がん性試験

硫酸銅及び銅塩類を被験物質とした発がん性に関する知見は提出されていない。

（５）生殖発生毒性試験

① 硫酸銅

添加物評価書「グルコン酸銅」において硫酸銅を被験物質とした生殖発生毒性試験の知見は記載されていない。新たに提出された硫酸銅を被験物質とした知見については、以下のとおりである。

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

SD ラット（雌雄の親動物、P1 世代：各群 30 匹、F1 世代：各群 30 匹）に、硫酸銅（II）五水和物を、表 33 のとおり投与群を設定して、P1 世代では、交配開始前に少なくとも 70 日間とその後、P1 雄は試験開始後 109～113 日まで、P1 雌は分娩後 21 日まで混餌投与し、F1 世代では、21 日齢の離乳時から交配開始前に少なくとも 70 日間とその後、F1 雄は試験開始後 119 日まで、F1 雌は分娩後 21 日まで混餌投与する試験が実施されている。P1 及び F1 親動物は上記の投与期間終了時に、F1 及び F2 児動物（離乳児）は離乳日に、それぞれ剖検した。そのほか、各投与群の P1 及び F1 親動物並びに P1 及び F1 離乳児について、肝臓、脳又は血漿に含まれる銅、鉄、マンガン及び亜鉛の濃度を測定した。

表 33 用量設定

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

各投与期間における被験物質摂取量を表 34 に示す。

表 34 投与期間ごとの被験物質摂取量

	世代、性別及び時期		投与用量 (硫酸銅 (II) 五水和物として) (ppm)			
			100	500	1,000	1,500
摂取量 (mg/kg 体重/日) (銅として)	P1 雄	交配開始前 70 日間	1.53	7.7	15.2	23.6
	P1 雌	交配開始前 70 日間	1.92	9.6	19.1	29.5
		妊娠期間	1.67	8.6	17.0	26.2
		哺育開始後 14 日間	3.39	17.7	33.8	55.7
	F1 雄	交配開始前 70 日間	2.25	11.5	23.5	36.1
	F1 雌	交配開始前 70 日間	2.65	13.3	26.7	43.8
		妊娠期間	1.69	8.5	17.1	26.5
		哺育開始後 14 日間	3.27	17.6	35.2	55.4

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

表 35 毒性所見 (親動物)

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

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 雌では膈開口時の平均日齢（33.6 日）が対照群の平均日齢（32.1 日）と比べて高値で膈開口が遅延したが、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。

児動物に認められた毒性所見は表 36 のとおりである。

表 36 毒性所見（児動物）

投与群	F1 離乳児（雌雄）	F2 離乳児（雌雄）
1,500ppm	・ 脾臓の重量減少（絶対重量 ^注 ）	・ 脾臓の重量減少（絶対重量及び相対重量）

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

そのほか、以下の所見が認められた。

- ・ 1,000 及び 1,500ppm 投与群では、雌雄の F1 及び F2 離乳児の肝臓に含まれる銅の濃度が増加した。脳に含まれる銅の濃度は、1,500ppm 投与群の雄の F1 及び F2 離乳児で増加した。1,500ppm 投与群の雌雄の F2 離乳児では、血漿に含まれる鉄の濃度が減少した。（参照 46、86）

なお、F1 及び F2 児動物については、出生時の同腹児数、出生時の生存児数、性比、哺育 4 日の生存率、哺育率、体重並びに離乳児の臓器（肝臓、脳、胸腺）重量及び病理検査（肝臓、脳）に被験物質投与の影響は認められなかった。

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

OECD（2014）では、本試験で認められた脾臓の重量の低下は生殖影響とは考え難く、本試験の結果は他の毒性試験の結果と併せて判断すべきであるとしている。（参照 46）

本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認められないことから、本試験における生殖毒性に係る NOEL を最高用量の

1,500ppm (23.6 mg/kg 体重/日) と判断した。また、1,500ppm 投与群の P1 雌親動物並びに雌雄の F1 及び F2 離乳児において脾臓の重量減少が認められたことから、親動物の一般毒性及び児動物に対する毒性に係る NOAEL を 1,000ppm (15.2 mg/kg 体重/日) と判断した。

② 銅塩類

銅塩類を被験物質とした生殖発生毒性に関する試験成績は提出されていない。

(6) 毒性のまとめ

硫酸銅及び銅・銅塩類には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

反復投与毒性試験については、ラット及びマウス 92 日間及び 15 日間反復経口投与試験 (Hébert ら (1993)) において、ラットでは前胃、肝臓、腎臓及び造血系の所見が認められたことから NOAEL を 1,000ppm 投与群から算出した雄で 16 mg/kg 体重/日、雌で 17 mg/kg 体重/日 (銅として)、マウスでは前胃の所見が認められたことから、NOAEL を 2,000ppm 投与群から算出した雄で 97 mg/kg 体重/日、雌で 126 mg/kg 体重/日 (銅として) と判断した。

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)) 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 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 (銅として) と判断した。

発がん性試験は提出されていない。

以上より、本ワーキンググループは、最小の NOAEL は、ラット 2 世代生殖毒性試験 (Mylchreest (2005)) 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。

3. ヒトにおける知見

(1) 硫酸銅

添加物評価書「グルコン酸銅」において硫酸銅を被験物質としたヒトにおける知見は記載されていない。新たに提出された硫酸銅を被験物質とした知見については、以下のとおりである。

① 介入研究 (Turnlund ら (1990); SCF (2003)、EFSA (2006 及び 2015)、IOM (2001) 及び OECD (2014) にて引用)

米国において、健常成人 (男性 12 名、22~35 歳) に、最初の 24 日間は十

分量銅含有食（銅として 1.68 mg/人/日）、次の 42 日間は低量銅含有食（銅として 0.79 mg/人/日）、最後の 24 日間は高量銅含有食（7.53 mg/人/日）を摂取させ、血漿及び尿中の銅濃度を調べる試験が行われている。食事時の銅濃度は、基本食（銅含有量～0.4 mg）に硫酸銅を添加することで調整した。尿は毎日、血液は試験開始時、試験終了時及び低量銅含有食摂取期間の中間点で採取した。

その結果、血漿中の銅濃度、セルロプラスミン濃度、赤血球中のスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性及び尿への銅排泄量に各期間で明らかな違いはなく、銅の摂取量に影響を受けなかった。（参照87）

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

英国において、健常成人（男性 12 名、年齢 32±11 歳⁴³、体重 78.4±9.3 kg）に、銅として 0.7、1.6 又は 6.0 mg/人/日を含む食事を 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/日の食事時の銅濃度は、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の 42 日目に採取した。

その結果、赤血球中の SOD 活性、血清中の銅濃度及びセルロプラスミン濃度並びに血漿中セルロプラスミン活性は正常範囲内であり、各試験期間で有意差はみられなかった。ADP 刺激血小板凝集、血漿リポタンパク質（総 HDL 及び LDL コレステロール）、トリアシルグリセロール、アポリポタンパク質 A1 及び B、グルタチオンペルオキシダーゼ活性などの心血管疾患に関連する危険因子並びにヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットなどの血液学的因子についても銅の摂取量に影響を受けなかった。（参照 54）

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

英国において、健常成人（男女各 11 名、年齢：男性 33.5±2.6 歳⁵⁷、女性 29.0±12.2 歳、体重：男性 81.2±2.8 kg、女性 60.5±2.8 kg）に、通常の食事からの摂取（平均は男性 1.43±0.1 mg/人/日、女性 1.03±0.1 mg/人/日）のほか、銅として 3 mg/人/日の硫酸銅を 6 週間、次に銅として 3 mg/人/日の銅グリシンキレート⁵⁸を 6 週間、最後に銅として 6 mg/人/日の銅グリシンキレートを 6 週間摂取させる二重盲検クロスオーバー試験が行われている。本試験では、銅による DNA の損傷や肝機能に及ぼす影響を、採取した単核白血球の

⁵⁷ 平均±標準誤差

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。

その結果、血漿ALT及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT) により評価した肝機能並びにアルカリコメットアッセイにより評価した単核白血球のDNA損傷について、銅の摂取による有意な変化は見られなかった。(参照88)

(2) 銅塩類

添加物評価書「グルコン酸銅」において、以下の知見が検討されている。規格基準改正要請者は、2004年以降、銅塩類の耐容上限量 (UL) を見直す新たな知見は見出されなかったとしている。(参照2)

介入研究 (Pratt ら (1985) ; SCF (2003)、EFSA (2006 及び 2015)、IOM (2001) 及び日本人の食事摂取基準 (2020) にて引用)

米国において、ヒト (投与群 : 7名 (男性3名、女性4名)、平均年齢42歳、プラセボ群 : 7名) に12週間、銅として10 mg/人/日 (5 mg 銅/カプセル、1日2回) のグルコン酸銅を投与した結果、血清、尿又は毛髪中の銅濃度に変化はみられず、また、血清亜鉛、マグネシウム、トリグリセリド、SGOT (AST)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、LDH、アルカリホスファターゼ等の変化もみられず、吐き気、下痢等は対照群と同様であり、投与による影響は認められていない。(参照89)

(3) ヒトにおける知見のまとめ

硫酸銅及び銅塩類を被験物質としたヒトにおける知見では、銅として10 mg/人/日までを摂取させる介入研究が行われており、いずれの試験においても、銅の摂取による影響は認められていない。Pratt ら (1985) の試験においては、ヒトが銅として10 mg/人/日のグルコン酸銅を12週間摂取しても、銅の摂取による影響は認められなかった。

IV. 我が国及び国際機関等における評価

1. 我が国における評価

(1) 硫酸銅

食品安全委員会において、「硫酸銅」の評価はなされていない。

(2) 銅（銅塩類）

厚生労働省は、「第六次改定日本人の栄養所要量（1999年）」において、18～69歳の許容上限摂取量を9 mg/ヒト/日と設定し（参照90）、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56）

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91）

さらに、硫酸銅を含む銅塩類については、食品安全委員会は、飼料添加物評価書「2-デアミノ-2-ヒドロキシメチオニン銅」において、以下のように評価している。

「ヒトに対する銅の遺伝毒性については、過負荷の条件における場合を除いて予見されておらず、通常のヒトの経口摂取の範囲においては、一般的に遺伝毒性があるとは考えられていない。」「飼料添加物として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。」（参照64）

厚生労働省は、「日本人の食事摂取基準（2020年版）」策定検討会報告書において、以下のように評価している。

「血漿・血清銅濃度は、銅の摂取量0.57～6.9 mg/日の範囲で一定である。（参照63）血漿・血清銅濃度の上昇を直ちに健康障害の発現とみなすことはできないが、6.9 mg/日は参考にすべき数値である。一方、10 mg/日の銅サプリメントを12週間継続摂取しても異常を認めなかったとする報告がある。（参照89）以上より、健康障害非発現量を10 mg/日とみなし、血漿・血清銅濃度の上昇を起こさないために、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。なお、小児、乳児、妊婦及び授乳婦に関しては、十分な報告がな

いため、耐容上限量は設置しなかった」。(参照92)

厚生労働省は、2019年に、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会において、「既存添加物の安全性評価に関する調査研究」報告書を用い、既存添加物の銅については、海外の評価書、各種毒性試験等を参照して評価が行われ、食品添加物として使用する限りにおいて安全性上の懸念はないと報告している。(参照93、94)

(3) 硫酸塩類

硫酸塩類については、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸カリウム」において、以下のように評価している。(参照43)

「硫酸アンモニウムを被験物質としたラットの13週間反復経口投与試験の結果、雄の3.0%投与群で見られた下痢を投与に起因する毒性と考え、硫酸アンモニウムの反復投与毒性に係るNOAELを1.5%（硫酸イオンとして650 mg/kg 体重/日）と考えたが、添加物「硫酸カリウム」からの硫酸イオンの推定一日摂取量が41.0 mgと少ないことを考慮し、添加物として適切に使用される場合、添加物『硫酸カリウム』に由来する硫酸イオンは安全性に懸念がないと判断した。」

また、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」において、以下のように評価している。(参照33)

「硫酸イオン及びカリウムイオンについては、添加物「硫酸カリウム」の評価書(2013)及び添加物「硫酸亜鉛」の評価書(2015)で体内動態及び毒性に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念を生じさせるような知見は認められていない。また、その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。」

以上から、本委員会としては、硫酸イオン、アンモニウムイオン及びカリウムイオンについては、安全性に懸念のある知見はないと考えた。」

2. 国際機関等における評価

(1) FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価

① 硫酸銅

JECFAにおいて、硫酸銅の評価がなされ、次のように取りまとめられている。

1970年の第14回会合において、毒性試験の結果からNOELが決定できないため、硫酸銅のADIは設定しないとしている。(参照95)

1973年の第17回会合において、再評価の結果、動物試験の結果からNOELが決定できず、硫酸銅のADIは設定しないとしている。(参照96、97)

② 銅（銅塩類）

JECFAにおいて、銅の評価がなされ、次のように取りまとめられている。

1966年の第10回会合において、銅の代謝に影響を与えることが知られているモリブデンや亜鉛などの成分の食事摂取レベルが正常範囲内にある場合に、銅の一日最大許容負荷量を0.5 mg/kg 体重/日と暫定的に提案している。また、銅として0.033~0.05 mg/kg 体重/日が摂取され、この範囲では健常人への銅の蓄積性はないとしている。さらに、多量の銅摂取は急性毒性症状を起こすものの、銅のヒトでの累積毒性や発がん性はないとしている。（参照98）

1970年の第14回会合において、毒性試験の結果からNOELが決定できないため、銅のADIは設定しないとしている（参照95）。また、多くの人々が20 mg/人/日を超える銅を摂取している可能性が高いが、明らかな有害影響は認められなかったことから、暫定一日最大許容負荷量0.5 mg/kg 体重/日を変更する理由はないと結論付けている。（参照99）

1973年の第17回会合において、再評価を行った結果、NOELを得られる動物試験はないとしながらも、多くの人々が2~3 mg/人/日を超える銅を摂取している可能性が高いが、明らかな有害影響は見られていないことから、一日最大許容負荷量について、暫定一日最大許容負荷量0.5 mg/kg 体重/日を変更する理由はないと結論付けている。（参照96、97）

1982年の第26回会合において、第10回会合において暫定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/日と提示された。）に基づき再評価している。その結果、全ての供給源からの銅の最大耐容一日摂取量（MTDI）として、以前決定した0.5 mg/kg 体重/日を暫定的に支持することとしている。また、銅はヒトにとって必須な元素であり、摂食必要量が0.05 mg/人/日とされていることと併せ考慮し、暫定的な一日必要量/耐容一日摂取量として0.05~0.5 mg/kg 体重/日と設定している（参照100）。毒性評価において、銅塩（グルコン酸銅、ヨウ化銅）は、マウス及びラットで胎児毒性がなく、また、銅が動物及びヒトに対して発がん性を示す証拠はないとしている。（参照101）

③ 硫酸塩類

1985年の第29回会合において、JECFAは、硫酸イオンを含む陰イオンの塩類の評価を行っている。硫酸塩は、食品中に含まれる天然成分で、動物における硫黄代謝の最終産物であること、また、硫酸塩を食品添加物として使用したとき、通常の食事におけるばく露においては、いかなる毒性を示唆する情報がないことから、硫酸塩のADIを特定しないとしている。（参照102）

(2) 米国における評価

① 硫酸銅

1979年、米国のGRAS物質に関する科学者委員会(SCOGS)⁵⁸は、食品中の銅に関して、「硫酸銅に関する入手可能な情報には、現在のレベル又は将来合理的に予想されるレベルで使用される場合は、公衆への危険を疑う合理的な理由を実証又は示唆する証拠はない。」と結論付けた。報告書では、銅塩による動物への毒性が栄養補助食品として使用される量よりも多い量でのみ観察されたこと、硫酸銅が微生物試験において変異原性を示さなかったこと、経口又は非経口投与によらず非発がん性であったこと、妊娠中のハムスターへ多量に硫酸銅を静脈注射した場合に胚毒性と催奇形性を示したことが記載されている。(参照103)

② 銅(銅塩類)

1979年、SCOGSは、グルコン酸銅及びヨウ化銅の評価を行った結果、食品中の銅に関して、「グルコン酸銅に関する入手可能な情報には、現在のレベル又は将来合理的に予想されるレベルで使用される場合は、公衆への危険を疑う合理的な理由を実証又は示唆する証拠はない。」と結論付けている。(参照103)

2001年、米国医学研究所(IOM)⁵⁹の食品栄養委員会(FNB)は、銅などの一日参照摂取量(Dietary reference intake)に関する報告において、7人の大人に対してグルコン酸銅カプセル(銅として10 mg/人/日)を12週間投与した二重盲検投与試験(参照89)において、肝機能検査で正常であったことを基に設定したNOAEL(10 mg/人/日)が一般的なヒトにも適用できると考え、UFを1.0とし、19歳以上の大人の銅のULを10 mg/人/日としている。(参照104)

2014年、米国栄養評議会(CRN)は、ビタミンとミネラル(銅など)の安全性に関する報告において、銅の10~12 mg/人/日の摂取で副作用が発現しないこと、また、日常の銅の摂取量が2 mg/日未満であることを考慮し、銅の追加のULを9 mg/人/日と特定している。(参照105)

(3) 欧州における評価

① 硫酸銅

SCF及び欧州食品安全機関(EFSA)による硫酸銅の食品添加物又は加工助剤としての評価は確認できなかった。

⁵⁸ 1972年から1982年までの間に、米国食品医薬品局(FDA)は、米国実験生物学会連合(FASEB)のLife Sciences Research Office(LSRO)に依頼して選任したSCOGSに、400以上のGRAS物質をカバーする151の詳細な報告書を作成させ、データベースで公開している。

⁵⁹ 現在は米国医学アカデミー(National Academy of Medicine)に改称。

② 銅（銅塩類）

2003年、SCFは、銅のULに関する意見書を取りまとめた。7人の大人に対してグルコン酸銅サプリメント（銅として10 mg/人/日）を12週間投与する試験において肝機能での異常がなかった報告（参照89）を基に、銅のNOAELを10 mg/人/日とした（参照106）。また、SCFは、日常の銅の摂取について、24日間で硫酸銅（詳細不明）を銅として0.8 mg/日から7.5 mg/日まで増加させた際、血漿中の銅濃度、SOD活性、セルロプラスミン濃度、尿への銅排泄量について明らかな違いがなかった報告（参照87）などを基に、一般的なヒトでの潜在的な差を許容するために適切なUFを2とし、18歳以上の大人（妊婦及び授乳婦を除く。）の銅のULを5 mg/人/日と決定した。（参照106）

2008年に、EFSAは、農薬としての銅（I）及び銅（II）化合物⁶⁰のリスク評価のピアレビューにおいて、イヌ1年間投与試験から得られたNOAELである15 mg/kg 体重/日等を根拠として、銅の摂取量の上限値を0.15 mg/kg 体重/日とした。（参照107）

2018年、EFSAは再評価結果を公表し、銅の摂取量の上限値（0.15 mg/kg 体重/日）⁶¹の変更は提案されなかったとしている。（参照107）

なお、2006年、SCFとEFSAの栄養関連の科学パネル（NDAパネル）は、ビタミンとミネラル（銅など）のULに関する意見書をまとめたが、この意見書の中で銅のUL及びその設定根拠は、SCFがまとめた2003年の意見書を引用している。（参照108）

また、2015年、EFSAのNDAパネルは、銅の一日参照摂取量に関する意見書をまとめたが、この意見書の中で一日参照摂取量を検討するに当たり、銅のULとして、SCFが2003年にまとめた意見書（参照106）で設定されたUL（5 mg/日）及びその中で論じられた設定根拠を引用している。（参照109）

③ 硫酸塩類

1991年、SCFは、硫酸イオンについて評価した結果、徹底的な体系的な毒物学的研究は実施されていないものの、人間、動物、植物の構成成分であり、食品に含まれていることから、グループADIを特定しないとしている。また、体の電解質バランスをコントロールする恒常性メカニズムが乱されない限り、食品からの摂取によって安全性上の懸念は生じないとしている。（参照110）

2019年、EFSAは、食品添加物としての硫酸並びにそのナトリウム、カリ

⁶⁰ 水酸化銅、塩基性塩化銅、三塩基性硫酸銅、酸化銅、ボルドー混合液

⁶¹ 原著では、「ADI」と記載されているが、注釈として、「専門家の間では、生命維持に不可欠な微量栄養素である銅に対して「ADI」という用語は十分に適切ではないと考えられており、栄養素の分野で用いられている「上限値」という用語の方が適切であると考えられている」と記載されている。

ウム、カルシウム及びアンモニウム塩を再評価しており、定量的な ADI の設定は必要ないとしている。（参照111）

（4）オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

① 硫酸銅

オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）による硫酸銅の安全性評価は確認できなかった。

② 銅（銅塩類）

2007 年、FSANZ は、「ワインの加工助剤としてクエン酸銅（ベントナイトベース以外）」の評価を行っている。ワインは、オーストラリア又はニュージーランドの消費者の銅の摂取に大きく寄与する食品とされていない。また、銅はワインを含む様々な食品に自然に見られ、健康に不可欠な要素であり、硫黄含有物質を除去するためのワインへの初期投入レベル（銅として約 1 mg/L ワイン、そのほとんどは後に除去される）において、適度な量のワインを消費したとしても、ばく露量は成人の UL である 10 mg/日には及ばない。したがって、GMP 下でのクエン酸銅の加工助剤としてのワインへの使用に関し、公衆の健康や安全性の懸念はないと結論付けている。（参照112）

③ 硫酸塩類

FSANZ による硫酸塩類の安全性評価は確認できなかった。

V. 食品健康影響評価

「硫酸銅」は、従来、母乳代替食品を対象に銅の強化の目的で使用されている。今般の食品健康影響評価の依頼は、ぶどう酒のみを対象に製造用剤としての用途を追加するための規格基準の改正に係るものである。母乳代替食品とぶどう酒ではこれらを摂取する集団が全く異なることや、ぶどう酒の製造に用いる場合には、栄養目的ではないことを踏まえ、栄養成分関連添加物としての追加上限量等の設定は行わず、「硫酸銅」について、ぶどう酒の製造用剤としての使用に関して食品健康影響評価を実施した。

硫酸銅は、ぶどう酒中で、銅イオン及び硫酸イオンに解離すると考えられることから、それぞれについての評価を踏まえ、総合的に「硫酸銅」の食品健康影響評価を行うこととした。

1. 銅イオン

銅イオンの現在の摂取量は、20歳以上の人で、特定保健用食品及び栄養機能食品を摂取しない場合は1.14 mg/人/日、摂取する場合は6.14 mg/人/日と、ぶどう酒からの「硫酸銅」由来の摂取量は、0.093 mg/人/日と推計した。

銅イオンについては、添加物評価書「グルコン酸銅」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。

ラットに硫酸銅又は銅塩類を経口投与したほとんどの試験では、銅の摂取量が多い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。胃及び十二指腸で吸収された銅は、門脈を経て肝臓へ取り込まれ、セルロプラスミンとして血中へ放出され、また、筋肉や骨などに分布する。胆汁を介した糞便中への排泄が銅の主要排泄経路であること及び恒常性維持に最も重要であることが示唆されており、ラットにおいて、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た。

硫酸銅及び銅・銅塩類には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性試験等の試験成績を検討した結果、ラット 2 世代生殖毒性試験において、親動物及び児動物における脾臓の重量減少が認められたことから、最小の NOAEL は、この報告の 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。

硫酸銅及び銅塩類を被験物質としたヒトにおける知見では、銅として10 mg/人/日までを摂取させる介入研究が行われており、いずれの試験においても、銅の摂取による影響は認められていない。

添加物評価書「グルコン酸銅」の評価において、ヒトに銅として1日 10 mg のグルコン酸銅を 12 週間投与した（Pratt ら（1985））結果、影響は認められていないとされている。その後、この判断を変更すべき新たな知見は認められないこ

と及び製造用剤として用いられる「硫酸銅」に由来する銅イオンの摂取量（0.093 mg/人/日）が現在の摂取量（20 歳以上の人で、特定保健用食品及び栄養機能食品を摂取しない場合は 1.14 mg/人/日、摂取する場合は 6.14 mg/人/日）と比べて少ないことを総合的に評価した結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、「硫酸銅」に由来する銅イオンは安全性に懸念がないと判断した。

2. 硫酸イオン

硫酸イオンについては、過去に評価が行われている。その後新たな知見が認められていないことから、新たな体内動態及び毒性に関する検討は行わなかったが、食事中に添加物として含まれ、体内で容易に解離し硫酸イオンを形成すると考えられる無機硫酸塩及び飲料水に含まれる硫酸イオンの摂取量を推計したところ、現在の摂取量は少なくとも 68.7～80.8 mg/人/日と推計され、ぶどう酒に添加した「硫酸銅」由来の硫酸イオンの摂取量（0.179 mg/人/日）が少ないことを総合的に評価した結果、本ワーキンググループは、添加物として適切に使用される場合、「硫酸銅」に由来する硫酸イオンは、安全性に懸念がないと判断した。

本ワーキンググループは、上記 1. 及び 2. を踏まえ、「硫酸銅」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念はないと判断した。

<別紙：略称>

略称	名称等
5-NT	5'-nucleotidase : 5'-ヌクレオチダーゼ
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CAS	Chemical Abstracts Service : ケミカル・アブストラクト・サービス
CRN	Council for Responsible Nutrition : 米国栄養評議会
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology : 米国実験生物学会連合
FNB	Food and Nutrition Board : 食品栄養委員会
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand : オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GGT、 γ-GT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
GMP	Good Manufacturing Practice : 適正製造規範
GRAS	Generally Recognized As Safe : 一般に安全とみなされている
GSFA	General Standard for Food Additives : 食品添加物の一般規格
IOM	Institute of Medicine : 米国医学研究所
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level : 最小毒性量
MTDI	Maximum Tolerable Daily Intake : 最大耐容一日摂取量
NAG	N-acetyl-β-glucosaminidase : N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
OIV	Organisation Internationale de la Vigne et du Vin : 国際ブドウ・ワイン機構
SCF	Scientific Committee on Food : 欧州食品科学委員会
SCOGS	Select Committee on GRAS Substances : 米国の GRAS 物質に関する科学者委員会
SDH	Sorbitol dehydrogenase : ソルビトールデヒドロゲナーゼ
SOD	superoxide dismutase : スーパーオキシドジスムターゼ
UF	Uncertainty Factor : 不確実係数
UL	Tolerable Upper Intake Level : 耐容上限量

<参照>

- 1 厚生労働省：「硫酸銅」の食品安全基本法第24条に基づく食品健康影響評価について，第834回食品安全委員会，2021
- 2 独立行政法人酒類総合研究所：硫酸銅に係る使用基準改正のための概要書，2021
- 3 横塚 弘毅：ワインの味とにおい (1)．調理科学，1989；22 (1)：29-36
- 4 OIV (Organisation Internationale de la Vigne et du Vin): DISTINCTION BETWEEN ADDITIVES AND PROCESSING AIDS (OENO 567A-2016) and 3. WINE - 3.5.8. Treatment with Copper Sulphate (2/89). International Code of Oenological Practices, 2020; XX - XXI, II.3.5-11
- 5 厚生労働省，消費者庁：第9版 食品添加物公定書 硫酸銅，2018
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoushokuhin/syokuten/kouteisho9e.html (アクセス日: 2019.11.27)
- 6 川西 徹，穠山 浩，河村 葉子，佐藤 恭子：第9版 食品添加物公定書解説書 (下)，廣川書店，2019；D-2416-21
- 7 ERBSLÖH Geisenheim GmbH: Kupfat Safety Data Sheet. 2020
- 8 Jackson RS: Wine Science Principles and Applications (Third Edition). Elsevier Inc., 1994
- 9 日本醸造協会：醸造物の成分 第VII章 含硫化合物，1999
- 10 Zoecklein BW, Fugelsang KC, Gump BH, and Nury FS: WINE ANALYSIS AND PRODUCTION, 1999
- 11 Kreitman GY, Danilewicz JC, Jeffery DW, and Elias RJ: Reaction Mechanisms of Metals with Hydrogen Sulfide and Thiols in Model Wine. Part 1: Copper-Catalyzed Oxidation. J Agric Food Chem, 2016; 64(20): 4095-104
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.6b00641> (アクセス日: 2020.9.30)
- 12 PubChem: Copper(II) sulfide
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14831> (アクセス日: 2020.11.2)
- 13 ディヴィッド・バード：イギリス王立化学会の化学者が教えるワイン学入門，2019
- 14 Reschke S, Tran T, Bekker M, Wilkes E, and Johnson D: Using copper more effectively in winemaking. WINE & VITICULTURE JOURNAL, 2015; 30(5): 35-7, 39
- 15 日本食品化学研究振興財団：各添加物の使用基準及び保存基準．2020
<https://www.ffcr.or.jp/webupload/224e2befb3885a643688c10d746f0815496de528.pdf> (アクセス日: 2020.10.28)
- 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．食品衛生研究，1983；33(9)：831-51
- 17 CAC (Codex Alimentarius Commission): GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES, CODEX STAN 192-1995, 2019; 1-6
- 18 CAC (Codex Alimentarius Commission): GUIDELINES ON SUBSTANCES USED AS PROCESSING AIDS, CAC/GL 75-2010, 2010
https://ipa.cfsa.net.cn/download/CXG_075e.pdf (アクセス日: 2020.10.27)
- 19 FAO/WHO：加工助剤として使用される物質に関するガイドライン CAC/GL 75-2010, 2010
https://www.mhlw.go.jp/topics/identshi/codex/06/dl/cac_gl75.pdf (アクセス日: 2021.5.24)

-
- ²⁰ FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of Federal Regulations Title 21) Part184, §184.1261 Copper sulfate, 2019; 3, 488-9, 521
- ²¹ FDA (US Food and Drug Administration): 27 CFR (Alcohol, Tobacco Products and Firearms) Chapter I, Subchapter A, Part 24, Subpart L, §24.246 Materials authorized for the treatment of wine and juice, e-CFR data is current as of October 23, 2020
https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=84ac269a39c11a397e6211853812233e&mc=true&n=sp27.1.24.1&r=SUBPART&ty=HTML#se27.1.24_1246 (アクセス日: 2020.10.27)
- ²² TTB (US Alcohol and Tobacco Tax and Trade Bureau): Wine and Juice Treating Materials and Processes for Domestic Wine Production, 2020
<https://www.ttb.gov/wine/treating-materials> (アクセス日: 2020.7.30)
- ²³ EU (European Union): REGULATION (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives (原義) . Official Journal of the European Union 2008; L 354
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1333&rid=1> (アクセス日: 2020.10.30)
- ²⁴ EU (European Union): REGULATION (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives (改訂版) . Official Journal of the European Union 2008; L 354
- ²⁵ EU (European Union): COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2019/934 of 12 March 2019 supplementing Regulation (EU) No 1308/2013 of the European Parliament and of the Council as regards wine-growing areas where the alcoholic strength may be increased, authorised oenological practices and restrictions applicable to the production and conservation of grapevine products, the minimum percentage of alcohol for by-products and their disposal, and publication of OIV files. Official Journal of the European Union 2019; L 149
http://data.europa.eu/eli/reg_del/2019/934/2019-06-27 (アクセス日: 2021.5.24)
- ²⁶ FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Standard 1.3.3 Processing aids, F2016C00166, 2016
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2016C00166> (アクセス日: 2020.10.20)
- ²⁷ FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 18 Processing aids, F2020C00889, 2020
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00889> (アクセス日: 2020.10.20)
- ²⁸ FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Standard 4.5.1 Wine Production Requirements (Australia only), F2020C00202, 2020
<https://www.legislation.gov.au/Details/F2020C00202> (アクセス日: 2020.10.20)
- ²⁹ EU (European Union): AGREEMENT between the European Community and Australia on trade in wine - ANNEX 1. 2009
[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:22009A0130\(01\)&qid=1603254060146&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:22009A0130(01)&qid=1603254060146&from=EN) (アクセス日: 2020.10.21)
- ³⁰ EU (European Union): AGREEMENT between the European Community and Australia on trade in wine - Protocol - Joint Declarations. 2009
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A22009A0130%2801%29&qid=1603254060146> (アクセス日: 2020.10.21)

-
- 31 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告 第1部 栄養素等摂取状況調査の結果 第1表の1及び第9表の2、第3部 生活習慣調査の結果 第93表. 2020
- 32 食品衛生研究会：食品衛生小六法 令和2年版、新日本法規出版. 2019
- 33 食品安全委員会：添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」. 2017年12月
- 34 食品安全委員会：添加物評価書「硫酸亜鉛」. 2015年9月
- 35 佐藤 恭子, 西島 基弘, 上田 要一：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. 2020
- 36 松井 佳彦, 浅見 真理, 伊藤 禎彦, 広瀬 明彦, 平田 睦子, 西村 哲治, 他：水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究. 飲料水の水質リスク管理に関する総合的研究—寄与率分科会—. 平成24年度総括・分担研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合研究事業. 2013
- 37 (公益社団法人) 日本水道協会：水道水質データベース. 令和元年度水道統計給水栓水の水質 (上水道事業)
<http://www.jwwa.or.jp/mizu/> (アクセス日: 2022.4.20)
- 38 (公益社団法人) 日本水道協会：水道水質データベース. 令和元年度水道統計給水栓水の水質 (水道用水供給事業)
<http://www.jwwa.or.jp/mizu/> (アクセス日: 2022.4.20)
- 39 Florin T, Neale G, Gibson GR, Christl SU, Cummings JH: Metabolism of dietary sulphate: absorption and excretion in humans. *Gut*, 1991; 32(7): 766-73
- 40 Florin THJ, Neale G, Goretski S, Cummings JH: The Sulfate Content of Foods and Beverages. *Journal of Food Composition and Analysis*, 1993; 6(2): 140-51
- 41 国税庁：第145回国税庁統計年報 令和元年度版 - 8-4(2) 販売 (消費) 数量の累年比較. 2019
<https://www.nta.go.jp/publication/statistics/kokuzeicho/r01/R01.pdf> (アクセス日: 2021.9.8)
- 42 国税庁：平成30年度分 酒税課税関係等状況表 - 第6表 酒類販売 (消費) 数量等の状況表 (都道府県別). 2018
<https://www.nta.go.jp/taxes/sake/tokei/kazeikankei2018/01.htm> (アクセス日: 2020.10.30)
- 43 食品安全委員会：添加物評価書「硫酸カリウム」. 2013年1月
- 44 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
- 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
- 46 OECD (Organisation for Co-operation and Development): SIDS Initial Assessment Profile-Copper and copper compounds. 2014
- 47 Van den Berg GJ and Beynen AC: Influence of ascorbic acid supplementation on copper metabolism in rats. *Br J Nutr*, 1992; 68(3): 701-15
- 48 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
- 49 van Ravesteyn AH: Metabolism of copper in man. *Acta Med Scand*, 1944; 118(1-3): 163-96

-
- 50 Turnlund JR, Keyes WR, Anderson HL, and Acord LL: Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper by use of the stable isotope ^{65}Cu . *Am J Clin Nutr*, 1989; 49(5): 870-8
- 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
- 52 Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL, and Scott KC: Copper absorption, excretion, and retention by young men consuming low dietary copper determined by using the stable isotope ^{65}Cu . *Am J Clin Nutr*, 1998; 67(6): 1219-25
- 53 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
- 54 Harvey LJ, Majsak-Newman G, Dainty JR, Lewis DJ, Langford NJ, Crews HM et al.: Adaptive responses in men fed low-and high-copper diets. *Br J Nutr*, 2003; 90(1): 161-8
- 55 Turnlund JR, Keyes WR, Kim SK, and Domek JM: Long-term high copper intake: effects on copper absorption, retention, and homeostasis in men. *Am J Clin Nutr*, 2005; 81(4): 822-8
- 56 食品安全委員会：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5月
- 57 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*, 2000 ; 120 : 311-4
- 58 Coudray C, Feillet-Coudray C, Rambeau M, Tressol JC, Gueux E, Mazur A et al.: 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
- 59 Harvey LJ, Dainty JR, Hollands WJ, Bull VJ, Beattie JH, Venelinov TI et al.: Use of mathematical modeling to study copper metabolism in humans. *Am J Clin Nutr*, 2005; 81(4): 807-13
- 60 Wijmenga C and Klomp LWJ: Molecular regulation of copper excretion in the liver. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2004; 63: 31-9
- 61 van den Berghe PVE and Klomp LWJ: New developments in the regulation of intestinal copper absorption. *Nutrition Reviews*, 2009; 67(11): 658-72
- 62 Linder MC and Hazegh-Azam MH: Copper biochemistry and molecular biology. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1996; 63(5): 7975-8115
- 63 Bost M, Houdart S, Oberli M, Kalonji E, Huneau JF, and Margaritis I: Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol*, 2016; 35: 107-15
- 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.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> (アクセス日：2021.5.24)
- 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
- 66 藤田 博，中野 雅行，佐々木 美枝子：Salmonella typhimurium TA97, TA I02 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 : 343-50

-
- 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
- 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
- 69 Denizeau F and Marion M: Genotoxic effects of heavy metals in rat hepatocytes. *Cell Biol Toxicol*, 1989; 5(1): 15-25
- 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
- 71 Tinwell H and Ashby J: Inactivity of copper sulphate in a mouse bone-marrow micronucleus assay. *Mutation Research*, 1990; 245(3): 223-6
- 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
- 73 Ornaghi F and Giavini E: Induction of micronuclei in pre-implantation rat embryos in vivo. *Mutation Research*, 1989; 225(1-2): 71-4
- 74 International Programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. WHO (ed.): Copper. Environmental Health Criteria (EHC) 200; World Health Organization. 1998.
- 75 Mandil R, Prakash A, Rahal A, Singh SP, Sharma D, Kumar R et al.: 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; 21: 29
- 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
- 77 Grillo CA, Reigosa MA, and Fernandez Lorenzo de Mele MA: Does over-exposure to copper ions released from metallic copper induce cytotoxic and genotoxic effects on mammalian cells?. *Contraception*, 2010; 81(4): 343-9
- 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
- 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
- 80 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
- 81 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
- 82 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
- 83 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
- 84 Tachibana K: Pathological transition and functional Vicissitude of liver during formation of cirrhosis by copper. *Nagoya J Med Sci*, 1952; 15(2): 108-12
- 85 Hébert CD, Elwell MR, Travlos GS, Fitz CJ, and Bucher JR: Subchronic Toxicity

-
- of Cupric Sulfate Administered in Drinking Water and Feed to Rats and Mice. *Fundam Appl Toxicol*, 1993; 21(4): 461-75
- ⁸⁶ ECHA (European Chemicals Agency): Proposal for harmonised classification and labelling - Substance Name: Copper sulphate pentahydrate. 2013
- ⁸⁷ Turnlund JR, Keen CL, and Smith RG: Copper status and urinary and salivary copper in young men at three levels of dietary copper 1-3. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1990; 51(4): 658-64
- ⁸⁸ O'Connor JM, Bonham MP, Turley E, McKeown A, McKelvey-Martin VJ, Gilmore WS et al.: 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
- ⁸⁹ Pratt WB, Omdahl JL, and Sorenson JR: Lack of effects of copper gluconate supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1985; 42(4): 681-2
- ⁹⁰ 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（1999）：10-17 他
- ⁹¹ 食品安全委員会：清涼飲料水評価書「銅」。2008年4月
- ⁹² 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準（2020年版）。2019
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>（アクセス日：2021.5.24）
- ⁹³ 国立医薬品食品衛生研究所：平成30年度既存添加物の安全性評価に関する調査研究 [厚生労働省添加物部会資料3-2]。2019
- ⁹⁴ 厚生労働省：既存添加物の安全性評価について [厚生労働省添加物部会資料3-1]。2019
- ⁹⁵ WHO (World Health Organization): Evaluation of food additives Fourteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 462 / FAO Nutrition Meetings Report Series No. 48, 1971
- ⁹⁶ JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. *WHO Food Additives Ser* 5, 1974
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je07.htm>（アクセス日：2020.10.16）
- ⁹⁷ JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications. Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 539, 1974
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41072/WHO_TRS_539.pdf?sequence=1&isAllowed=y（アクセス日：2020.10.16）
- ⁹⁸ JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: Some emulsifiers and stabilizers and certain other substances. Tenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser* 539, 1967
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40668/WHO_TRS_373.pdf?seq

-
- uence=1&isAllowed=y (アクセス日: 2020.10.16)
- ⁹⁹ FAO/WHO: Toxicological evaluation of some extraction solvents and certain other substances. FAO Nutrition Meetings Report Series No. 48A WHO/FOOD ADD/70.39, 1970
- ¹⁰⁰ JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-sixth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser 683, 1982
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41546/WHO_TRS_683.pdf?sequence=1&isAllowed=y (アクセス日: 2020.10.16)
- ¹⁰¹ JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): WHO Copper. WHO Food Additives Ser 17, 1982
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je31.htm> (アクセス日: 2021.3.12)
- ¹⁰² JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser 733, 1986
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37285/WHO_TRS_733.pdf?sequence=1&isAllowed=y (アクセス日: 2020.10.22)
- ¹⁰³ SCOGS (Select Committee on Gras Substances): EVALUATION OF THE HEALTH ASPECTS OF COPPER GLUCONATE, COPPER SULFATE, AND CUPROUS IODIDE AS FOOD INGREDIENTS. 1979
- ¹⁰⁴ IOM (Institute of Medicine): Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc [Copper 抜粋]. The National Academies Press, 2001
- ¹⁰⁵ Hathcock JN: Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition. CRN (Council for Responsible Nutrition), 2014
- ¹⁰⁶ SCF (Scientific Committee on Food): Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Copper. SCF/CS/NUT/UPPLEV/57 Final, 2003
- ¹⁰⁷ EFSA (European Food Safety Authority): Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance copper compounds copper(I), copper(II) variants namely copper hydroxide, copper oxychloride, tribasic copper sulfate, copper(I) oxide, Bordeaux mixture. EFSA Journal, 2018; 16(1): 5152
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2018.5152> (アクセス日: 2021.5.24)
- ¹⁰⁸ SCF/EFSA: Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. EFSA, 2006
- ¹⁰⁹ 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
- ¹¹⁰ SCF (Scientific Committee on Food): Report of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series), COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, 1991
- ¹¹¹ EFSA(European Food Safety Authority): Re-evaluation of sulphuric acid and

its sodium, potassium, calcium and ammonium salts (E513, 514(i), 514(ii), 515(i), 515(ii), 516 and 517) as food additive. EFSA Journal, 2019; 17(10)

¹¹² FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): FINAL ASSESSMENT REPORT APPLICATION A562 COPPER CITRATE AS A PROCESSING AID FOR WINE, 2007

https://www.foodstandards.gov.au/code/applications/documents/FAR_Final_A562_Copper_Citrate_as_a_PA_in_Wine.pdf (アクセス日: 2021.5.24)