

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

1 はじめに

グルコン酸銅は、人工栄養児の銅強化の目的で、昭和 58 年（1983 年）に食品添加物として指定され、現在、母乳代替食品への使用のみが認められている¹⁾。

米国では、グルコン酸銅は一般に安全と認められる物質（GRAS 物質）として取り扱われ、栄養強化剤として、サプリメント類、あめ類、飲料等に用いられており、使用量の制限は設定されていない²⁾。

EU では、グルコン酸銅等の栄養強化剤は、食品添加物ではなく、食品成分扱いとなっており³⁾、調製乳についてのみ使用量の制限があり、その他の食品への使用量は制限されていない⁴⁾。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は、銅に関して、一日摂取許容量（ADI）を設定していないが、1982 年に銅の最大耐容一日摂取量（MTDI）を、暫定値として 0.05 ~ 0.5 mg/kg と評価している^{5),6)}。一方、グルコン酸に関しては、1998 年にグルコン酸塩類（グルコノデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸カリウム及びグルコン酸ナトリウム）のグループ ADI について「特定せず（notspecified）」と評価している⁷⁾。

2 背景等

要請者は、平成 13 年国民栄養調査等によると、小児を除く幅広い年齢層において銅が不足しており、一部の食品に食品添加物として銅を強化する必要があるとして、厚生労働大臣に対し、グルコン酸銅の使用基準の改正を要請した。このため、食品安全基本法に基づき、厚生労働大臣から食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである（平成 15 年 12 月 2 日、関係書類を接受）。

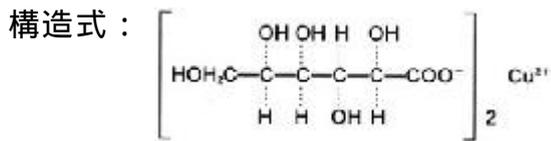
3 使用基準改正の概要

グルコン酸銅を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、錠剤及び粉末に使用できるよう使用基準を改正しようとするもの。

4 名称等

名称：グルコン酸銅

英名：Copper Gluconate



化学式：C₁₂H₂₂CuO₁₄

分子量：453.84

性状：淡青色の粉末

5 安全性に関する検討

1) 変異原性試験

Salmonella Typhimurium TA97 株及び TA102 株を用いた変異原性試験では、S9mix の存在の有無にかかわらず、グルコン酸銅濃度 1 mg/plate まで変異原性は認められていない⁸⁾。

2) 体内動態

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濃度が高まったとの報告がある⁹⁾。

3) 銅と他のミネラルとの相互作用について

銅の吸収に関して亜鉛は拮抗関係があり、銅は鉄の吸収や利用を助ける¹⁰⁾。動物実験等において、銅がカドミウムの毒性を軽減することが報告されている^{11),12)}。また、食事中的銅濃度が低いと、鉛の吸収が増加する知見があり、銅と鉛も拮抗関係にあることが示唆されている¹¹⁾。

4) 毒性

グルコン酸銅のマウスでの急性毒性として、雄の LD₅₀ は 1,350 mg/kg 体重、雌の LD₅₀ は 1,250 mg/kg 体重との報告がある¹⁾。

ラットへの硫酸銅 (銅として 200 ppm) 14 週間混餌投与では、成長に影響はなく、肝臓、腎臓、大腿骨の銅濃度の軽度な上昇がみられた^{1),13)}。

ラットにグルコン酸銅 (銅として 1,600 ppm) を 40-44 週間混餌投与したところ、12 週から摂餌量及び体重増加度の低下がみられ、35 週までに 83% の死亡が認められた。また肝臓に著明な銅の蓄積が認められた^{1),14)}。

ラットに硫酸銅 (銅として 530、1,600 ppm) を 40-44 週間混餌投与したところ、1,600 ppm 投与群において 12 週より摂取量及び体重増加度低下がみられ、肝臓に銅が蓄積し、35 週までに 25% の死亡が認められた。また、投与群の肝臓に銅が蓄積した^{1),14)}。

雄ラット (Fischer344) への硫酸銅 (銅として 750、1,000、1,250、1,500 及び

2,000 µg/g 餌) 3 ヶ月間混餌投与により、肝中銅濃度は 1,000 µg/g 餌以上投与群において対照群に比べ有意に増加し、1,250 µg/g 餌以上投与群で肝臓に壊死等の組織学的変化及び体重抑制が認められた¹⁵⁾。

成熟及び幼若ラット (Fischer344) に硫酸銅 (銅として 1,500 ppm) をそれぞれ 18 週間及び 16 週間混餌投与したところ、全ての投与群で肝障害が観察されたが、幼若ラットの方が肝への銅の蓄積が多く、肝障害も著しかった¹⁶⁾。

Fischer ラットへの塩化銅 (銅として 150、300、600 ppm) 60 日間混餌投与により、体重の増加への影響は観察されていないが、300 及び 600 ppm 投与群で血清 GOT 及び GPT 活性が対照群に比べ上昇した。また、600 ppm 投与群で対照群に比べ肝臓中銅濃度が顕著に増加し、すべての投与群で腎臓中銅濃度が対照群に比べ増加した¹⁷⁾。

雌雄各群 6-8 匹のイヌに 0.012、0.06 及び 0.24% (3、15、60 mg/kg 体重相当) のグルコン酸銅を 6、12 ヶ月間混餌投与したところ、0.06% 投与群で脾臓に、0.24% 投与群で肝臓、腎臓及び脾臓に銅蓄積が認められ、0.24%、12 ヶ月投与群で 12 匹中 1 匹に肝障害がみられたが、組織学的変化はみられていない¹⁸⁾。

ウサギに硫酸銅の 1% 溶液を 479 日間経口投与 (10 ml、銅として約 12.5 mg/kg 体重に相当) したところ、肝障害がみられた¹⁹⁾。

銅過剰症に関して、先天性の銅代謝異常を有するウイルソン氏病の病態モデル動物、LEC (Long-Evans-Cinnamon) ラットの雄に食餌中の銅濃度を変えて (通常食餌: 0.74 mgCu/100g、銅過剰食餌: 10 mgCu/100g 及び銅欠乏食餌: <0.01 mg Cu/100g) 10 ~ 16 週齢飼育した結果、通常食餌群と銅過剰食餌群では黄疸症状が生後 16 週で現れたが、銅欠乏食餌群の LEC ラットには現れなかった²⁰⁾。

LEC 雄性ラット (5 週齢) に 0.126 mg/日の銅 (食餌摂取 15 g/日、ラット体重 500 g で 0.252 mg/kg 体重相当) を与えたところ、16 週齢以降に黄疸が現れている²¹⁾。

80 日齢の LEC 雌性ラットに 3.0 mg/kg 体重の銅を 3 日間連続で投与したところ、4 匹のうち 2 匹が死亡した²²⁾。

約 3/4 が銅代謝異常の遺伝子を有するベドリントンテリア犬では、肝臓への銅の蓄積量が肝臓の乾燥重量当たり 400 µg/g (通常の成犬の値: 200 µg/g) を超えると肝臓の組織学的な変化がみられ、375 µg/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^{23),24)}。

銅はポリフェノール類の存在下で *in vitro* において酸化的遺伝子傷害を惹起することが報告されている。牛の胸腺 DNA を用いたカテキンと各種金属共存下の DNA の損傷の検討において、銅と銀に DNA 損傷が著明に起こること²⁵⁾、カテコールと銅の共存で酸化的 DNA 傷害が起こること²⁶⁾、及びアミノフェノールと銅の存在下で DNA 損傷が起こること²⁷⁾等が報告されている。これらは何れも試験管内の試験であり、銅濃度は銅として数 ppm とそれほど高くないが、ポリフェ

ノール類は数百 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く、また、銅がフリーのイオン状態で試験されているが、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ことから、ヒトの体内でこのような酸化的遺伝子傷害の反応が起こることはないと推察されている。

ヒト（男性3名、女性4名）への12週間グルコン酸銅 10 mg/日（5 mg 銅/カプセル、1日2回）投与では、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、GGT、LDH 及び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²⁸⁾。

ヒトにおける銅の過剰摂取における症状は、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起こり、腎毒性は特にないと報告されている^{29),30)}。

成人で銅を摂取した際の有害作用の報告が見当たらないことから、銅について最低有害作用発現量（LOAEL）は確立されていない³¹⁾。

仮に、銅を多量摂取しても、上腹部痛や吐き気、嘔吐、下痢などの有害作用により、多量の銅吸収は生じにくいとされている³²⁾。インドにおいて、銅が溶出したミルクを長期間にわたり飲用した子どもたちが、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 0.9 mg/kg/日と報告されており³³⁾、JECFA の暫定 MTDI (0.05 ~ 0.5 mg/kg) を上回っている。

5) 銅の許容上限摂取量等について

我が国では、「第6次改訂日本人の栄養所要量（1999年）」³²⁾において、18 ~ 69歳の人々の許容上限摂取量（UL）（参考参照）を9 mg/ヒト/日と設定している。その他の対象者ではデータが少なくULを設定できていない。

JECFA では、ADI は設定していないが、1982年にイヌの1年間反復投与試験における無影響量（NOEL）を約5 mg/kg/日とし、これに基づいて、銅としての暫定 MTDI を 0.05 ~ 0.5 mg/kg と評価している^{5),6)}。

米国栄養評議会（CRN）では、1997年に無毒性量（NOAEL）を9 mg/ヒト/日と評価している³¹⁾。

米国医学学会（IOM）では、2001年にグルコン酸銅 10 mg/ヒト/日の12週間投与で肝機能への影響がなかったことから、この値を銅のNOAELとし、不確実係数（UF）を1（多くのヒトの試験結果があることを考慮）として、ULを10 mg/ヒト/日と算出している³³⁾。なお、18歳以下の小児等については、別途ULが設定されている。

EUでは、2003年に米国医学学会と同様にNOAELを10 mg/ヒト/日とし、UFを2（潜在的な個体差による変動を考慮）として、銅のULとして5 mg/ヒト/日を推奨している³⁴⁾。なお17歳以下の小児等については、別途ULが設定されて

いる。

表 UL 等設定状況

	JECFA ^{5),6)} (1982)	米 国		EU ³⁴⁾ (2003)	日本 ³²⁾ (1999)
		CRN ³¹⁾ (1997)	IOM ³³⁾ (2001)		
LOAEL (mg/ヒト/日)	-	-	-	-	-
NOAEL (mg/ヒト/日)	-	9	10	10	-
MTDI (mg/kg)	0.05-0.5	-	-	-	-
UL (mg/ヒト/日)	-	-	10	5	9

6) 1日摂取量の推計等

今回要請の使用基準改正案では、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できるようにすると共に、「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」使用しなければならないこととされている。平成 13 年度国民栄養調査の結果³⁵⁾では、1日1人当たり 1.25 mg 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 5.0 mg を加えると、1日の銅の摂取量は 6.3 mg 程度となる。

なお、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が、平成 12 年度の調査³⁶⁾によると、5,523 調査地点中 5,513 地点 (99.8%) で 0.1 mg/L 以下であり、1日3Lの飲用を仮定しても、水道水からの銅の摂取量は 0.3 mg 以下であり、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ている。

6 評価結果

我が国では、グルコン酸類として、グルコン酸銅の他、グルコノデルタラクトン、グルコン酸、グルコン酸亜鉛、グルコン酸カリウム、グルコン酸カルシウム、グルコン酸第一鉄及びグルコン酸ナトリウムが食品添加物として指定されており、グルコン酸類 (グルコノデルタラクトン、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸カリウム及びグルコン酸ナトリウム) については、1998 年に JECFA において ADI を「特定せず」と評価している。

グルコン酸銅については、銅としての摂取を評価することが適当であり、また、銅はヒトにとって必須元素であることを踏まえ、銅の UL について評価を行った。

成人で銅を摂取した際の副作用の報告が見当たらないことから、銅について LOAEL は確立されていない。

ヒトに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。米国医学学会 (IOM) 及び EU もこの値を NOAEL と評価している。

JECFA は、銅について ADI を設定していないが、1982 年にイヌの 1 年間反復投与試験における NOEL を約 5 mg/kg/日とし、これに基づき、暫定 MTDI を 0.05 ~ 0.5 mg/kg と評価している。

これまでの我が国の UL は 9 mg/ヒト/日と設定されているが、この値は、ヒト 12 週間投与試験の NOAEL 10 mg/ヒト/日よりも小さい値であり、今回入手した情報からは、これを変更する必要はないと考えられることから、グルコン酸銅の UL は銅として 9 mg/ヒト/日と評価した。

なお、今回評価を行った UL は成人を対象としたものであり、乳幼児～小児が過剰に銅を摂取することがないように、適切な注意喚起が行われるべきである。

7 その他

成人においても、今後、銅の過剰摂取が生じないように注意が必要であり、実際の摂取量の把握及びその結果を踏まえた措置の検討も必要と考えられる。

【引用文献】

- 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) 21CFR Ch.1 (4-1-97 Edition) Food and Drug Administration, HHS. § 182 (1997).
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) World Health Organization: Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, Geneva (1982) 31-32.
- 6) World Health Organization: Toxicological Evaluation on Certain Food Additives, 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, Geneva (1982) 265-296.
- 7) World Health Organization: 51st Meeting for Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 9-18 June 1998.
- 8) 藤田 博, 中野雅行, 佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102 を用いた食品添加物の変異原性試験 (第 3 報). 東京衛研年報. (1988) 39: 343-350.
- 9) 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: 311-314.
- 10) 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.
 - 11) Petering HG. Some observations on the interaction of zinc, copper, and iron metabolism in lead and cadmium toxicity, *Environ. Health Perspect.* (1978) 25: 141-145.
 - 12) Chowdhury BA, Chandra RK. Biological and health implications of toxic heavy metal and essential trace element interactions. *Prog. Food Nutr. Sci.* (1987) 11: 57-113.
 - 13) Kulwich R, Hansard SL, Comar CL, Davis GK. Copper, molybdenum and zinc interrelationships in rats and swine. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* (1953) 84: 487-491.
 - 14) Harrison JWE, Levin SE, Trabin B. The safety and fate of potassium sodium copper chlorophyllin and other copper compounds. *J. Am. Pharm. Assoc.* (1954) XLIII: 722-737.
 - 15) Aburto EM, Cribb AE, Fuentealba IC, Ikede BO, Kibenge FS, Markham F. Morphological and biochemical assessment of the liver response to excess dietary copper in Fischer 344 rats. *Can. J. Vet. Res.* (2001) 65: 97-103.
 - 16) Fuentealba IC, Mullins JE, Aburto EM, Lau JC, Cherian GM. Effect of age and sex on liver damage due to excess dietary copper in Fischer 344 rats. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* (2000) 38: 709-717.
 - 17) Sugawara N, Li D, Sugawara C, Miyake H. Response of hepatic function to hepatic copper deposition in rats fed a diet containing copper. *Biol. Trace Elem. Res.* (1995) 49: 161-169.
 - 18) Shanaman JE, Wazeter FX, Goldenthal EI. 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). (非公表)
 - 19) Tachibana K. Pathological transition and functional vicissitude of liver during formation of cirrhosis by copper. *Nagoya J. Med. Sci.* (1952) 15: 108-114.
 - 20) Sakurai H, Kamada H, Fukudome A, Kito M, Takeshima S, Kimura M, Otaki N, Nakajima K, Kawamo K, Hagino T. Copper-metallothionein induction in the liver of LEC rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1992) 185: 548-552.
 - 21) Nomiyama K, Nomiyama H, Kameda N, Tsuji A, Sakurai H. Mechanism of hepatorenal syndrome in rats of Long-Evans Cinnamon strain, an animal model of fulminant Wilson's disease. *Toxicology.* (1999) 132: 201-214.
 - 22) Sugawara N, Sugawara C, Katakura M, Takahashi H, Mori M. Harmful effect of administration of copper on LEC rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* (1991) 73: 289-297.
 - 23) Owen C Jr, McCall J. Identification of carrier of the Bedlington terrier copper disease,

- Am. J. Vet. Res.* (1983) 44: 694-696.
- 24) Haywood S, Hall E. Copper toxicosis in Bedlington terriers. *Vet. Rec.* (1992) 131: 272.
 - 25) Hayakawa F, Kimura T, Hoshino N, Ando T. DNA cleavage activities of (-)-epigallocatechin, (-)-epicatechin, (+)-catechin, and (-)-epigallocatechin gallate with various kind of metal ions. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* (1999) 63: 1654-1656.
 - 26) Oikawa S, Hirosawa I, Hirakawa K, Kamanishi S. Site specificity and mechanism of oxidative DNA damage induced by carcinogenic catechol. *Carcinogenesis* (2001) 22: 1239-1245.
 - 27) Ohkuma Y, Kawanishi S. Oxidative DNA damage induced by a metabolite of carcinogenic *o*-anisidine: Enhancement of DNA damage and alteration in its sequence specificity by superoxide dismutase. *Arch. Biochem. Biophys.* (2001) 389: 49-56.
 - 28) Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR. Lack of effects of copper gluconate supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* (1985) 42: 681-682.
 - 29) 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*. (1981) 39: 191-206.
 - 30) Brewer GJ, Prasad AS. Oral zinc therapy to Wilson's disease. *Ann. Intern. Med.* (1983) 99: 314-320.
 - 31) CRN JAPAN (編): ビタミンとミネラルの安全性, 健康産業新聞社, 東京 (1997) 16, 95-96 及びその原著 (John N. Hathcock (ed.), Vitamin and Mineral Safety, Council for Responsible Nutrition, Washington DC (1997) 52-53).
 - 32) 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.
 - 33) 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 12, Institute of Medicine, Washington D.C. (2001).
 - 34) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Copper, 5 March 2003.
 - 35) 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 (2003) 55-56, 68-73.
 - 36) 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.

銅の毒性に関するデータ

試験種類	投与期間	供試動物	投与物質	投与量又は餌中濃度	結果	文献 No.
変異原性		TA97, TA102	硫酸銅、グルコン酸銅	S9mix ± 0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1 mg/plate	S9mix の有無にかかわらず、1 mg/plate まで変異原性はみとめられない。	8 藤田ら, 1988
短期毒性	単回	マウス	グルコン酸銅		LD ₅₀ : 1,350 mg/kg 体重 LD ₅₀ : 1,250 mg/kg 体重	1 佐藤ら, 1982 (未公表)
	3日間	LEC ラット (80日齢)		3 mg/kg (Cu)	4 匹中 2 匹死亡。	18 Sugawara et al, 1991
	10-16 週間	LEC ラット (先天性銅代謝異常、ウイルソン氏病モデル動物)		<0.01 mgCu/100 g (銅欠乏群), 0.74 mgCu/100 g (通常群), 10 mgCu/100 g (銅過剰群)	通常食餌群、銅過剰食餌群において、生後 16 週で黄疸症状が現れた。	16 Sakurai et al, 1992
	14 週間	ラット	硫酸銅	200 ppm (Cu)	成長に対する影響なし。肝臓、腎臓、大腿骨等の銅濃度軽度上昇	13 Kulwich et al, 1953
	15 週間	LEC ラット (5 週齢-20 週齢)		0.126 mg/匹/日	16 週齢以降に黄疸が現れた。	17 Nomiya et al, 1999
長期毒性	40-44 週間	ラット	グルコン酸銅	1,600 ppm (Cu)	12 週より摂餌量、体重増加度低下。35 週までに 83% が死亡。肝臓に著明な銅の蓄積。	14 Harrisson et al, 1954
	40-44 週間	ラット	硫酸銅	530, 1,600 ppm (Cu)	530 ppm 群では成長への影響なし。1,600 ppm 群において 12 週より摂餌量、体重増加度低下、35 週までに 25% が死亡。投与群の肝臓に銅の蓄積。	14 Harrisson et al, 1954
	3 ヶ月間	雄ラット	硫酸銅	50, 1,000, 1,250, 1,500, 2,000 µg/g 餌 (Cu)	肝中銅濃度は 1,000 µg/g 以上の群において、対照群に比べ有意に増加し、1,250 µg/g 以上の群で肝臓に壊死等の組織学的変化及び体重抑制が認められた。	15 Aburto et al, 2001
	18 週間 /16 週間	成熟ラット/ 幼若ラット	硫酸銅	1,500 ppm (Cu)	全投与群で肝障害が観察されたが、幼若ラットの方が肝への銅の蓄積が多く、肝障害も著しかった。	16 Fuentealba et al, 2000
	60 日間	ラット	塩化銅	150, 300, 600 ppm (Cu)	300及び600 ppm群で血清GOT及びGPT活性が対照群に比べ上昇した。600 ppm群で対照群に比べ肝臓中銅濃度が顕著に増加し、全投与群で腎臓中銅濃度が対照群に比べ増加した。	17 Sugawara et al, 1995
	6, 12 ヶ月間	イヌ(各群 各 6-8 匹)	グルコン酸銅	0.012, 0.06, 0.24% (3, 15, 60 mg/kg)	0.06%群で脾臓に、0.24%群で肝臓、腎臓及び脾臓に銅蓄積がみとめられた。0.24%、12 ヶ月投与群において、12 匹中 1 匹に肝障害がみられた。	18 ^{*1} Shanaman et al, 1972
	479 日間	ウサギ	硫酸銅	1% 溶液を 10 ml (約 12.5 mgCu /kg に相当)	肝障害がみられた(ヒトの肝硬変に若干似ている)。	19 Tachibana et al, 1952
ヒトにおける観察	12 週間	ヒト(男性 3 名、女性 4 名)	グルコン酸銅	5 mgCu/capsule (1 日 2 回)	10 mg/日の投与では、影響は認められない。	28 ^{*2} Pratt et al, 1985

*1 JECFA 根拠論文 [文献 3, 18]

*2 米国医学学会 (IOM) EU 根拠論文 [文献 28]

(参考)

許容上限摂取量 (Tolerable Upper Intake Level)

許容上限摂取量 (UL) は、一般の人々の集団の中で、ほとんど全ての人に対して健康上の有害影響のリスクとはならないと考えられる日常的な栄養素摂取の最高量である。摂取量が UL を超えると、有害作用のリスクが増す。「許容摂取」という用語は、ありえる有益な影響という意味を含まないようにするために選ばれた。この用語は、高い蓋然性をもって、生物学的に許容しうる摂取量という意味を含むものである。UL は摂取の推奨量を示すものではない。RDA (Recommended Dietary Allowance) または AI (Adequate Intake) を超えて栄養素を摂取した場合の健康な人に対する有益性は、確立されていない。

UL は、強化食品への興味及び利用の増大と栄養補助食品 (サプリメント) の使用が増加しているため、有用である。有害作用が総摂取量によるものであれば、UL は食物、水及びサプリメントからの栄養素の総摂取量に基づくものである。しかしながら、有害作用がサプリメントあるいは食品強化剤の摂取のみによるものであれば、UL は総摂取量ではなく、それらからの栄養素の摂取のみに基づくものである。UL は慢性的・日常的に用いられるものに適用する。

多くの栄養素では、UL を検討するには不十分なデータしかない。このことは、多量摂取で有害作用の可能性がないことを意味するものではない。有害作用についてのデータが非常に限られている場合、特別な注意喚起は正当なものと考えられるだろう。

(出典)

Dietary Reference Intakes: A Risk Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy Press Washington, D.C. 1998