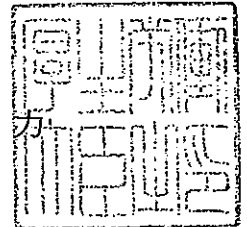


厚生労働省発食安第0329001号
平成 16 年 3 月 29 日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 坂 口



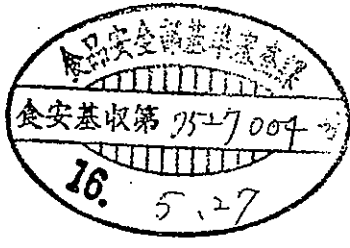
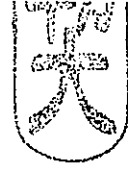
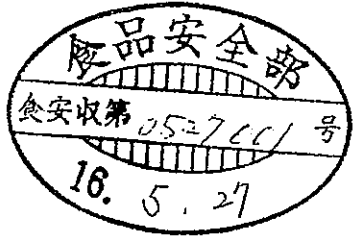
諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. グルコン酸亜鉛の使用基準改正について
2. グルコン酸銅の使用基準改正について
3. 2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジンの食品添加物としての指定の可否について
4. 2,3,5,6-テトラメチルピラジンの食品添加物としての指定の可否について

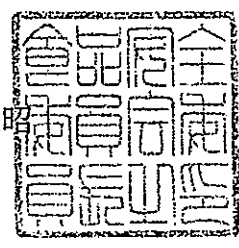




府食第 588 号
平成 16 年 5 月 27 日

厚生労働大臣
坂口 力 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



グルコン酸銅に係る食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 12 月 2 日付け厚生労働省発食安第 1202005 号をもって厚生労働大臣から当委員会に対して意見を求められたグルコン酸銅に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、審議結果をまとめたものは、別添のとおりです。

記

グルコン酸銅の許容上限摂取量 (UL) を銅として 9 mg/ヒト/日と設定する。
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。



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（not specified）」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）。

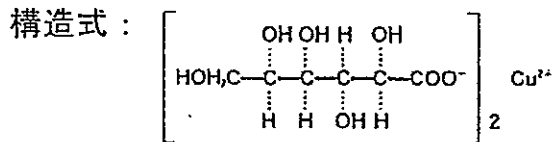
3 使用基準改正の概要

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 週より摂餌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 $\mu\text{g/g}$ 餌) 3ヶ月間混餌投与により、肝中銅濃度は1,000 $\mu\text{g/g}$ 餌以上投与群において対照群に比べ有意に増加し、1,250 $\mu\text{g/g}$ 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Wilson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 $\mu\text{g/g}$ (通常の成犬の値: 200 $\mu\text{g/g}$) を超えると肝臓の組織学的な変化がみられ、375 $\mu\text{g/g}$ より少なければ、ベドリントンテリア犬特有の症状は出ないと報告されている^{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性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Wilson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.