

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 Nomiyama 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週より摂取量、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 Harrison 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週より摂取量、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 Harrison et al, 1954
	3ヵ月間	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 Fuentelba 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

平成16年6月10日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 長尾 美奈子

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成16年3月29日厚生労働省発食安第0329001号をもって厚生労働大臣から諮問されたグルコン酸銅の使用基準改正について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



グルコン酸銅の使用基準の改正に関する部会報告書

1. はじめに

グルコン酸銅は、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。なお、グルコン酸の化合物としてはグルコン酸及びグルコン酸カリウム等が食品添加物として既に指定されている。

平成 13 年国民栄養調査によると、成人等において銅が不足している。なお、銅は米などの穀類のほか、カキ、エビなどの魚介類、大豆などの豆類、種実類等に含有されている。

2. 使用基準改正の概要

グルコン酸銅を「保健機能食品」に限り使用できるよう使用基準を改正するものである。使用基準案については、6. 使用基準案のとおり、下線太字の部分を追記する。

グルコン酸銅は、母乳代替食品及び保健機能食品以外の食品に使用してはならない。

グルコン酸銅は、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令(昭和26年厚生省令第52号)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(5)の規定による厚生労働大臣の承認を受けて調整粉乳に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1Lにつき、銅として0.60mgを超える量を含有しないように使用しなければならない。グルコン酸銅は、保健機能食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる当該銅の量が5mgを超える量を含有しないように使用しなければならない。

3. 諸外国における使用状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は、1982年に銅の最大一日耐容摂取量（MTDI）を暫定値として0.05～0.5 mg/kgと評価している。一方、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。

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）として取り扱われており、使用基準は設定されていない。実態としては、サプリメント類、あめ類、飲料等に用いられている。

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、特段の制限なく使用することができるが、調製乳についてのみ使用量の制限が規定されている。

4. 有効性

(1) 食品添加物としての有効性

栄養素としての銅については、薬事・食品衛生審議会の平成 16 年 3 月 16 日付の答申（以下「答申」という。）に基づき、食品衛生法施行規則（昭和 23 年厚生省令第 23 号）第 21 条第 1 項第 1 号シの規定に基づく栄養機能食品の表示に関する基準（平成 13 年厚生労働省告示第 97 号）が改正され、次の機能表示が認められたところである。

- ・ 銅は、赤血球の形成を助ける栄養素です。
- ・ 銅は、多くの体内酵素の正常な働きと骨の形成を助ける栄養素です。

年齢別・男女別の銅の摂取量（平成 13 年国民栄養調査結果を抜粋）と銅の所要量（第 6 次改定日本人の栄養所要量より抜粋）については表 1 のとおり。

表 1 銅の摂取量及び所要量

年齢(歳)		銅の摂取量及び所要量(mg/人/日)										
		総数	1~2	3~5	6~8	9~11	12~14	15~17	18~29	30~49	50~69	70以上
男女計	摂取量	1.25	0.62	0.78	0.98	1.16	1.34	1.35	1.17	1.23	1.43	1.26
男性	摂取量	1.35	0.65	0.80	1.00	1.21	1.48	1.54	1.28	1.34	1.52	1.33
	所要量		0.8	1.0	1.3	1.4	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.6
女性	摂取量	1.17	0.59	0.77	0.96	1.11	1.20	1.16	1.06	1.12	1.34	1.20
	所要量		0.8	1.0	1.2	1.4	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.4

(2) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

グルコン酸銅は現在母乳代替食品への使用が認められている。

母乳代替食品には、たんぱく質、脂質、糖質や銅以外の無機質及びビタミン等、ほとんどの栄養成分が含まれているが、これまでの使用実績からグルコン酸銅により他の栄養成分が影響を受けるとは考えられない。

保健機能食品は母乳代替食品とほぼ同様の栄養成分が含まれていると考えられることから、グルコン酸銅の他の栄養成分に対する影響に特段の留意を払う必要はないと考えられる。

5. 食品安全委員会により評価された銅の許容上限摂取量等について

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、平成 15 年 12 月 2 日付厚生労働省発食安第 1202005 号により食品安全委員会あて意見を求めたグルコン酸銅に係る食品健康影響評価について、平成 16 年 5 月 27 日府食 588 号によって食品安全委員会から厚生労働大臣あて以下のとおり評価結果が通知されている。

許容上限摂取量 (UL) 9mg/人/日 (銅として)

6. 使用基準案

(1) 対象品目

申請者は「消費者が自ら欲して能動的に摂取する可能性の高い食品、すなわち、栄養機能食品であって、通常の食品の形態をしていない液剤、カプセル、顆粒、錠剤及び粉末」としているが、使用量の上限を設けること、特定保健用食品を含む保健機能食品には摂取の目安量の表示が義務づけられていることなどから、「保健機能食品」とすることが適当であると考えられる。

(2) 使用量

薬事・食品衛生審議会の銅の栄養機能表示に係る答申の上限が 5mg であること、申請者も同様の主張をしていることなどから、上限を 5mg とすることが適当である。

具体的には、グルコン酸銅は、保健機能食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる当該銅の量が5mgを超える量を含有しないように使用しなければならない旨の使用基準を設定する。

(3) その他

薬事・食品衛生審議会の銅の栄養機能表示に係る答申に基づき、注意事項として「本品は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。一日の摂取目安量を守ってください。乳幼児・小児は本品の摂取を避けてください。」との表示が義務づけられている。

7. 銅と1日摂取量との関係

通常、使用基準の改正にあたっては、対象食品に当該添加物が使用された場合に1日当たりの摂取量がどの程度増加するか検討しているところであるが、今回のグルコン酸銅に設ける使用基準は銅の1日当たりの摂取目安量に対して規定されていることから、銅の1日摂取量の推定は行わない。

(参考)

これまでの経緯

平成 13 年 5 月 9 日	使用基準改正の要請
平成 13 年 5 月 14 日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成 13 年 6 月～ 平成 15 年 1 月	この間、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会 食品添加物調査会で計 6 回の審議が行われた。
平成 15 年 6 月 30 日	薬事・食品衛生審議会への諮問取り下げ
平成 15 年 12 月 2 日	厚生労働大臣から食品安全委員会会長あてに使用基準改正 に係る食品健康影響評価について依頼
平成 15 年 12 月 11 日	第 23 回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成 16 年 3 月 3 日	第 5 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 16 年 4 月 1 日～ 平成 16 年 4 月 28 日	第 39 回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会において国民からの意見聴取
平成 16 年 4 月 8 日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成 16 年 5 月 10 日～ 平成 16 年 6 月 10 日	国民からの意見聴取
平成 16 年 5 月 10 日～	世界貿易機関協定に基づく WTO 通報 （意見提出期限：平成 16 年 7 月 26 日）
平成 16 年 5 月 27 日	食品安全委員会より食品健康影響評価結果が通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

小沢 理恵子	日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
工藤 一郎	昭和大学薬学部教授
鈴木 久乃	日本栄養士会会長
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
○長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授
中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室教授
成田 弘子	日本大学短期大学部非常勤講師
西島 基弘	実践女子大学生生活科学部食品衛生学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科助教授
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康・栄養調査研究部長
四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長

(○：部会長)

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会食品添加物調査会

【開催年月日】

平成13年 6月15日

平成13年12月 7日

平成13年12月19日

平成14年 5月21日

平成14年12月12日

平成15年 1月20日

[委員]

石綿 肇	国立医薬品食品衛生研究所大阪支所生物試験部長 (H13.12.19 まで)
鈴木 勝士	日本獣医畜産大学生理学教授
関田 清司	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性第二室長
出川 雅邦	静岡県立大学薬学部衛生化学教室教授
中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室教授
林 真	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部長
廣瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室主任研究官
○ 廣瀬 雅雄	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
福島 昭治	大阪市立大学医学部長
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長 (H14.5.21 より)
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康・栄養調査研究部長
四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長 (H14.12.12 より)

(○：調査会座長、のべ15名)

注：括弧内は各委員の調査会委員期間

[参考人]

石見 佳子	独立行政法人国立健康・栄養研究所 食品機能研究部 機能性評価研究室長 (H14.12.12、H15.01.20)
西牟田 守	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養所要量研究部 微量栄養成分代謝研究室室長 (H14.12.12、H15.01.20)
山田 和彦	独立行政法人国立健康・栄養研究所 食品表示分析・規格研究部長 (H14.12.12、H15.01.20)



グルコン酸銅の使用基準改正に対して寄せられたコメントについて

1. 募集期間 平成 16 年 5 月 10 日～平成 16 年 6 月 10 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
2. 提出された意見数 なし

(参考)

食品安全委員会におけるご意見・情報の募集について

1. 実施期間 平成 16 年 4 月 1 日～平成 16 年 4 月 28 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 5 通

食品安全委員会へ提出された御意見・情報の概要等

御意見・情報の概要	当省の考え方(案)
<p>「使用基準案」について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療用に供されている濃厚流動食品に使用上限を製品表示すると誤解を招くのではないかと懸念する。 ・ 今回の基準値は非常に難しすぎ、混乱する恐れがあると思われる。一般の食品と医療現場、栄養管理に使うものと区別できないか。 ・ 病院を中心に使用されている濃厚流動食品を除外されたい。 	<p>今回の改正は関係企業からの要請に基づくものであって、使用基準では保健機能食品(特定保健用食品及び栄養機能食品)のみを対象としております。ご意見のような食品への使用については、濃厚流動食品の関係団体に検討してもらった経緯がありますが、未だ検討を終えていないものと承知しています。</p>
(参考) 食品安全委員会の回答	
<p>食品安全委員会では、科学的に食品健康影響評価を実施しています。</p> <p>当委員会の審議結果を受け、リスク管理機関である厚生労働省がグルコン酸亜鉛及びグルコン酸銅の使用基準の改正について検討を行い、適切な措置を行うこととなります。</p> <p>頂いた御意見は、リスク管理に関する御意見であり、担当のリスク管理機関である厚生労働省にも転達いたします。</p>	