

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 <sub>50</sub> : ♂1,350 mg/kg 体重 LD <sub>50</sub> : ♀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 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 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 <sup>1)</sup> 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 <sup>2)</sup> 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]

### 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