資 料２

（案）

清涼飲料水評価書

鉄

２０１６年９月

食品安全委員会

清涼飲料水等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
＜食品安全委員会清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門委員名簿＞ 3
要　約 4
Ⅰ．評価要請の経緯 5
Ⅱ．評価対象物質の概要 5
　１．起源・用途 5
　２．名称等 6
　３．物理化学的性状 6
　４．特性 8
　５．受容性 9
　６．現行規制等 10
　　（１）国内 10
　　（２）国際機関等 11
Ⅲ．安全性に係る知見の概要 11
　１．体内動態 11
　　（１）吸収 11
　　（２）分布 15
　　（３）代謝 16
　　（４）排泄 17
　　（５）体内動態のまとめ 18
　２．実験動物等における影響 18
　　（１）急性毒性 18
　　（２）反復投与毒性 19
　　（３）発がん性 21
　　（４）生殖・発生毒性 22
　　（５）遺伝毒性 23
　　（６）実験動物等における影響のまとめ 26
　３．ヒトにおける影響 27
　　（１）経口ばく露（急性鉄中毒） 27
　　（２）経口ばく露（介入研究） 27
　　（３）経口ばく露（追跡コホート研究） 30
　　（４）ヒトにおける影響のまとめ 33
Ⅳ．ばく露状況 35

１．水道水での鉄の検出状況 35
２．ミネラルウォーター類中の鉄の検出状況 37
（１）国内流通製品 37
（２）海外流通製品 38
３．食品からの鉄の摂取状況 38
（１）国民健康・栄養調査 38
（２）栄養機能食品由来の鉄の摂取量 39
４．鉄の一日摂取量の推定 40
（１）摂水量調査 40
（２）日本における鉄の一日摂取量の推定 40
Ⅴ．国際機関等の評価 40
１．国際がん研究機関（IARC） 40
２．FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合（JECFA） 41
３．世界保健機関（WHO） 41
４．米国食品医薬品庁（FDA） 42
５．米国医学研究所（IOM） 42
６．米国栄養評議会（CRN） 43
７．欧州食品安全機関（EFSA） 43
８．厚生労働省 44
Ⅵ．食品健康影響評価 46
＜略号等＞ 48
＜参照＞ 49

＜審議の経緯＞

2013年4月9日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安　0409第1号)、関係書類の接受
2013年4月15日	第471回食品安全委員会（要請事項説明）
2016年9月29日	第2回清涼飲料水等に関するワーキンググループ

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2015年6月30日まで）	（2015年7月1日から）
熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
山添　康（委員長代理）	熊谷　進
三森国敏（委員長代理）	吉田　緑
石井克枝	石井克枝
上安平洌子	堀口逸子
村田容常	村田容常

＜食品安全委員会清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門委員名簿＞

（2016年4月1日から）

長谷川　隆一　（座長）

渋谷　淳　　　（座長代理）

稲山　浩	川村　孝	増村　健一
浅見　真理	桑村　充	松井　徹
遠藤　裕子	田中　亮太	村山　典惠
太田　茂	福島　哲仁	吉田　宗弘

＜第2回清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門参考人＞

久保田　領志

要　約

Ⅰ．評価要請の経緯

平成２５年４月９日、食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第１項の規定に基づき、清涼飲料水に係る規格基準の改正を行うことについて、厚生労働省から食品健康影響評価の要請が行われた。鉄については、厚生労働省は「耐容摂取量等が設定されているものの、水の性状の観点からの閾値のほうが十分低いため（色、味等が影響を受け、明らかに飲料水として適さない）、人の健康の保護の観点からの評価値等が算出されていないもの」であり、「現状においては、性状関連の異常で健康影響を伴う事例はないことから、基準値を設定せず、水道水等での検出状況の把握に努めることが必要である。」としている。改正案として、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」の成分規格（案）において鉄の項目を規定しないとしている。

平成２５年４月１５日の第４７１回食品安全委員会において、鉄は溶解度が高く、摂取による健康影響についても報告されているため、評価するのが妥当と判断され、化学物質・汚染物質専門調査会において審議することとされた。

平成２７年９月２９日の第５７８回食品安全委員会において、「化学物質・汚染物質専門調査会」の名称が「汚染物質等専門調査会」に改められるとともに、多岐にわたる評価対象物質の調査審議をより適切かつ迅速に行うため、原則、評価対象物質ごとにワーキンググループを食品安全委員会の下に設置して調査審議を行うこととされた。

平成２８年４月１日、食品安全委員会に「清涼飲料水等に関するワーキンググループ」が設置され、当該ワーキンググループにおいて調査審議を行うこととされた。

Ⅱ．評価対象物質の概要

１．起源・用途

鉄は、地殻で 4 番目に多い元素である（EFSA 2015、Handbook on the Toxicology of Metals 4th ed）[1, 2]。

鉄は生物において必須微量元素である（WHO 2003）[3]。

鉄が元素の状態で自然に存在することは稀であり、第一鉄イオン（二価鉄：Fe^{2+}）及び第二鉄イオン（三価鉄：Fe^{3+}）は酸素及び硫黄を含んだ化合物と容易に結合し、酸化物、水酸化物、炭酸塩及び硫化物を形成する。鉄は通常自然界に酸化物として存在している（WHO 2003）[3]。

鉄は自然水に多く含まれ、鉱山排水、工場排水などの混入、あるいは鉄管に由来することもあり、水中では種々の存在形態をとる（厚生労働省 2003a）[4]。

鉄は、建築用材料として特に水道管として使用されている。鉄酸化物は、塗料

やプラスチックの顔料として使用される。他の鉄化合物は、食品の着色やヒトの鉄欠乏症の治療に使われる。また、様々な鉄塩は水処理において凝集剤として使用される（WHO 2003）[3]。

２．名称等

和名：鉄
英名：Iron
CAS No.：7439-89-6（Merck Index 2013）[5]
元素記号：Fe
原子量：55.845（Merck Index 2013）[5]
原子番号：26

３．物理化学的性状

鉄には様々な化学形態がある。金属鉄及び鉄化合物の物理化学的性状を表 1-1 及び 1-2 に示す。

表 1-1　金属鉄及び鉄化合物の物理化学的性状

名称	鉄 *	酸化鉄（II）(Ferrous Oxide)	酸化鉄（III）(Ferric Oxide)	塩化鉄（II）	塩化鉄（III）無水物	硫化鉄（II）*
CAS No.	7439-89-6	1345-25-1	1309-37-1	7758-94-3	7705-08-0	1317-37-9
化学式	Fe	FeO	Fe_2O_3	$FeCl_2$	$FeCl_3$	FeS
分子量	55.845（原子量）	71.9	159.7	126.8	162.2	87.91
物理的性状	銀白～灰色金属	黒色固体	赤茶～黒色結晶、粉末	白～淡緑色結晶	黒～茶色結晶	無色六角結晶
融点（°C）	1,535	1,360	1,565	674	37	1,194
沸点（°C）	3,000	－	－	1,023	－	－
密度（g/cm^3）	7.86	5.7	5.24	3.2	2.9	4.84
溶解性（水）	－	不溶	不溶	62.5g/100mL (20°C) よく溶ける	92g/100mL 反応する	不溶
溶解性（その他）	－	－	－	－	－	酸：可溶

（Merck Index 2013*、ICSC）[5, 6]

表 1-2　鉄化合物の物理化学的性状

名称	硫酸鉄（Ⅱ）	硫酸鉄（Ⅲ）	水酸化鉄 （Ⅱ）	水酸化鉄（Ⅲ） （酸化水酸化鉄）	乳酸鉄（Ⅱ）	フマル酸鉄 （Ⅱ）
CAS No.	7720-78-7 （無水物） 7782-63-0 （七水和物）	10028-22-5	18624-44-7	20344-49-4	5905-52-2 （無水物） 6047-24-1 （三水和物）	141-01-5
化学式	$FeSO_4$ （無水物） $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ （七水和物）	$Fe_2(SO_4)_3$	$Fe(OH)_2$	FeO(OH)	$C_6H_{10}FeO_6$ （無水物） － （三水和物）	$C_4H_2FeO_4$
分子量	151.90 （無水物） 278.01 （七水和物）	399.86	89.86	88.85	233.99 （無水物） － （三水和物）	169.90
物理的性状	淡緑色斜方晶 * （無水物） 青～緑色単斜晶無臭結晶、顆粒 （七水和物）	灰～白色粉末、斜方又は菱面体結晶	白色不定形粉末、白～薄緑六角結晶	赤～茶色 粉末、結晶	－ （無水物） 緑～白色 粉末、結晶、僅かに特徴的な臭い、刺激が少なく、甘く鉄質の味 （三水和物）	赤みがかったオレンジ～赤茶色 粒状粉
融点（°C）	－ （無水物） 64* （七水和物）	－	－	－	－	－
沸点（°C）	－	－	－	－	－	－
密度（g/cm^3）	3.346 (20°C)* （無水物） 1.895* （七水和物）	3.097（18°C）	3.40*	－	－	2.435（25°C）
溶解性 （水）	26.6g/100g （20°C)*、 37.3g/100g （100°C)* （無水物） 32.8 g/100g （0°C)*、 149 g/100g （50°C)*、 沸騰水：とてもよく溶ける （七水和物）	ゆっくり溶ける	不溶	不溶	－ （無水物） 可溶 （三水和物）	僅かに可溶
溶解性 （その他）	－ （無水物） ｱﾙｺｰﾙ：不溶 （七水和物）	ｱﾙｺｰﾙ： 僅かに可溶 ｱｾﾄﾝ：不溶 酢酸ｴﾁﾙ： 不溶	ｱﾝﾓﾆｱ水： よく溶ける 水酸化ﾅﾄﾘｳﾑ：可溶	ｱﾙｺｰﾙ：不溶 無機酸：可溶	－ （無水物） ｱﾙｶﾘ：可溶 ｱﾙｺｰﾙ：不溶 （三水和物）	ｱﾙｺｰﾙ： 非常に僅かに可溶

（Merck Index 2013、化学大辞典 *）[5, 7]

表 1-2　鉄化合物の物理化学的性状（続き）

名称	グルコン酸鉄（Ⅱ）	コハク酸鉄（Ⅱ）	リン酸鉄（Ⅲ）（オルトリン酸鉄）	ピロリン酸鉄（Ⅲ）	炭酸鉄（Ⅱ）*	四酸化三鉄 *(酸化二鉄(Ⅲ)鉄(Ⅱ))
CAS No.	299-29-6	10030-90-7	10045-86-0	10058-44-3（無水物） 10049-18-0（九水和物）	－	－
化学式	$C_{12}H_{22}FeO_{14}$	$C_4H_4FeO_4$	$FePO_4$	$Fe_4O_{21}P_6$（無水物） －（九水和物）	$FeCO_3$	Fe_3O_4
分子量	446.14	171.92	150.81	745.20（無水物） －（九水和物）	115.86	231.54
物理的性状	黄みがかった灰又は薄黄緑色粉末、僅かなカラメル臭、ほぼ無味（二水和物）	－	白、灰白又は薄ピンク色斜方又は単斜結晶、不定形粉末（二水和物）	－（無水物） 黄白色粉末（九水和物）	無色三方晶系晶	黒色立方晶系晶
融点（°C）	－	－	－	－		1,538°C
沸点（°C）	－	－	－	－		
密度 (g/cm³)	－	－	2.87（二水和物）	－		5.2
溶解性（水）	可溶	やや溶けにくい（四水和物）	不溶（二水和物）	－（無水物） 不溶（九水和物）	0.065g/100g（20°C）	不溶
溶解性（その他）	ｱﾙｺｰﾙ：不溶	－	硝酸：ゆっくり溶ける 塩酸：すぐ溶ける（二水和物）	－（無水物） 酢酸：不溶 無機酸：可溶（九水和物）	－	ｴﾀﾉｰﾙ：不溶 ｴｰﾃﾙ：不溶 過剰の塩酸：可溶 濃硝酸：可溶 王水：徐々に溶ける

（Merck Index 2013、化学大辞典 *）[5, 7]

４．特性

鉄は主に、(1) 酸素の輸送（ヘモグロビン）及び短期間の酸素の貯蔵（ミオグロビン）、(2) 電子伝達系及び酸化酵素活性に関わるヘム酵素の構成、(3) エネルギー交換及び酸化還元酵素活性に関わる鉄-硫黄クラスタータンパク質の構成などの働きがある。鉄は様々な非ヘム酵素の補因子でもある (EFSA 2015) [1]。

食品中の鉄の主な形態は、タンパク質と結合したヘム鉄と無機鉄である非ヘム鉄に分けられる。鉄の欠乏は貧血や運動機能、認知機能等の低下を招く。鉄欠乏症として、貧血、無力感、食欲不振などが起こる（厚生労働省 2014a）[8]。

５．受容性

不快な臭味（金属味、金気臭、収れん味[1][7]、苦味）を与える。お茶が紫色に、コーヒー、紅茶等も変色（タンニン鉄が生成）し味が悪くなる。溶存酸素で酸化されて水酸化第二鉄となり、着色、混濁し赤水となる（水道水質ハンドブック）[9]。

嫌気性の地下水には、たとえ井戸から直接ポンプで揚水した時点で着色や濁りがなくても、最大で数 mg/L の Fe^{2+}~~第一鉄イオン~~が含まれている場合がある。しかし、曝気すると Fe^{2+}~~第一鉄イオン~~は酸化されて Fe^{3+}~~第二鉄イオン~~となり、水を不快な赤褐色に染める。鉄は「鉄バクテリア」の成長も促す。鉄バクテリアは Fe^{2+}~~第一鉄イオン~~から Fe^{3+}~~第二鉄イオン~~への酸化によってエネルギーを得、その過程で管内にスライム状の被膜を堆積させる。鉄の濃度が 0.3 mg/L 以上であると洗濯物や給水用具が着色する。鉄濃度が 0.3 mg/L 以下の場合は通常は顕著な味はないが、濁度や色度が生じることがある（WHO 2011）[10, 11]。

また、鉄が溶解してくると、水が着色し（0.3 mg/L 以上）、布地や器物等を黄褐色に着色したり、臭気や苦味を与える（0.5 mg/L～1.0 mg/L）（日本水道協会 2011）[12]。

蒸留水及び湧~~き~~水中の硫酸第一鉄、水酸化第二鉄（pH は 6.0～6.5 に調整）の味閾値テストが 15～20 名の試験者に対して盲検法により行われた。試験者の 5%又は 50%が識別できる鉄イオンの推定味閾値濃度を表 2 に示す（Cohen et al. 1960）[13]。

表 2　水中の味閾値

	蒸留水中の閾値頻度		湧~~き~~水中の閾値頻度	
	5%	50%	5%	50%
硫酸第一鉄	0.04 ~~ppm~~mg/L	3.4 ~~ppm~~mg/L	0.12 ~~ppm~~mg/L	1.8 ~~ppm~~mg/L
水酸化第二鉄	0.7 ~~ppm~~mg/L	8.8 ~~ppm~~mg/L	－	－

久保田先生コメント：
蒸留水→精製水、湧き水→湧水、の方がよいと思います。表 2 についても同様です。単位は mg/L の表記の方がよいと思います。
事務局より：
蒸留水につきましては、原著に「distilled water」と記載されております。

[1] 収れん味は、渋柿の味に代表されるような、舌の縮むような不快な味。（化学大辞典 1989）[7]

６．現行規制等

（１）国内

水道法：水質基準値 ***

鉄及びその化合物：鉄の量に関して、0.3 mg/L 以下（性状）

味：異常でないこと

臭気：異常でないこと

色度 2) [14]：５度以下

濁度 3) [15]：２度以下

：薬品基準値及び資機材基準値 *

鉄及びその化合物：鉄の量に関して、0.03 mg/L 以下

：給水装置基準値 **

鉄及びその化合物：鉄の量に関して、0.03 mg/L 以下（水栓その他給水装置の末端に設置されている給水用具の浸出液）

鉄及びその化合物：鉄の量に関して、0.3 mg/L 以下（給水装置の末端以外に設置されている給水用具の浸出液、又は給水管の浸出液）

食品衛生法：清涼飲料水の成分規格（ミネラルウォーター類 4) [16]（殺菌・除菌有)）

味：異常でないこと

臭気：異常でないこと

色度：５度以下

濁度：２度以下

清涼飲料水の製造基準（「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料 5) 及び原料用果汁以外の清涼飲料水」の原料としてミネラルウォーター類を用いる場合）

鉄：0.3 mg/L 以下

---

2) 水中に含まれる溶解性物質及びコロイド性物質が呈する類黄色ないし黄褐色の程度。色度は、精製水１L に色度標準液中の白金（Pt）1 mg 及びコバルト（Co）0.5 mg を含むときの呈色に相当するものを１度という。（厚生労働省 2003b）[14]

3) 濁度とは、水の濁りの程度を示すもので、土壌その他浮遊物質の混入、溶存物質の化学的変化などによるもの。ポリスチレン混合粒子を用いて測定される。（厚生労働省 2003c）[15]

4) 「ミネラルウォーター類とは、水のみを原料とする清涼飲料水をいうとされ、鉱水のみのもの、二酸化炭素を注入したもの、カルシウム等を添加したもの等、水質基準に関する省令の表の中欄に掲げる事項のうち臭気、味、色度及び濁度に関する規定を満たすものが、これに含まれるものであること。」とされている。（厚生労働省 1986）[16]。

5) 果実の搾汁又は果実の搾汁を濃縮したものを冷凍したものであつて，原料用果汁以外のもの。

（厚生労働省 2014b、厚生労働省 2014c*、厚生労働省 2014d**、厚生労働省 2015a***）[17-20]

（２）国際機関等

WHO：飲料水中では健康に対する問題となる濃度で存在しないことから、飲料水中の鉄について健康に基づくガイドライン値は提示されていない（WHO 2011）[10, 11]。

EU（mg/L）：0.2（指標値）（EU 1998）[21]

EPA（mg/L）：0.3（さび色、沈殿物、金属味、着色（赤又は橙色）に基づく飲料水のガイドライン値）（EPA 2016）[22]

Codex：上限値は設定されていない（Codex 2011、2001）[23, 24]。

Ⅲ．安全性に係る知見の概要

食品中の鉄の主な形態はヘム鉄と非ヘム鉄であることが知られている。また、ミネラルウォーターには、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム等が塩化物、硫酸塩、重炭酸塩、硝酸塩、珪酸塩の形で溶解しているとされている（ミネラルウォーター協会 2016）[25]。

これらを踏まえ、入手可能な鉄化合物に関する知見について評価した。

１．体内動態

（１）吸収

食品から摂取された鉄は、十二指腸から空腸上部において吸収される。ヘム鉄はそのままの形で特異的な担体によって腸管上皮細胞に吸収され、細胞内でヘムオキシゲナーゼにより ~~2 価鉄イオン（~~Fe^{2+}~~）~~とポルフィリンに分解される。非ヘム鉄は ~~3 価鉄イオン（~~Fe^{3+}~~）~~の形態ではほとんど吸収されない。Fe^{3+}は、アスコルビン酸などの還元物質、又は腸管上皮細胞刷子縁膜に存在する鉄還元酵素によって還元されて Fe^{2+}となり、吸収される。Fe^{2+}が、2 価金属輸送担体 1（divalent metal transporter 1）と結合して吸収されるので、この吸収は亜鉛、銅と競合する。鉄の吸収率は、また、同時に摂取する食物成分により大きく変わる。たんぱく質、アミノ酸、アスコルビン酸（ビタミン C）は鉄吸収を促進し、フィチン酸、タンニン、シュウ酸などは抑制する。鉄代謝には恒常性維持機構が強く働いており、体内鉄が減少すると、吸収率は高く、同時に排泄量は少なくなる（厚生労働省 2014a）[8]。

松井先生コメント：

上記・下記では、第一鉄（イオン）・第二鉄（イオン）とされています。
また下記では塩化鉄（Ⅲ）という表記もあります。
評価書全体で表記を統一したほうが良いでしょう。
第一鉄（イオン）・第二鉄（イオン）の表記が多そうです。

事務局より：
第一鉄イオンは Fe^{2+} 、第二鉄イオンは Fe^{3+} に統一しました。

一般的に、~~第一鉄 (~~Fe^{2+}~~)~~ は~~第二鉄 (~~Fe^{3+}~~)~~ よりも生体利用能 (bioavailability) が高い。ヘム鉄 (ヘモグロビン及びミオグロビンと結合していないヘム分子と結合した Fe^{2+}) は非ヘム鉄よりも効率的に吸収される。Fe^{3+} 化合物よりも Fe^{2+} 化合物の方が容易に吸収されるため、Fe^{3+} は Fe^{2+} に還元されて吸収される。ビタミン C は、鉄と可溶性の複合体を形成し、Fe^{3+} を Fe^{2+} に効率的に還元することにより鉄吸収を促進する。食事由来の非ヘム鉄の 4～10%が吸収され、吸収量は化学形態、食事中に含まれるビタミン C、アミノ酸、阻害作用のあるフィチン酸などの成分や体内の鉄貯蔵量に依存する。非ヘム鉄の吸収は、体内の鉄量が許容される範囲に維持されるように腸管粘膜のフェリチン及びトランスフェリンによって強く制御されている。一方で、ヘム鉄の吸収は強く制御されない（CRN 2014）[26]。

松井先生コメント：
体内動態では、鉄恒常性の記述が重要になります。
現在は、鉄の吸収（代謝）は、基本的に肝臓から分泌されるホルモンであるヘプシジンによって制御されると考えられています。ヘプシジンおよびその作用に関連するペプチドの異常が、遺伝性ヘモクロマトーシスの原因であることも知られています。
ヘプシジンは、腸管に作用し、血液側への鉄放出を行うフェロポルチンを分解することにより、鉄の吸収を抑制します。フェロポルチンは脾臓でも発現しており、鉄過剰時には、ヘプシジンによって腸管同様に、脾臓からの放出が抑制されます。
下記の食事摂取基準 2015（厚生労働省 2014a）では、フェロポルチンが記載されていますが、ヘプシジンの記載はありません。ヘプシジンに関する情報を提供します(Rishi et al., 2015)。

原文でも「ヘム鉄の吸収は腸管での吸収調節メカニズムの制限を受けない。」、「体内の鉄量に関係なく摂取したヘム鉄の 20～25%が吸収される」となっていますが、間違いです。ヘム鉄は、腸細胞内で Fe^{2+} となり、側底膜のフェロポルチンを介して血液側へ輸送されます。したがって、ヘプシジンにより、ヘム鉄も吸収が抑制されると考えら

れます。鉄負荷によりヘム鉄吸収が抑制されることを示したラットを用いた論文(Cao, et al, 2014)の情報を提供します。また、下記の Hallberg et al. (1997)では逆に、採血（鉄需要増加）によりヘム鉄・非ヘム鉄の吸収が増加しています

事務局より：
Rishi et al. 2015 を CRN 2014 の次に、Cao et al. 2014 を木村ら 1982 の次に記載いたしました。

ヘプシジンは鉄の貯蔵に関して負の制御因子としての働きがある。体内の鉄量の増加に反応し、肝臓ではヘプシジン合成が促進されることにより、吸収（十二指腸の腸細胞）、貯蔵（主に肝細胞）、再利用（網内系のマクロファージ）の各組織に作用し、鉄の放出を抑制する。ヘプシジンは唯一の鉄排出タンパクであるフェロポルチンと結合し、内面化（internalization）を誘発し、フェロポルチンを分解することによって影響を及ぼす（Rishi et al. 2015）[27]。

健常な成人男性 31 名（平均年齢 29.4±10.8（20～59）歳）（12 名に採血を実施）に、非ヘム鉄を[^{59}Fe]塩化鉄（Ⅲ）で標識し、ヘム鉄を[^{55}Fe]ウサギヘモグロビンで標識した食事（鉄 13.9 mg/日 [6]）を 5 日間与え、ヘム鉄及び非ヘム鉄の吸収率を調査した。採血群において血清フェリチン濃度が減少した。鉄の吸収量の平均値は非採血群で 0.97 mg、採血群で 2.72 mg[7] であった。ヘム鉄の吸収率の平均値は非採血群で 23.2%、採血群で 34.9%[8] であり、非ヘム鉄の吸収率の平均値は非採血群で 4.5%、採血群で 17.4%であった。また、鉄欠乏時（血清中フェリチン濃度：約 10 μg/L）では、ヘム鉄及び非ヘム鉄の吸収率は同程度だが、血清中フェリチン濃度が高いと非ヘム鉄の吸収はヘム鉄より顕著に減少した（Hallberg et al. 1997）[28]。

健常な成人男性 31 名（平均年齢 44±7（32～56）歳）に鉄の生体利用能の違う食事 [9] を 12 週間摂取させ、そのうち試験開始 1、2、70 及び 71 日目に非ヘム鉄を[^{59}Fe]塩化鉄（Ⅲ）で標識し、ヘム鉄を[^{55}Fe]ウサギヘモグロビンで標識し

[6] Hulten et al.1995 の table4 より記載。
[7] 原著の table2 の数値と本文中の数値（3.00 mg）が異なっているが、table2 より記載。
[8] 原著の table2 の数値と本文中の数値（22.3 %）が異なっているが、table2 より記載。
[9] 高鉄生体利用能食：非ヘム鉄 14.4 mg、ヘム鉄 1.8 mg、アスコルビン酸 284 mg、フィチン酸 475 mg
低鉄生体利用能食：非ヘム鉄 15.3 mg、ヘム鉄 0.1 mg、アスコルビン酸 61 mg、フィチン酸 1,851 mg

た食事を与え、ヘム鉄及び非ヘム鉄の吸収率を調査した。その結果、高鉄生体利用能食を摂取した群（14 名）において、非ヘム鉄の吸収率及び吸収量、総鉄吸収量が 10 週間後に低下したが、ヘム鉄の吸収率及び吸収量は変化しなかった。低鉄生体利用能食を摂取した群（17 名）では、非ヘム鉄の吸収率及び吸収量、総鉄吸収量が 10 週間後に上昇したが、ヘム鉄の吸収率及び吸収量は変化しなかった。~~上昇した。~~また、高鉄生体利用能食摂取群と比較して、低鉄生体利用能食摂取群では、非ヘム鉄の吸収率及び吸収量、ヘム鉄の吸収量並びに総鉄吸収量が低下したが、ヘム鉄の吸収率は差がなかった。~~便中へのフェリチン排泄量が減少した~~（Hunt and Roughead 2000）[29]。松井先生修正

健常な妊娠女性 12 名に対し、妊娠中 3 回（12、24 及び 36 週目）及び出産後 1 回（16～24 週目）に硫酸で溶解した[^{57}Fe]（200 µg）を静脈注射した後、硫酸で溶解し、アスコルビン酸を加えた[^{54}Fe]（2.83 mg）で標識した朝食（非ヘム鉄 3.2 mg）を摂取させ、非ヘム鉄の吸収率を調査した。その結果、吸収率の幾何平均値は、妊娠 24 及び 36 週目において上昇し、出産後は妊娠 12 週目程度まで低下した（妊娠 12 週目 : 7.2 %、妊娠 24 週目 : 36.3 %、妊娠 36 週目 : 66.1 %、出産後 : 11.3 %）。また、血清フェリチン濃度は妊娠 24 及び 36 週目に減少し、出産後に増加した（Barrett et al. 1994）[30]。松井先生修正を踏まえ、事務局修正

鉄は吸収に関して、亜鉛、マンガン及びコバルトと拮抗する（Couzy et al. 1993、O'Dell 1989）[31, 32]。フィチン酸、ポリフェノール、カルシウム及び動物性タンパク質（ミルクタンパク質、卵タンパク質、アルブミン）は鉄の吸収を阻害し、ビタミン C 及び動物の筋組織は鉄の吸収を促進する（Hurrell and Egli 2010）[33]。

ラットの食事からの鉄摂取量は単位体重当たりヒトの 100 倍にも及ぶ。ヘム鉄はそれほど吸収されないが、非ヘム鉄の吸収効率はヒトよりずっとよい。成長途上にあるラットの血漿に取り込まれる鉄の 50 %程度が吸収によるものとされ、その結果血漿鉄濃度はヒトより 2~3 倍と高い。これらの差異があるため、ラットとヒトとの比較は困難である。

このようなラットにみられるヒトとの違いは、多かれ少なかれ、他の動物種にもあてはまる。また年齢ごとに妥当な鉄出納の差異、鉄交換の速度の違い、ヘム鉄と非ヘム鉄のそれぞれを吸収する能力の違いなどがあるだろうと予測される（木村ら 1981）。[34]

SD ラット（雄、各群 4 匹）のうち、高鉄負荷群及び中等度鉄負荷群にそれぞれ 48 mg Fe 及び 16 mg Fe の鉄デキストランを週に 2 回、2 週間（0～13 日）腹腔内投与を行った。体内の鉄量を負荷した 2 群及び対照群に、 [^{57}Fe]硫酸第一鉄及び[^{58}Fe]で標識したブタヘモグロビンを経口投与し、非ヘム鉄及びヘム鉄の吸収率を測定した。高鉄負荷群において、肝臓でのヘプシジン発現が増加した。また、非ヘム鉄及びヘム鉄の吸収率は肝臓でのヘプシジン発現と逆の相関を示し、その影響は非ヘム鉄に強くみられた。高鉄負荷群及び中等度鉄負荷群のいずれも非ヘム鉄及びヘム鉄の吸収率が抑制された（Cao et al. 2014）[35]。松井先生修正

（２）分布

健常な成人男性 29 名（平均年齢 43±8（30～58）歳）、月経のある女性 19 名（平均年齢 40±5（32～47）歳、ホルモン避妊薬を使用していない女性 15 名）、閉経後の女性 5 名（平均年齢 50±5（46～58）歳）を対象に鉄の排泄量を調査した試験において、試験開始時の血清中のトランスフェリンレセプター濃度、フェリチン濃度及び体重から体内の鉄量が推定された。試験開始時の体内の鉄量は、男性で 4.4 g、女性で 2.8 g と算出されている（Hunt et al. 2009）[36]。松井先生修正を踏まえ、事務局修正

体内にはヘモグロビンとして 2.5～3.5 g、ミオグロビンとして 0.3～0.4 g、ヘム及び非ヘム酵素として 100 mg の鉄が分布していると推定されている。フェリチン及びヘモジデリンは合わせて 1.0 g、細胞外トランスフェリンは 3 mg、細胞内輸送担体は 7 mg の鉄を含むと考えられている。細胞外及び体内循環の鉄輸送は、主に肝臓で合成されるトランスフェリンによって行われる。トランスフェリンは Fe^{3+}を含む分子と結合し、鉄を細胞表面のトランスフェリン受容体 1（TfR1）に輸送する。トランスフェリンと結合した鉄の約 80%がヘモグロビン合成に利用される（EFSA 2015）[1]。松井先生コメントを踏まえ、事務局修正

松井先生コメント： 分子はおかしいでしょう。イオン？ 事務局より： 原著には、以下のように記載されております。 「The main carrier of iron in the extracellular space and systemic circulation is transferrin, which is synthesised, mainly in the liver, as a sialylated glycoprotein,

apotransferrin. This protein binds one or two ferric iron molecules and delivers them to cell surface TfR1.」

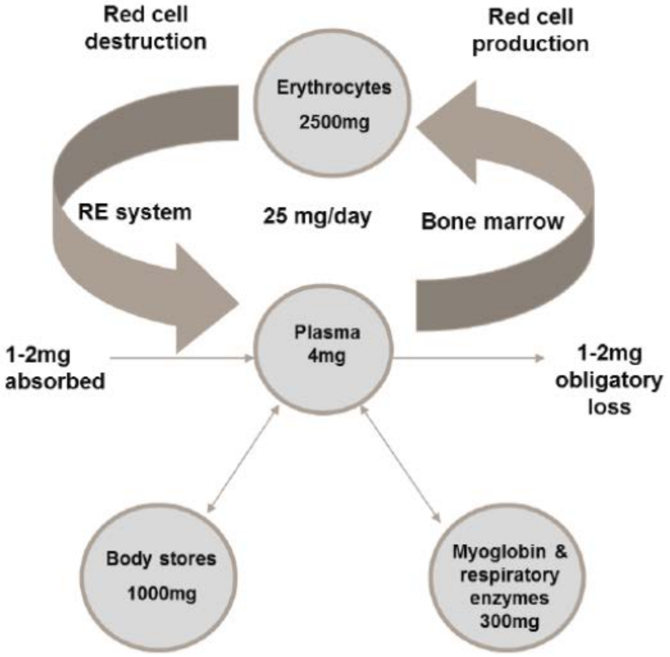
腸管上皮細胞内に吸収されたFe^{2+}は、フェロポルチンによって門脈側に移出され、腸管上皮細胞基底膜に存在する鉄酸化酵素によってFe^{3+}に酸化される。また、過剰な鉄は腸管上皮細胞内にフェリチンとして貯蔵され、腸管上皮細胞の剥離に伴って消化管内に排泄される。血液側に移行した鉄は、1 分子の血漿トランスフェリンに 2 分子結合し、トランスフェリン結合鉄（血清鉄）として全身に運ばれる（厚生労働省 2014a）[8]。

松井先生コメント：
引用なので、やむを得ませんが「基底膜」は間違いです。「側底膜」または「基底膜側の細胞膜」です。

鉄はフェリチン及びヘモジデリンとして貯蔵されている。すべての細胞は鉄を貯蔵することができるが、ヒトにおいては肝臓、脾臓、骨髄が主な貯蔵組織である（IOM 2001）[37]。

（３）代謝

体内の鉄の代謝のスキームを図 1 に示す（EFSA　2015）[1]。



注）RE : reticuloendothelial（網内系）

図 1　鉄の代謝（EFSA 2015）

鉄代謝は赤血球中のヘモグロビンの生成及び分解によって行われる。赤血球の寿命は 120 日であり、老化した赤血球は網内系のマクロファージによって貪食され分解される。ヘモグロビンはリソソームで分解され、ヘムオキシゲナーゼによってヘムから鉄が放出され、鉄はトランスフェリンによって輸送される。トランスフェリンと結合した鉄は、骨髄中の赤芽球に運ばれヘムと結合して新しい赤血球が生成されるか、又は成長組織中の細胞やフェリチンに輸送される。網内系のマクロファージは老化した赤血球から毎日約 30 mg の鉄を再利用する（SACN 2010）[38]。

多くの血清鉄は、骨髄において、赤芽球にトランスフェリンレセプターを介して取り込まれ、赤血球の産生に利用される。120 日の寿命を終えた赤血球は網内系のマクロファージにより捕食されるが、この際に放出された鉄はマクロファージの中に留まりトランスフェリンと結合し、再度ヘモグロビン合成に利用される（厚生労働省 2014a）[8]。

（４）排泄

体内には過剰な鉄を排泄する機能はなく、体内の鉄量は吸収によって制御されている。鉄が偶発的に体内から損失する経路として、皮膚細胞の剥離、汗、尿、消化管分泌物及び毛髪がある。閉経前の女性では、月経血による鉄損失がある（SACN 2010）[38]。

健常な成人男性（白人 12 名、メスティーソ（Mestizo）12 名、インディアン 17 名及びバンツー族 19 名）を対象に鉄の排泄量を調査した。被験者は、クエン酸塩として[^{55}Fe]を静脈注射により摂取した。鉄損失量の平均値は、バンツー族以外の群で 0.90～1.02 mg/日、バンツー族の群で 2.01～2.42 mg/日であり、バンツー族の群で高値であった。

その他のヒトを対象とした複数の試験において、消化管からの鉄損失の平均値は 0.51 mg/日であり、そのうち血液由来が 0.38 mg/日、粘膜細胞の剥離由来が 0.14 mg/日であった。胆汁に含まれる鉄量の平均値は 0.24 mg/日であった。尿からの損失は 0.1 mg/日であった。血漿から皮膚への鉄の取り込みは、トランスフェリン飽和度が正常な場合は 0.2～0.3 mg/日、トランスフェリン飽和度が高い場合は約 0.7 mg/日であった（Green et al. 1968）[39]。

健常な成人男性 29 名（平均年齢 43±8（30～58）歳）、月経のある女性 19 名（平均年齢 40±5 (32～47) 歳、ホルモン避妊薬を使用していない女性 15 名）、

閉経後の女性 5 名（平均年齢 50±5（46～58）歳）を対象に鉄の内因性排泄量を調査した~~（Ⅲ．１．（２）で示した Hunt ら（2009）の試験）~~。被験者は、試験開始一年以上前に[^{55}Fe]を静脈注射又はヘモグロビン鉄として経口摂取により摂取した。鉄の内因性排泄量~~の平均値~~は、男性で 1.07 mg/日（算術平均値）、月経のある女性で 1.69 mg/日（幾何平均値）、閉経後の女性で 1.08 mg/日（算術平均値）であった。月経のある女性は体内の鉄貯蔵量が減少した。月経のある女性では鉄の内因性排泄量は血清フェリチン濃度と負の相関を示し、男性では鉄の内因性排泄量と血清フェリチン濃度（50～350 μg/L の範囲において）に関連はみられなかった。男性において、鉄の内因性排泄量は体重と正の関連がみられた（Hunt et al. 2009）（再掲）[36]。 松井先生修正を踏まえ、事務局修正

ラットは能動的な鉄排出のメカニズムとして、腸管粘膜が血漿鉄を取り込み、粘膜細胞が脱落する際に鉄を喪失する作用をもっている（木村ら 1981）[34]。

（５）体内動態のまとめ

食品から摂取された鉄は、十二指腸から空腸上部において吸収される。ヘム鉄は非ヘム鉄よりも効率的に吸収される。

吸収された鉄は血漿トランスフェリンに結合し全身に運ばれる。鉄はフェリチン及びヘモジデリンとして貯蔵されている。すべての細胞は鉄を貯蔵することができるが、ヒトにおいては肝臓、脾臓、骨髄が主な貯蔵組織である。

鉄代謝は赤血球中のヘモグロビンの生成及び分解によって行われ、鉄は新しい赤血球生成のために再利用される。

体内には過剰な鉄を排泄する機能はなく、体内の鉄量は吸収によって制御されている。鉄が不可避的に体内から損失する経路として、皮膚細胞及び消化管粘膜細胞の剥離、汗、尿並びに毛髪がある。

ヒトと動物では鉄の吸収及び排泄に相違があることが報告されている。

２．実験動物等における影響

実験動物等を用いた試験について、原著等の記載を基に、評価を行うに当たって重要と考えられる所見等を取りまとめた。

（１）急性毒性

硫酸第一鉄を強制経口投与した試験において、LD_{50}はマウスで 305 mg Fe/kg 体重、ラットで 780 mg Fe/kg 体重であった。グルコン酸第一鉄を強制経口投与した試験において、LD_{50}はマウスで 457.4 mg Fe/kg 体重、ラットで 865 mg Fe/kg 体重であった。フマル酸第一鉄を強制経口投与した試験において、LD_{50}

はマウスで 516.1 mg Fe/kg 体重、ラットで 2,329 mg Fe/kg 体重以上であった（Weaver et al. 1961）[40]。

コハク酸第一鉄、フマル酸第一鉄、グルコン酸第一鉄又は硫酸第一鉄をマウスに経口投与した試験において、LD_{50}はそれぞれ、560、630、320、230 mg Fe/kg 体重であった。フマル酸第一鉄をラットに経口投与した試験において、LD_{50}は 580 mg Fe/kg 体重であった（Berenbaum et al. 1960）[41]。

ネコに 18 時間絶食し、硫酸第一鉄（10～20 mg Fe/kg 体重）、コハク酸第一鉄（15～40 mg Fe/kg 体重）、グルコン酸第一鉄（20、40 mg Fe/kg 体重）及びフマル酸第一鉄（40～80 mg Fe/kg 体重）を経口投与した試験において、投与したネコの 50%に催吐影響がみられた用量はそれぞれ、17 、21、25、69 mg Fe/kg 体重であった。（Berenbaum et al. 1960）[41]。

ウサギに硫酸第一鉄、コハク酸第一鉄、グルコン酸第一鉄及びフマル酸第一鉄を 450 mg Fe/kg 体重経口投与した試験において、全ての化合物において胃粘膜に炎症反応がみられた。投与 12 時間以内に硫酸第一鉄投与群で 12 匹（25 匹中）及びグルコン酸第一鉄で 3 匹（9 匹中）死亡した（Berenbaum et al. 1960）[41]。

（２）反復投与毒性

①12 週間毒性試験（ラット、経口投与）

WAG ラット（雌雄、各群 5 匹）に硫酸第一鉄、コハク酸第一鉄、グルコン酸第一鉄及びフマル酸第一鉄（0、50、100 mg Fe/kg 体重/日）を 12 週間経口投与する試験が行われた。

全ての化合物において、雄の 100 mg Fe/kg 体重/日投与群において体重の増加抑制が認められたが、雌には影響はみられなかった。臓器の相対重量に変化はみられなかった。赤血球数、白血球数及びヘモグロビン濃度に異常はみられなかった（各群 5 匹中 2 匹のみで実施）。また、組織検査（50 mg Fe/kg 体重/日投与群の各群 5 匹中 2 匹のみで実施）において、肝臓や脾臓などの臓器に鉄投与による異常はみられなかった（Berenbaum et al. 1960）[41]。

②26 週間毒性試験（ラット、混餌投与）

F344/DuCrj ラット（雌雄、各群 5 匹）に乳酸鉄（0、2 %[10)]、乳酸鉄中の鉄の含量 17.6 %）を 26 週間混餌投与する試験が行われた。投与群の雄にお

[10)] IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240 に記載されている混餌濃度（mg/kg）から体重当たりの一日摂取量（mg/kg 体重/日）の換算法によると、2%投与群の鉄の一日摂取量は 1,000 mg/kg 体重/日と算出される（IPCS 2009）[43]。また、鉄としては 176 mg/kg 体重/日と算出される。

いて最終体重低値がみられた。血液学的検査において、投与群の雄においてRBC が有意な低値、MCV が有意な高値を示し、貧血傾向がみられた。血清生化学的検査において、投与群の雄において ALP が有意な低値を示した。投与群の雌雄で脾臓の相対重量、投与群の雌で腎の相対重量の増加がみられた。また、投与群の雌雄で肝臓及び腎臓におけるチオバルビツール酸反応が有意に高く、過酸化脂質が高かった。病理組織学的検査において、投与群の雌雄の肝臓、腎臓、脾臓及び投与群の雌の腸管粘膜に褐色色素の沈着がみられた（竹川ら 1995）[42]。（添加物評価書「乳酸カリウム」（2013）で引用。）

③2～9 年間毒性試験（ネコ、混餌投与）

ネコに 1,900 ppm[11) [43]]の鉄（酸化鉄 0.27%に相当）を含む飼料を 2～9 年間与えた。悪影響は報告されなかった（JECFA 1983 [44]（Ralston Lurina 1967））。

④1～9 年間毒性試験（イヌ、混餌投与）

ラブラドール犬（10 匹）に酸化鉄着色剤（570 mg/lb（推定値 428 mg/匹/日 [12)]））を 1～9 年間混餌投与した。1 年後に 2 匹について軟便（loose dropping）がみられたが、その他の悪影響はみられなかった（JECFA 1983 [44]（Carnation Co. 1963））。

＜参考＞

⑤マウス及びラット比較試験（混餌投与）

B6C3F1 マウス、C5YSF1-yellow マウス（肥満）、C5YSF1-black マウス（痩せ）、F344 ラット（雄、各群 12 匹）にカルボニル鉄（35（対照群）、1,500、3,500、5,000、10,000 µg Fe/g 飼料 [13) [43]]）を 12 週間混餌投与する試験が行わ

---

11) IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240 に記載されている混餌濃度（mg/kg）から体重当たりの一日摂取量（mg/kg 体重/日）の換算法によると、1,900 ppm 投与群の鉄の一日摂取量は 95 mg/kg 体重/日と算出される（IPCS 2009）[43]。

12) IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240 に記載されているイヌの体重から、428 mg/匹/日投与群の鉄の一日摂取量は 42.8 mg/kg 体重/日と算出される（IPCS 2009）[43]。

13) IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health Criteria 240 に記載されている混餌濃度（mg/kg）から体重当たりの一日摂取量（mg/kg 体重/日）の換算法によると、対照群（35 µg Fe/g 飼料）及び各投与群（1,500、3,500、5,000、10,000 µg Fe/g 飼料）の鉄の一日摂取量は、マウスでは 5.25、225、525、750、1,500 mg/kg 体重/日、ラットでは 1.75、75、175、250、500 mg/kg 体重/日と算出される（IPCS 2009）[43]。

れた。

10,000 μg Fe/g 飼料投与群の F344 ラットにおいて 9 匹が死亡したが、マウスには死亡はみられなかった。C5YSF1-yellow マウス及び F344 ラットにおいて全投与群で体重増加抑制がみられた。10,000 μg Fe/g 飼料投与群の B6C3F1 マウス及び F344 ラットに肝細胞肥大がみられた。PCNA（proliferating cell nuclear antigen : 増殖細胞核抗原）アッセイでは、10,000 μg Fe/g 飼料投与群の C5YSF1-yellow マウス、C5YSF1-black マウス及び F344 ラットにおいて肝細胞増殖がみられた。F344 ラットにおいて、内分泌及び外分泌組織の損失を伴う膵臓の萎縮がみられた。10,000 μg Fe/g 飼料投与群の F344 ラットにおいて、腎障害が用量依存的に悪化し、鉄蓄積に関連した糸球体及び尿細管上皮の変化がみられた。F344 ラットにおいて、精巣の胚上皮変性、多核巨細胞形成及び成熟精子の欠乏がみられた（Whittaker et al. 1997）[45]。

長谷川先生コメント：

カルボニル鉄をラット及びマウスに混餌投与した試験結果が参考として記載されています。 このカルボニル鉄は p. 7–8 の鉄化合物には掲載されていませんが、通常の清涼飲料水中に存在するのでしょうか。もし評価の対象物質であれば、p. 7–8 の表に含めるべきではないでしょうか。

事務局より：

原著には、「carbonyl Fe」と記載されているのみであり、分子式等の情報がないため、物理化学的性状に関する情報を探すことはできませんでした。

（３）発がん性

①発がん性試験（ラット、混餌投与）

F344/DuCrj ラット（雌雄、各群 50 匹）に乳酸鉄（0、1、2%（雄：0、475.3、962.8 mg/kg 体重/日、雌：0、524.1、1,067.0 mg/kg 体重/日、飼料中の鉄含有量：17、167、356 mg Fe/100 g 飼料）を 104 週間混餌投与する試験が行われた。1%以上投与群の雄、2%投与群の雌において最終体重低値がみられた。乳酸鉄投与に起因した腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。病理組織学検査において、2%投与群の雄で膵腺房細胞の限局性過形成の発生頻度が増加し、また、2%投与群の雌で子宮内膜腺の過形成の発生頻度が増加し、子宮内膜に褐色色素の沈着が認められた（Imai et al. 2002）[46]。（添加物評価書「乳酸カリウム」（2013）で引用。）

食品安全委員会は、添加物評価書「乳酸カリウム」（2013）[47]において、

Imai らの評価は妥当と考え、本試験において発がん性は認められないと判断したとしている。

＜参考＞

②発がんプロモーション試験（マウス、混餌投与）

NMRI マウス（雄、各群 20 匹）に、フマル酸鉄（0.5、1.0、2.0、3.5%）を 10 週間混餌投与し、同時に発がん物質である 1,2-ジメチルヒドラジン（DMH）（20 mg/kg）を週に 1 回皮下投与する試験、及び DMH を週に 1 回 10 週間皮下投与し、その後フマル酸鉄（3.5%）を 10 週間混餌投与する試験が行われた。それぞれの試験において、対照群には通常の飼料を投与した。いずれの試験においても、フマル酸鉄 3.5%投与群で、結腸及び直腸における平均腫瘍数は対照群と比較して増加した。結腸及び直腸の腫瘍発生頻度はフマル酸鉄濃度 1.0%以上で用量依存的に増加した（Siegers et al. 1991、1992）[48, 49]。

（４）生殖・発生毒性

①発生毒性試験（マウス及びラット、強制経口投与）

CD-1 マウス（雌、各群約 24 匹）に硫酸第一鉄及びピロリン酸第二鉄ナトリウムを妊娠 6～16 日まで強制経口投与する試験が行われた。妊娠 17 日目に全ての母動物を帝王切開し、着床数、胚吸収数、生存胎児数、死亡胎児数を記録し、母動物の泌尿生殖器を詳細に調べた。生存している児動物の体重測定を行った。また、全ての胎児に対して外部的な先天異常を観察し、1/3 の胎児に対して内臓異常、2/3 の胎児に対して骨格異常を観察した。

また、上述の試験と同様に Wistar ラット（雌、各群約 24 匹）に硫酸第一鉄及びピロリン酸第二鉄ナトリウムを妊娠 6～15 日まで強制経口投与する試験が行われた。妊娠 20 日目に全ての母動物を帝王切開し、母動物及び胎児の観察を行った。

硫酸第一鉄は、マウスにおいて 160 mg Fe/kg 体重/日及びラットにおいて 200 mg Fe/kg 体重/日まで母体毒性及び催奇形性を示さなかった。ピロリン酸第二鉄ナトリウムは、マウス及びラットにおいて 160 mg Fe/kg 体重/日まで母体毒性及び催奇形性を示さなかった（JECFA 1983 [44]（Food and Drug Research Laboratories 1974、1975））。

＜参考＞

②生殖毒性試験（ラット、混餌投与）

Wistar ラットに酸化鉄（570 mg Fe/lb（推定値 25 mg Fe/日 [14)]））を混餌

---

14) IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health

投与する八世代生殖毒性試験において、毒性影響はみられず、生殖能は予測値よりも優位であったとされている（JECFA 1983 [44]（Carnation Co. 1967））が、動物数など詳細が不明である。

（５）遺伝毒性

①*in vitro* 試験

鉄の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 3 に示す。

細菌を用いた復帰突然変異試験は一部を除き陰性であった。マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では陽性及び陰性であった。染色体異常試験において、ヒトリンパ球細胞を用いた試験は陽性であったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた試験は陰性であった。ヒトリンパ球細胞を用いたコメット試験は陽性及び陰性であった。

②*in vivo* 試験

鉄の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 4 に示す。

トランスジェニック（TG）マウス（*gpt* delta マウス）に腹腔内投与した遺伝子突然変異試験は陽性であった。ラットに強制経口投与した染色体異常試験は陽性であった。マウスに強制経口投与及び混餌投与した小核試験は、陽性及び陰性であった。マウス及びラットに強制経口投与したコメット試験は陽性であった。

表 3　鉄化合物に関する遺伝毒性の試験成績（*in vitro*）

試験名	試験物質	対象	試験結果		著者名、発行年
			用量	結果	
微生物					
a. 遺伝子突然変異					
復帰突然変異	硫酸第一鉄	細菌（*S. typhimurium* TA 98、TA 100、TA 102、TA1535、TA 1537、TA 1538※1)	～10,000 μg/plate	陰性	Seifried et al. 2006 [50]
復帰突然変異	フマル酸第一鉄	細菌（*S. typhimurium* TA 98、TA 100、TA 102※1)	～10,000 μg/plate	陽性（TA98 のみ※2)	Seifried et al. 2006 [50]
復帰突然変異	オルトリン酸第二鉄	細菌（*S. typhimurium* TA 98、TA 100、TA 102、TA1535、TA 1537、TA 1538※1)	～10,000 μg/plate	陰性	Seifried et al. 2006 [50]
復帰突然変	塩化第二鉄	細菌（*S. typhimurium* TA	～10,000 μg/plate	陰性	Seifried et

Criteria 240 に記載されているラットの体重から、25 mg Fe/日投与群の鉄の一日摂取量は 62.5 mg/kg 体重/日と算出される（IPCS 2009）[43]。

異		98、TA 100、TA 102、TA1535、TA 1537、TA 1538※1)			al. 2006 [50]
復帰突然変異	塩化第二鉄	細菌（*S. typhimurium* TA102）	～1,000 nmol/plate（-S9）	陰性	Marzin and Phi 1985 [51]
復帰突然変異	塩化鉄	細菌（*S. typhimurium* TA98、TA102、TA1535、TA1537）	160～200 ppm（+/-S9）	陰性	Wong 1988 [52]
培養細胞					
b. 哺乳類細胞遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	硫酸第一鉄	マウスリンパ腫細胞（L5178Y TK＋/－）	4～1,000 μg/mL※3（+/-S9）	疑陽性（-S9） 不確定（inconclusive）（+S9）	Seifried et al. 2006 [50]
遺伝子突然変異	フマル酸第一鉄	マウスリンパ腫細胞（L5178Y TK＋/－）	5～980 μg/mL※3（+/-S9）	陽性 ※4（-S9） 陰性（+S9）	Seifried et al. 2006 [50]
遺伝子突然変異	オルトリン酸第二鉄	マウスリンパ腫細胞（L5178Y $TK^{+/-}$）	1.5～3,000 μg/mL（+/-S9）	陰性（-S9） 疑陽性（+S9）	Seifried et al. 2006 [50]
遺伝子突然変異	塩化第二鉄	マウスリンパ腫細胞（L5178Y $TK^{+/-}$）	1～5,000 μg/mL※3（+/-S9）	陰性（-S9） 不確定（inconclusive）（+S9）	Seifried et al. 2006 [50]
c. 哺乳類細胞染色体異常					
染色体異常	硫酸第一鉄	ヒトリンパ球	1.25～5 μg/mL（-S9）	陽性 ※5	Lima et al. 2008 [53]
染色体異常	硫酸第一鉄	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）	1.25～5 μg/mL（-S9）	陰性	Antunes et al. 2005 [54]
染色体異常	塩化第二鉄	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）	1.25～5 μg/mL（-S9）	陰性	Antunes et al. 2005 [54]
d. DNA 損傷/修復					
コメット試験	硫酸第一鉄	ヒトリンパ球	10～1,000 μM（-S9）	陽性 ※6	Park and Park 2011 [55]

コメット試験	硫酸第一鉄	ヒトリンパ球	1.25 µg/mL （-S9）	陰性	Lima et al. 2008 [53]

※1　Seifried et al. 2006 の Table 3 より引用
※2　2 回行った試験の片方でのみ陽性
※3　Seifried et al. 2006 の Table 4 より引用
※4　980 µg/mL 以上で陽性
※5　1.25 µg/mL 以上で陽性（G_1、G_1/S 及び S phase）
※6　250 µM 以上で陽性

表 4　鉄化合物に関する遺伝毒性の試験成績（*in vivo*）

試験名	試験物質	対象	試験結果		著者名、発行年
			用量	結果	
a. 遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	鉄ニトリロ三酢酸（Fe-NTA）	*gpt* delta C57BL/6 J TG マウス（腎臓）	3 mg Fe/kg 体重/日、3 日間腹腔内投与、4 日目から 5 mg Fe/kg 体重/日に増加し、11 週間（5 日/週）腹腔内投与	陽性	Jiang et al. 2006 [56]
b. 染色体異常					
染色体異常	硫酸第一鉄	Wistar 雄ラット（骨髄）	200 mg/kg、単回強制経口投与	陽性	Parveen et al. 2014 [57]
小核	硫酸第一鉄	CF1 雌雄マウス（骨髄）	35 mg/kg、単回強制経口投与	陽性	Horta et al. 2016 [58]
小核	硫酸第一鉄	C3H/He 雌雄マウス（骨髄）	100、300 mg/kg 飼料/日、3 週間混餌投与	陽性 ※1	Premkumar and Bowlus 2003 [59]
小核	硫酸第一鉄	CF1 雌雄マウス（骨髄）	33.23 mg Fe/kg 体重/日、6 日間強制経口投与	陽性	Pra et al. 2008 [60]
小核	硫酸第一鉄	C57BL/6J 雌マウス（胃、結腸）	13 mg Fe/kg、単回強制経口投与	陰性	Bianchini et al. 1988 [61]
小核	塩化第二鉄	C57BL/6J 雌マウス（胃、結腸）	13 mg Fe/kg、単回強制経口投与	陰性	Bianchini et al. 1988 [61]
c. DNA 損傷/修復					
コメット試験	硫酸第一鉄	Swiss-Webster 雌雄マウス（血中細胞）	33.23 mg Fe/kg、単回強制経口投与	陽性	Franke et al. 2006 [62]
コメット試験	硫酸第一鉄	CF1 雌雄マウス（血中細胞）	35 mg/kg、単回強制経口投与	陽性	Horta et al. 2016 [58]
コメット試験	硫酸第一鉄	CF1 雌雄マウス（血中細胞）	33.23 mg Fe/kg 体重/日、6 日間強制経口投与	陽性	Pra et al. 2008 [60]
コメット試験	硫酸第一鉄	Wistar 雄ラット（血中細胞）	200 mg/kg、単回強制経口投与	陽性	Parveen et al. 2014 [57]

※1　100 mg/kg 飼料/日以上で陽性

事務局より：
　増村先生からご提供いただいた文献（Jiang et al. 2006）を追記いたしました。ご確認をお願いいたします。

増村先生コメント：
鉄ニトリロ酢酸の文献を採用すべきかご議論ください。酸化ストレスによる腎発がんモデルとして文献も多く、発がん性での取り扱い・記載に影響すると考えますので、一般毒性の先生方の意見をお聞かせください。海外評価書等では考慮されておらず、飲料水の評価において鉄ニトリロ酢酸を加えることが適切かどうか疑問もありますのでご検討ください。

事務局より：
ご議論をお願いいたします。

（６）実験動物等における影響のまとめ

鉄の急性毒性については、種々の鉄化合物を経口投与した試験において、LD_{50}はマウスで 230～630 mg Fe/kg 体重、ラットで 580～2,329 mg Fe/kg 体重以上であった。

反復投与毒性については、ラットに種々の鉄化合物を経口投与した試験において、100 mg Fe/kg 体重/日以上の用量で体重増加抑制~~又は最終体重低値~~が認められたが、特定の臓器に対する毒性は認められなかった。長谷川先生修正

発がん性については、乳酸鉄をラットに混餌投与した試験において、腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

生殖毒性を判断できる知見は得られなかった。発生毒性試験において、硫酸第一鉄は、マウスで 160 mg Fe/kg 体重/日及びラットで 200 mg Fe/kg 体重/日まで母体毒性及び催奇形性を示さなかった。また、ピロリン酸第二鉄ナトリウムは、マウス及びラットで 160 mg Fe/kg 体重/日まで母体毒性及び催奇形性を示さなかった。

長谷川先生コメント：
“体重増加抑制又は最終体重低値”について、毒性試験の要約では、文献に最終体重の表を掲載していることから、最終体重低値と記載されていますが、“体重増加抑制又は最終体重低値”は不自然ですので、低値は最終時だけではないので“又は最終体重低値”を削除して下さい。

事務局より：
修正いたしました。

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験で一部を除き陰性の結

果が得られている。一方、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された DNA 損傷を指標とした試験、マウスリンフォーマ TK 試験、染色体異常試験及び小核試験の多くで陽性が認められた。

しかし、そのメカニズムは間接的な DNA 傷害~~障害~~に基づくものである可能性が高く、閾値が存在することが推定できる。

したがって、本ワーキンググループとしては、鉄には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。

> 増村先生コメント：
>
> ・鉄ニトリロ酢酸の文献を採用する場合の修正案
>
> 「遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験で一部を除き陰性の結果が得られている。一方、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された DNA 損傷を指標とした試験、マウスリンフォーマ TK 試験、染色体異常試験及び小核試験の多くで陽性が認められた。また、鉄ニトリロ酢酸を腹腔内投与した TG マウス遺伝子突然変異試験で陽性であった。
>
> しかし、そのメカニズムは酸化ストレスに基づく間接的な DNA ~~障害~~損傷によるに~~基づく~~ものである可能性が高く、閾値が存在することが推定できる。
>
> したがって、本ワーキンググループとしては、飲料水として摂取する場合において鉄には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。」

３．ヒトにおける影響

（１）経口ばく露（急性鉄中毒）

元素としての鉄の致死量は 200～300 mg/kg であり、経口摂取での無毒性量は 20 mg/kg 未満と報告されている。軽度から中等度の鉄中毒は 20～60 mg/kg の経口摂取で起こり、60 mg/kg 以上では重度になる可能性がある（Engle et al. 1987）[63]。

急性鉄中毒によって二次的に肝毒性が起こると考えられており、ある病院で 20 年の間に急性鉄中毒を発症した患者 73 名（男性 15 名、女性 58 名、1～48 歳）を調査した結果、13 名に肝毒性が現れ、そのうち 9 名が重症であった。著者らは、重症の肝毒性は 1,000 μg/dL を超える血清鉄濃度と関連していたとしている（Robertson and Tenenbein 2005）[64]。

（２）経口ばく露（介入研究）

献血した成人 97 名（男性 46 名（34～48 歳）、女性 51 名（35～52 歳））にヘム鉄–非ヘム鉄混合（18.4 mg Fe/人/日（豚血液由来ヘム鉄 2.4 mg Fe /人/日及びフマル酸第一鉄 16 mg Fe/人/日））又は非ヘム鉄（フマル酸第一鉄 60 mg Fe/人

/日）を 3 か月間摂取させる二重盲検試験が行われた。本試験は、1 か月間を 1 期として連続した 3 期に分けて行われた。全ての被験者は無作為に後半の 2 期のうちの 1 期にプラセボを摂取した。血清フェリチン及びヘモグロビン濃度に有意な差はみられなかったが、非ヘム鉄摂取群はヘム鉄–非ヘム鉄混合摂取群及びプラセボ群と比較して便秘の頻度及び全 4 症状（悪心、胃痛、便秘及び下痢）を合わせた発生頻度が高かった（Frykman et al. 1994）[65]。

543 名（閉経前の非妊娠女性 484 名、男性 59 名（18～39 歳））に硫酸第一鉄（50 mg Fe/人/日）をワックスマトリックス型の錠剤（271 名）又は従来の錠剤（272 名）として 56 日間朝食前に摂取させる単盲検試験が行われた。ワックスマトリックス型の錠剤摂取群のうち 33 名、従来の錠剤摂取群のうち 44 名が耐えられない有害影響のため試験を最後まで行うことができなかった。ワックスマトリックス型の錠剤摂取群のうち 51 名（19%）、従来の錠剤摂取群のうち 136 名（50%）に重度又は中等度の有害影響がみられた。従来の錠剤摂取群において、重度又は中等度の胃腸への影響（腹部不快感、悪心、便秘、下痢及び黒色便）がみられた割合が高かった。重度又は中等度の頭痛の発症数はワックスマトリックス型の錠剤摂取群の 6 名で 12 回、従来の錠剤摂取群の 25 名で 123 回と 10 倍の差がみられた（Brock et al. 1985）[66]。

19 名の女性（18～20 歳）に牛の血球由来のヘム鉄 1.5g（30 mg Fe/人/日）を 2 か月間摂取させた結果、肝機能及びその他の生化学的指標への影響はみられなかった（斉藤 1991）[67]。

献血した 1,496 名を対象に、プラセボ群と硫酸第一鉄（222 mg Fe/人/日、14 日間）摂取群との比較、プラセボ群と硫酸第一鉄、フマル酸第一鉄及びグルコン酸第一鉄（222 mg Fe/人/日、14 日間）摂取群との比較、並びにプラセボ群と硫酸第一鉄、硫酸グリシン第一鉄及びグルコン酸第一鉄（180 mg Fe/人/日、14 日間）摂取群との比較をする二重盲検試験が行われた。鉄化合物の違いによる便秘、下痢、胸焼け、悪心、上腹部痛などの影響の頻度に有意な差はみられかった。いずれの試験においてもプラセボ群に対して鉄化合物摂取群の有害影響の頻度が高かった（Hallberg et al. 1966）[68]。

献血した 1,166 名（男性 631 名、女性 535 名）にプラセボ、口腔内崩壊錠の硫酸第一鉄（200 mg Fe/人/日）、又は徐放性製剤の硫酸第一鉄（200 mg Fe/人/日）を 14 日間摂取させる二重盲検試験が行われた。そのうち、プラセボ群も含め、152 名が有害影響のため研究を続けられなかった。

鉄摂取群において、プラセボ群と比較して、有害影響（便秘、下痢、悪心、上腹部痛など）を合わせた頻度及び下痢の頻度が高かった。悪心及び上腹部痛の頻度について、プラセボ群と徐放性製剤の摂取群は同程度であったが、徐放性製剤の摂取群と比較して口腔内崩壊錠の摂取群は高かった（Rybo and Solvell 1971）[69]。

1,095 名の鉄欠乏症及び鉄欠乏性貧血患者（男性 119 名、女性 976 名（15～88 歳））にサクシニル化鉄タンパク（iron protein succinylate）（120 mg Fe/人/日）又は徐放性錠剤の硫酸第一鉄（105 mg Fe/人/日）を 60 日間（サクシニル化鉄タンパクを摂取した一部の被験者は 90 日間）摂取させる二重盲検試験が行われた。サクシニル化鉄タンパク摂取群で、胸焼け、便秘及び腹痛が報告され、硫酸第一鉄摂取群で胸焼け、上腹部痛、便秘、腹痛、発疹及び悪心が報告された（Liguori 1993）[70]。

鉄欠乏性貧血患者の女性 26 名（16～69 歳）にフマル酸第一鉄（140 mg/人/日）を 12 週間摂取させた結果、副作用はみられなかった（川越 1990）[71]。

妊娠女性 110 名に硫酸第一鉄（60、120、240 mg Fe/人/日）を 15 週間摂取させる試験が行われた。悪心、嘔吐、腹痛などの影響が用量依存的（それぞれの摂取群で 32.43％、40.54％、72.22％）にみられた（Reddaiah et al. 1989）[72]。

健常な生後 1 か月の乳児 44 名（男児 23 名、女児 21 名）にピロリン酸第二鉄（0（プラセボ）、5 mg Fe/人/日）を 1 年間摂取させる二重盲検試験が行われた。体重及び身長への影響はみられなかった（Farquhar 1963）[73]。

健常な生後 1 か月の乳児 246 名に硫酸第一鉄（0（プラセボ）、30 mg Fe/人/日）を 2 年間摂取させる二重盲検試験が行われた。ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、体重増加量、疾病発症数等に有意な差はみられなかった（Fuerth 1972）[74]。

生後 4 か月の乳児（スウェーデン 96 名、ホンジュラス 118 名）に鉄サプリメントとして硫酸第一鉄（1 mg Fe/kg 体重/日）を生後 4～9 か月間摂取する群、生後 4～6 か月間はプラセボを摂取して 6～9 か月間に硫酸第一鉄を摂取する群、プラセボを生後 4～9 か月間摂取する群に分け、二重盲検試験が行われた。スウェーデンの乳児において、硫酸第一鉄を生後 4～9 か月間摂取した群ではプラセボ群と比較して身長の増加量及び頭囲の増加量が低値であった。試験開始

時のヘモグロビン濃度が 110 g/L 未満の乳児では、硫酸第一鉄を生後 4～9 か月間摂取した群ではプラセボ群と比較して下痢発症のオッズ比（OR）は 0.21（95% CI : 0.04～0.95）であったが、ヘモグロビン濃度が 110 g/L 以上の乳児では、下痢発症の OR は 2.4（95%CI : 1.0～5.8）であった（Dewey et al. 2002）[75]。

健常な生後 11～14 か月の乳幼児 179 名に硫酸第一鉄（0（プラセボ）、3 mg Fe/kg 体重/日）を 3 か月間摂取させた結果、胃腸への影響（嘔吐、下痢、便秘等）はみられなかった（Reeves and Yip 1985）[76]。

体内の鉄量が不足していない 47 名の小児（男児 20 名、女児 27 名（12～18 か月齢））に硫酸第一鉄（0（プラセボ）、3 mg/kg 体重/日）を 4 か月間摂取させた結果、鉄摂取群の体重増加率が低下した（Idjradinata et al. 1994）[77]。

（３）経口ばく露（追跡コホート研究）

①がん

a. 米国前向きコホート研究（結腸直腸癌）

米国の NHANES 1（National Health and Nutrition Examination Survey 1）に参加した 14,407 名（25～74 歳）を対象に鉄の摂取量と結腸直腸癌との関連が調査された。15 年の追跡期間中に 118 名の結腸癌及び 38 名の直腸癌が確認された。24 時間思い出し法及び食物摂取頻度調査（FFQ）により鉄摂取量が推定された。鉄摂取量により四分位群に分け、比例ハザードモデルを用いて年齢及び性別で調整し解析を行ったところ、第 1 四分位（摂取量不明）に対する第 4 四分位（摂取量不明）の相対リスク（RR）は、近位結腸癌で 1.44（95%CI : 1.23～1.69）であった。また、血清鉄濃度により四分位群に分け、解析を行ったところ、第 1 四分位（血清濃度不明）に対する第 4 四分位（血清濃度不明）の RR は、直腸癌で 1.57（95%CI : 1.08～2.30）であった。性別にみると、女性に鉄摂取量増加と近位結腸癌のリスク増加に関連がみられ（RR : 1.51（95%CI : 1.41～1.60））、血清鉄濃度の増加と直腸癌のリスク増加に関連がみられた（RR : 1.73（95%CI : 1.03～2.92））（Wurzelmann et al. 1996）[78]。

b. 米国前向きコホート研究（結腸癌）

米国の Iowa Women's Health Study に参加した 34,708 名（55～69 歳）の閉経後の女性を対象にヘム鉄及び亜鉛の摂取量と結腸癌との関連が調査された。15 年の追跡期間中に 438 名の近位結腸癌及び 303 名の遠位結腸癌が確認された。FFQ によりヘム鉄（全ての肉類に含まれる鉄量の 40%とし

て算出）摂取量を推定した。ヘム鉄摂取量により五分位群に分け、比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し解析を行ったところ、第 1 五分位（0.76 mg/人/日以下）に対する第 5 五分位（2.05 mg/人/日以上）の相対リスク（RR）は、ヘム鉄と亜鉛を分けて解析した場合には有意な増加はみられなかったが、ヘム鉄及び亜鉛を 1 つのモデルで解析した場合には、近位結腸癌で RR は 2.18（95%CI：1.24～3.86、P_{trend}=0.01）であった（Lee et al. 2004）[79]。

c. カナダ前向きコホート研究（結腸直腸癌）

カナダの Canadian National Breast Screening Study に参加した 49,654 名（40～59 歳）の女性を対象に鉄の摂取量と結腸直腸癌との関連が調査された。16.4 年の追跡期間中に 617 名の結腸直腸癌が確認された。FFQ により総鉄摂取量及びヘム鉄摂取量（肉類及び魚に含まれる鉄量の 21～69 %として算出）を推定した。鉄摂取量及びヘム鉄摂取量により五分位群に分け、Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し解析を行ったところ、結腸直腸癌のリスク増加に関連はみられなかった（Kabat et al. 2007）[80]。

d. オランダ前向きコホート研究（結腸直腸癌）

オランダの Netherlands Cohort Study に参加した 120,852 名（55～69 歳）を対象にヘム鉄の摂取量と結腸直腸癌との関連が調査された。58,279 名の男性及び 62,573 名の女性からケースコホート研究のために 2,156 名の男性及び 2,215 名の女性をサブコホートとして無作為に選択した。9.3 年の追跡期間中に男性では 869 名及び女性では 666 名の結腸直腸癌が確認された。FFQ により鉄摂取量（ヘムを含む食品）及びヘム鉄摂取量（肉類及び魚に含まれる鉄量の 26～65 %として算出）を推定した。鉄摂取量及びヘム鉄摂取量により五分位群に分け、Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し男女別に解析を行ったところ、結腸直腸癌のリスク増加に関連はみられなかった（Balder et al. 2006）[81]。

e. 米国コホート内症例対照研究（結腸直腸癌）

米国の New York University Women's Health Study に参加していた 15,785 名（34～65 歳）の女性において、平均 4.7 年の追跡期間中に 105 名の結腸直腸癌が確認された。コホート内症例対照研究のため、1 名の症例者に対し対照群を可能な限り 5 名までとし、年齢等をマッチさせ対照群として 523 名を選択した。質問票を用いた方法により総鉄摂取量を推定した。総鉄摂取量により四分位群に分け、ロジスティック回帰モデルを用いて家族の既往歴等で調整し解析を行ったところ、第 1 四分位（摂取量不明）に対する第

4四分位（摂取量不明）のORは、近位結腸癌で3.29（95%CI：0.7～14.6、P_{trend}=0.04）であり増加傾向がみられた。血清鉄濃度、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度及び血清フェリチン濃度と結腸直腸癌のリスク増加に正の関連はみられなかった（Kato et al. 1999）[82]。

＜参考＞

過剰な鉄が発がんを促進することが多く報告されているが、鉄はDNA合成に必須であり、細胞増殖によって、鉄が発がんに関与しているという結論の裏付けにはならない。また、過剰な鉄が発がんの原因となっているという臨床的証拠はない（Handbook on the Toxicology of Metals 4th ed.）[2]。

②その他

a. 米国前向きコホート研究（メタボリックシンドローム・2型糖尿病・心血管疾患）

米国のMulti-Ethnic Study of Atherosclerosisに参加した6,814名（45～84歳）を対象にヘム鉄及び非ヘム鉄の摂取量とメタボリックシンドローム、2型糖尿病及び心血管疾患との関連が調査された。メタボリックシンドローム及び2型糖尿病は平均4.8年の追跡期間中にそれぞれ46.7例/1,000人-年（3,828名を対象）及び16.7例/1,000人-年（4,982名を対象）が確認された。心血管疾患は平均6.2年の追跡期間中に8.5例/1,000人-年（5,285名を対象）が確認された。FFQによりヘム鉄摂取量（牛肉、家禽の肉、魚からの鉄摂取量の40%として算出）及び非ヘム鉄摂取量（鉄摂取量からヘム鉄摂取量を差し引いて算出）を推定した。ヘム鉄摂取量により五分位群に分け、Cox比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し解析を行ったところ、ヘム鉄摂取量の第1五分位（0.44 mg/人/日以下）に対する第5五分位（1.07 mg/人/日以上）のハザード比（HR）は心血管疾患で1.45（95%CI：0.96～2.18、P_{trend}=0.02）であった。また、解析の対象を赤肉由来のヘム鉄にしたところ、ヘム鉄摂取量の第1五分位（0.18 mg/人/日以下）に対する第5五分位（0.59 mg/人/日以上）のHRはメタボリックシンドロームで1.25（95%CI：0.99～1.56、P_{trend}=0.03）及び心血管疾患で1.65（95%CI：1.10～2.47、P_{trend}=0.01）であった。2型糖尿病との関連はみられなかった（de Oliveira Otto et al. 2012）[83]。

b. フィンランド前向きコホート研究（急性心筋梗塞）

フィンランドのKuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Studyに参加した1,931名（42～60歳）の男性を対象に体内の鉄量と急性心筋梗塞

との関連が調査された。平均 3 年の追跡期間中に 51 名が急性心筋梗塞を発症した。4 日間の食事記録により鉄摂取量を推定した。Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し解析を行ったところ、血清フェリチン濃度が 200 μg/L 以上の男性では 200 μg/L 未満の男性と比較して急性心筋梗塞のリスクが 2.2 倍（95%CI : 1.2～4.0、P＜0.01）に増加した。血清フェリチン濃度が 200 μg/L 以上で、さらに LDL コレステロール値が 5.0 mmol/L（193 mg/dL）以上では、急性心筋梗塞の相対ハザード（relative hazard）が 4.7（95%CI : 1.4～16.3、P＜0.05）であった。また、鉄摂取量 1 mg/日増加当たりの相対ハザードは 1.05（95%CI : 1.01～1.09）であった（Salonen et al. 1992）[84]。

上述の Salonen ら（1992）と同じ集団を対象に、追跡期間を 5 年に延長した結果、83 名が急性心筋梗塞を発症した。Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し解析を行ったところ、血清フェリチン濃度が 200 μg/L 以上の男性では 200 μg/L 未満の男性と比較して急性心筋梗塞のリスクが 2.0 倍（95%CI : 1.2～3.1、P=0.004）に増加した（Salonen et al. 1994）[85]。

（４）ヒトにおける影響のまとめ

ヒトにおいて、食事からの鉄の摂取量と結腸直腸癌、メタボリックシンドローム、糖尿病、心血管疾患との関連が調査されている。また、鉄を経口摂取させた試験について報告されている。

食事からの鉄の摂取量と結腸直腸癌の発生率との関連については一貫した傾向はみられていない。メタボリックシンドローム、糖尿病、心血管疾患との関連に関する報告については、文献数が限られており、また、個人の鉄の経口摂取量や鉄の摂取とこれらの健康影響との因果関係は不明である。したがって、本ワーキンググループとしては、これらの健康影響に関する報告を基に NOAEL 又は LOAEL を決定することは困難であると判断した。

川村先生コメント： コホート研究では FFQ はもとより血清鉄であっても鉄の摂取が肉食の反映である可能性が高く、鉄とその後の健康との間に関連が認められても因果の関連を論ずることは難しいと思われます。 事務局より： 川村先生のご意見を踏まえ、記載いたしました。

ヒトに鉄を経口摂取させた試験に関する複数の報告において、共通して便秘、下痢、悪心などの胃腸への影響が認められた。このため、本ワーキンググループとしては、胃腸への影響をエンドポイントとして用いることとした。

胃腸への影響が認められた報告のうち、Frykman ら（1994）、Hallberg ら（1966）及び Rybo and Solvell（1971）の報告はプラセボ群を設定した試験であり、これら 3 つの報告のうち、最も低い摂取量で影響が認められたのは Frykman ら（1994）の報告であることから、本ワーキンググループとしては、当該報告を基に LOAEL の判断を行うこととした。

Frykman ら（1994）の報告については、IOM/FNB（2001）における耐容上限量の評価において、欧州における食品由来の鉄摂取量の平均値を 11 mg/人/日とし、サプリメント（フマル酸第一鉄）からの鉄摂取量 60 mg/人/日を合計した約 70 mg/人/日を、鉄の摂取の LOAEL と判断している。本ワーキンググループとしては、この判断を是認することが適当と考えた。試験が実施されたスウェーデンにおける 16～84 歳の男性及び女性の平均体重（1988～1989 年）は 70.4 kg とする報告（Statistics Sweden 2005）[86]を用いて 70 mg/人/日を体重当たりに換算し、0.99 mg/kg 体重/日と算出した。

事務局より： Frykman ら（1994）の報告を基に LOAEL　70 mg/人/日とし、スウェーデンの成人の平均体重（Statistics Sweden 2005）を用いて 0.99 mg/kg 体重/日と算出しましたが、よろしいでしょうか。 福島先生コメント： 体内の鉄の多くは赤血球つまり血液中に存在し、また体重によって血液量が違うため、スエーデンでの調査なのでスエーデン人の体重を用いて計算した方がよいと思います。

松井先生コメント： 基本的には良いと思いますが、Frykman ら（1994）、Hallberg ら（1966）、Rybo & Solvell（1971）のいずれもが、非ヘム鉄を用いた試験です。ヘム鉄の高い利用性、吸収調節が緩いことが示されていますので気になります。ヘム鉄を強化した清涼飲料水はほとんどないと思いますが、ヘム鉄の高い利用性に言及が必要かを検討する必要があると思います。 なお CRN（2014）では、Note that these recommendations are for ferrous or ferric compounds, not heme iron.となっています。

事務局より：
今回検討したヒトにおける知見には、ヘム鉄を摂取させた疫学データも含まれており、また、Frykman ら（1994）のサプリメント（フマル酸第一鉄）からの鉄摂取量 60 mg/人/日は非ヘム鉄としての摂取量ですが、LOAEL を算出する際は、ヘム鉄を含む食品からの鉄摂取量の平均値 11 mg/人/日を加えておりますので、LOAEL はヘム鉄も含めた値と考えましたが、いかがでしょうか。

松井先生コメント：
LOAEL の元になった食事由来の鉄摂取量（11 mg/d）を推定した論文では、ヘム鉄・非ヘム鉄摂取量は示されていないと思いますが、上記の「オランダ前向きコホート研究（結腸直腸癌）（Balder et al. 2006）」ではヘム鉄の摂取量は総鉄摂取量の 10%程度でした。
また、鉄過剰のエンドポイントは、下痢などであり、ヘム鉄が非ヘム鉄と同じ影響を及ぼすかは不明です。

「ヘム鉄は除く」とした方が無難だと思います。また、「食品健康影響評価」で「ヘム鉄」について言及したほうが良いと思います。

事務局より：
ご議論をお願いいたします。

また、小児及び乳児については、鉄を経口摂取させた試験において体重や身長などに影響がみられたとする報告があるが、影響がみられなかったとする報告もあり、また、鉄の摂取との因果関係は不明であることから、NOAEL 又は LOAEL を決定することは困難であると判断した。

Ⅳ．ばく露状況

１．水道水での鉄の検出状況

平成 ~~25~~26 年度の水道統計における鉄及びその化合物の水道の原水及び浄水での検出状況（表５、表６）から、各測定地点における最高値別でみると、原水においては、全 ~~5,401~~5,478 測定地点中、水道法~~上~~の水質基準値（0.3 mg/L）を超えた地点が ~~701~~692 箇所あったが、~~3,581~~3,623 地点で 0.03 mg/L 以下であった（日本水道協会 平成 ~~25~~26 年度調査結果（原水））[87]。久保田先生修正を踏まえ、事務局修正

また、浄水においては、全 ~~5,827~~5,770 測定地点中、水質基準値を超えた地点

が 2 箇所あったが、~~5,442~~5,446 地点で 0.03 mg/L 以下であった（日本水道協会平成 ~~25~~26 年度調査結果（浄水））[88]。

~~表 5　水道水での鉄の検出状況（原水）~~

	水源種別	①＼②	～0.03 (mg/L)	～0.05 (mg/L)	～0.10 (mg/L)	～0.15 (mg/L)	～0.20 (mg/L)	～0.30 (mg/L)	～0.40 (mg/L)	～0.60 (mg/L)	～0.80 (mg/L)	～1.00 (mg/L)	1.01 (mg/L)～
			基準値に対する度数分布表										
原水	全体	5,401	3,581	197	358	199	165	200	129	142	88	64	278
	表流水	1,090	306	74	135	82	64	89	66	78	40	25	131
	ダム湖沼	281	21	6	42	29	35	46	16	20	12	14	40
	地下水	3,121	2,520	96	131	68	52	44	38	33	33	19	87
	その他	879	718	20	46	19	14	20	8	9	3	4	18

~~①実数、②測定地点数~~

~~（日本水道協会平成 25 年度調査結果（原水））~~

~~表 6　水道水での鉄の検出状況（浄水）~~

	水源種別	①＼②	～0.03 (mg/L)	～0.06 (mg/L)	～0.09 (mg/L)	～0.12 (mg/L)	～0.15 (mg/L)	～0.18 (mg/L)	～0.21 (mg/L)	～0.24 (mg/L)	～0.27 (mg/L)	～0.30 (mg/L)	0.31 (mg/L)～
			基準値に対する度数分布表										
浄水	全体	5,827	5,442	235	85	25	13	12	5	4	1	3	2
	表流水	1,088	1,006	52	16	2	4	4	2	0	1	1	0
	ダム湖沼	278	259	12	3	2	1	0	1	0	0	0	0
	地下水	3,035	2,830	130	42	16	6	5	2	2	0	0	2
	その他	1,406	1,328	40	24	5	2	3	0	2	0	2	0

~~①実数、②測定地点数~~

~~（日本水道協会　平成 25 年度調査結果（浄水））~~

表５　水道の原水での鉄の検出状況

久保田先生修正を踏まえ、事務局修正

	水源種別	① ②	検出濃度分布 ～0.03 (mg/L)	～0.05 (mg/L)	～0.10 (mg/L)	～0.15 (mg/L)	～0.20 (mg/L)	～0.30 (mg/L)	～0.40 (mg/L)	～0.60 (mg/L)	～0.80 (mg/L)	～1.00 (mg/L)	1.01 (mg/L)～
原水	全体	5,478	3,623	240	349	191	155	228	129	140	98	63	262
	表流水	1,103	291	79	144	77	70	99	57	78	47	24	137
	ダム湖沼	287	21	18	26	41	30	40	31	25	9	12	34
	地下水	3,200	2,589	105	145	53	36	73	31	32	31	25	80
	その他	888	722	38	34	20	19	16	10	5	11	2	11

①実数、②測定地点数

表６　浄水での鉄の検出状況

久保田先生修正

	水源種別	① ②	検出濃度分布 ～0.03 (mg/L)	～0.06 (mg/L)	～0.09 (mg/L)	～0.12 (mg/L)	～0.15 (mg/L)	～0.18 (mg/L)	～0.21 (mg/L)	～0.24 (mg/L)	～0.27 (mg/L)	～0.30 (mg/L)	0.31 (mg/L)～
浄水	全体	5,770	5,446	195	70	27	15	7	3	3	1	1	2
	表流水	1,081	1,005	40	21	8	4	2	0	0	0	0	1
	ダム湖沼	278	258	14	3	2	1	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,004	2,831	108	37	14	9	0	2	1	0	1	1
	その他	1,407	1,352	33	9	3	1	5	1	2	1	0	0

①実数、②測定地点数

> 事務局より：
> 　平成 25 年度のデータを平成 26 年度のデータに修正しました。

２．ミネラルウォーター類中の鉄の検出状況

（１）国内流通製品

> 事務局より：
> 　ミネラルウォーター類からの鉄の一日摂取量の推定には、ミネラルウォーター類中の鉄の濃度データ、国産又は輸入の別、測定時期、国内の販売量等が必要と考えられます。ご議論をお願いいたします。

神奈川県内に流通している国産及び輸入のミネラルウォーター53 試料を測定した結果、1 つの試料において水道水の鉄の水質基準値（0.3 mg/L ~~300 µg/L~~）を超過しており、鉄濃度は 0.46 mg/L~~460 µg/L~~ であった（岩淵ら 2008）[89]。

> 久保田先生コメント：
>
> 上段の水道原水・浄水中との比較のため、単位を mg/L に合わせてもいいと思いました。
>
> 事務局より：
>
> 修正いたしました。

＜参考＞

（２）海外流通製品

欧州に流通しているボトル入りミネラルウォーター56 試料を測定した結果、鉄濃度は中央値 40.85 µg/L（検出範囲＜1～403 µg/L）（検出限界値 1 µg/L）であった（Misund et al. 1999）[90]。

クロアチアに流通しているボトル入りウォーター24 試料（湧~~き~~水 16 試料及びミネラルウォーター8 試料）を測定した結果、湧~~き~~水中の鉄濃度は＜0.100～4.571 µg/L、ミネラルウォーター中の鉄濃度は＜0.100～3.999 µg/L であった（Fiket et al. 2007）[91]。

> 久保田先生コメント：
>
> （「ボトルウォーター」の部分は）ミネラルウォーターでよいのではないでしょうか？表 9 中のボトルウォーター（ボトル水）とは違うものと思いますので。
>
> 事務局より：
>
> 原著には、「A total of 24 bottled water, 16 spring and 8 mineral, and 5 tap water samples were analyzed for total concentration of 23 trace elements (Ag, Al, As, Cd, B, Ba, Co, Cr, Cu, Fe, Li, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, Sr, Ti, Tl, U, V and Zn).」と記載されております。

３．食品からの鉄の摂取状況

（１）国民健康・栄養調査

平成 26 年国民健康・栄養調査において、鉄の 1 日摂取量が報告されている。

総数（8,047 名）、男性（3,786 名）、女性（4,261 名）の調査結果を表 7 に示す（厚生労働省 2016）[92]。

表 7　鉄の 1 日摂取量（平成 26 年国民健康・栄養調査）

1 人 1 日当たり摂取量（mg/人/日）	総数		男性		女性	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
全体（1 歳以上）	7.4	7.0	7.9	7.4	7.0	6.6

※強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

~~（厚生労働省 2016）~~

平成 22、23 年国民健康・栄養調査において、鉄の 1 日摂取量の分布が報告されている。総数（11,207 名）の調査結果を表 8 に示す（厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査結果）[93]。

表 8　鉄の 1 日摂取量の分布<u>（平成 22、23 年国民健康・栄養調査結果）</u>

年齢（歳）	人数（人）	平均値（mg）	標準偏差（mg）	標準誤差（mg）	パーセンタイル値（mg）								
					1	5	10	25	50	75	90	95	99
総数（18 歳以上）	11,207	8.1	5.5	0.1	2.5	3.7	4.4	5.7	7.5	9.7	12.0	13.9	18.6

※妊婦、授乳婦除外。

~~（厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査結果）~~

事務局より：
　松井先生より、「パーセンタイルが記載されている国民健康・栄養調査のデータを用いるとよい」というご意見をいただき、追記いたしました。

松井先生コメント：
水道水で%タイルが示されていましたので、このようにコメントしました。
摂取量の推定で%タイル値を使わないなら不要でしょう。

（２）栄養機能食品由来の鉄の摂取量

食品表示基準（平成 27 年内閣府令第 10 号）において、栄養機能食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる鉄の上限値として 10 mg が設定されている（消

費者庁 2015）[94]。

４．鉄の一日摂取量の推定

（１）摂水量調査

夏期及び冬期の日本人の摂水量について、2012 年にインターネット調査により平日２日､休日１日の摂水量アンケート調査が実施されている。成人男女 1,278 名の平日 1 日目の調査の結果、水道水由来の摂水量は、平均値で夏 1,159 mL、冬 1,124 mL、中央値で夏 1,055 mL、冬 1,020 mL、95 パーセンタイル値で夏 2,400 mL、冬 2,200 mL であった。結果を表 9 ~~8~~ に示す（松井ら 2013）[95]。

表 9~~8~~　夏期と冬期の摂水量調査結果
（平日１日目の調査結果に基づく統計値）

	中央値			算術平均			95 パーセンタイル値		
名目	夏（mL）	冬（mL）	夏/冬	夏（mL）	冬（mL）	夏/冬	夏（mL）	冬（mL）	夏/冬
（非加熱）水道水	390	100	390%	542	255	213%	1,676	950	176%
（加熱）水道水	300	500	60%	424	606	70%	1,500	1,500	100%
水道水 / 小計	870	800	109%	966	860	112%	2,170	1,800	121%
スープ・汁物	200	200	100%	193	264	73%	500	600	83%
水道水由来 / 小計	1,055	1,020	103%	1,159	1,124	103%	2,400	2,200	109%
ボトル水	0	0	−	142	77	186%	800	500	160%
市販飲料	540	350	154%	635	437	145%	2,500	1,200	208%
液体の全摂水量	1,798	1,530	118%	1,936	1,638	118%	3,570	2,900	123%

（２）日本における鉄の一日摂取量の推定

事務局より：
　ミネラルウォーター類中の鉄の濃度データが得られた後に追記いたします。

　また､鉄の一日摂取量を推定する際､ミネラルウォーター類の摂水量と水道水の摂水量について、どのデータを用いるのがよいかご意見をお願いいたします。

Ⅴ．国際機関等の評価

１．国際がん研究機関（IARC）

IARC は以下に示す鉄の化合物について発がん性分類を行っている（IARC 2016）[96]。

CAS No.	物質	グループ	年
1309-37-1	酸化第二鉄	3	1987
1338-16-5	鉄ソルビトール-クエン酸複合体	3	1987
8047-67-4	含糖酸化鉄	3	1987
9004-51-7	鉄デキストリン複合体	3	1987
9004-66-4	鉄デキストラン複合体	2B	1987
	鉄及び鋼の鋳造（職業ばく露）	1	2012

※IARC による発がん物質の分類（食品安全委員会 2015）

・グループ 1：ヒトに対して発がん性がある。
・グループ 2A：ヒトに対しておそらく発がん性がある。
・グループ 2B：ヒトに対して発がん性がある可能性がある。
・グループ 3：ヒトに対する発がん性について分類できない。
・グループ 4：ヒトに対しておそらく発がん性はない。

２．FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合（JECFA）

JECFA は 1983 年の第 27 回会合において、鉄について評価している。

食事中に含まれる鉄の最大耐容レベルの評価は、①鉄の化学形態並びに②様々な年齢層及び性別による鉄の必要性の違いに基づいて行われなければならない。酸化鉄及び水酸化第二鉄（実質的に非吸収の物質）については、栄養学的に必要とされる鉄量とこの形態で食品に混入する可能性のある鉄量との間に、十分なマージン（安全幅）がある。イオン化塩の場合、第二鉄塩は第一鉄塩より約 2～3 倍吸収されにくいため、耐容レベルがより高くなりうる。鉄の栄養学的な必要性は証明されているが、鉄の最大耐容レベルについては不確実性がある。健常者が 50 mg Fe/人/日（第一鉄）のサプリメントを長期間摂取しても有害影響はみられなかった。鉄の摂取量が十分な健常者において、鉄摂取量を増加させることにより、発症前のヘモクロマトーシスの発生率が上昇するかどうかは不明である。しかし、鉄代謝に影響する遺伝性疾患を持つ者では、食事中の鉄量の増加が疾病の臨床症状を促進させる可能性がある。

また、妊婦及び授乳婦の鉄必要量は、鉄補給（30～60 mg/人/日）によってのみ十分に満たされることが知られている。

JECFA は、暫定最大耐容 1 日摂取量（PMTDI）を 0.8 mg/kg 体重/日と設定した。

この評価は、着色剤として使用される酸化鉄、妊娠中及び授乳中に摂取する鉄サプリメント及び特定の臨床上必要とされる鉄サプリメントを除き、全ての摂取源の鉄に適用される（JECFA 1983）[44]。

３．世界保健機関（WHO）

2008 年の飲料水水質ガイドライン第 3 版、2011 年の第 4 版において、飲料

水中の鉄に関して健康に基づくガイドライン値は提示されていない。

　鉄は、自然の淡水中には 0.5～50 mg/L の濃度で検出される。鉄は、鉄系凝集剤の使用や、配水時の鋼管および鋳鉄管の腐食の結果として飲料水中に存在することもある。

　ガイドライン値が設定されない理由として、飲料水中では、健康に対する問題となる濃度で存在しないとされている。

　体内に過剰な鉄が蓄積されるのを防ぐために、JECFA では 1983 年に PMTDI 0.8 mg/kg 体重/日を設定した。この値は、着色剤として使用される酸化鉄及び妊娠期や授乳期に、又は、臨床上必要なために摂取する鉄のサプリメントを除く、あらゆる摂取源からの鉄に対して適用される。この PMTDI の 10%を飲料水に割り当てると約 2 mg/L という値が得られるが、この値は健康に対する危害因子となるものではない。通常は、この濃度以下で、飲料水の味や外観に影響を与える（WHO 2011、2008）[10, 11, 97, 98]。

４．米国食品医薬品庁（FDA）

　FDA は、幼児について 25 mg/kg 体重の鉄を急性摂取することで中毒症状が起こる可能性があり、60 mg/kg 体重の鉄では臨床的に重大な鉄中毒が引き起こされる可能性があるとしている。また、250 mg/kg 体重の鉄では死に至ることがあるとしている（FDA 1997）[99]。

５．米国医学研究所（IOM）

　IOM の食品栄養委員会（FNB）は 2001 年、鉄の耐容上限摂取量（UL）を評価している。

　Frykman ら（1994）の成人を対象とした研究でみられた便秘及び胃腸への影響から、サプリメントによる摂取量 60 mg/人/日（フマル酸第一鉄として）と食事由来の摂取量 11 mg/人/日の合算により鉄の LOAEL を約 70 mg/人/日とした。不確実係数を 1.5（LOAEL から NOAEL への外挿）とし、観察された胃腸への影響は治療を受けずに治癒することから、1.5 より高い不確実係数とする根拠はないとしている。LOAEL 約 70 mg/人/日を不確実係数 1.5 で除し、~~て~~19 歳以上の成人の UL を 45 mg/人/日としている。松井先生コメントを踏まえ、事務局修正

> 松井先生コメント：
> （「不確実係数を 1.5（LOAEL から NOAEL への外挿）として 19 歳以上の成人の UL を 45 mg/人/日としている。」の箇所について）これでは、NOAEL=UL とした理由が不明瞭でしょう。

Because of the self-limiting nature of the observed GI effects, a higher UF was not justified.となっています。

また、乳児に 18 か月間非ヘム鉄（30 mg/人/日）を摂取させる Farquhar ら（1963）[15] の研究、及び 11～14 か月の乳児に 3 か月間非ヘム鉄（3 mg/kg 体重/日（約 30 mg/人/日））を摂取させる Reeves and Yip（1985）の研究において、胃腸への有害な影響がみられなかったことから、サプリメントによる摂取量 30 mg/人/日と 11～14 か月の乳児の鉄摂取量約 10 mg/日（中央値）の合算により乳児及び幼児の鉄の NOAEL を 40 mg/人/日としている。乳児及び幼児において、胃腸への影響が誘発される可能性のある鉄摂取量に関して不確実性がほとんどないことから不確実係数を 1 とし、乳児及び幼児の UL を 40 mg/人/日としている。また、4～18 歳において非ヘム鉄を過剰摂取したことによる安全性を調査した研究データがないことから、4～13 歳には幼児の UL（40 mg/人/日）、青年（14～18 歳）には成人の UL（45 mg/人/日）を推奨するとしている（IOM 2001）[37]。

６．米国栄養評議会（CRN）

CRN は 2014 年、鉄の ULS[16] を評価している。

Frykman ら（1994）の研究において胃腸への軽度な影響（病理学的検査の結果ではなく、参加者が自覚した症状）が低頻度にみられている。この軽度な影響の頻度は危険（hazard）というよりも不快（nuisance）であると考えられることから、胃腸への影響がある可能性があることを消費者に注意喚起する表示を商品に行う場合に限り、鉄のサプリメントとしての NOAEL を 60 mg としている。多くのデータベースがこの結論を支持~~サポート~~しており、より低用量のサプリメント摂取による同様の影響を示すデータは存在しない。少なくとも鉄を空腹時に摂取しない場合には、不確実係数 1.0 を適用することは妥当である。CRN は鉄の ULS を 60 mg/日としている。鉄が含有されたサプリメントは食品とともに摂取すべきであるという表示を行うことが適切である。なお、この ULS は第一鉄及び第二鉄に適用されるものであり、ヘム鉄には適用されない（CRN 2014）[26]。松井先生修正

７．欧州食品安全機関（EFSA）

EFSA は 2006 年、鉄について評価を行っている。

50～60 mg/日の非ヘム鉄製剤を短期間経口摂取した後の有害な胃腸への影響

---

15) 原著の記載のまま。正しくは Fuerth 1972 の研究と思われる。

16) サプリメントとしての UL。通常の食事以外からの摂取量の上限値。

（悪心、上腹部の不快感、便秘等）が報告されているが、全ての摂取源の鉄に対する UL の設定根拠にするのは適していないとしている。鉄摂取と鉄状態の生化学的指標、生化学的指標と実際の体内鉄貯蔵量、又は体内鉄貯蔵量と有害影響との相関性が乏しいため、鉄過剰に基づいて UL を設定することはできないとしている。また、鉄摂取又は貯蔵量と慢性疾患との因果関係を示す確かな証拠がないため、心血管疾患、糖尿病及びがん等の慢性疾患のリスク増加に基づいて鉄（ヘム鉄を含む）の UL を設定することはできないとしている。これまでにも鉄状態の生化学的指標を用いた多くの研究が行われてきたが、今後も食事からの鉄摂取と鉄状態との関係及び鉄状態と異なる年代での鉄貯蔵量との関係を示すデータが必要である。また、現在利用可能な鉄状態と疾病との関連を示すデータには一貫性がなく複雑であることから、食事からの鉄摂取とがんや心血管疾患との関係を明らかにする研究が必要であるとしている（EFSA 2006）[100]。

８．厚生労働省

「水道基準の見直しにおける検討概要」（平成 15 年 4 月厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会）によれば、WHO の飲料水水質ガイドライン第 2 版（1996）では、嫌気状態の地下水ではポンプで揚水した直後は変色や濁りもなく数 mg/L 以上の鉄（Ⅱ）が含まれていることがある。鉄の濃度が 0.3 mg/L 以下では、通常、味が変であるとは気がつかないが、鉄の濃度が 0.05～0.1 mg/L 以上では配水管中で濁度や色度が高くなることがあり、鉄の濃度が 0.3 mg/L 以上では洗濯物や便器にしみが付くとしている。1992 年の生活環境審議会水道部会水質専門委員会では、味覚及び洗濯物への着色の観点から水質基準として 0.3 mg/L 以下の評価値が設定されている。

2003 年、1992 年以降新たに追加すべき知見はないことから、味覚及び洗濯物の着色の観点から、当該評価値 0.3 mg/L を維持するとしている（厚生労働省 2003a）[4]。

日本人の食事摂取基準（2015 年版）において、過剰摂取による健康障害の回避を目的として、耐容上限量が設定されている。

「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書によれば、鉄の場合、通常の食品において過剰摂取が生じる可能性はない。サプリメント、鉄強化食品及び貧血治療用の鉄製剤の不適切な利用に伴って過剰摂取が生じる可能性がある。

成人及び小児については、FAO/WHO において、着色剤用酸化鉄、妊娠及び授乳中の鉄サプリメント、治療用鉄剤を除く、全ての鉄に対する暫定耐容最大 1 日摂取量を 0.8 mg/kg 体重/日と定められていることを踏まえ、この 0.8 mg/kg

体重/日と性別及び年齢階級ごとの参照体重を用いて 15 歳以上の耐容上限量を算定している。

また、米国 FDA において、およそ 6 歳以下の小児で問題となるのは鉄剤や鉄サプリメントの誤飲による急性鉄中毒と考え、限界値として 1 回当たり 60 mg/kg 体重を設定していることを踏まえ、1～2 歳の耐容上限量において、この値を最低健康障害発現量とみなし、最低健康障害発現量を用いたことに対する係数 10 と感受性者の保護のための係数 3 を乗じた 30 を不確実性因子として、2 mg/kg 体重/日を算定に用いている。小児（3～14 歳）については、15 歳以上との連続性を保つために、3～5 歳は 1.6 mg/kg 体重/日、6～7 歳は 1.4 mg/kg 体重/日、8～9 歳は 1.2 mg/kg 体重/日、10～14 歳は 1.0 mg/kg 体重/日を用いて耐容上限量を算定したとしている。

乳児については、乳児に鉄を投与した場合の結果は一定しておらず、健康障害非発現量、最低健康障害発現量ともに決定することが困難であることから、耐容上限量は設定されていない。

妊婦・授乳婦については、鉄の投与によって亜鉛の利用が低下するという報告は多いが、耐容上限量を定めるには不十分と判断したとしている（厚生労働省 2014a）[8]。

鉄の食事摂取基準を表 ~~9~~ 10 に示す（厚生労働省 ~~2014a~~2015b）[101]。

表 ~~9~~10　鉄の食事摂取基準※（mg/日）

性　別	男　性				女　性					
					月経なし		月経あり			
年齢等	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量	推定平均必要量	推奨量	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量
0～5（月）	—	—	0.5	—	—	—	—	—	0.5	—
6～11（月）	3.5	5.0	—	—	3.5	4.5	—	—	—	—
1～2（歳）	3.0	4.5	—	25	3.0	4.5	—	—	—	20
3～5（歳）	4.0	5.5	—	25	3.5	5.0	—	—	—	25
6～7（歳）	4.5	6.5	—	30	4.5	6.5	—	—	—	30
8～9（歳）	6.0	8.0	—	35	6.0	8.5	—	—	—	35
10～11（歳）	7.0	10.0	—	35	7.0	10.0	10.0	14.0	—	35
12～14（歳）	8.5	11.5	—	50	7.0	10.0	10.0	14.0	—	50
15～17（歳）	8.0	9.5	—	50	5.5	7.0	8.5	10.5	—	40
18～29（歳）	6.0	7.0	—	50	5.0	6.0	8.5	10.5	—	40
30～49（歳）	6.5	7.5	—	55	5.5	6.5	9.0	10.5	—	40

50～69 (歳)	6.0	7.5	—	50	5.5	6.5	9.0	10.5	—	40
70 以上（歳）	6.0	7.0	—	50	5.0	6.0	—	—	—	40
妊婦（付加量）										
初期					+2.0	+2.5	—	—	—	—
中期・後期					+12.5	+15.0	—	—	—	—
授乳婦（付加量）					+2.0	+2.5	—	—	—	—

※過多月経（月経出血量が 80 mL/回以上）の人を除外して策定。

~~（厚生労働省 2014a）~~

Ⅵ. 食品健康影響評価

鉄は自然水に多く含まれ、水中では種々の存在形態をとる。食品中の鉄の主な形態は、タンパク質と結合したヘム鉄と無機鉄である非ヘム鉄に分けられる。鉄は必須元素であり、日本人の食事摂取基準（2015年版）において、成人に対する鉄の推奨量は、6.0～7.5 mg/人/日（国民の平均体重を55.1 kgとすると0.11～0.14 mg/kg 体重/日）とされている。

今回の食品衛生法に基づく清涼飲料水の規格基準の改正に係る評価要請は、鉄について、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」の成分規格において規定しないことである。清涼飲料水等に関するワーキンググループは、当該評価要請について、食品健康影響評価を実施した。

鉄については、ヒトと動物では吸収及び排泄に相違があることが報告されている。また、実験動物等を用いた急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖・発生毒性及び遺伝毒性の各種試験成績を検討した結果、反復投与毒性については、ラットに種々の鉄化合物を経口投与した試験において、100 mg Fe/kg 体重/日以上の用量で体重増加抑制~~又は最終体重低値~~が認められたが、特定の臓器に対する毒性は認められなかった。発がん性及び発生毒性を示す知見は認められなかった。生殖毒性を判断できる知見は得られなかった。遺伝毒性については、鉄には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。
ヒトにおける知見を検討した結果、ヒト介入研究において鉄として 70 mg/人/日で便秘等胃腸への影響が認められたことから、鉄として 70 mg/人/日（0.99 mg/kg 体重/日）を LOAEL と考えた。長谷川先生修正

本ワーキンググループとしては、ヒトにおける知見を重視し、ヒトにおける知見に基づき鉄の摂取量に関する上限値を設定することが適切であると判断し

た。

本ワーキンググループとしては、ヒト介入研究の LOAEL70 mg/人/日（0.99 mg/kg 体重/日）（鉄として）の根拠所見である胃腸への影響は頻度が低いこと、また、鉄が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、0.99 mg/kg 体重/日を 1.5 で除した 0.66 mg/kg 体重/日（鉄として）を成人について鉄の摂取量に関する上限値と判断した。

松井先生コメント：
（「鉄が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、」の箇所は）必要でしょうか？

事務局より：
ばく露評価については、ミネラルウォーター類中の鉄の濃度データが得られ、鉄の一日摂取量の推定を行った後に追記いたします。

なお、現在入手可能な知見においては、ミネラルウォーター類の鉄の濃度が一定濃度以下であることを性状（味、臭気、色度及び濁度）で確認できることを判断するための科学的データが不足している。

＜略号等＞

CI	confidence interval：信頼区間
Codex	Codex Alimentarius Commission：国際食品規格委員会
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
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
EU	European Union：欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nation：国際連合食糧農業機関
FFQ	food frequency questionnaire：食物摂取頻度調査
FNB	Food and Nutrition Board：食品栄養委員会
HR	hazard ratio：ハザード比
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際がん研究機関
ICSC	International Chemical Safety Cards：国際科学物質安全性カード
IOM	Institute of Medicine：米国医学研究所
IPCS	International Programme on Chemical Safety：国際化学物質安全性計画
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives ：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LDL	low density lipoprotein：低密度リポタンパク
LOAEL	lowest observed adverse effect level：最小毒性量
MCV	mean corpuscular volume：平均赤血球容積
NOAEL	no observed adverse effect level：無毒性量
OR	odds ration：オッズ比
PMTDI	provisional maximum tolerable daily intake：暫定最大耐容一日摂取量
RBC	red blood cell counts：赤血球数
RR	relative risk：相対リスク
UL	tolerable upper level of intake：耐容上限摂取量
WHO	World Health Organization：世界保健機関

＜参照＞

1. EFSA: (European Food Safety Authority): Scientific Opinion. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Parma, Itary. 2015 (https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4254) （2016 年 9 月 20 日時点）．
2. Handbook on the Toxicology of Metals. Fourth Edition. Volume Ⅱ: Specific Metals. Chapter 41. Iron.
3. WHO: (World Health Organization): Iron in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2003 (http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/iron.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）．
4. 厚生労働省: 基 35 鉄。水質基準の見直しにおける検討概要（平成 15 年 4 月）. 2003a (http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k35.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）．
5. Merck Index: The Merck Index fifteen edition, Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ. 2013
6. ICSC: (International Chemical Safety Cards). 国際科学物質安全性カード. (http://www.nihs.go.jp/ICSC/) （2016 年 9 月 20 日時点）．
7. 化学大辞典: 東京化学同人. 1989
8. 厚生労働省: 「日本人の食事摂取基準（2015 年版）」策定検討会報告書（平成 26 年 3 月）. 2014a (http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf) （2016 年 3 月 25 日時点）．
9. 日本水道新聞社: 水道水質ハンドブック. 1994
10. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-Water Quality. Fourth edition. 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng.pdf) （2016 年 3 月 25 日時点）．
11. WHO: 飲料水水質ガイドライン第 4 版. Japanese version (国立保健医療科学院). 2012 (http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/who_g

dwq_japanese_4thed.pdf?ua=1）（2016 年 3 月 25 日時点）．
12. 日本水道協会：上水試験方法. 2011
13. Cohen J M, Kamphake L, Harris E, and Woodward R L: Taste threshold concentrations of metals in drinking water. Journal (American Water Works Association) 1960; 52: 660-670
14. 厚生労働省：基 46 色度。水質基準の見直しにおける検討概要（平成 15 年 4 月）．2003b (http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k46.pdf)（2016 年 9 月 20 日時点）．
15. 厚生労働省：基 49/目 25 濁度。水質基準の見直しにおける検討概要（平成 15 年 4 月）．2003c (http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k49.pdf)（2016 年 9 月 20 日時点）．
16. 厚生労働省：食品衛生法施行規則及び食品、添加物等の規格基準の一部改正について（昭和６１年６月２１日衛食第１１６号）．1986 (http://wwwhourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%95%69%89%71%90%b6%96%40%8e%7b%8d%73%8b%4b%91%a5%8b%79%82%d1%90%48%95%69%81%41%93%59%89%c1%95%a8%93%99%82%cc%8b%4b%8a%69%8a%ee%8f%80%82%cc%88%ea%95%94%89%fc%90%b3%82%c9%82%c2%82%a2%82%c4&EFSNO=8246&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=0)（2016 年 9 月 21 日時点）．
17. 厚生労働省：食安発 1222 第 2 号「乳及び製品の成分規格等に関する省令 及び食品、添加物等の規格基準の一部改正について」（平成 26 年 12 月 22 日）．2014b (http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenbu/0000069713.pdf)（2016 年 9 月 20 日時点）．
18. 厚生労働省：水道施設の技術的基準を定める省令（平成１２年２月２３日厚生省令第１５号）最終改正平成２６年２月２８日厚生労働省令第１５号. 2014c (http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H12/H12F03601000015.html)（2016 年 9 月 20 日時点）．
19. 厚生労働省：給水装置の構造及び材質の基準に関する省令（平成９年３月１９日厚生省令第１４号）最終改正平成２６年２月２８日厚生労働省令第１５号. 2014d

(http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000014.html) （2016 年 9 月 20 日時点）.

20. 厚生労働省: 水質基準に関する省令（平成１５年５月３０日厚生労働省令第１０１号）最終改正平成２７年３月２日厚生労働省令第２９号. 2015a (http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15F19001000101.html) （2016 年 9 月 20 日時点）.

21. EU: (European Union). Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption. Official Journal of the European Communities. Amended by 2015. 1998 (http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0083-20151027&from=EN) （2016 年 9 月 20 日時点）.

22. EPA: (Environmental Protection Agency). Secondary Drinking Water Standards: Guidance for Nuisance Chemicals. 2016 (http://water.epa.gov/drink/contaminants/secondarystandards.cfm#content) （2016 年 9 月 20 日時点）.

23. Codex: (Codex Alimentarius Commission). Codex standard for natural mineral waters. Codex Standard 108-1981. Adopted 1981. Amendment 2001, 2011. 2011 (www.fao.org/input/download/standards/223/CXS_108e.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）.

24. Codex: (Codex Alimentarius Commission). General standard for bottled/packaged drinking waters (other than natural mineral waters). Codex Standard 227-2001 (www.fao.org/input/download/standards/369/CXS_227e.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）.

25. ミネラルウォーター協会: Q&A. 2016 (http://minekyo.net/publics/index/7/) （2016 年 9 月 20 日時点）.

26. CRN: (Council for Responsible Nutrition). Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition. 2014 (http://www.crnusa.org/safety/CRN-SafetyBook-3rdEdition-2014-fullbook.pdf)（2016 年 9 月 20 日時点）.

27. Rishi G, Wallace D F, and Subramaniam V N: Hepcidin: Regulation of the master iron regulator. Biosci Rep 2015

28. Hallberg L, Hulten L, and Gramatkovski E: Iron absorption from the whole diet in men: how effective is the regulation of iron absorption? Am J Clin Nutr 1997; 66: 347-356
29. Hunt J R and Roughead Z K: Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. Am J Clin Nutr 2000; 71: 94-102
30. Barrett J F, Whittaker P G, Williams J G, and Lind T: Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. Bmj 1994; 309: 79-82
31. Couzy F, Keen C, Gershwin M E, and Mareschi J P: Nutritional implications of the interactions between minerals. Prog Food Nutr Sci 1993; 17: 65-87
32. O'Dell B L: Mineral interactions relevant to nutrient requirements. J Nutr 1989; 119: 1832-1838
33. Hurrell R and Egli I: Iron bioavailability and dietary reference values. Am J Clin Nutr 2010; 91: 1461s-1467s
34. 木村 正己, 荒記 俊一, 他: 環境汚染物質の生体への影響. 12. 銅・鉄. National Reseach Council 編. 東京化学同人 1981
35. Cao C, Thomas C E, Insogna K L, and O'Brien K O: Duodenal absorption and tissue utilization of dietary heme and nonheme iron differ in rats. J Nutr 2014; 144: 1710-1717
36. Hunt J R, Zito C A, and Johnson L K: Body iron excretion by healthy men and women. Am J Clin Nutr 2009; 89: 1792-1798
37. IOM: (Institute of Medicine). Food and Nutrition Board (FNB). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. 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. 2001 (http://www.nap.edu/catalog/10026.html) （2016 年 9 月 20 日時点）.
38. SACN: (Scientific Advisory Committee on Nutrition): Iron and Health. 2010 (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/339309/SACN_Iron_and_Health_Report.pdf) （2016 年 9 月

20 日時点）.

39. Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, et al.: Body iron excretion in man: a collaborative study. Am J Med 1968; 45: 336-353

40. Weaver L C, Gardier R W, Robinson V B, and Bunde C A: Comparative toxicology of iron compounds. Am J Med Sci 1961; 241: 296-302

41. Berenbaum M C, Child K J, Davis B, Sharpe H M, and Tomich E G: Animal and human studies on ferrous fumarate, an oral hematinic. Blood 1960; 15: 540-550

42. 竹川 潔, 安原 加壽雄, 三森 国敏, 小野寺 博志, 下 武男, 髙橋道人: 乳酸鉄 26 週間混餌投与ラットにおける毒性. 衛生試験所報告 1995; 第 113 号: 58-63

43. IPCS: (International Programme on Chemical Safety). Environmental Health Criteria 240. Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food. Annex 2: Dose conversion table. 2009 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44065/14/WHO_EHC_240_14_eng_Annex2.pdf?ua=1) （2016 年 9 月 20 日時点）.

44. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): 571. Iron. WHO Food Additives Series 18. 1983 (http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je18.htm) （2016 年 9 月 20 日時点）.

45. Whittaker P, Dunkel V C, Bucci T J, Kusewitt D F, Thurman J D, Warbritton A, et al.: Genome-linked toxic responses to dietary iron overload. Toxicol Pathol 1997; 25: 556-564

46. Imai T, Yasuhara K, Matsui H, Maruyama S, Fujimoto N, Mitsumori K, et al.: Iron lactate induction of pancreatic and endometrial proliferative lesions and a lack of increased tumors in a 104-week carcinogenicity study in F344 rats. Food Chem Toxicol 2002; 40: 1441-1448

47. 食品安全委員会: 添加物評価書 乳酸カリウム 2013 年 1 月. 2013 (http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20070206002) （2016 年 9 月 20 日時点）.

48. Siegers C P, Bumann D, Trepkau H D, Schadwinkel B, and Baretton G: Role of iron in cell proliferation and tumorigenesis. Prog Clin Biol Res 1991; 369: 439-444

49. Siegers C P, Bumann D, Trepkau H D, Schadwinkel B, and Baretton G: Influence of dietary iron overload on cell proliferation and intestinal tumorigenesis in mice. Cancer Lett 1992; 65: 245-249

50. Seifried H E, Seifried R M, Clarke J J, Junghans T B, and San R H: A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. Chem Res Toxicol 2006; 19: 627-644

51. Marzin D R and Phi H V: Study of the mutagenicity of metal derivatives with Salmonella typhimurium TA102. Mutat Res 1985; 155: 49-51

52. Wong P K: Mutagenicity of heavy metals. Bull Environ Contam Toxicol 1988; 40: 597-603

53. Lima P D, Vasconcellos M C, Montenegro R A, Sombra C M, Bahia M O, Costa-Lotufo L V, et al.: Genotoxic and cytotoxic effects of iron sulfate in cultured human lymphocytes treated in different phases of cell cycle. Toxicol In Vitro 2008; 22: 723-729

54. Antunes L M G, Araújo M C P, Dias F D L, and Takahashi C S: Effects of H2O2, Fe2+ and Fe3+ on curcumin-induced chromosomal aberrations in CHO cells. Genetics and Molecular Biology 2005; 28: 161-164

55. Park J H and Park E: Influence of iron-overload on DNA damage and its repair in human leukocytes in vitro. Mutat Res 2011; 718: 56-61

56. Jiang L, Zhong Y, Akatsuka S, Liu Y T, Dutta K K, Lee W H, et al.: Deletion and single nucleotide substitution at G:C in the kidney of gpt delta transgenic mice after ferric nitrilotriacetate treatment. Cancer Sci 2006; 97: 1159-1167

57. Parveen N, Ahmad S, and Shadab G G: Iron induced genotoxicity: attenuation by vitamin C and its optimization. Interdiscip Toxicol 2014; 7: 154-158

58. Horta R N, Kahl V F, Sarmento Mda S, Nunes M F, Porto C R, Andrade V M, et al.: Protective effects of acerola juice on genotoxicity induced by iron in vivo. Genet Mol Biol 2016; 39: 122-128

59. Premkumar K and Bowlus C L: Ascorbic acid reduces the frequency of iron induced micronuclei in bone marrow cells of mice. Mutat Res 2003; 542: 99-103

60. Pra D, Franke S I, Giulian R, Yoneama M L, Dias J F, Erdtmann B, et

al.: Genotoxicity and mutagenicity of iron and copper in mice. Biometals 2008; 21: 289-297

61. Bianchini F, Caderni G, Dolara P, and Tanganelli E: Nuclear aberrations and micronuclei induction in the digestive tract of mice treated with different iron salts. J Appl Toxicol 1988; 8: 179-183

62. Franke S I, Pra D, Giulian R, Dias J F, Yoneama M L, da Silva J, et al.: Influence of orange juice in the levels and in the genotoxicity of iron and copper. Food Chem Toxicol 2006; 44: 425-435

63. Engle J P, Polin K S, and Stile I L: Acute iron intoxication: treatment controversies. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 153-159

64. Robertson A and Tenenbein M: Hepatotoxicity in acute iron poisoning. Hum Exp Toxicol 2005; 24: 559-562

65. Frykman E, Bystrom M, Jansson U, Edberg A, and Hansen T: Side effects of iron supplements in blood donors: superior tolerance of heme iron. J Lab Clin Med 1994; 123: 561-564

66. Brock C, Curry H, Hanna C, Knipfer M, and Taylor L: Adverse effects of iron supplementation: a comparative trial of a wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets. Clin Ther 1985; 7: 568-573

67. 斉藤 宏: 栄養補助としてのヘム鉄の効果. Effect of heme iorn as a nutritional assistance. 新薬と臨床 1991; 40: 243-249

68. Hallberg L, Ryttinger L, and Solvell L: Side-effects of oral iron therapy. A double-blind study of different iron compounds in tablet form. Acta Med Scand Suppl 1966; 459: 3-10

69. Rybo G and Solvell L: Side-effect studies on a new sustained release iron preparation. Scand J Haematol 1971; 8: 257-264

70. Liguori L: Iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency: controlled, double-blind, multicenter clinical trial on over 1,000 patients. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1993; 31: 103-123

71. 川越 裕也: 鉄欠乏性貧血に対するマスチゲン S 錠の臨床効果. 医学と薬学 1990; 23: 815-823

72. Reddaiah V P, Raj P P, Ramachandran K, Nath L M, Sood S K, Madan N, et al.: Supplementary iron dose in pregnancy anemia prophylaxis. Indian J Pediatr 1989; 56: 109-114

73. Farquhar J D: Iron supplementation during first year of life. Am J Dis Child 1963; 106: 201-206

74. Fuerth J H: Iron supplementation of the diet in full-term infants: a controlled study. J Pediatr 1972; 80: 974-979

75. Dewey K G, Domellof M, Cohen R J, Landa Rivera L, Hernell O, and Lonnerdal B: Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. J Nutr 2002; 132: 3249-3255

76. Reeves J D and Yip R: Lack of adverse side effects of oral ferrous sulfate therapy in 1-year-old infants. Pediatrics 1985; 75: 352-355

77. Idjradinata P, Watkins W E, and Pollitt E: Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. Lancet 1994; 343: 1252-1254

78. Wurzelmann J I, Silver A, Schreinemachers D M, Sandler R S, and Everson R B: Iron intake and the risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 503-507

79. Lee D H, Anderson K E, Harnack L J, Folsom A R, and Jacobs D R, Jr.: Heme iron, zinc, alcohol consumption, and colon cancer: Iowa Women's Health Study. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 403-407

80. Kabat G C, Miller A B, Jain M, and Rohan T E: A cohort study of dietary iron and heme iron intake and risk of colorectal cancer in women. Br J Cancer 2007; 97: 118-122

81. Balder H F, Vogel J, Jansen M C, Weijenberg M P, van den Brandt P A, Westenbrink S, et al.: Heme and chlorophyll intake and risk of colorectal cancer in the Netherlands cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 717-725

82. Kato I, Dnistrian A M, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore R E, et al.: Iron intake, body iron stores and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. Int J Cancer 1999; 80: 693-698

83. de Oliveira Otto M C, Alonso A, Lee D H, Delclos G L, Bertoni A G, Jiang R, et al.: Dietary intakes of zinc and heme iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease. J Nutr 2012; 142: 526-533

84. Salonen J T, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, and Salonen R: High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. Circulation 1992; 86: 803-811

85. Salonen J T, Nyyssonen K, and Salonen R: Body iron stores and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 1994; 331: 1159; author reply 1160
86. Statisticssweden: (Statistiska centralbyran). 6 kilo mer man och 4 kilo mer kvinna. 2005
87. 日本水道協会：水道水質データベース。平成 26 年度水道統計水質分布表（原水）最高値 (http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2014-b-01gen-01max.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）．
88. 日本水道協会：水道水質データベース。平成 26 年度水道統計水質分布表（浄水（給水栓等））最高値 (http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2014-b-04Jyo-01max.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）．
89. 岩淵 真樹 ，長谷川 一夫：誘導結合プラズマ質量分析装置(ICP-MS)によるミネラルウォーター中の金属の分析方法の検討．神奈川県衛生研究所研究報告 2008; 38: 44-46
90. Misund A, Frengstad B, Siewers U, and Reimann C: Variation of 66 elements in European bottled mineral waters. Sci Total Environ 1999; 243-244: 21-41
91. Fiket Z, Roje V, Mikac N, and Kniewald G: Determination of Arsenic and Other Trace Elements in Bottled Waters by High Resolution Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. Croat Chem Acta 2007; 80: 91-100
92. 厚生労働省：平成 26 年国民健康・栄養調査報告．平成 28 年 3 月. 2016 (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h26-houkoku.html) （2016 年 9 月 20 日時点）．
93. 厚生労働省：平成 22、23 年国民健康・栄養調査結果．特別集計 (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkou_eiyou_chousa_tokubetsushuukei_h22.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）．
94. 消費者庁：平成 27 年内閣府令第１０号．食品表示基準. 2015 (http://www.caa.go.jp/foods/pdf/150320_kijyun.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）．
95. 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

96. IARC: (International Agency for Research on Cancer). List of classifications, Volumes 1-116. Last update: 16 September 2016. 2016 (http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）.

97. WHO: (World Health Organization). Guidelines for drinking-water quality - Volume 1: Recommendations. Third edition, incorporating first and second addenda. 2008 (http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf?ua=1) （2016 年 9 月 20 日時点）.

98. WHO: 飲料水水質ガイドライン第 3 版（第 1 巻). Japanese version (国立保健医療科学院). 2004 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42852/3/9241546387_jpn.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）.

99. FDA: (Food and Drug Administration). Iron-Containing Supplements and Drugs: Label Warning Statements and Unit-Dose Packaging Requirements. Department of health and human services. 21 CFR Parts 101, 111, and 310. [Docket Nos. 91P-0186 and 93P-0306]. Federal Register / Vol. 62, No. 10 / Wednesday, January 15, 1997 / Rules and Regulations . 1997 (https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1997-01-15/pdf/97-947.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）.

100. EFSA: (European Food Safety Authority). Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006 (http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）.

101. 厚生労働省: 食事による栄養摂取量の基準. (平成二十七年三月三十一日厚生労働省告示第百九十九号). 2015b (http://wwwhourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=hourei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3) （2016 年 9 月 21 日時点）.