

清涼飲料水中の化学物質に係る  
食品健康影響評価のための情報収集・調査  
報告書

平成27年1月

株式会社三菱化学テクノリサーチ



## 総目次

はじめに .....	1
調査の概要 .....	3
I. 事業名 .....	3
II. 調査の目的 .....	3
III. 調査の項目 .....	3
IV. 調査の方法 .....	4
A. 亜鉛 .....	7
要約 .....	11
I. 評価対象物質の概要 .....	12
1. 起源・用途 .....	12
2. 化学名、元素記号、原子量 .....	13
3. 物理化学的性状 .....	13
4. 生産量及び輸出量 .....	14
5. 分析方法 .....	17
6. 検出状況 .....	18
(1) 日本 .....	18
(2) 海外 .....	22
7. 暴露状況 .....	27
8. 現行規制等 .....	30
(1) 法令の規制値等 .....	30
(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値 .....	30
(3) 耐容上限摂取量 (UL) 等 .....	30
9. 受容性 (Acceptability) について .....	33
(1) 味 .....	33
(2) 臭気 .....	33
(3) 色度 .....	34
(4) 濁度 .....	34
(5) 外観 .....	34
(6) 温度 .....	34
10. パック飲料水について .....	34
II. 安全性に係る知見の概要 .....	36
1. 毒性に関する科学的知見 .....	36
(1) 体内動態 .....	36

(2) 疫学調査（ヒトへの影響） .....	48
(3) 実験動物等に対する影響.....	58
2. 国際機関等の評価.....	86
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA） .....	86
(2) WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書（WHO） .....	86
(3) 欧州食品安全機関（EFSA） .....	87
(4) 米国環境保護庁（EPA） .....	88
(5) 厚生労働省.....	89
略号 .....	91
<参照> .....	93
B. 鉄.....	107
要約 .....	111
I. 評価対象物質の概要.....	112
1. 起源・用途 .....	112
2. 化学名、元素記号、原子量.....	112
3. 物理化学的性状 .....	112
4. 生産量及び輸用量.....	113
5. 分析方法 .....	117
6. 検出状況 .....	118
(1) 日本 .....	118
(2) 海外 .....	122
7. 暴露状況 .....	126
8. 現行規制等 .....	130
(1) 法令の規制値等.....	130
(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値.....	130
(3) 耐容上限摂取量（UL）等 .....	131
9. 受容性（Acceptability）について.....	132
(1) 味 .....	133
(2) 臭気 .....	133
(3) 色度 .....	133
(4) 濁度 .....	134
(5) 外観 .....	134
(6) 温度 .....	134
10. パック飲料水について.....	134

II. 安全性に係る知見の概要.....	136
1. 毒性に関する科学的知見.....	136
(1) 体内動態.....	136
(2) 疫学調査（ヒトへの影響）.....	148
(3) 実験動物等に対する影響.....	176
2. 国際機関等の評価.....	188
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）.....	188
(2) WHO 飲料水水質ガイドライン.....	189
(3) コーデックス委員会（CODEX）.....	191
(4) 欧州食品安全機関（EFSA）.....	191
(5) 米国環境保護庁（EPA）.....	192
(6) 米国医学研究所（IOM）.....	193
(7) 米国学術研究会議（NRC）.....	193
(8) 米国医師協会（AMA）.....	194
(9) 米国小児科学会乳幼児栄養専門委員会（AAP）.....	194
(10) 英国食品基準庁（FSA）.....	194
(11) 英国食品と栄養政策に関する医学系委員会（COMA）.....	195
略号.....	196
<参照>.....	197
C. カルシウム、マグネシウム等（硬度）.....	211
要約.....	215
I. 評価対象物質の概要.....	216
1. 起源・用途.....	216
2. 化学名、元素記号、原子量.....	217
3. 物理化学的性状.....	217
4. 生産量及び輸出力.....	221
5. 分析方法.....	225
6. 検出状況.....	226
(1) 日本.....	226
(2) 海外.....	229
7. 暴露状況.....	233
(1) 日本.....	233
(2) 海外.....	237
8. 現行規制等.....	240
(1) 法令の規制値等.....	240

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値.....	240
(3) 耐容上限摂取量 (UL) 等 .....	240
9. 受容性 (Acceptability) について .....	244
(1) 味 .....	245
(2) 臭気 .....	245
(3) 色度 .....	245
(4) 濁度 .....	246
(5) 外観等 .....	246
(6) 温度 .....	246
10. パック飲料水について.....	246
II. 安全性に係る知見の概要.....	249
1. 毒性に関する科学的知見.....	249
(1) 体内動態 .....	249
A.カルシウム.....	249
B.マグネシウム.....	256
(2) 疫学調査 (ヒトへの影響) .....	258
A.カルシウム.....	258
B.マグネシウム.....	271
(3) 実験動物等に対する影響.....	278
2. 国際機関等の評価.....	292
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) .....	292
(2) WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書 (WHO) .....	292
(3) 欧州食品安全機関 (EFSA) .....	293
(4) 米国食品医薬品庁 (FDA) .....	294
(5) 米国医学研究所 (IOM) .....	294
(6) 英国食品基準局 (FSA) .....	294
(7) ヘルスカナダ (Health Canada) .....	304
(8) オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) .....	304
(9) 厚生労働省.....	305
(10) その他 .....	305
略号 .....	306
<b>&lt;参照&gt; .....</b>	<b>307</b>

## はじめに

本報告書は、内閣府食品安全委員会事務局から株式会社三菱化学テクノリサーチへの委託事業「清涼飲料水中の化学物質に係る食品健康影響評価のための情報収集・調査」の結果を取りまとめたものである。

食品安全委員会では、第471回会合（平成25年4月15日開催）において、清涼飲料水の規格基準の改正について審議を行い、その結果、評価要請事項のうち、亜鉛、鉄及びカルシウム・マグネシウム等（硬度）については、化学物質・汚染物質専門調査会において健康影響等の評価することとされた。本報告書は、上記3項目について食品健康影響評価を行うため、必要な毒性知見、疫学調査結果、国際機関・諸外国のリスク評価書等の科学情報を収集して分析・整理した結果を取りまとめた。

平成27年1月

株式会社三菱化学テクノリサーチ



## 調査の概要

### I. 事業名

清涼飲料水中の化学物質に係る食品健康影響評価のための情報収集・調査

### II. 調査の目的

食品安全委員会では、第471回会合（平成25年4月15日開催）において、清涼飲料水の規格基準の改正について審議を行い、その結果、評価要請事項のうち、亜鉛、鉄及びカルシウム・マグネシウム等（硬度）については、化学物質・汚染物質専門調査会において健康影響等を評価することとされた。そこで、上記3項目について食品健康影響評価を行うため、必要な毒性知見、疫学調査結果、国際機関・諸外国のリスク評価書等の科学情報を収集し、分析・整理を行うことを目的とした。

### III. 調査の項目

本調査では、以下の項目について調査を行った。

#### (ア) 一般情報

存在形態、物理化学的性質、主たる用途、環境中の挙動、使用実績、現行規制、食品、飲料水等からの検出状況、暴露状況（食品由来、食品由来以外、一日推定摂取量等）、測定方法と検出限界値、清涼飲料水の性状（味、臭気、色度、濁度）と亜鉛、鉄、カルシウム・マグネシウム等の濃度との関係。

#### (イ) 代謝（生体内運命）

ヒト又は実験動物が亜鉛、鉄、カルシウム・マグネシウム等に暴露された際の代謝等（吸収、分布・蓄積、代謝、排泄、毒性発現メカニズム）の体内運命。吸収及び分布・蓄積については、経口暴露（投与）の知見を中心に、暴露（投与）経路及び暴露（投与）量（体重当たり摂取量）が分かるように知見を整理した。

#### (ウ) 疫学調査等（ヒトへの影響）

ヒトが亜鉛、鉄、カルシウム・マグネシウム等に暴露された際の健康影響（急性毒性、慢性毒性、発がん性、次世代影響（特に、胎児、乳幼児への影響等））。経口暴露の知見を中心に、暴露経路及び暴露量（体重当たり摂取量）が分かるように知見を整理した。

#### (エ) 実験動物に対する毒性

動物を用いた各種毒性試験（急性毒性試験、反復投与毒性試験、生殖・発生毒性試験、遺伝毒性試験、発がん性試験、神経毒性試験、免疫毒性試験等）等の毒性情報。経口摂取に関する知見について、投与量が分かるように知見を整理した。飲水投与試験の場合は、飲水中濃度（ppm、mg/L 等）を体重当たり摂取量（mg/kg 体重/日）に換算して併記した。なお、該当する毒性試験がない場合には、その旨記載した。

#### (オ) 国際機関等の評価とその根拠

国際機関（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合（JECFA）、WHO（飲料水水質ガイドライン、IARC）等）、諸外国（EU（EFSA、BfR、ANSES 等の欧州各国）、米国（FDA、EPA）等）及び我が国の耐容摂取量等の設定の有無とその科学的な根拠について、整理を行った。

## IV. 調査の方法

### 1. 検討会の設置・運営

清涼飲料水中の化学物質のリスク評価に関する専門家を含め、疫学、毒性学、分析化学等の有識者 5 名から構成される検討会を設置し、調査方針、調査項目について検討するとともに、収集した情報内容を分析・検討し、リスク評価を行うために必要な情報を整理した。

#### ・検討会委員

香山 不二雄 自治医科大学医学部環境予防医学講座 教授  
久保田 領志 国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部第三室 主任研究官  
千葉 百子 順天堂大学医学部衛生学講座 客員教授  
長谷川 隆一\* 医薬品医療機器総合機構新薬審査第五部 テクニカルエキスパート  
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部薬学科衛生分子毒性学分野 教授

（五十音順、\*：座長）

#### ・検討会開催日

第 1 回検討会 平成 26 年 7 月 31 日  
第 2 回検討会 平成 26 年 11 月 20 日  
第 3 回検討会 平成 27 年 1 月 8 日

## 2. 文献等の収集、整理

亜鉛、鉄及びカルシウム・マグネシウム等（硬度）に関する情報について、表1に示す国際評価機関等における評価書及び評価書中に引用されている文献等、並びに TOXLINE（TOXNET）、CA（STN International）、MEDLINE（PubMed）、JST（科学技術振興機構）のデータベース等を用いて、リスク評価に必要な文献等を200以上収集した。

なお、文献等の収集に当たっては、当該検討会の有識者の意見を聴取の上、平成26年12月末までに公表されたものを収集した。

表1 国際評価機関及び各国政府機関等

世界保健機関：World Health Organization（WHO）
コーデックス委員会：Codex Alimentarius Commission（CAC）
FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives（JECFA）
国際がん研究機関：International Agency for Research on Cancer（IARC）
欧州委員会：European Commission（EC）
欧州食品安全機関：European Food Safety Authority（EFSA）
米国食品医薬品庁：Food and Drug Administration（FDA）
米国環境保護庁：Environmental Protection Agency（EPA）
米国毒性物質疾病登録機関：The Agency for Toxic Substances and Disease Registry（ATSDR）
米国産業衛生専門家会議：American Conferences of Governmental Industrial Hygienists（ACGIH）
英国環境・食料・農村地域省：Department for Environment, Food and Rural Affairs（DEFRA）
仏食品環境労働衛生安全庁：French agency for food, environmental and occupational health safety（ANSES）
独連邦リスク評価研究所：BfR
ヘルスカナダ：Health Canada
カナダ食品検査庁：Canadian Food Inspection Agency（CFIA）
オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関：Food Standards Australia New Zealand（FSANZ）
その他の国際評価機関等

上記で収集した文献等について、亜鉛、鉄及びカルシウム・マグネシウム等（硬度）ごとに、調査の項目に従って整理・分析して取りまとめた。



## A. 亜鉛



## 目次（亜鉛）

要約 .....	11
I. 評価対象物質の概要.....	12
1. 起源・用途 .....	12
2. 化学名、元素記号、原子量.....	13
3. 物理化学的性状 .....	13
4. 生産量及び輸出量.....	14
5. 分析方法 .....	17
6. 検出状況 .....	18
(1) 日本 .....	18
(2) 海外 .....	22
7. 暴露状況 .....	27
8. 現行規制等 .....	30
(1) 法令の規制値等.....	30
(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値.....	30
(3) 耐容上限摂取量（UL）等 .....	30
9. 受容性（Acceptability）について.....	33
(1) 味 .....	33
(2) 臭気.....	33
(3) 色度.....	34
(4) 濁度.....	34
(5) 外観.....	34
(6) 温度.....	34
10. パック飲料水について.....	34
II. 安全性に係る知見の概要.....	36
1. 毒性に関する科学的知見.....	36
(1) 体内動態 .....	36
(2) 疫学調査（ヒトへの影響） .....	48
(3) 実験動物等に対する影響.....	58
2. 国際機関等の評価.....	86
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA） .....	86
(2) WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書（WHO） .....	86

(3) 欧州食品安全機関 (EFSA) .....	87
(4) 米国環境保護庁 (EPA) .....	88
(5) 厚生労働省.....	89
略号 .....	91
<参照> .....	93

## 要約

亜鉛はヒト及び動物にとって必須栄養素であり、ヒトでは体内の全ての組織に検出され、多くの酵素の補酵素として種々の生理機能に重要な役割を果たしている。亜鉛はほとんどの食品中や飲料水に含まれ、食事により摂取した亜鉛は主として十二指腸、空腸、回腸から吸収される。腸管からの吸収率は摂取亜鉛量、食品の種類や食事摂取量によりかなり異なる。吸収された亜鉛の大部分が血液中で血清蛋白やアミノ酸と結合する。ヒト組織内では、亜鉛の大部分は骨格筋及び骨に、その他は皮膚や臓器に分布しているが、これらの組織内亜鉛の代謝回転は活発ではなく、肝臓等の器官に含まれる 10%以下の亜鉛が血清中の亜鉛と交換することがある。ヒトでは亜鉛摂取量の 70~80%を糞中に、約 10%が尿中に、その他汗、唾液、毛髪への取り込みにより排泄される。

ヒトにおける急性毒性として、過剰摂取で胃上部不快感、貧血、消化管出血が、誤飲事例では吐き気、嘔吐、腹痛、無気力、血清アミラーゼやリパーゼの増加が報告されている。ヒト及び動物での亜急性あるいは慢性毒性では、亜鉛誘発性の銅欠乏による ESOD の減少、セルロプラスミンの減少、HDL コレステロールの減少あるいは膵臓障害がみられている。動物による生殖試験では精子形成不全、着床数の減少や吸収胚の増加が報告されている。亜鉛の遺伝毒性に関して相矛盾した結果が得られているが、遺伝毒性物質である又ははないという明白な証拠はない。発がん性に関する情報は少なく、発がん性を持つという明確な証拠はない。

JECFA は 1982 年に亜鉛の栄養要求量と毒性レベルとの間には大きなマージンがあり、硫酸亜鉛を 600 mg/日 (200 mgZn/日、分割投与) の用量で数か月間投与した臨床試験で有害影響が認められなかったことを根拠に、暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) として 0.3-1 mgZn/kg 体重を提案したが、現時点の WHO の飲料水水質ガイドラインでは、亜鉛は飲料水中にみられる濃度において健康への懸念はないとして、ガイドライン値を設定していない。ただし、受容性の問題から、3 mgZn/L を超える飲料水は消費者に受け入れられないであろうとしている。なお、EFSA では、Davis ら (2000)、Milne ら (2001)、Bonham ら (2003a、b)らの臨床試験の NOAEL 50 mgZn/日に不確実係数 2 を適用して成人の耐容上限摂取量 (UL) を 25 mgZn/日に設定した。EPA では Yadric ら (1989)、Fischer ら (1984)、Davis ら (2000)、Milne ら (2001) の臨床試験から、健常な成人男女の被験者における、赤血球中 Cu、Zn-ESOD の減少に関する LOAEL の平均値 0.91 mgZn/kg 体重/日を求め、不確実係数 3 を適用して、経口慢性参照用量 (RfD) を 0.3 mgZn/kg 体重/日に設定した。厚生労働省では 0.66 mgZn/kg 体重/日に性別及び年齢階級ごとの参照体重を乗じて UL を設定した。

## I. 評価対象物質の概要

### 1. 起源・用途

自然作用及びヒトの活動の結果として亜鉛が空気、水、土壌中に入る。亜鉛、鉛、カドミウム鉱石の採掘や精製、鋼生産、石炭燃焼、廃棄物燃焼の結果として大部分の亜鉛が自然界に入る。これらの活動は大気中の亜鉛濃度を増加させる。亜鉛及び他の金属製造からの廃棄蒸気、亜鉛化学工業、家庭排水、亜鉛を含む土壌からの流出により水圏に入る。土壌中の亜鉛レベルは主に金族製造工業及び発電による石炭の灰等により増加している。汚泥や肥料も土壌中の亜鉛レベルを上昇させている。空気中で亜鉛は微細な粒子の状態で浮遊している。この粒子は最終的には土壌や水圏に入る。雨や雪は空気中から亜鉛を除去する助けとなる。土壌中の亜鉛の大部分は土壌中の粘土腐植複合体（土壌コロイド）と結合しており、水に溶解しない。動物が亜鉛を含む土壌や水を食べ又は飲むことにより亜鉛は取り込まれる。

金属亜鉛は工業的に多くの用途がある。一般的な用途は鋼や鉄の錆や腐食を防ぐための被服（亜鉛メッキ）である。真鍮や青銅といった合金や、乾電池の製造にも使用されている。また、亜鉛は他の元素、塩素、酸素、硫黄などと結合して亜鉛化合物を形成する。危険物廃棄場所でみられる亜鉛化合物には塩化亜鉛、酸化亜鉛、硫酸亜鉛、硫化亜鉛がある。自然界でみられる大部分の亜鉛鉱石は硫化亜鉛である。亜鉛化合物は工業で広く使用されている。硫化亜鉛と酸化亜鉛は、白色ペイント、セラミック、その他の製品に使用されている。酸化亜鉛はゴム製造に使用されている。酢酸亜鉛、塩化亜鉛、硫酸亜鉛は木材保護、繊維製造染色に使用されている。また、塩化亜鉛は発煙弾の煙の主成分である。亜鉛化合物はビタミンサプリメント、日焼け止め、おむつかぶれ軟膏、体臭防止剤、運動選手の足保護剤、ふけ防止用シャンプーといった製品中の成分として使用されている。

(ATSDR 2005)

厚生労働省の日本人の食事摂取基準（2010）によると、亜鉛は亜鉛含有酵素（DNA ポリメラーゼ、RNA ポリメラーゼ、アルコール脱水素酵素等）等の構成成分として、種々の生理機能に重要な役割を果たしている。欠乏症としては、皮膚炎や味覚障害等が知られている。

(食事の摂取基準 2010)

日本人の食事摂取基準（2014）には以下のように記載されている。亜鉛の生理機能は、タンパク質との結合によって発揮され、触媒作用、構造の維持作用、調節作用に大別される。亜鉛の恒常性は、亜鉛トランスポーターによる亜鉛の細胞内外への輸送とメタロチオネインによる貯蔵によって維持される。亜鉛トランスポーターは、細胞内シグナル伝達と代謝調節を介して、亜鉛の多くの生理機能の発現に関わる。

(厚生労働省 2014)

## 2. 化学名、元素記号、原子量

IUPAC

和名：亜鉛

英名：Zinc

CAS No. : 7440-66-6

原子量：65.38

## 3. 物理化学的性状

亜鉛には様々な化学形態があるが、主な亜鉛化合物の物理化学的性状を表 A-1 に示す。

表 A-1 亜鉛化合物の物理化学的性状

名称	亜鉛	酸化亜鉛	塩化亜鉛	硫酸亜鉛	硝酸亜鉛	グルコン酸亜鉛
CAS No.	7440-66-6	1314-131-2	7646-85-7	7733-02-0 (無水物) 7446-20-0 (7 水和物)	7779-88-6 (無水物) 10196-18-6 (6 水和物)	4468-02-4 (無水物) 12389-19-4 (3 水和物)
化学式	Zn	ZnO	ZnCl <sub>2</sub>	ZnSO <sub>4</sub> 、 ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 、 Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	Zn(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> O <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> 、 Zn(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> O <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O
分子量	65.39	81.39	136.26	161.45、 287.55	189.40、 297.49	455.73、 509.79
外観	金属固体	白色固体	白色固体	無色固体 無色固体	白色固体 無色固体	白色固体
沸点(°C)	907 °C	データなし	732 °C	680 °C (分解)、 280 °Cで無水物	データなし	データなし
融点(°C)	419.4 °C	1974 °C	290 °C	680 °C (分解)、 100 °C	データなし、 36.4°C (131 °C で無水物)	185 °C (分解)
密度 (g/cm <sup>3</sup> )	7.14 (25 °C)	5.6 (25 °C)	2.907 (25 °C)	3.8 (25 °C)、 1.97 (25 °C)	データなし 2.065 (14 °C)	0.9 (室温)
水溶解度 (g/L)	不溶、粉 末は反応 して水素 を発生	不溶、 1.6 mg/L (29 °C)	4320 g (25 °C)	577 (25 °C) 540 (25 °C)	データなし 1200 (25 °C)	93 (20 °C) (無水物と 3 水和 物の混合物)

(NEDO 2008)

#### 4. 生産量及び輸出量

ミネラルウォーター類の国内生産及び輸入の推移（日本ミネラルウォーター協会 2014a）を表 A-2 に示し、年次推移を図 A-1 に示した。ミネラルウォーターの国内生産は 1990 年から増加し、特に 2010 年から大きく伸びている。また、輸入は 1991 年から 2006 年まで徐々に増加したが、その後は増減を繰り返し全体として横ばいである（表 A-2、図 A-1）。

表 A-2 ミネラルウォーター類の国内生産と輸入の推移

年	国内生産		輸入			合計	
	数量 (KL)	前年比 (%)	数量 (KL)	前年比 (%)	シェア (%)	数量 (KL)	前年比 (%)
1982	87,000	-	163	-	0.2	87,163	-
1983	89,000	102.3	1,036	635.6	1.2	90,036	103.3
1984	91,000	102.2	1,396	134.7	1.5	92,396	102.6
1985	83,000	91.2	1,072	76.8	1.3	84,072	91
1986	81,000	97.6	1,179	110	1.4	82,179	97.7
1987	86,000	106.2	3,547	300.8	4	89,547	109
1988	95,000	110.5	9,091	256.3	8.7	104,091	116.2
1989	101,000	106.3	16,279	179.1	13.9	117,279	112.7
1990	150,000	148.5	25,348	155.7	14.5	175,348	149.5
1991	244,000	162.7	34,686	136.8	12.4	278,686	158.9
1992	300,000	123	45,594	131.4	13.2	345,594	124
1993	346,400	115.5	68,430	150.1	16.5	414,830	120
1994	412,300	119	146,821	214.6	26.3	559,121	134.8
1995	452,200	109.7	198,713	135.3	30.5	650,913	116.4
1996	485,900	107.5	144,721	72.8	22.9	630,621	96.9
1997	645,900	132.9	148,605	102.7	18.7	794,505	126
1998	714,600	110.6	159,127	107.1	18.2	873,727	110
1999	956,400	133.8	175,582	110.3	15.5	1,131,982	129.6
2000	894,300	93.5	195,334	111.2	17.9	1,089,634	96.3
2001	1,021,200	114.2	226,061	115.7	18.1	1,247,261	114.5
2002	1,075,500	105.3	264,078	116.8	19.7	1,339,578	107.4
2003	1,132,500	105.3	331,575	125.6	22.6	1,464,075	109.3
2004	1,295,855	114.4	330,671	99.7	20.3	1,626,526	111.1
2005	1,427,099	110.1	406,925	123.1	22.2	1,834,024	112.8
2006	1,800,850	126.2	552,591	135.8	23.5	2,353,441	128.3
2007	1,924,258	106.9	580,809	105.1	23.2	2,505,067	106.4
2008	2,015,614	104.7	499,676	86	19.9	2,515,290	100.4
2009	2,089,231	103.7	418,971	83.8	16.7	2,508,202	99.7
2010	2,098,950	100.5	418,975	100	16.6	2,517,925	100.4
2011	2,582,632	123	589,575	140.7	18.6	3,172,207	126
2012	2,788,030	108	353,084	59.9	11.2	3,141,114	99
2013	2,865,305	102.8	389,950	110.4	12	3,255,255	103.6

輸入資料……財務省関税局 日本貿易統計

2002 年国産生産量データ修正：▲35,000KL（重複計上のため）

（日本ミネラルウォーター協会 2014a）

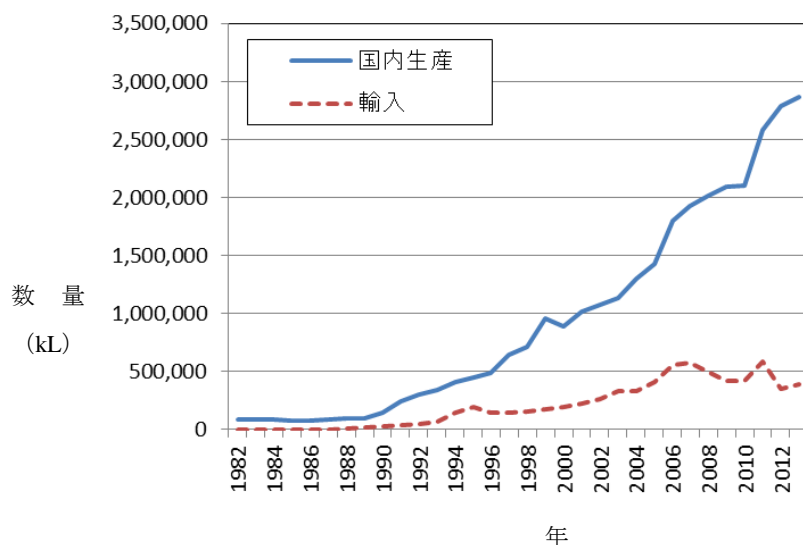


図 A-1 ミネラルウォーターの国内生産及び輸入の推移

(ミネラルウォーター協会 2014a を基に作成)

ミネラルウォーターの国内生産及び輸入の増加にともない、一人当たりの消費量（日本ミネラルウォーター協会 2014b）は、1997年から2013年まで継続して増加している（表 A-3、図 A-2）。

表 A-3 ミネラルウォーターの一人当たり消費量の推移

(単位：L/年・人)

年	日本	米国	カナダ	イギリス	ドイツ	フランス	イタリア	ベルギー	スイス	スペイン
1997	6.3	41.7	14.9	—	89.2	115.3	154.5	112.5	87.7	90.1
1998	6.9	45.5	15.8	12.8	82.6	120.1	158.1	113.7	93.2	98.7
1999	8.9	49.9	17.4	15.4	89	129.5	159	120.7	93.2	110
2000	8.6	53.1	20.2	17.1	87.6	134.8	168	118.7	96	119.8
2001	9.8	57.3	23.5	19.2	92.9	140.9	173	124.3	99.6	129.8
2002	10.5	62.2	30.3	21.3	96.4	144.7	177.9	128	104.6	138.9
2003	11.5	67.8	37.5	25.3	107.9	152.9	188.6	139.2	120.9	152.3
2004	12.7	75.2	42.3	27	108.9	144.6	179.6	135.6	113.5	151.9
2005	14.4	84.4	48.7	27.5	113.1	140.3	180.6	137.1	117.5	156.9
2006	18.4	92.6	54.8	29.6	119	137.6	182.8	142.1	112.8	162.2
2007	19.6	98.8	59.1	30.6	118	133	175.9	139	112.1	163.3
2008	19.7	102.2	62.2	29.9	117	128.2	175.3	137.6	108.7	158.4
2009	19.7	100.6	61.8	29.4	116.4	126.7	175.5	133.7	105.9	150.6
2010	19.8	100	62.1	29.1	116	129.8	174.5	132.1	103.4	147.5
2011	24.8	98.9	62.2	29.5	119.4	129.3	173	132.4	103.4	146.8
2012	24.6	102.4	62.7	30	119.8	132.4	174	131.7	102.7	144.4
2013	25.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-

【注】・参考資料 ユーロモニター・インターナショナル

・表中の“—”はデータなし

- ・日本の人口は1993年より総務省統計局の推計を使用(2013.9.1現在1億2,726.3万人)
- ・2002年日本データ修正: ▲0.3L(国内生産数量一部重複計上のため)
- ・2013年8月にデータを見直し1997年より掲載することに変更

(日本ミネラルウォーター協会 2014b)

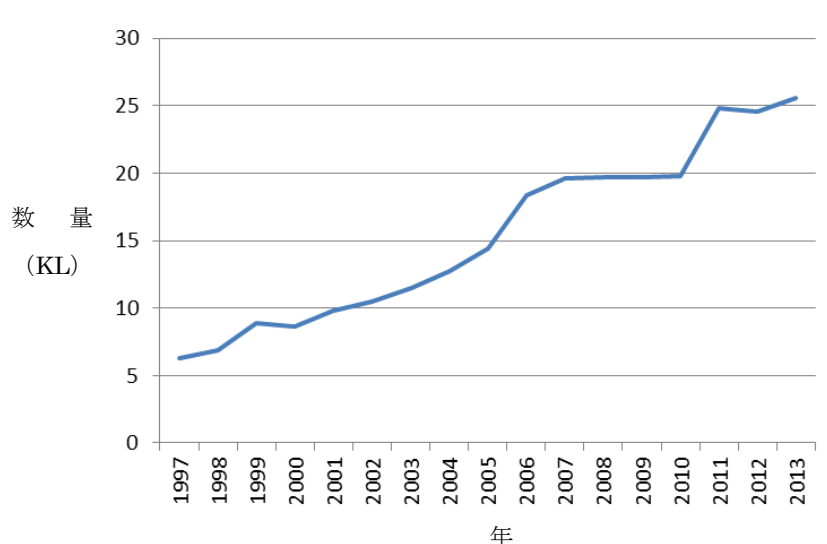


図 A-2 ミネラルウォーターの1人当り消費量の推移

(日本ミネラルウォーター協会 2014 を基に作成)

ミネラルウォーターの国内消費量出荷量(2013年)の上位9銘柄を表A-4に示した。これらの銘柄のミネラルウォーター中の亜鉛含有量データは得られなかった(表A-5)。

表 A-4 ミネラルウォーターの出荷量及びシェア(2013年)

順位	銘柄	社名	出荷量 (万ケース)	シェア (%)
1	天然水シリーズ	サントリー	7477	27.6
2	いろはす	日本コカコーラ	3220	11.9
3	アルカリイオンの水	キリンビバレッジ	2267	8.4
4	おいしい水シリーズ	アサヒ飲料	2172	8
5	森の水だより、	日本コカコーラ	1930	7.1
6	ボルヴィック	キリンビバレッジ	775	2.9
7	クリスタルガイザー	大塚食品	582	2.1
8	エビアン	伊藤園、伊藤忠	448	1.7
9	富士山のバナジウム天然水	アサヒ飲料	129	0.48

(飲料総研 2014 のデータを基に作表)

表 A-5 ミネラルウォーター中の成分の含有量と一人当たり摂取量

順位	銘柄	含有量 <sup>b</sup> (mg/100 mL)				年間総消費量 <sup>c</sup> (トン)		一人当たり <sup>d</sup> 消費量 (mg/年)	
		亜鉛	鉄	カルシウム	マグネシウム	カルシウム	マグネシウム	カルシウム	マグネシウム
1	天然水シリーズ <sup>a</sup>	ND	ND	1.1	0.42	9.87	3.77	77.8	29.7
2	いろはす <sup>a</sup>	ND	ND	0.9	0.32	3.48	1.24	27.4	9.7
3	アルカリイオンの水	ND	ND	1.3	0.64	3.53	1.74	28.0	13.8
4	おいしい水シリーズ <sup>a</sup>	ND	ND	0.75	0.46	1.96	1.2	15.4	9.4
5	森の水だより <sup>a</sup>	ND	ND	0.84	0.34	1.95	0.79	15.3	5.2
6	ボルヴィック	ND	ND	0.9	0.32	0.84	0.3	6.7	2.4
7	クリスタルガイザー	ND	ND	0.64	0.54	0.45	0.38	3.4	2.9
8	エビアン	ND	ND	8.0	2.60	0.43	1.4	34.8	11.3
9	富士山のバナジウム天然水	ND	ND	0.75	0.26	0.098	0.04	0.92	0.32

<sup>a</sup>：採取地が複数ある銘柄の含有量は平均値とした、ND：検出限界以下

<sup>b</sup>：亜鉛の含有量はウェブ情報又は商品の成分表示から得た。

<sup>c</sup>：年間総消費量は、含有量及び各銘柄の出荷量（表 A-4）を基に算出した。

<sup>d</sup>：一人当たり消費量は、ミネラルウォーターの一人当たり消費量（表 A-3）及び各銘柄のシェア（%）を基に算出した。

## 5. 分析方法

亜鉛の分析方法は、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法（平成 15 年厚生労働省告示第 261 号）」により定められている。本告示によると、試料に硝酸を加えて加熱処理し、測定濃度になるように濃度を調整して、フレイムレス原子吸光光度計、フレイム原子吸光光度計、誘導結合プラズマ発光分光装置、又は誘導結合プラズマ質量分析装置のいずれかの機器で測定する。なお、いずれの測定方法も、他の金属との一斉分析である。

フレイムレス原子吸光光度計では、波長 213.8 nm（濃度範囲 0.001-0.1 mg/L）、フレイム原子吸光光度計では、波長 213.8 nm（濃度範囲：0.02-0.2 mg/L）の吸光度を測定する。また、誘導結合プラズマ発光分光装置では、測定波長 213.8 nm（検出下限：µg/L）で発光強度を測定する。誘導結合プラズマ質量分析装置では質量数 64 及び 66（濃度範囲：0.0002 ～ 0.02 mg/L）のイオン強度（測定下限：ng/L）を測定する。

（厚生労働省 2003）

## 6. 検出状況

### (1) 日本

日本における飲料水中濃度について、2005年に（公社）日本水道協会は2000年度から2003年度の各浄水場における浄水中亜鉛濃度について測定結果の最大値を基に表A-6のようによまとめた。各年度とも全調査地点の約2割で亜鉛及びその化合物が検出されており、各地点の最大値の95パーセンタイルは50 µgZn/Lであった。

（日本水道協会 2005）

また、2010年から2012年の各浄水場における浄水中亜鉛濃度（（日本水道協会 2010、2011、2012）を表A-7によまとめた。

表 A-6 浄水中亜鉛濃度

調査年度	検出地点数/調査地点数	検体数	検出範囲 (µgZn/L)	検出限界
2000	1,183/5,201	13,341	nd-1,010	10-1,000
2001	1,189/5,334	13,484	nd-1,400	10-1,000
2002	1,166/5,296	13,389	nd-6,800	10-1,000
2003	1,185/5,435	13,825	nd-420	10-400

nd: 検出限界以下

（日本水道協会 2005）

表 A-7 浄水中亜鉛濃度

調査年度	0.002 (µgZn/L) 以下検出地点数/調査地点数	検出された範囲 (µgZn/L)
2010	1,133/5,673	nd~0.40
2011	206/5,587	nd~0.40
2012	227/5,631	nd~0.40

nd: 検出限界以下

（日本水道協会 2010、2011、2012 を基に作表）

平成24年度水道水質データベース（（公社）日本水道協会）において公表されている、水道水の原水及び浄水の「亜鉛及びその化合物」の水道統計 水質分布表（最高値）（日本水道協会 2012a、b）を、それぞれ表A-8及び表A-9に示した。

（日本水道協会 2012a、b）

各観測地点における最高値別にみると、原水及び浄水のいずれにおいても水道水の水質基準値（1 mg/L 以下）を超過した地点はみられなかった。

表 A-8 水道水（原水）における亜鉛及びその化合物の水質統計 水質分布表（最高値）

水源種別	測定 地点数	度数分布表 (mg/L)										
		~0.02	~0.04	~0.06	~0.08	~0.10	~0.20	~0.40	~0.60	~0.80	~1.00	1.01~
全体	5,368	5,183	90	38	14	27	10	5	1	0	0	0
表流水	1,094	1,056	17	16	3	1	1	0	0	0	0	0
ダム湖沼	277	269	5	0	0	3	0	0	0	0	0	0
地下水	3,097	2,978	54	20	10	22	7	5	1	0	0	0
その他	862	846	11	2	1	1	1	0	0	0	0	0

(日本水道協会 2012a)

表 A-9 水道水（浄水）における亜鉛及びその化合物の水質統計 水質分布表（最高値）

水源種別	測定 地点数	度数分布表 (mg/L)										
		~0.02	~0.04	~0.06	~0.08	~0.10	~0.20	~0.40	~0.60	~0.80	~1.00	1.01~
全体	5,631	5,404	103	60	17	34	9	4	0	0	0	0
表流水	1,059	1,019	22	14	3	1	0	0	0	0	0	0
ダム湖沼	266	264	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	2,916	2,783	53	33	7	30	7	3	0	0	0	0
その他	1,367	1,315	26	13	7	3	2	1	0	0	0	0

(日本水道協会 2012b)

日本のモニタリングデータを用いた報告では、日本の 3000 か所以上の淡水及び海水モニタリング地点における亜鉛の 1991 年～2002 年の 12 年間モニタリングデータを分析すると、淡水採取地点の亜鉛の幾何平均濃度は約 10.8 µg/L であり、年間の平均濃度は徐々に減少していた。亜鉛濃度の高い地点を特定して、高亜鉛濃度の原因となる可能性の最も高い供給源を特定し、亜鉛の生態学的リスクを標準的な個体レベル及び集団レベルについて推計したところ、淡水採取地点のうち個体レベルのリスクは約 20%で、集団レベルのリスクは約 2%であった。著者らは近年このリスクは低くなっているが、まだ許容できないレベルに留まっているとしている。

(Tsushima et al. 2010)

WHO 飲料水水質ガイドライン第 4 版では、飲料水中の亜鉛濃度が 0.1 mg/L を上回ることはめったにないが、給水栓水の亜鉛濃度は旧式のめっき給水用具に使われている亜鉛の溶出によりこの濃度よりかなり高い場合があるとされている。また、表層水及び地下水の亜鉛については、通常 0.01 及び 0.05 mg/L を超えることはないが、水道水中の亜鉛濃度は配管からの亜鉛の溶出のためにより高くなることがあると記載している。

(WHO 2011)

日本における食品中亜鉛濃度について、五訂日本食品標準成分表から主な食品中の亜鉛濃度を抜粋したものを表 A-10 に示す。通常、生で食べる食品以外については調理後（炊き、ゆで、焼き等）の可食部 100 g 当たりの亜鉛濃度である。亜鉛はほとんどの食品中に含まれる。また、食品のうち、嗜好飲料類中の亜鉛濃度を表 A-11 に示した。

（文部科学省 2010）

表 A-10 食品中の亜鉛濃度

食品群	食品名	亜鉛濃度 (mgZn/可食部 100g)	備考 (調理方法等)
穀類	精白米	0.6	水稻めし
	食パン	0.8	
	そば	0.4	ゆで
いも及び澱粉類	さつまいも（塊根）	0.2	焼き
	じゃがいも（塊茎）	0.2	水煮
豆類	全粒大豆	2.0	ゆで
種実類	アーモンド	4.0	乾燥
野菜類	レタス	0.2	生
	大豆もやし	0.3	ゆで
	ほうれんそう（葉）	0.7	ゆで
	なす（果実）	0.2	ゆで
	ごぼう（根）	0.7	ゆで
	キャベツ（結球葉）	0.2	生
	日本かぼちゃ（果実）	0.2	ゆで
果実類	バナナ	0.2	生
	ぶどう	0.1	生
きのこ類	生しいたけ	0.5	ゆで
魚介類	まあじ（開き干し）	0.9	焼き
	まいわし	1.6	焼き
	うなぎ	2.7	蒲焼き
	まぐろ缶詰	0.3	油漬け、フレーク、ライト
	かき	13.2	生
	ほたてがい	2.7	生
肉類	うし（もも、赤肉）	4.4	生
	ぶた（ロース、脂身付き）	2.2	焼き
	ハム（ボンレス）	1.6	
	若鶏肉（もも、皮付き）	2.3	焼き
卵類	鶏卵（全卵）	1.8	生
乳類	牛乳	0.4	普通牛乳
	プロセスチーズ	3.2	
菓子類	蒸しまんじゅう	0.4	
	ミルクチョコレート	1.6	
	ポテトチップス	0.5	
	塩せんべい（米菓）	1.4	
調味料及び香辛料	こいくち醤油	0.9	
	ケチャップ	0.2	

（文部科学省 2010）

表 A-11 食品のうち、嗜好飲料類中の亜鉛濃度

	亜鉛 (mg/可食部 100g)	備考
<b>&lt;茶類&gt;</b>		
(緑茶類)		
玉露		
－茶	4.3	
－浸出液	0.3	茶 10 g 中
－抹茶	6.3	
せん茶		
－茶	3.2	
－浸出液	Tr	茶 10 g 中
かまいり茶		
－浸出液	Tr	茶 10 g 中
番茶		
－浸出液	Tr	茶 15 g 中
ほうじ茶		
－浸出液	Tr	茶 15 g 中
玄米茶		
－浸出液	Tr	茶 15 g 中
(発酵茶類)		
ウーロン茶		
－浸出液	Tr	茶 15 g 中
紅茶		
－茶	4.0	
－浸出液	Tr	茶 5 g 中
<b>&lt;コーヒー・ココア類&gt;</b>		
コーヒー		
－浸出液	Tr	コーヒー粉末 10 g 中
－インスタントコーヒー	0.4	
－コーヒー飲料	0.1	
ココア		
－ピュアココア	7.0	
－ミルクココア		
<b>&lt;その他&gt;</b>		
－甘酒	0.3	
－昆布茶	0.2	
(炭酸飲料類)		
－果実色飲料	0	
－コーラ	Tr	
－サイダー	0.1	
麦茶		
－浸出液	0.1	麦茶 50 g 中

Tr (トレース) : 含まれているが最小記載量に達していないことを示す。

(文部科学省 2010)

市販されているミネラルウォーター中に含まれる亜鉛の量の例として、インターネットに公開されている販売会社のホームページから入手したデータは、16～180 µg/Lであった（表 A-12）。

なお、国内の出荷量が上位を占める9品目（表 A-4）のミネラルウォーター中に含まれる亜鉛の量に関するデータは得られなかった。

表 A-12 市販のミネラルウォーター中の亜鉛の含有量

銘柄	亜鉛含有量
りゅうせき水（株式会社竜石）	180 µg/L
ウォーターワン（株式会社日弘ヒーティング）	180 µg/L
大分 天領の銘水（株式会社レジェンド）	160 µg/L
ミューバナデイス（株式会社グローリー・インターナショナル）	47 µg/L
九州日田「天寿の水」（ワンウェイウォーター株式会社）	16 µg/L

## （2）海外

文献検索により得られた、2005年から2013年に学術雑誌に公表された河川、湖沼、地下水又は水道水中の亜鉛濃度に関する論文から、水中の亜鉛レベルについて記載されているものを抽出した。以下に概要を記す。なお、河川及び湖沼については、底質や環境生物への蓄積量を調べたものが多かったが、これらは調査の対象外とした。

インドのタミル・ナードゥ州の Virudhunagar 市の居住地の地下水（掘り抜き井戸）中の微量元素（カドミウム、クロム、鉛、マンガン、銅、亜鉛、水銀）を原子吸光光度計で測定した（2009-2010年の夏、冬、雨季）。亜鉛濃度は0.215～1.812 mg/Lであり、WHO及びインドの品質規格（BIS、Bureau of Indian Standards）の飲料水中の亜鉛の許容限度（いずれも5 mg/L）を超えることはなかった。これらの微量元素濃度は冬季より夏季の方がわずかに高かった。

(Muthulakshmi et al. 2013)

中国の黄河支流の渭水（Wei river）の河川水34サンプル中の亜鉛、セレン、ホウ素、バリウム、鉄、マンガン、モリブデン、ニッケル、バナジウム濃度を測定した。ホウ素、ニッケル、亜鉛及びマンガンはそれぞれ、47.1、50.0、44.1及び26.5%のサンプルが飲料水ガイドライン（中国の水道水中の最高値の基準）値（1.0 mg/L）を超えており、最高値2.815、最低値0.018、平均値0.639 mg/Lであった。

(Li et al. 2013)

ナイジェリアデルタの Ughoton 水路の水の汚染程度及び物理化学的性状を調査し、この

水路のエコシステム及び水質に与える影響を調べた。油井から 50、100、250、500 m 下流の表層水中鉄、マンガン、亜鉛、カルシウム、クロム、カドミウム、ニッケル及び鉛濃度を測定した。これらの濃度はナイジェリア環境規制当局 (NESREA、The National Environmental Standards and Regulations Enforcement Agency) の 2007 年許容限界の推奨基準 (Recommended standard permissible limit) より低かった。亜鉛濃度は油井から 50、100、250 及び 500 m 地点でそれぞれ、0.03、0.04、0.02、0.02  $\mu\text{g/g}$  であった。なお、炭水化物分解菌及び従属栄養細菌は高い汚染状態を示した。

(Uzoekwe and Achudume 2011)

インドのマハナディ川河口の表層水を夏、モンスーン及び冬の異なる 3 季節に 31 か所から採取して、鉄、マンガン、亜鉛、クロム、銅、コバルト、ニッケル、鉛及びカドミウムの動態について検討した。鉄濃度がもっとも高く、カドミウム濃度が一番低かった。重金属の分布様式は 2 つの大きな肥料プラント、農業排水、3 つの大きな町からの都市下水といった人為的発生源によることを示唆していた。鉄、銅及び鉛の継時的変化は農業排水と関連してモンスーンの季節に高値を示した。ニッケル、鉛及びカドミウム濃度はいくつかの汚染地域で表層水質の最大許容限度を超えており、健康リスクをもたらしている。溶存重金属である鉄、マンガン、クロム、ニッケル及び鉛は河口での混合により非保存的な動態 (non-conservative behavior) を示すが、亜鉛、銅及びコバルトの分布は保存的 (conservative) であった。マハナディ川はベンガル湾に総重金属として  $18.216 \times 10^3 \text{ t}$  を運び、流域の浸食速度を計算すると、 $128.645 \text{ kg/km}^2/\text{年}$  である。

(Sundaray et al. 2012)

パキスタンの淡水湖であるハーンプル (Khanpur) 湖の水中カルシウム、カドミウム、コバルト、クロム、銅、鉄、カリウム、リチウム、マグネシウム、マンガン、ナトリウム、鉛、ストロンチウム及び亜鉛濃度を測定した。カドミウム、コバルト、クロム及び鉛の平均濃度はガイドライン値を有意に超えた。亜鉛濃度 ( $0.063 \pm 0.003 \text{ mg/L}$ ) は、WHO ガイドライン値 ( $3.0 \text{ mg/L}$ ) より低かった。経口及び経皮での健康リスク評価を行った。カドミウム、コバルト、クロム及び鉛のハザード比 (Hazard quotient) は 1 より高く、地域住民に対して悪影響を及ぼす可能性がある。主要な成分分析結果は貯水池の金属類の濃度にはかなりの人為的関与があることを示している。

(Iqbal et al. 2012)

中国江蘇省の北に位置する 15 の上水処理施設の 2007 年から 2009 年の地下水中の 8 種類の金属元素について検討し、金属により引き起こされる非腫瘍性リスクを評価した。亜鉛は最も濃度が高く、 $105.3 \mu\text{g/L}$  を示した。一方、鉛は 15 の上水処理施設の平均ハザード指数に最も寄与しており (40.3%)、以下カドミウム (33.8%)、マンガン (12.2%) の順であった。鉛を除き、他の金属の平均濃度は中国、WHO、EU、USA の許容値を下回った。各上水

処理施設の各金属のハザード比及び総非腫瘍性リスクのハザード指数 (Hazard Index) はいずれも 1 より低かった。著者らは、このことからこれらの金属が地域住民の公衆衛生リスクにほとんど影響しないことが示唆されたとしている。金属により引き起こされる総非腫瘍性リスク (total non-carcinogenic risk) は一時的 (temporal) かつ三次元変動 (spatial variation) であることが示され、豊水期には低ハザード指数 (low HIs (Hazard Indexes)) となる頻度がより高くなり、また、3 か所の上水処理施設では比較的高いハザード指数を示すことが判った。

(Zhu et al. 2012)

ナイジェリアの Benin 市の 30 か所の都市活動用地下水中のカルシウム、マグネシウム、マンガン、カドミウム、クロム、鉛、ヒ素、鉄、亜鉛、ニッケル及び銅の濃度を測定した。その濃度範囲はカルシウム  $3.00 \pm 0.00 \sim 9.00 \pm 0.50$  mg/L、マグネシウム  $9.60 \pm 0.60 \sim 34.80 \pm 0.80$  mg/L、マンガン  $< 0.03 - 0.05 \pm 0.00$  mg/L、カドミウム  $< 0.01$  mg/L、クロム  $< 0.04$  mg/L、鉛  $< 0.08$  mg/L、ヒ素  $< 0.25$  mg/L、鉄  $0.10 \pm 0.02 \sim 0.03 \pm 0.0$  mg/L、亜鉛  $0.01 \pm 0.00 \sim 0.05 \pm 0.00$  mg/L、ニッケル  $< 0.05$  mg/L、銅  $0.08 \pm 0.00 \sim 0.30 \pm 0.02$  mg/L であった。検出された元素は全て WHO の飲料水ガイドラインで勧告している毒性が懸念される値を下回った。

(Ilori and Obahiagbon 2011)

中国北京の飲料水中銅、亜鉛及びヒ素濃度を分析した。停滞水の平均値はそれぞれ、6.1、400、及び  $0.6 \mu\text{g/L}$  であり、実際に摂取する煮沸水道水では 5.1、130、 $2.4 \mu\text{g/L}$  であった。銅、亜鉛及びヒ素の飲料水からの一日摂取量はそれぞれ WHO が勧告している成人の最小値の 0.8%、7.7% 及び 28.5% であった。

(Huang et al. 2011)

ブラジルのマナウス市を流れるアマゾン川支流のネグロ川の水の中カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、カドミウム、銅、クロム、鉄、マンガン、鉛及び亜鉛濃度を原子吸光光度計を用いて分析した。銅及び亜鉛を除く大部分の溶存金属は健康省で許可されているヒトの摂取量の最大許容限界を上回った。

(Pinto et al. 2009)

パキスタンのシンデ州ナワーブシャーの Taluka Daur の地下水中 (38 サンプル) のカドミウム、鉛、亜鉛、銅、ニッケル、鉄、コバルト及びマンガン濃度を分析した。それぞれの濃度はカドミウム  $2 \sim 17 \mu\text{g/L}$ 、鉛  $6 \sim 53 \mu\text{g/L}$ 、亜鉛  $0 \sim 228 \mu\text{g/L}$ 、銅  $0 \sim 99 \mu\text{g/L}$ 、ニッケル  $13 \sim 90 \mu\text{g/L}$ 、鉄  $75 \sim 1,355 \mu\text{g/L}$ 、コバルト  $5 \sim 48 \mu\text{g/L}$ 、マンガン  $1 \sim 517 \mu\text{g/L}$  であった。38 サンプル中 11 サンプルは総溶存塩量 (total dissolved salts) ( $500 \text{ mg/L}$ ) に基づくと飲料水として安全であったが、金属濃度の観点からヒトの飲料水として適していたのは 2 サンプルのみであった。

(Majidano and Khuhawar 2009)

インドのゴア州の Mandvi 河口の表層水及び低層水中の亜鉛、鉄、カドミウム、コバルト及び銅濃度を、モンスーン前、モンスーン季、モンスーン後に測定した。亜鉛については、モンスーン前 19.05~187.25 g/L、モンスーン季 14.7~30.75 g/L、モンスーン後 3.25~23.65 g/L であった（訳注： $\mu\text{g/L}$  の間違いと考えられる）。

(Singh et al. 2008)

インドのジャンムー・カシミール州の Jajjar nalla の 15 か所の水サンプルについて鉄、マンガン、銅、ニッケル、鉛及び亜鉛濃度を原子吸光光度計で測定した。鉄及びマンガンは許容限界を越えており、ヒトの飲料水としては有害であった。筆者らは Jajjar nalla の水を農業用水として用いる限りにおいては、許容限界を超えるものではなく、農作物には危険性はないとしている。また、検出された亜鉛濃度は 0.004~0.12 ppm の範囲で平均 0.01 ppm であり、WHO の飲料水の推奨濃度 (5.0 ppm) を下回っていたことから、筆者らは毒性はない (non-Toxic) としている。

(Fotedar et al. 2009)

メキシコのチワワ州のサン・ペドロ川の水を 2005 年 10 月から 2006 年 8 月まで毎月採取して、ヒ素、ベリリウム、カルシウム、カドミウム、コバルト、銅、クロム、鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニッケル、鉛、セレン、ストロンチウム、セレン、チタン、タリウム、バナジウム及び亜鉛濃度を ICP-発光分光 (Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry) により測定した。ヒ素、ベリリウム、カルシウム、カドミウム、コバルト、クロム、鉄、マンガン、ニッケル、鉛、セレン、ストロンチウム及び亜鉛についてはメキシコの基準値を超えるサンプルもあった。また、鉛、ストロンチウム、セレン、チタン、タンタル、亜鉛濃度は試料採取した月や場所に影響されず、一定の傾向も見られなかった。

(Guitierrez et al. 2008)

ギリシャのテッサリア東部の 26 か所の地下水 (飲料水) 中アルミニウム、ヒ素、リン、鉛、亜鉛、マンガン、鉄、クロム、ストロンチウム、銅、ナトリウム、臭素、塩素、ケイ素、マグネシウム、銀、ベリリウム、ビスマス、ジスプロシウム、エルビウム、ユウロピウム、筋、ゲルマニウム、ホルミウム、インジウム、イリジウム、オスミウム、白金、レニウム、ロジウム、ルビジウム、ルテチウム、ハフニウム、水銀、ツリウム、ジルコニウム及びニオブ濃度を ICP-ES を用いて測定した。亜鉛濃度は平均 85  $\mu\text{g/L}$  で、7~994  $\mu\text{g/L}$  の範囲であった。

(Kelepertsis et al. 2006)

中国上海の 2003 年夏に 163 人のボランティア及び家庭を選び、停滞水及び飲料水中の金

属濃度分析と修正消費習慣暴露モデル法 (Modified Consumption Habit Exposure Model (CHEM)) とを組合せて銅及び亜鉛の一日暴露量 (daily exposure) を評価した。上記モデルによる計算では、年齢、性、労働場所により異なるが、一日の摂水量は 1.7~2.2 L/日であった。停滞水中の銅及び亜鉛の濃度はそれぞれ 13.5 µg/L 及び 1.55 mg/L であり、飲料水の濃度 10.8 µg/L 及び 0.29 mg/L よりも高かった。銅及び亜鉛の平均一日暴露量は 0.36 及び 0.01 mg/日であり、上海の人々の飲料水からの亜鉛摂取量は WHO が勧告している最小総摂取量 (min. total intakes) のそれぞれ 1.8% 及び 4.4% であった。

(Xu et al. 2006)

インドのマンディディープ工業地帯にはオイル精製、更紗カーバイド、さらし粉、皮革加工、ゴムタイヤ及びチューブ、農薬、プラスチック、PVC ワイヤ、電極用黒鉛などの工場が 394 ある。これらの工場は未処理の危険な排水を Betwa and Kaliasot 川に排出しており、この地域の表層水の汚染源となっている。本試験はこの地域の排水及び表層水中のカドミウム、コバルト、クロム、銅、鉄、マンガン、ニッケル、鉛、錫及び亜鉛濃度を測定し、これらの濃度が高いことを示した。

(Gupta and Peters 2005)

## 7. 暴露状況

日本における食品からの亜鉛の平均摂取量は、厚生労働省の平成 24 年国民健康・栄養調査報告によると、摂取量は男性（15,084 人）の 8.8 mgZn/日、女性（17,144 人）は 7.2 mgZn/日、男女計（32,228 人）では 8.0 mgZn/日であった。表 A-13 に年齢別亜鉛摂取量を示す。

（厚生労働省 2012）

表 A-13 平成 24 年国民健康・栄養調査報告の年齢別亜鉛摂取量 (mgZn/日・人)

年齢	男 (15,084 人)		女 (17,144 人)		男女計 (32,228 人)	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
総数	8.8	8.5	7.2	7.0	8.0	7.6
1-2 歳	4.2	4.2	4.2	4.1	4.2	4.1
3-5 歳	5.7	5.7	5.4	5.2	5.5	5.4
6-7 歳	7.0	6.9	6.5	6.2	6.8	6.6
8-9 歳	8.2	8.0	7.5	7.2	7.8	7.6
10-11 歳	9.0	8.8	8.1	7.9	8.5	8.3
12-14 歳	10.7	10.3	8.8	8.5	9.7	9.4
1-6 歳	5.4	5.2	5.1	5.0	5.2	5.0
7-14 歳	9.3	9.0	8.1	7.9	8.7	8.3
15-19 歳	10.8	10.6	8.1	8.0	9.6	9.3
20-29 歳	9.2	8.8	7.1	7.0	8.1	7.6
30-39 歳	8.8	8.5	7.1	7.0	7.9	7.5
40-49 歳	9.1	8.7	7.2	7.0	8.1	7.8
50-59 歳	9.1	8.7	7.4	7.2	8.2	7.8
60-69 歳	9.0	8.6	7.5	7.2	8.2	7.8
70 歳以上	8.5	8.2	7.1	6.8	7.7	7.3
(再掲) 20 歳以上	8.9	8.5	7.2	7.0	8.0	7.6
(再掲) 75 歳以上	8.3	7.9	6.8	6.6	7.4	7.0

(注) 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 2012）

また、平成 25 年国民健康・栄養調査結果の概要では、年齢別亜鉛摂取量を表 A-14 のように公表している。

（厚生労働省 2013）

表 A-14 平成 25 年国民健康・栄養調査報告の年齢別亜鉛摂取量 (mgZn/日・人)

年齢	男 (3,684 人)	女 (4,117 人)	男女計 (7,801 人)
	平均値	平均値	平均値
総数	8.8	7.2	8.0
1-6 歳	5.4	5.2	5.3
7-14 歳	9.2	8.0	8.6
15-19 歳	10.7	8.1	9.4
20-29 歳	9.3	7.0	8.1
30-39 歳	9.2	7.1	8.1
40-49 歳	8.9	6.9	7.8
50-59 歳	8.8	7.3	8.0
60-69 歳	9.0	7.6	8.2
70 歳以上	8.7	7.1	7.8
(再掲) 20 歳以上	8.9	7.2	8.0

(注) 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 2013)

厚生労働省の平成 24 年国民健康・栄養調査報告によると、日本における食品からの亜鉛摂取のうち、嗜好飲料類からの亜鉛摂取量は表 A-15 のとおりである。

(厚生労働省 2014d)

表 A-15 平成 25 年国民健康・栄養調査報告の嗜好飲料類からの亜鉛摂取量

	亜鉛 (mgZn/日・人)
嗜好飲料類	0.1
アルコール飲料	0.0
日本酒	0.0
ビール	0.0
洋酒・その他 <sup>a</sup>	0.0
その他の嗜好飲料	0.1
茶	0.0
コーヒー・ココア	0.0
その他の嗜好飲料 <sup>b</sup>	0.1

<sup>a</sup> 白ワイン, 赤ワイン, ロゼ (ワイン), 紹興酒, 35 度しょうちゅう (甲類), 25 度しょうちゅう (乙類), ウイスキー, ブランデー, ウオッカ, ジン, ラム, マオタイ酒, 梅酒, 合成清酒, 薬味酒, キュラソー, スイートワイン, ペパーミント, ベルモット甘口タイプ, ベルモット辛口タイプ

<sup>b</sup> 甘酒, 昆布茶 (粉末), 炭酸飲料果実色 (無果汁), コーラ, サイダー, 麦茶 (浸出液)

(厚生労働省 2014d)

厚生労働省（2007年）から公表されている、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーにより推定される栄養強化剤からのグルコン酸亜鉛（添加物）及び硫酸亜鉛（添加物）からの亜鉛の一日摂取量は、2.7 mg/人/日であった。

（厚生労働省 2007）

厚生労働科学研究費補助金による「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」において、2012年1月～2月の冬期調査及び同年8月～9月の夏期調査により、水道水や嗜好飲料、水を使用する活動を通じた日本人の摂水量が調べられた。調査は、日本の北海道、沖縄を含む全地域に居住する0～79歳の男女合計1,700人以上に対して、水道水（非加熱、加熱）、スープ・汁物（自宅及び外食で摂取したもの）、ボトル水（氷、非加熱、加熱水を含む）、市販飲料（市販のジュース・清涼飲料水等、牛乳類、アルコール飲料全般を含む）の平日の摂水量をインターネットアンケートにより調査した。調査の名目ごとに集計した成人の結果を表A-16に示す。著者らは、液体の全摂取量は算術平均では2L程度、95%値で3～4L程度とみることができるとし、暴露評価における現在のデフォルト値2L/日から水道水摂取量へ変更することを提起している。

（松井ら 2012）

表 A-16 夏期調査と冬期調査の摂水量の統計値

名目	中央値 (mL)		算術平均 (mL)		95%値 (mL)	
	夏	冬	夏	冬	夏	冬
(非加熱) 水道水	390	100	542	255	1,676	950
(加熱) 水道水	300	500	424	606	1,500	1,500
水道水 (非加熱・加熱)	870	800	966	860	2,170	1,800
スープ・汁物	200	200	193	264	500	600
水道水由来 (水道水由来、スープ・汁物)	1,055	1,020	1,159	1,124	2,400	2,200
ボトル水	0	0	142	77	800	500
市販飲料	540	350	635	437	2,500	1,200
<b>液体の全摂水量</b> (水道水由来、 ボトル水、市販飲料)	1,798	1,530	1,936	1,638	3,570	2,900

（松井ら 2012）

## 8. 現行規制等

### (1) 法令の規制値等

水質基準値（水道水）（mg/L）： 1.0 以下

（厚生労働省 2014a）

水質基準値（ミネラルウォーター類の原水）（mg/L）： 5 以下

（厚生労働省 2014b）

### (2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

- ・ WHO：飲料水中から検出される濃度では健康上の懸念はないことから、飲料水中の亜鉛に関して、健康に基づくガイドライン値は提示されていない。受容性に基づくと 3 mg/L である（WHO 2011）。
- ・ EU（mg/L）：なし（EU's drinking water standards 1998）
- ・ 米国環境保護庁（EPA）（mg/L）：5（EPA 1996）
- ・ 欧州大気質ガイドライン（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）：なし（WHO 2000）
- ・ その他基準：Codex Standard for Natural Mineral Waters（mg/L）；なし

### (3) 耐容上限摂取量（UL）等

#### ①厚生労働省

「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書では、有害事象が認められた臨床試験における亜鉛サプリメントの摂取量（50 mg/人/日）と食事由来の亜鉛摂取量の平均値（10 mg/人/日）とを合わせた 60 mg/人/日を亜鉛のヒトにおける LOAEL とし、この LOAEL を不確実性係数 1.5 と被験者の参照体重 61 kg（米国・カナダの 19～30 歳女性の体重）で除した 0.66 mg/kg 体重/日（35～45 mg/人/日、年齢、性別によって異なる）を亜鉛の UL としている。小児、乳児、妊婦及び授乳婦は十分な情報がないため UL の設定を見合わせている。18 歳以上の UL は表 A-17 のとおりとされている。

（厚生労働省 2014）

表 A-17 亜鉛の食事摂取基準のうち耐容上限量

年齢（歳）	男性（mg/日）	女性（mg/日）
18～29	40	35
30～49	45	35
50～69	45	35
70 以上	40	35

（厚生労働省 2014）

なお、日本人の食事摂取基準（2015年版）では、亜鉛の18歳以上の推奨量は、男性9～10 mg/日、女性7～8 mg/日（妊婦の付加量：+2、授乳婦の付加量：+3）とされており、成人に対する亜鉛の推奨量としては、7～10 mg/人（国民の平均体重を55.1 kgとすると0.13～0.18 mg/kg 体重/日）としている。

（厚生労働省 2014）

## ②IOM/FNB

米国医学研究所/食品栄養委員会（IOM/FNB）は、臨床試験で有害事象が認められた亜鉛の摂取量50 mg/人/日と食事由来の10 mg/人/日の合算により、亜鉛のLOAELを60 mg/人/日とし、不確実係数（UF）を1.5として、19歳以上のULを40 mg/人/日としている。なお、乳児における亜鉛のNOAEL（4.5 mg/人/日）（Walravens and Hambidge 1976）を基に、亜鉛の乳児・小児（0か月～18歳）におけるULを4～34 mg/人/日と設定している。

また、生後0～6か月の乳児に硫酸亜鉛（1.8、5.8 mg/L）を含有したミルクを平均0.78 L/日摂取した試験において、血中亜鉛等の悪影響がみられなかった（Walravens and Hambidge 1976）ことを基にして、IOMは本試験におけるNOAELを4.5 mgZn/人/日とした。また、この試験で多数（42人）の乳児に影響がみられなかったことからUFは1.0と設定した。これらの値を基に、生後0～6か月の乳児に対する亜鉛のULは4.5 mgZn/人/日とした。

7か月以上の乳児、小児及び青年に対する亜鉛のULは、亜鉛摂取による影響に関する情報が不足しているため、参照体重（relative body weight）及び基準体重（reference weights）からULを算出した。IOMにおいて設定された年代ごとの亜鉛のUL等を表A-18に示した。

（IOM 2001）

表 A-18 年代ごとの亜鉛の十分摂取量、推定平均必要量;推奨食事許容量、上限耐量

世代	年齢	AI (mg/日)		EAR (mg/日)		RDA (mg/日)		UL (mg/日)	
		男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
乳児	0～6 か月	2.0	2.0					4.0	4.0
	7～12 か月			2.5	2.5	3.0	3.0	5.0	5.0
子供	1～3 歳			2.5	2.5	3.0	3.0	7.0	7.0
	4～8 歳			4.0	4.0	5.0	5.0	12.0	12.0
	9～13 歳			7.0	7.0	8.0	8.0	23.0	23.0
	14～18 歳			8.5	7.3	11.0	9.0	34.0	34.0
成人	>19 歳			9.4	6.8	11.0	8.0	40.0	40.0
妊婦	14～18 歳				10.0		12.0		34.0
	19～50 歳				9.5		11.0		40.0
授乳婦	14～18 歳				10.9		13.0		34.0
	19～50 歳				10.4		12.0		40.0

AI; adequate intake 十分摂取量

EAR; estimated average requirement 推定平均必要量

RDA; recommended dietary allowance 推奨食事許容量

UL; tolerable upper intake level 耐容上限摂取量

(IOM 2001)

### ③CRN

米国 Council for Responsible Nutrition (CRN) は、臨床試験における亜鉛の NOAEL (30 mg/日) と、LOAEL (50 mg/日) に十分な差が認められたことから、亜鉛の ULS (サプリメントとしての UL) を 30 mg/日 (Bonham et al. 2003a, b) としている。この ULS は、食事由来の亜鉛を含まないものであり、食事由来の亜鉛 (10 mg/日) (Bonham et al. 2003a, b) を考慮すると、IOM (2001) の UL である 40 mg/日と同じ値になるとされている。

(CRN 2004)

### ④SCF

欧州食品科学委員会 (SCF) は、銅バランス、あるいは広範囲にわたる銅状態測定、及びリポプロテイン代謝について亜鉛摂取量 53 mg/日で明確な悪影響が認められなかった知見 (Davis et al. 2000、Milne et al. 2001)、及び、銅状態、リポタンパク質代謝、血液プロファイル、末梢血の白血球とリンパ球分画に亜鉛摂取量 40 mg/日で悪影響がみられなかった知見 (Bonham et al. 2003a, b) を基に、NOAEL を約 50 mg/人/日とし、不確実係数を 2 として亜鉛の UL を 25 mg/人/日とした。なお、17 歳以下の小児等については、成人の UL を体重で換算することにより、7～22 mg/人/日と設定した。

(SCF 2003)

## 9. 受容性 (Acceptability) について

WHO は、飲料水水質ガイドラインの中で、飲料水の外観、味、臭いは、消費者にとって受容し得るものでなければならないとし、安全な飲料水への取組支援に際し、微生物学的観点、化学的観点、放射線学的観点に加えて受容性の観点に関する情報を提供している。

WHO は、受容性について以下のように述べている。

直接的な健康影響をまず有しないが、著しく濁った水、著しく色の付いた水あるいは不快な味や臭いのある水は、消費者によって安全でないと思われ、受け入れられないであろう。極端な場合、消費者は、安全であっても見掛け上受け入れがたい飲料水を避けて、必ずしも安全と言えなくても見掛け上、より快適な水源を好むことがある。それゆえ、飲料水供給について評価し、規制や基準を策定する際には、消費者の考え方をよく知って、健康に関連するガイドライン値と外観に関するクライテリアのいずれをも考慮に入れておくことが賢明である。

また、健康影響が懸念される物質の中には飲料水の受容性（例えば、臭味や外観）に影響するものがあり、通常、健康上問題となる濃度よりもはるかに低い濃度で受け入れられなくなる。これらの物質については、公式なガイドライン値は提案されないが、例えば、問題が発生した場合に必要な対応についての判断を支援するために、また健康に対するリスクに関して衛生官署 (health authorities) や消費者に安心を与えるために、健康影響に基づく値が必要であろう。このような基準は、通常、現地の許容性についての検討に基づいて設定される。

WHO では、亜鉛について、ヒトに関する最近の研究を考慮に入れて、公式なガイドライン値の導出は現時点では必要ないと結論付けられた。しかし、3 mg/L 以上の濃度の亜鉛を含む飲料水は、受容性の観点から、利用者に受け入れられないおそれがあるとしている。

(WHO 2011)

### (1) 味<sup>1</sup>

亜鉛は、硫酸亜鉛として約 4 mg/L の味閾値濃度で水に不快な渋味を与える。

(WHO 2011)

### (2) 臭気<sup>2</sup>

該当する情報なし。

<sup>1</sup> 水の味は、水に溶存する物質の種類・濃度によって感じ方が異なる。異常な味は不快感を与えるので飲用には適さない (日本水道協会 2011d)。水質基準値は、味は異常でないこととされている (厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d)。

<sup>2</sup> 水の臭気は水に溶解している種々の物質が原因となっている。異常な臭気は不快感を与えるので飲用には適さない (日本水道協会 2011d)。水質基準値は、臭気は異常でないこととされている (厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d)。おいしい水の水質要件としては、臭気は、臭気強度として 3 と規定されている (厚生労働省 2003、昭和 60 年おいしい水研究会検討結果)。

### (3) 色度<sup>3</sup>

亜鉛濃度が 3~5 mg/L を超えると水は乳白色を呈することがある。

(WHO 2011)

### (4) 濁度<sup>4</sup>

該当する情報なし。

### (5) 外観

亜鉛は、煮沸すると油状の被膜が生じることがある。

(WHO 2011)

### (6) 温度<sup>5</sup>

該当する情報なし。

(参考)

## 10. パック飲料水について

パック飲料水について、WHO 飲料水水質ガイドラインに以下のように述べられている。ボトル水やパック水はもともとミネラルを含んでいるか、もともと軟水であるか、あるいはミネラル除去処理をされている。したがって、飲料水や調理水からのミネラルの消費は、場所、処理及び水源に応じて、幅広く異なる。

ボトル水及び容器入りの水は、先進工業国、発展途上国を問わず広く手に入る。パック水規制の国際的な枠組みは、世界保健機関の国際食品規格委員会 (Codex Alimentarius Commission; Codex 委員会) 及び国連食糧農業機関により示されている。

Codex 委員会では、「ナチュラルミネラルウォーター基準 (Standard for natural mineral waters)」で、所定の処理、特定化学物質についての上限值、衛生、包装及びラベル表示を含めて、製品と製品の成分及び品質の要因について規定し、これに付属する作業規程を策定している。Codex 委員会では、ナチュラルミネラルウォーター以外のパック飲料水を対

<sup>3</sup> 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黄褐色の程度をいう。原水においては、主に地質に由来するフミン質、フミン酸鉄による呈色と同じ色調の色について測定される。精製水 1 L 中に白金イオン 1 mg 及びコバルトイオン 0.5 mg を含むときの呈色に相当するものを 1 度としている (日本水道協会 2011d)。水質基準値では、色度は 5 度以下とされている (厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d)。

<sup>4</sup> 濁度は、ポリスチレン系粒子 (5 種類) を濁質の標準液として、これと比較して水の濁りを測定する。水道において、原水濁度は浄水処理に大きな影響を与え、浄水管理上の指標となる (日本水道協会 2011d)。水質基準値では、濁度は 2 度以下とされている (厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d)。

象とした、「ボトル水/パック水基準 (Standard for bottled/package water)」も策定している。これらの Codex 基準では、本ガイドラインが直接参照され、ボトル水/パック水に対する基準値は、本ガイドラインで設定されたガイドライン値と全く同等である。

Codex 「ナチュラルミネラルウォーター基準」及びその付属作業規程のもとでは、ナチュラルミネラルウォーターは、取水及び瓶詰めの際して、湧水又は井戸などの天然水源からの水に処理を加えないことを含めて、厳しい要件に適合しなければならない。これに対して、Codex 「ボトル水/パック水基準」では、湧水及び井戸に加えて他の水源からの水の安全性と品質の向上のための処理が含まれている。

Codex 委員会による「ナチュラルミネラルウォーター取水、加工及び販売規程 (Code of practice for collecting, processing and marketing of natural mineral waters)」では、各種の優良製造作業規範に関する手引き、ならびに、パック飲料水に適用し得る一般的な WSP が示されている。

ナチュラルミネラルウォーターの水の中には、一般にミネラル含有量が高く、ときには、飲料水として通常許容される濃度よりもはるかに高いものがある。ある種のミネラルウォーターはカルシウムやマグネシウムなどの必須微量栄養素の補給に有用かもしれないが、本ガイドラインでは、飲料水からのミネラル栄養分の摂取を囲む不確実性があることを考慮して、必須元素の最小濃度についての勧告を行わない。蒸留水や脱塩水など、ミネラル含有量が非常に少ないパック水も消費されている。ミネラル分が非常に低い水を長期にわたり摂取した場合の便益又は危害因子に関する科学的情報は、いかなる勧告をするにも不十分である。

パック水のもう一つの形態は、飲料に加えることを目的とした氷である。その氷は未加熱で食べられる食品と接触するかもしれない。この様な形態で用意し販売される氷は、飲料用パック水と同様に取扱うべきである。

(WHO 2011)

## II. 安全性に係る知見の概要

WHO の飲料水水質ガイドライン第 3 版 (WHO 2008)、第 4 版 (WHO 2011)、バックグラウンド・ドキュメント (WHO 2003) 及び環境保健クライテリア (EHC 221, 2001)、米国環境保護庁 EPA/統合リスク情報システム (IRIS) (EPA 2005)、米国有害物質・疾病登録局 (ATSDR) の毒性学的プロファイル (ATSDR 2005)、EU のリスク評価報告書 (EURAR 2008、Vol.43、44、45、46、47)、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) の化学物質の初期リスク評価書 (NEDO 2008) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

なお、本評価書 II.1.及び 2.においては、亜鉛化合物の重量から換算した亜鉛元素としての重量を mgZn、 $\mu$ gZn と表記した。

### 1. 毒性に関する科学的知見

#### (1) 体内動態

##### ① 吸収

EPA (2005) は亜鉛の消化管吸収に関して以下のように記載している。健常人の種々の食事条件下での亜鉛の消化管吸収について測定した多くの研究がある。1988～1994 年の国民健康栄養調査のデータに基づくと、北米の成人の食事には亜鉛が約 8～15 mgZn/日含まれている。通常食からの亜鉛取り込みは、食物と一緒に取ると吸収率は 26～33% の範囲であるが (Sandstrom and Abrahamson 1989、Knudsen et al. 1995、Hunt et al. 1998)、被験者が絶食していた場合にはもっと高い (68～81%) (Istfan et al. 1983、Sandstrom and Abrahamson 1989)。5～25 mg の用量範囲では、総投与量に対する亜鉛吸収 (%) は、用量の増加に伴い減少する。例えば、ヒトボランティアにおいて、亜鉛 (塩酸亜鉛) 24.5 mg を投与した場合、61% 吸収するのに対し、4.5 mg を投与した場合は 81% 吸収された。 (Istfan et al. 1983)

(EPA 2005)

ATSDR では次のように報告している (ATSDR 2005)。

食物中に亜鉛サプリメントを加えて短期間暴露したときの吸収率は 8～81% であり、この吸収性の差は食事 (摂取亜鉛量、摂取した食品の種類や量) の違いによるものと思われる (Aamodt et al. 1983、Hunt et al. 1991、Istfan et al. 1983、Reinhold et al. 1991、Sandstrom and Abrahamson 1989、Sandstrom and Cedelblad 1980、Sandstrom and Sanberg 1992)。例えば、食事性タンパク質は亜鉛吸収を促進する。0.05 mgZn/kg 体重の亜鉛を摂取した被験者における 3 日後の亜鉛吸収率は、低タンパク質ロールパンでは 8% であるが、高タンパク質ロールパンでは 26% であった (Hunt et al. 1991)。また、塩化亜鉛又は炭酸亜鉛を 0.81 mgZn/kg 含む食餌を摂取した雄 Wistar ラットでの標識亜鉛の吸収は 40～48.4% であった (Galvez-Morros et

al. 1992)。一般に未成熟動物では、吸収率は成獣よりも高い。成長期のラットにおいて、放射性同位元素を用いた試験からの間接的計算に基づくと 94.7%という高い吸収率が示された (Weigand and Kirhdessner 1992) が、この結果はアイソトープ交換に影響されたものであり、正味の吸収を推定したものではないと思われたとしている (ATSDR 2005)。

(ATSDR 2005)

また、ラットに放射性同位元素標識をした硫酸亜鉛を 1 mg 又は 5 mg/kg 体重の用量で飽食下又は絶食下で強制経口投与した実験において、吸収率は絶食下で高く、また、用量の低い方が高かった (Yasuno et al. 2011)。

化合物種による吸収性の比較が行なわれており、健康な男女(男 7 人、女 8 人)に 10 mgZn/人のグルコン酸亜鉛、クエン酸亜鉛及び酸化亜鉛を絶食下でカプセル投与した 3 元配置クロスオーバー試験が行われた。その結果、吸収率はそれぞれ 61.3% (56.6-71.0)、60.9% (50.6-71.7) 及び 49.9% (40.9-57.7) であり、水溶解性の低い酸化亜鉛では吸収率が低かった (Wegmüller et al. 2014)。

亜鉛の消化管内吸収部位に関して、EPA は次のように述べている (EPA 2005)。

消化管内で亜鉛は基本的に小腸で吸収される。ラットでの結紮試験によると、主として十二指腸で約 60% 吸収され (Methfessal and Spencer 1973、Davies 1980)、空腸で 8%、回腸で 30%、盲腸及び結腸で 3% である (Davies 1980)。しかし、ヒトでの研究では、空腸を通した輸送が他の腸内部位より大きいことが示唆された (Lee et al. 1989)。種々の腸管部位の吸収の量的重要性については明確には分かっていないが、亜鉛の消化管吸収は初期の速やかな吸収相とそれに続く飽和した緩やかな吸収相の 2 相性を示す (Davies 1980、Gunshin et al. 1991)。上記の試験は水溶性亜鉛を用いており、亜鉛イオンとして吸収される。より難溶性の亜鉛化合物は消化管からの吸収が低い (EPA 2005)。

(EPA 2005)

亜鉛の消化管からの吸収機構に関しては、EPA は以下のように述べている。

亜鉛は受動拡散及び飽和し得る担体介在輸送の 2 とおりで吸収される (Tacnet et al. 1990)。低レベルの亜鉛では担体輸送機構が最も重要であり、飽和し得るシステインを多く含む腸管タンパク質 (Cysteine-rich intestinal protein (CRIP)) が関与している (Hempe and Cousins 1991、1992)。CRIP は経粘膜輸送時に亜鉛と結合し、細胞内亜鉛担体として機能している。また、CRIP の亜鉛結合がメタロチオネインと競合しているという証拠もある (Hempe and Cousins 1991)。CRIP の亜鉛との結合能は限界があり、小腸内亜鉛濃度が高いと CRIP は飽和する (Hempe and Cousins 1991)。メタロチオネインは高亜鉛濃度での亜鉛恒常性に関与している (Richards and Cousins 1975、Hempe and Cousins 1991)。他の重金属と同様に、亜鉛濃

度の増加に応答してメタロチオネイン産生が増加する (Richards and Cousins 1975、Hempe and Cousins 1991)。亜鉛吸収におけるメタロチオネインの正確な役割は分かっていないが、腸管粘膜細胞内に亜鉛を閉じ込めることにより、亜鉛の恒常性を制御しているものと考えられる。すなわち、これらの細胞が脱落し糞中に排泄されることにより吸収を抑制し、過剰な亜鉛の排出経路を提供している (Foulker and McMullen 1987)。

(EPA 2005)

ATSDR には次のように記載されている(ATSDR 2005)。

体内恒常性機構により消化管の亜鉛の吸収が制御されている (Davies 1980)。ヒトでは、栄養的に亜鉛レベルが十分な場合には全亜鉛摂取量の約 20~30%が吸収されるが、亜鉛欠乏の場合はより多い割合で吸収される (Johnson et al. 1988、Spencer et al. 1985)。腸管の全ての部位から亜鉛は吸収されるが、盲腸からの吸収が最も大きい (Methfessel and Spenser 1973)。亜鉛吸収過程には受動拡散及び飽和担体プロセスの2とおりがあり (Tacnet et al. 1990)、低レベルの亜鉛の腸管吸収には飽和し得る担体介在輸送体であるシステインを多く含む腸管蛋白 (CRIP) が関与する (Davies 1980、Guishin et al. 199、Hempe and Cousins 1992、Sturniolo et al. 1991)。このタンパク質結合亜鉛が管腔側から腸管細胞内に入る (Hempe and Cousins 1991)。CRIP の亜鉛との結合能には限りがあり、腸内の亜鉛濃度が高いと飽和する。金属結合タンパク質であるメタロチオネインは亜鉛の高吸収時に亜鉛の恒常性維持に関与する。他の幾つかの金属と同様に、亜鉛は腸管粘膜細胞内でメタロチオネイン産生を誘発する (Richards and Cousins 1975)。亜鉛はメタロチオネインに結合して、消化管の外壁を形成する粘膜細胞にとどまり、これらの細胞の脱落により体内から排泄される。亜鉛のメタロチオネインへの結合は比較的弱いですが、このタンパク質は過剰な亜鉛の吸収を防いでいるかもしれない (Foulkaes and McMullen)。ラットにおいて、亜鉛の吸収はメタロチオネインレベルが低いと増加する (Flanagan et al.1983)。管腔細胞 (luminal cells) に侵入した亜鉛が CRIP と結合し、少量の亜鉛がメタロチオネインと結合する。しかし、管腔内亜鉛濃度が上昇すると、CRIP と結合した細胞質内亜鉛の割合が減少し、メタロチオネインへの亜鉛の結合が増加すると推定される (Hempe and Cousins 1992)。

(ATSDR 2005)

さらにその他の亜鉛輸送に関して EPA は次のように述べている (EPA 2005)。

Evans (1976) は、リガンドに結合した亜鉛が上皮細胞に輸送され、そこで亜鉛が細胞膜上の結合部位に輸送されると提案した。金属非結合型アルブミンが細胞膜と反応して、受容体部位から亜鉛を除去する。金属非結合型アルブミンの量が上皮細胞からの亜鉛除去量を決定付けており、このことが体内に入る亜鉛量を調節している。他の微量元素 (銅、鉄、鉛、カルシウム、コバルト等)、アミノ酸、単一炭水化物、複合炭水化物及びタンパク質といった、幾つかの食事性要因が亜鉛の吸収に関与している。高濃度の食事中フィチン酸塩

やリン酸塩は亜鉛吸収量を減少させる (Pecoud et al. 1975、Larsson et al. 1996、Oberleas 1996)。食物中のフィチン酸は膵臓から分泌される内因性亜鉛イオンと複合体を形成し、再吸収を阻害して糞中への亜鉛排泄を増加させる (Oberleas 1996)。一般にはアミノ酸のような低分子量の物質は亜鉛吸収を増加させる (Wapnir and Stiel 1986)。イミダゾール、トリプトファン、プロリン、システインは消化管の種々の部位からの亜鉛吸収を増加させる。この吸収増加には、アミノ酸の輸送機構の介在型及び非介在型の両者があることが示唆された (Wapnir and Stiel 1986)。亜鉛の吸収は、牛血清アルブミン、脱フィチン酸大豆蛋白等のタンパク質により阻害され、牛ホエー等では影響なく (Davidsson et al. 1996)、カゼイン等により増強される (Hunt et al. 1991、Davidsson et al. 1996)。

(EPA 2005)

ATSDR (2005) の評価書においては、以下のように記載されている。

動物にフィチン酸や大量のリン酸塩を摂取させると亜鉛吸収が減少する。ヒトでは、カルシウムやリン酸塩を含む乳製品により、亜鉛吸収及び血漿亜鉛濃度が減少する (Pecoud et al. 1975)。リン酸と結合した亜鉛は、腸管内でリン酸カルシウムと共沈を起こす (Nelson et al. 1985)。食事中的フィチン酸も亜鉛吸収を減少させる。0.02 mgZn/kg (放射性  $^{65}\text{Zn}$ ) を含有するパンを摂取した女性において、400  $\mu\text{mol}$  のフィチン酸を食事に添加すると、亜鉛吸収率は 43.3 $\pm$ 17.9% から 14.3 $\pm$ 3.2% に減少した (Sandstrom and Snadberg 1992)。放射性亜鉛及びフィチン酸を混餌投与したラットでは、放射性亜鉛のみを混餌投与したラットよりも糞中への亜鉛の排泄量が有意に多かった (Davies and Nightingale 1975)。著者らは、亜鉛の吸収量の減少は、腸管内における亜鉛-フィチン酸錯体の形成によるとした。また、フィチン酸はヒトにおいて腸管内に分泌された亜鉛の再吸収を減少させた (Sandstrom and Snadberg 1992)。

アミノ酸のような内因性の物質も亜鉛吸収に影響を及ぼす。一般的に亜鉛-アミノ酸錯体は小腸各部位において亜鉛の吸収を増加させる (Wapnir and Stiel 1986)。亜鉛もアミノ酸であるプロリンも結腸では容易には吸収されないが、ラットの腸管還流において亜鉛-プロリン錯体の形成は亜鉛吸収を増加させた (ATSDR 2005)。

腸性肢端皮膚炎は亜鉛の吸収不良を引き起こす代謝障害である。この障害を持つ患者に母乳を与えると、亜鉛の吸収が増強される (Lombeck et al. 1975)。腸性肢端皮膚炎の患者は、トリプトファン代謝障害を有していることが Evans (1980) により報告された。トリプトファンの主代謝物であるピコリン酸はヒト母乳の成分である。ピコリン酸は膵臓から腸管腔に分泌される (Evans 1980)。Boosalis ら (1983) の研究では、膵臓障害の患者らに硫酸亜鉛を投与した場合、亜鉛吸収が悪いことが示された。一方、膵臓障害の患者にピコリン酸亜鉛を投与すると、亜鉛吸収は健常対照者と同等であった。亜鉛吸収はピコリン酸のバイオアベイラビリティに依存するかもしれない。ピコリン酸の亜鉛吸収に関するこのような役割の必要性については確認されなかった (Bonewitz et al. 1982)。

ラット空腸の反転囊の管腔膜側にプロスタグランジン E2 (PGE2) を添加すると、亜鉛輸

送が有意に増加した (Song and Adham)。対照的に、プロスタグランジン F2 (PGF2) の添加では亜鉛輸送が有意に減少した。空腸囊の基底膜側への PGF2 の添加により、管腔膜側への亜鉛の輸送が増加させし、PGE2 の基底膜側への添加により亜鉛輸送は減少した。プロスタグランジンが亜鉛輸送を調節するメカニズムは明らかにされていない (Song et al. 1992)。*in vitro* 試験では、血管環流の結果として生じる粘膜下織中の金属の捕捉が欠如していることが試験の限界である (Foulkes 1984)。亜鉛のような重金属の反転囊による吸収の研究には生理的関連性に限界があるが、将来の *in vivo* 研究計画に有益な情報を提供するであろう。(ATSDR 2005)

亜鉛トランスポーターに関する研究によると、ヒトの体内には 2 種類の亜鉛トランスポーター (SLC30: ZnT、SLC39: ZIP) が存在し、細胞内亜鉛濃度を調節している。消化管では ZIP のサブタイプの一つである ZIP4 が発現しており、著者らは亜鉛の刷子縁膜を介した取り込みに関与していると推定している (Jeong et al. 2013、Cousins 2010)。

亜鉛吸収に影響を及ぼす生理的要因について EPA は次のように述べている (EPA 2005)。

亜鉛の恒常性を維持するための亜鉛の排泄と吸収を変化させる生体機構が、亜鉛吸収に影響を及ぼしている (Johnson et al. 1993)。ヒトでの亜鉛吸収は低亜鉛レベルでは増強される。すなわち低亜鉛食 (1.4 mg/日) で維持された被験者では亜鉛 1.19 mg 投与で吸収率は 93%であったが、十分量 (15 mg/日) で維持された被験者では同じ投与量で吸収率は 81%であった (Istfan et al. 1983)。マウスの試験では亜鉛吸収は加齢とともに減少することが示された。生後 70 日及び 100 日のマウスは離乳直後のマウスや離乳 20 目のマウスと比較して吸収率が有意に低かった (He et al. 1991)。

(EPA 2005)

## ②分布・蓄積

亜鉛の分布及び蓄積に関して EPA は次のように述べている (EPA 2005)。

亜鉛はヒトで最も多い微量元素であり、必須栄養素である。亜鉛は 300 以上の酵素の補酵素であり、全ての組織に見いだされる。体内亜鉛総量の 90%が筋肉 (60%) 及び骨 (30%) に含まれ (Wastney et al. 1986)、肝臓、消化管、腎臓、皮膚、胚、脳、心臓及び脾臓にも多く含まれる (Bentley and Grubb 1991、Drinker and Drinker 1928、He et al. 1991、Llobet et al. 1988a、Ansari et al. 1975、1976)。また、高濃度の亜鉛が前立腺 (Forssen 1972)、網膜及び精子で検出されている (Bentley and Grubb 1991)。体内の総亜鉛の 10%未満は容易に血清中亜鉛と交換され (Miller et al. 1994)、この大部分は骨や筋に分布していた亜鉛の緩やかな交換によるものである。血中では、亜鉛は血清、赤血球、白血球及び血小板中にみられる。血清亜鉛の約 98%がタンパク質に結合しており、アルブミンには 85%、 $\alpha_2$  マクログロブリンには 12%、残りはアミノ酸に結合している (Giroux et al. 1976)。赤血球中では、亜鉛は主として炭酸脱

水酵素 (87%) 及び銅亜鉛-スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) (5.4%) としてみられる (Ohno et al. 1985)。

(EPA 2005)

ヒト体内には 1.5~2.5 mg の亜鉛が存在しており、57%が骨格筋に、29%が骨に、その他は皮膚及び臓器等に分布している。これらの組織における亜鉛の代謝回転は活発ではなく、食事からの亜鉛の摂取による影響は少ない。著者らは、肝臓その他の器官に含まれる 10% 以下の亜鉛が血漿中の亜鉛と交換される機能的貯蔵 (functional pool) を形成し、亜鉛欠乏症はこの機能的貯蔵の枯渇が原因であるとしている。

(Lowe 2009)

さらに EPA の同報告書には亜鉛の分布について次のように記載されている (EPA 2005)。

雄ラットに亜鉛 (600 ppm) を 42 日間混餌投与した後に、心臓、肝臓、腎臓、筋肉、脛骨及び小腸について組織中亜鉛濃度の変化を検査した (Ansari et al. 1975)。対照群と比較して、組織中の亜鉛濃度に僅かな増加が認められたが、まれに統計的有意差がみられたものの、組織中亜鉛濃度に経時的な増加はみられなかった。次の試験では、亜鉛 (酸化亜鉛として 8,400 ppm まで) を 21 日間混餌投与し、肝臓、腎臓、心臓、脛骨、筋肉中の亜鉛濃度を調べた。1,200 ppm 投与では亜鉛レベルは対照群と比較して有意差は認められなかったが、2,400 ppm 以上投与では肝臓、腎臓及び骨中の亜鉛量が増加した。しかし 2,400~7,200 ppm (200~625 mg/kg/日) 投与で定常状態に達した。最高用量の 8,400 ppm では肝臓、腎臓、骨のさらなる増加とともに心臓でも亜鉛レベルの増加がみられた。骨格筋では亜鉛濃度の増加はみられなかった (Ansari et al. 1976)。マウス (He et al. 1991)、ウサギ (Bentley and Grubb 1991)、アカネズミ (Cooke et al. 1990) においても、亜鉛の組織への蓄積に関して同様の結果がみられている。

(EPA 2005)

亜鉛の分布について、ATSDR では次のように記載されている (ATSDR 2005)。

11 人の被験者に硫酸亜鉛を 0.7 mgZn/kg の用量で単回経口投与すると、血漿中の亜鉛濃度は 2~3 時間で最高濃度に達した (Statter et al. 1988、Sturniolo et al. 1991)。同様に Neve ら (1991) は、硫酸亜鉛 (0.7 mgZn/kg 相当) を投与すると 2~3 時間で血漿中の亜鉛濃度が最大になると報告した (Neve et al. 1991)。酢酸亜鉛 (191 mgZn/kg/日) を 3 か月間混餌投与した場合、亜鉛レベルが心臓、腎臓、肝臓、骨及び血液で有意に増加した (Llobet et al. 1988a)。このとき最も増加したのは骨 (対照の 258%) 及び血液 (対照の 520%) であった。マウスに硫酸亜鉛 (76.9 mgZn/kg 体重/日) (Schiffer et al. 1991) 又は硝酸亜鉛 (38 mgZn/kg/日) (Cooke et al. 1990) を約 1 か月間混餌投与した試験では、肝臓及び腎臓において亜鉛濃度が上昇した。また、投与期間が不明であるが、亜鉛 (1.1 mgZn/kg/日) を混餌投与したラットでは、

肝臓やカーカスよりも腎臓及び脾臓における亜鉛濃度が高かった (Weigand and Kirchgessner 1992)。マウス (新生児、幼若、成獣) に塩化亜鉛 (4.6 mgZn/kg) を単回経口投与した試験では、全般的に、投与 1 日後に肝臓、腎臓、肺、骨、筋肉及びカーカス中で高亜鉛濃度が認められた。ただし、肺、筋肉及び大腿骨中の亜鉛量は年齢に従い減少した (He et al. 1991)。  
(ATSDR 2005)

### ③代謝

代謝に関して、EPA は以下のように述べている。

亜鉛は体内で二価陽イオンとして存在する金属元素であり、代謝を受けない。陰イオン (炭酸塩、水酸化物、シュウ酸塩、フィチン酸塩) やタンパク質のような巨大分子上の負に荷電した部分と静電的に作用する。アミノ酸やエチレンジアミン四酢酸のような多座配位有機酸と水溶性のキレート複合体を形成する。

(EPA 2005)

ATSDR では、代謝について以下のように記載している (ATSDR 2005)。

血漿は亜鉛にとって代謝的に活発な輸送の場を提供している (Cousins 1985)。亜鉛は溶液中で遊離金属イオンとしてより、多くの場合有機錯体 (弱い又は強い結合が存在) として存在する (Gordon et al. 1981)。亜鉛は血中で拡散可能な又は拡散できない形態で見られる (NAS/NRC 1979)。拡散可能な形態では、血漿亜鉛の約 2/3 が自由に交換可能であるかあるいはアルブミンと弱く結合している (Cousins 1985)。また、拡散可能な亜鉛にはアミノ酸と結合しているものもある (主にヒスチジン及びシステイン)。亜鉛-アルブミン複合体は亜鉛-アミノ酸複合体と平衡状態にある (Henkin 1974)。亜鉛-アミノ酸複合体は組織膜を受動的に移動してタンパク質と結合する。他の組織の結合タンパク質も存在するが、重要な結合タンパク質は腎臓及び肝臓のメタロチオネインである (ATSER 2005)。

拡散できない亜鉛として、血漿中の  $\alpha$ 2-マクログロブリンと強固に結合している少量の亜鉛が循環している (Cousins 1985)。亜鉛は肝臓に取り込まれ、肝臓でのみ  $\alpha$ 2-マクログロブリンから解離する (Henkin 1974)。この亜鉛-蛋白複合体の結合定数は  $>10^{10}$  である (Henkin 1974、NAS/NRC 1979)。血清中の  $\alpha$ 2-マクログロブリンに結合している亜鉛は、他の亜鉛複合体 (亜鉛-アルブミン、亜鉛-アミノ酸複合体) と自由に交換できない (ATSER 2005)。

(ATSDR 2005)

同様に EU RAR でも次のように記載している (EU RAR 2008a、c、d、e、f)。

亜鉛は、溶液中で遊離のカチオンとして存在するよりも主に有機配位子と結合している (Gordon et al. 1981)。亜鉛は血液中で拡散可能あるいは拡散不可能な形態で存在し、血漿中の亜鉛の約 66% が拡散可能な形態で、自由に交換可能であり、アルブミンに弱く結合し

ている (Cousins 1985)。拡散できない形態の少量の亜鉛は血漿中の  $\alpha$ 2-マクログロブリンと強固に結合しており、他の亜鉛配位子と自由な交換はできない。亜鉛は肝臓に取り込まれ、肝臓でのみ  $\alpha$ 2-マクログロブリンから解離する (Henkin 1974)。

(EU RAR 2008a,c,d,e,f)

#### ④排泄

亜鉛の排泄に関して EPA は以下のように記載している (EPA 2005)。

経口暴露後に、亜鉛は主に消化管経路で糞中に排泄される。摂取用量の 70~80%が糞中に排泄される (Davis and Nightingale 1975)。膵臓は一般的な亜鉛の一日平均摂取量の 2 から 4 倍の亜鉛を十二指腸に分泌するが、分泌された亜鉛の大部分は再吸収される (Oberleas 1996)。亜鉛は尿中にも排泄される。ヒトにおいては、排泄された亜鉛の約 14%が尿中に排泄される。亜鉛摂取量が増加すると、尿中排泄は亜鉛排泄の 25%を占める (Wastney et al. 1986)。その他、少量の亜鉛の排泄経路としては、汗 (Prasad et al. 1963)、唾液 (Greger and Sickles 1979)、毛髪への取り込み (Rivlin 1983) がある。

亜鉛が排泄される速度は現在の亜鉛摂取と過去の亜鉛摂取の両者に依存し、おそらく生体内蓄積量の結果によるものであろう (Johnson et al. 1988)。年齢も亜鉛排泄速度に影響する。<sup>65</sup>Zn を腹腔内投与したマウスの糞中排泄量は、成獣の方が、離乳動物、若い動物や成熟初期動物と比較して高いことが報告されている (He et al. 1991)。

(EPA 2005)

ATSDR には、次のように記載されている (ATSDR 2005)。

ラットに酸化亜鉛 (32 mgZn/kg/日相当を 7~42 日間又は 50~339 mgZn/kg/日相当を 21 日間) をサプリメントとして与えた試験では、暴露量に比例して糞中への亜鉛排泄量が直線的に増加した (Ansari et al. 1975、1976)。

ラットに塩化亜鉛、硫酸亜鉛、リン酸亜鉛又はクエン酸亜鉛 (2.65 mgZn/kg/日相当) を 4 日間投与した試験では、摂取量の 87~98%が排泄された。上記の異なる形態の亜鉛を含有する飼料を与えられたラットにおいて、糞中排泄量、総排泄量又は残留量に差はみられなかった (Seal and Heaton 1983)。

Alexander ら (1981) はラットにおいて亜鉛が胆汁排泄されることを示した。胆汁の分析により、還元型グルタチオンと亜鉛が複合体を作ること示した。また、ジメチルマレイン酸を投与されたラットでは、亜鉛の胆汁排泄が抑制された。著者らはこの結果から、グルタチオン-依存的なプロセスにより亜鉛が肝臓から胆汁に移行することが示唆されたとしている。(Alexander et al. 1981)

Spencer ら (1976) は、低い食事性亜鉛摂取及び栄養不良は亜鉛の尿中排泄を増加させることを示した。飢餓により組織破壊や異化により亜鉛の放出が生じ、亜鉛摂取量が正常に戻ると亜鉛の尿中排泄の上昇が持続する。(Spencer et al. 1976)

Henkin ら (1975) 及び Hunt ら (1991) は、ヒスチジン投与又は高タンパク質食により尿中の亜鉛排泄を増加させると、それに相当する亜鉛吸収の増加が起こり、体内の亜鉛バランスが維持されると報告している。

(ATSDR 2005)

EU RAR では亜鉛の体内からの消失に関して以下のように記載している (EURAR 2008a,c,d,e,f)。

塩化亜鉛、炭酸亜鉛又は塩基性塩化亜鉛 ( $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$ ) を用い、雄ラットに  $^{65}Zn$  (86~130  $\mu g$ ) を単回経口投与し、投与後 5~14 日に糞、尿及び全身のガンマ線を測定すると、吸収量の約 1.7% の  $^{65}Zn$  が体内から消失した。雄ラットに炭酸亜鉛 (25 mg/kg) 又は塩基性塩化亜鉛 (100 mg/kg) を 14 日間摂取させ、 $^{65}ZnCl_2$  (37 kBq) を皮下投与下して、投与後 5~14 日間の体内からの放射能の消失を測定したところ、約 1% の消失割合であった。(Galvez-Morros et al. 1992)

ヒトにおいては、糞中亜鉛は未吸収の食事性亜鉛と胆汁、膵液又はその他の分泌による内因性亜鉛から成る。摂取した亜鉛の約 70~80% が糞中に排泄される (食事時の亜鉛濃度により 5~10 mg/日)。(Spencer et al. 1976、Venugopal and Lucky 1978、Reinhold et al. 1991、Wastney et al. 1986)

ヒトでは摂取した亜鉛の約 10% が尿中に排泄される (約 200~600  $\mu gZn$ /日)。尿中への亜鉛排泄は、亜鉛の状態の変化に敏感であると考えられている。(Babcock et al. 1982、Aamodt et al. 1982)

マイナーな亜鉛排泄経路として、唾液、脱毛、母乳及び汗がある。熱帯性気候においては約 2~3 mgZn<sup>2+</sup>/日が汗中に消失される。(Venugopal and Lucky 1978、Pivlin 1983、Prasad et al. 1963、Rossowka and Nakamoto 1992、Henkin et al. 1975)

過剰な亜鉛を摂取していないヒトでは、吸収された放射能標識亜鉛の体内残留量の半減期は 162 日から 500 日の範囲であった。 $^{65}Zn^{2+}$  を非経口的に静脈内投与 (pareteral) をすると、半減期は 100 日から 500 日の範囲であった (Elinder 1986)。

16 人の成人男性被験者に  $^{65}Zn$  (塩化亜鉛 92  $\mu mol$ ) を経口投与した後 7~10 日の亜鉛の体内残留量を測定した。初期に吸収された亜鉛量の約 10% が投与後最初の 10 日間に排泄されることが示された。(Payton et al. 1982)

$^{65}Zn$  (18~900  $\mu mol$ ) を投与された別の 30 人の被験者では、投与後 10~60 日の排泄量は表 A-19 のとおりであった。18~450  $\mu mol$  投与群の排泄率には差はみられなかったが、900  $\mu mol$  投与群の排泄率は有意に高かった。(Payton et al. 1982)

表 A-19  $^{65}\text{Zn}$  投与後 10～60 日の排泄率及び生物学的半減期 (Payton et al. 1982)

用量群 ( $\mu\text{moles}$ : (mg))	排泄率 (体内残存 Zn に対する%/日)	生物学的半減期 (日)
18 (1.2)	0.44	157
45 (2.9)	0.62	111
90 (5.8)	0.37	186
180 (11.6)	0.49	141
450 (29.0)	0.37	186
900 (58.0)	0.74 <sup>a)</sup>	93

a) 18  $\mu\text{mol}$  投与群と有意差がある

味覚及び嗅覚障害を有する 50 人の被験者に、 $^{65}\text{Zn}$  を経口投与し、亜鉛の追加経口投与が排泄に及ぼす影響について試験した。試験は 3 相で実施され、第 1 相では全被験者について、一晚絶食して  $^{65}\text{Zn}$  (3～18  $\mu\text{Ci}$ 、0.4～1.2 ngZn ; 塩化亜鉛) を単回経口投与し、投与後 21 日間試験した。第 2 相では、上記の第 1 相に引き続き、全被験者にプラセボを 290～440 日 (平均 336 日) に投与した。第 3 相では、残留放射能の排泄に対する亜鉛の追加摂取の影響について研究をするために、14 人を引き続きプラセボ群とし、36 人に硫酸亜鉛 (100 mgZn<sup>2+</sup>/日) を 112 日から 440 日間 (平均 307 日) 投与した。第 2 相及び第 3 相は残留した  $^{65}\text{Zn}$  トレーサーに対する亜鉛の影響に関する臨床試験である。総体内残留量、血漿及び赤血球の放射能を全ての被験者について測定した。吸収された放射能の約 1/3 が半減期 19 日で体内から排泄されたが、投与約 100 日後の残留放射能は生物学的半減期 380 日で排泄された (第 2 相試験)。第 3 相試験で硫酸亜鉛を投与された被験者では総体内  $^{65}\text{Zn}$  の消失がプラセボ群の半減期と比較して速く (半減期約 230 日)、有意差 ( $P>0.001$ ) がみられた。大腿部からの  $^{65}\text{Zn}$  の消失は速やかであったが、肝臓からの消失は約 107 日遅れて始まった。(Aamodt et al. 1982)

(EURAR 2008a、c、d、e、f)

### ⑤その他

ATSDR は亜鉛の生体影響について以下のように報告している (ATSDR 2005)。

高用量の亜鉛の経口投与は、ヒト (Black et al. 1988、Chandra 1984、Chobaninan 1981、Hooper et al. 1980、Murphy 1970) や動物 (Allen et al. 1983、Aughey et al. 1977、Drinker et al. 1927、Katya-Katya et al. 1984、Klevay and Hyg 1973、Maita et al. 1981、Straube et al. 1980) において貧血、HDL-コレステロール濃度の減少、膵臓障害を引き起こす。膵臓障害に関するメカニズムは明らかにされていない。貧血及び HDL-コレステロールの減少は、亜鉛誘発性の銅欠乏により引き起こされたものと思われるが、亜鉛誘発性の銅欠乏が生じるレベルについては特性化されていない。銅欠乏の結果貧血が起こることは一般に受け入れられているが、亜鉛、銅及び HDL-コレステロール間の関係については広汎に議論されている (Fischer et al.

1980、Katya-Katya et al. 1984、Klevay and Hyg 1973、Murthy and Petering 1976)。

(ATSDR 2005)

金属の毒性に関するハンドブック (Handbook on the Toxicology of Metals) (2014) では、食事及びサプリメントとして摂取した亜鉛による毒性に関して以下のように記載されている (Handbook on the Toxicology of Metals 2014)。

亜鉛及び銅の摂取量のバランスが取れていないと、亜鉛の毒性のリスク及び銅欠乏が増大する (Sandstead 1995)。メカニズムとして、銅と高い結合力を持つメタロチオネインの亜鉛誘発性の合成が提示されている。さらに、メタロチオネインに結合した銅は腸細胞の代謝回転によって腸管内糜粥に戻される。

銅の必要量は食事性亜鉛と正の相関を示し、食事性タンパク質と逆相関を示す (Sandstead 1982)。通常の条件下では、汗中への銅の損失により、銅要求量が 1 日当たり約 0.34 mg 増加する (Jacob et al. 1981)。米国医学研究所では、成人の銅要求量として 0.9 mg 以上を推奨する (Food and Nutrition Board 2006)。

過剰な亜鉛摂取により誘発された銅欠乏の影響を表 A-20 に示した。骨髄症は含まれていない (Kumar et al. 2004)。食事性の亜鉛/銅のモル比が長期間 18 を超えると害を及ぼす可能性があると考えられる (Sandstead 1982)。

表 A-20 亜鉛及び銅の摂取量が銅による栄養状態に及ぼす影響

n	性	期間 (日)	Cu 摂取量 mg/日	Zn 摂取量 mg/日	Zn/Cu モル比	所見	文献
7	F	165	1.25±0.2	~15	~11.7	なし	Johnson et al. 1988
24	M	77	1.03	~25	23.7	4/24 異常 ECG、 ESOD ↓、フルクトース ↑、 血漿 Leu-,met エンケファリン ↓、β-エンドルフィン ↓、コレステロール ↑	Bhathena et al. 1986、Holbrook et al. 1989、Reiser et al. 1987、Reiser et al. 1985
8	M	105 ~ 120	0.89±0.09	19	20.8	1/8 異常 ECG、5/8 ESOD ↓、2/7 血漿 Cu ↓、4/8 RIDCp ↓、 1/8 ENZCp ↓、2/ 8oral GTT ↓、1/8 コ レステロール	Klevay et al. 1986、 Klevay et al. 1984、 Milne et al.1990
11	M	42	0.79	~14.7	18.1	なし	Turnlund et al. 1990
8	F	84	~0.7	~14	~22.3	8/8 ENZCp ↓、スト レス血圧	Luskie et al. 1988、 Milne et al. 1988
10	M	36	0.6	11.9	19.3	ENZCp ↓、4/10 ESOD ↓、4/10 MNC(plt)CCO ↓、 4/10 グルタチオン ↑	Nielsen et al. 1990
6	M	48	0.6	25.8	41.9	3/6 異常 ECG, ESOD ↓、RIDCp ↓	Milne and Nielsen 2003
12	F	105	0.64	11.9	18.3	3/6 異常 ECG、10/12 血漿 CCO ↓、ESOD ↓、血漿 Cu ↓、EGPX ↓、凝固因子 V 及び VIII ↑	Milne and Nielsen 1996
11	M	42	0.38	14.7	37.7	血漿 Cu ↓、ENZCp ↓	Turnlund et al. 1997
13	F	90	1.0	53	51.6	短期記憶 ↓、数列記 憶 ↓	Penland et al. 1999

ECG：心電図、EGPX：赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ、ENZCp：セルロプラスミンの酵素活性、ESOD：赤血球スーパーオキシドジスムターゼ、MNC(PLT)CCO：モノサイト（血漿）チトクローム C オキシダーゼ、RIDCp：放射状免疫拡散法によるセルロプラスミン

(Handbook on the Toxicology of Metals 2014)

## (2) 疫学調査 (ヒトへの影響)

### ①中毒

ATSDR (2005) 及び EU RAR (2008) では、亜鉛中毒について以下のように報告している。

16 か月の男児がスプーン 1 杯の塩化亜鉛を摂取した事例では、吐き気、嘔吐、腹痛、高アミラーゼ血症、無気力がみられた (McKinney 1995)。

(EURAR 2008a、c、d、e、f)。

15 歳の女子 (消化不良の経歴なし) がニキビ治療のために、硫酸亜鉛錠剤 (220 mg) を 2 回/日 (440 mgZnSO<sub>4</sub>、2.6 mgZn/kg/日相当) 摂取した。その結果、胃上部の不快感、貧血を伴う消化管出血がみられた (Moore 1978)。

(EU RAR 2008d) (ATSDR 2005、SCF 2003 にも引用されている)

24 歳の男性が塩化亜鉛液 (はんだ融剤) (約 3 オンス) を誤飲した事例では、血清アミラーゼ活性の増加がみられた (Chobaninan 1981)。

16 歳の男子が裂傷の早期治癒を目的として金属亜鉛 (総量 0.12 g) を 2 日に分けて摂取 (1 日目: 114 mg/kg、2 日目: 57 mg/kg) したところ、よろめき歩行や無気力がみられ、摂取 8 日後に血清リパーゼとアミラーゼの増加もみられた (Murphy 1970)。

(ATSDR 2005)

亜鉛摂取による膵臓の異常 (島細胞の変化、腺房細胞壊死、化生、繊維化、膵臓炎) がラット、マウス、ネコ、フェレット、ヒツジ、及びトリで見られている。イヌやミンクでは膵臓の組織変化が、ラット、マウス、ネコ、フェレット及びヒツジで異常を引き起こした用量と同等以上でみられた。膵臓腺房細胞の変性がヒツジ (Allenn et al. 1983) 及びラット、マウス (Maita et al. 1981) でみられた。膵臓の腺房細胞は小腸に消化液を分泌しているので、ヒトの症例報告でみられた血清アミラーゼ及びリパーゼの増加 (Chobanian 1981、Murphy 1970) は、膵臓腺房細胞の障害と一致しているものと思われる (ATSDR 2005)。

(ATSDR 2005)

20~27 歳の健常な男女 12 人に 12 時間絶食後に硫酸亜鉛 (25、37.5、50 mg、脱イオン水 20 mL に溶解した水溶液) を単回経口投与した。対照として 14 人に生理食塩水 20 mL を投与した。投与 30 分前、投与直前及び投与 4 時間後の血液を採取して調べた。投与群で血漿中コルチゾール (副腎皮質ホルモン) 濃度の低下がみられた (Brandao-Neto et al. 1990)。

(EURAR 2008d)

ATSDRはこの試験において、硫酸亜鉛（0.5 mgZn/kg/日）の単回投与では、血糖値及びインスリン値は変化せず、グルコース負荷に対する反応性にも差はなかった（Brandao-Neto et al. 1990）。副腎に対する影響はヒトにおいて報告されていないとしている。

（ATSDR 2005）

ヒトでは、亜鉛の経口投与後に下垂体機能に対する影響は報告されていない（ATSDR 2005）。

Handbook on the Toxicology of Metal（2014）では、亜鉛中毒について以下のように記している（Handbook on the Toxicology of Metal 2014）。亜鉛汚染された飲料により、約 325～650 mgZn を摂取したヒトでは、悪心、腹部痙攣、嘔吐、しぶり、下痢（出血を伴う場合と伴わない場合がある）がみられた。また、塩化亜鉛の摂取により膵炎の後に外分泌障害を引き起こした。

（Handbook on the Toxicology of Metal 2014）

## ②職業暴露

経口暴露では、該当するデータなし。

## ③中期反復暴露（6 か月未満）

ヒトでの試験では、食事への亜鉛補充の影響について検討されている。高用量では消化管障害の臨床症状を引き起こし、低用量では主に銅や鉄といった他の必須栄養素の状態に影響を及ぼす（EPA 2005）。

健康成人被験者（男 21 人、女 26 人）に硫酸亜鉛錠（150 mgZn/日を 3 等分し、毎食、3 回/日）を 6 週間摂取させて、2 重盲検クロスオーバー試験を行った（男：2.1 mgZn/kg 体重/日、女：2.5 mgZn/kg 体重/日相当）。プラセボとして乳糖を与えた。腹部のけいれん、嘔吐、悪心等の症状が女性 84%、男性 18%に生じた。女性 5 人が胃刺激により試験から脱落した。亜鉛摂取量を mgZn/kg 体重/日で表すと臨床症状には用量相関的な増加がみられた。指示に反して錠剤のみを服用した場合又は小食の場合には、臨床症状の発現頻度が増加した。6 週間の亜鉛服用による血漿銅濃度、総コレステロール、HDL コレステロールへの影響は男女ともみられなかったが、女性のみ LDL コレステロールの有意な減少がみられた。女性では、見掛け上、血漿亜鉛濃度と LDL コレステロールとの間に逆相関がみられた。男女ともヘマトクリット値には亜鉛摂取による影響はなかった。男性では、銅に関する特定の測定（血清セルロプラスミンのフェロキシダーゼ活性、赤血球 Cu、Zn-ESOD の抗酸化活性）において見掛け上影響はなかった。女性では、mg/kg/日換算での摂取量が男性よりも多く、二つの銅金属酵素（セルロプラスミン及び ESOD）の活性が有意に減少した。（Samman and

Roberts 1987、1988)

(EPA 2005) (ATSDR 2005、EU RAR 2008c、d、e、fにも引用されている)

血漿コレステロール値が正常な健常男性 (23~35 歳) 12 人に、硫酸亜鉛 (160 mgZn/日 ; 2.3 mgZn/kg 体重/日相当) のカプセルを食事とともに 1 日 2 回 5 週間投与した。被験者 8 人にはプラセボカプセルを投与した。空腹時血漿脂質濃度を 7 週までは毎週さらに 16 週目にも測定した。空腹時脂質レベルを 1 週間間隔及び投与終了後 2 週間間隔で 16 週まで測定した。対照群では 2 週間間隔で 6 週間測定した。総コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロールに統計的な有意差は認められなかった。HDL-コレステロールレベルは投与 5 週に 17%低下し、以後亜鉛は投与していないにもかかわらず減少し続け、7 週には 26%減少し、16 週にはベースラインに戻った。血漿亜鉛濃度は HDL-コレステロールの減少と相関しなかった。HDL-コレステロールは亜鉛投与終了後 11 週にベースライン付近に戻った。(Hooper et al. 1980)

(EPA 2005) (ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、fにも引用されている)

健常成人男性 13 人にグルコン酸亜鉛 (25 mgZn 相当) を入れたカプセルを 1 日 2 回 6 週間投与した。食物からの亜鉛摂取量 15.92 mgZn/日を加算すると、合計亜鉛摂取量は 65.92 mgZn/日 (0.94 mgZn/kg 体重/日) であった。対照 (0 mg) にはコーンスターチを投与した。非絶食血を 2 週間間隔で採取して、銅に関する測定を行った。血漿銅濃度及びセルロプラスミンのフェロキシダーゼ活性に変化はみられなかったが、ESOD 活性は 4 週に減少し、6 週には有意に低下した。6 週には血漿亜鉛濃度と ESOD 活性との間に逆相関がみられた。(Fischer et al. 1984)

(EURAR a、c、d、e、f) (EPA 2005、ATSDR 2005にも引用されている)

健康な 25~40 歳の女性 18 人にグルコン酸亜鉛 50 mgZn/日 (0.83 mgZn/kg 体重/日相当) を 10 週間摂取させた。食品からの亜鉛摂取量 9.38 mgZn/日を加算すると、合計亜鉛摂取量は 59.38 mgZn/日 (0.99 mgZn/kg 体重/日) であった。亜鉛摂取の結果、ESOD 活性の減少がみられた。ESOD 活性は 10 週間にわたって減少し、10 週目には投与開始前の値と比較して有意差が認められ、投与開始前値の 53%であった。この酵素の変化は組織や血漿中の金属濃度を測定するよりも銅の状態変化のより良い指標となるものと思われた。セルロプラスミン活性は変化しなかった。また、血漿フェリチンとヘマトクリット値は 10 週目に減少がみられた。著者らは、これらの減少は女性の鉄状態に対する重大なリスクを引き起こすものと思われるとした。(Yadrick et al. 1989)

(EPA 2005) (厚生労働省 2015、ATSDR 2005にも引用されている)

健康な閉経女性 25 人（平均年齢 64.9 歳）を 200 日間閉鎖監視下に置き、二つの 90 日間摂食期間に分け、それぞれの摂食開始前に 10 日間の平衡期間を設けた。平衡期間では 2 mg Cu/日及び 9 mgZn/日を含む食事を摂取させた。90 日間の摂食期間では被験者を 2 群に分け、低銅食（1 mg Cu/日）及び高銅食（3 mg Cu/日）とした。最初の 90 日間では亜鉛サプリメントを摂取させず（低亜鉛；3 mgZn/日）、2 回目の 90 日間は 50 mgZn/日のサプリメントを与えた（高亜鉛；53 mgZn/日：0.81 mgZn/kg 体重/日）。なお、亜鉛としてグルコン酸亜鉛、銅として硫酸銅を用いた。一晚（12 時間）絶食時の血液を、平衡期間及び 90 日試験期間に 1～2 回/月で採取して種々の亜鉛状態について解析した。赤血球中及び赤血球膜中亜鉛濃度、血漿及び赤血球膜アルカリフォスファターゼ活性、赤血球膜 5'ヌクレオチド分解酵素活性には、統計的に有意な変化はみられなかった。亜鉛サプリメント群で血漿中亜鉛濃度、単核細胞 5'ヌクレオチド分解酵素及び細胞外 SOD が有意に増加した。これらの変化は、血漿亜鉛との統計的有意な関連性はみられなかったが、銅摂取量に依存していた。単核細胞 5'ヌクレオチド分解酵素の亜鉛サプリメント摂取による変化率は、高銅食では 92%であったが低銅食では 5%であった。血漿亜鉛濃度及び細胞外 SOD に及ぼす影響は低銅食ではさらに明らかであった。銅摂取量とは関係なく、亜鉛サプリメント摂取は遊離 T4 及び T3、血小板亜鉛濃度、骨由来アルカリフォスファターゼ活性を比較的軽度増加させた。血漿 5'ヌクレオチド分解酵素活性、甲状腺刺激ホルモン及び ESOD は亜鉛サプリメント摂取で活性低下がみられた。これらのパラメータの減少は高銅食で明瞭であったが、高銅食の血漿 5'ヌクレオチド分解酵素及び ESOD 濃度は低銅食よりも高く、高銅食/低亜鉛のときのみ、これらのレベルが平衡期間値より上昇した。甲状腺刺激ホルモン濃度は全ての群で平衡期間値より低かった。著者らは、低銅と亜鉛サプリメントとの組合せでは、血小板で発現しているアミロイド前駆体蛋白を抑制することが示唆されたとしている。（Davis et al. 2000）

（EURAR 2008 a、c、d、e、f）（ATSDR 2005、EPA 2005 にも引用されている）

Davis ら（2000）と同一の試験で、異なるパラメータ（銅の状態及び鉄の状態のパラメータ）について、各 90 日間試験が行われた。試験の終わりから 78 日間に尿及び糞を採取して、銅及び亜鉛を測定した。また、毎週 1 回一昼夜（24 時間）絶食して血液を採取し、種々の銅状態及び鉄状態指標を測定した。低銅食では銅バランスが負であった。低亜鉛摂取及び高亜鉛摂取共に、銅バランスの変化はみられなかった。高銅食でも低亜鉛食では銅バランスは負であった。亜鉛サプリメントに替えると、高銅食では銅バランス正になった。著者らは、このことは明らかに食餌中の少量の銅が糞中に失われた結果であるとしている。なお、尿中銅に影響はみられなかった。（Milne et al. 2001）

亜鉛バランスは亜鉛摂取量を反映し、亜鉛摂取量の増加とともにより正のバランスとなるが、銅摂取量には影響されない（Milne et al. 2001）。

銅状態の指標は試験食により種々影響される。血清セルロプラスミン、HDL 及び VLDL コレステロール、中性脂肪、赤血球銅は種々の試験食による有意な変化はなかった。亜鉛

摂取量とは関係なく、血漿銅濃度は高銅食よりも低銅食で有意に低かった。血漿銅濃度は全ての試験食で平衡値よりも抑制されたが、抑制は低銅食よりも高銅食で少なかった。

(Milne et al. 2001)

亜鉛サプリメント摂取は、銅摂取量に関係なく血清セルロプラスミン濃度、血漿亜鉛濃度及び血小板チトクローム c 酸化酵素活性を増加させ、赤血球銅濃度、全血グルタチオン、酵素反応と免疫反応によるセルロプラスミンの比として定義される特定セルロプラスミンの活性及び赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ活性を減少させた。これらの測定値のレベルは全ての試験食で平衡値よりも増加した。ただし、血清免疫反応性セルロプラスミン濃度（全ての試験食で減少）、血小板チトクローム c 酸化酵素（高銅食/低亜鉛で減少）、特定セルロプラスミン及び全血グルタチオン濃度（低銅食/高亜鉛及び高銅食/高亜鉛で平衡値と同じ）、赤血球銅濃度（低銅食/低亜鉛で平衡値と同じ、低銅食/高亜鉛で減少）を除く。

亜鉛サプリメント摂取は ESOD 活性、総コレステロール濃度及び LDL コレステロール濃度を僅かに減少させた。ESOD に対する影響は銅摂取量に依存しており、平衡値と比較して ESOD 活性は低銅食では減少したが、高銅食では増加した。総コレステロール及び LDL コレステロール濃度は高銅食よりも低銅食で有意に高かった。著者らは、このことは銅摂取量に依存していることを示唆しているが、低銅食の女性は高銅食の女性よりも両指標とも平衡値が高いことに留意すべきであるとしている。(Milne et al. 2001)

(EURAR 2008 a, c, d, e, f) (ATSDR 2005、EPA 2005 にも引用されている)

男性（成人、19 人）に亜鉛グリシンキレート（サプリメント 30 mgZn/日）を 14 週間投与した試験が行われた。食事からの亜鉛摂取量は 10 mg/日であり、総亜鉛摂取量は 40 mg/日であった。銅の指標、リポタンパク代謝及び恒常性、免疫能の指標に優亜儀な影響はみられなかった。(Bonham et al. 2003a, b)

(EFSA 2006)

健康な白人男性にグルコン酸亜鉛（0（9 人）、50（13 人）、75（9 人）mgZn/日）を 12 週間投与した。被験者には高カルシウム、高繊維、高フィチン酸及び亜鉛の吸収を減少させることが知られている食物成分の食事を避ける指示が出されていた。また、被験者 1 日ごとの食事性亜鉛の変動を最小限にするために、亜鉛を多く含む食物の摂取が制限された。3 日間の食事記録を 2 週間間隔で収集した。3 群の食事性亜鉛摂取量は 0、50、75 mgZn/日でそれぞれ、12.5、14.0、9.5 mgZn/日であった。亜鉛の総摂取量はそれぞれ、0.16、0.85、1.10 mgZn/kg 体重/日であった。2 週間間隔で採血し、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、亜鉛及び銅濃度を測定した。尿中の亜鉛及び銅も測定した。75 mg 群で 6 から 12 週にかけて HDL-コレステロールが一貫して減少した。75 mg 群の HDL-コレステロール値は 6 及び 12 週に対照群と比較して有意に低かった。50 mg 群でも HDL-コレステロール値が 8~12 週にかけて減少したが、12 週まで有意差はなかった。その

他の測定項目には投与による影響はみられなかった。(Black et al. 1988)

(EPA 2005) (厚生労働省 2015、ATSDR 2005、EU RARA 2008、c、d、e、fにも引用されている)

18人の米国人女性(25~40歳)において、亜鉛サプリメント50 mg/日の10週間継続摂取をした場合、血清鉄、ヘマトクリット値及びESODの低下がみられた(Yadrick et al. 1989)。

(厚生労働省 2015) (ATSDR 2005、EPA 2005にも引用されている)

健康な男性11人に硫酸亜鉛300 mgZn/日(4 mgZn/kg 体重/日)を1日2回に分けて6週間投与した。投与0、2、4、6週、投与中止後2及び10週に絶食血液を採取した。HDL-コレステロールが4週で19%、6週で30%減少し、LD-Lコレステロールは6週で15%増加した。総コレステロール、中性脂肪には変化はなかった。多形核白血球の機能の幾つかに悪影響を及ぼした；すなわち、走化性移動が53%減少し、微生物の貪食能が49%減少した。しかし、殺菌能力は変化しなかった。加えて、フィトヘマグルチンに対するリンパ球刺激反応は約60~70%減少した。(Chandra 1984)

(EPA 2005) (ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、fにも引用されている)

健康な女性8人に酢酸亜鉛0、15、50、100 mgZn/日(0、0.25、0.83、1.7 mgZn/kg 体重/日)を食事とともにサプリメントとして60日間摂取させ、血漿亜鉛濃度及びコレステロールに及ぼす影響を評価した。血清亜鉛濃度は用量相関的に増加した。高用量のみで血漿HDL-コレステロールが4週時に減少したが、その他の測定時点では変化がなかった。摂食亜鉛量と全血中銅量との間に正の相関が認められた。なお、50及び100 mg群では、サプリメントを大量の水と一緒に取らなかった場合には、腹部膨満、悪心、腹部痙攣がみられた。(Freeland-Graves et al. 1982)

(EPA 2005) (ATSDR 2005にも引用されている)

健康な20人の男女(男9人、女11人、19~50歳)にグルコン酸亜鉛(0及び45 mgZn/日)を8週間経口投与して、亜鉛の抗酸化作用について試験した。脂質過酸化(4-ヒドロキシノネノール、マロンジアルデヒド等)及びDNA酸化(8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン等)に対する血漿マーカーが有意に減少した。リポポリサッカライド(LPS)刺激に反応する炎症性サイトカイン前駆体(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等)の相対的mRNAレベルを調節する単核細胞(MNCs)の能力に対する亜鉛サプリメントの影響を見るために*in vitro*試験を行った。亜鉛投与群のLPS処理した単核細胞は、TNF- $\alpha$ 及びIL-1 $\beta$ のレベルを有意に減少させた。TNF- $\alpha$ で単核細胞を生体外処理後のNF- $\kappa$ Bの活性とDNA結合は酸化ストレス誘導のモデルとして使用されている。亜鉛サプリメント群の単核細胞において、NF- $\kappa$ BのDNA結合が50%減少した。(Prasad et al. 2004)

(EPA 2005)

#### ④長期暴露（6か月以上）

乳児（68人）に硫酸亜鉛（1.8、5.8 mgZn/L）を含むミルク（0.78 L/日）を6か月間摂取させた。このうち42人において、血中亜鉛、銅、コレステロール濃度その他の悪影響は認められなかった。

（Walravens and Hambidge 1976）

長期の高齢者健康スクリーニングプログラムに参加している老齢被験者に関して、心血管系疾病の発現に対する亜鉛補給（化合物名不明）の影響に関する疫学調査を実施した。介護施設に入手していない歩行可能な65から91歳（平均78歳）の被験者を問診、心電図、血液検査データ及び薬物使用データを用いて評価した。少なくとも1年間亜鉛（20～150 mgZn/日）を摂取した被験者群（女性38人、男性31人）について、対照群（女性1195人、男性637人）と比較した。被験者群の約85%が50 mgZn/日未満の補助亜鉛を摂取し、15%が60～150 mgZn/日を摂取していた。平均摂取期間は8年間であった。被験者群の亜鉛摂取期間は2年以下が30%、2年を超え10年以下が55%、10年を超えるものが15%であった。問診及び血液検査に基づくと、貧血の発生頻度が亜鉛摂取量の増加に伴い減少した。心電図結果及び心血管系への悪影響（心発作、心不全、高血圧、狭心症）の発生頻度に関しては対照群との間に差はみられなかった。被験者群では血漿クレアチニンの低下、総蛋白の低下、尿酸の低下及び平均赤血球ヘモグロビン値の増加がみられた。赤血球数は女性で有意に低かったが、男性では変化はなかった。（Hale et al. 1988）

（EPA 2005）（ATSDR 2005にも引用されている）

鎌状赤血球性貧血で150～200 mgZn/日を2年間サプリメント（化合物名不明）として摂取した一人の患者において、銅欠乏（血清銅及び血漿セルロプラスミンの減少）がみられた。銅を投与すると血漿セルロプラスミンは正常に復した。また、低炭酸ガス血症、小赤血球症及び好中球減少がみられた。亜鉛投与の治療をしている13人の患者による追加試験では、投与24週後のセルロプラスミンは7人が正常範囲の下限値であった。（Prasad et al. 1978）

（EPA 2005）（厚生労働省 2014、EU RAR 2008a、c、d、e、fにも引用されている）

女兒（13か月）にグルコン酸亜鉛（120 mgZn/人/日：6か月間、その後180 mgZn/人/日：1か月間）を7か月間投与する試験では、骨髄検査において環状鉄芽球が認められ、著者らは銅の欠乏が示唆されたとした。（Botash et al. 1992）

（IOM 2001）

男児（7歳）にグルコン酸亜鉛（80-85錠、約570 mgZn）を誤飲したという報告においては、摂取直後に激しい嘔吐を起こしたが、吐血、胸部痛及び下痢等の症状はなかった。

（Matthew et al. 1998）

米国の男性（46,974人）を対象として14年間の追跡コホート調査が行われた。亜鉛サプリメントを摂取していた割合は約25%であり、前立腺がんが2,901人で発生し、そのうち413人が進行性であった。前立腺がんの相対危険度は、100 mgZnより高い投与群では2.29（95%CI=1.06 - 4.95）で、10年以上摂取した場合には2.37（95%CI=1.42 - 3.95）であった。著者らは、亜鉛摂取と前立腺がんの発生とが関連する作用機序は不明であるとしている。（Leitzmann et al. 2003）

（EU RAR 2008a、c、d、e、f）

#### ⑤日本における疫学調査

紀伊半島の古座/古座川/串本の筋萎縮性側索硬化症（K-ALS）患者及び大島の住民について、飲料水中及び血漿中のミネラル含量と酸化ストレスマーカーとの関連性について検討した。大島における飲料水中のカルシウム及び亜鉛のレベルが近年低く、また、対照と比較して大島住民及びK-ALS患者の血漿中カルシウム及び亜鉛レベルが有意に低く、酸化ストレスマーカーが有意に高いことが判明した。血漿中亜鉛レベル及び尿中8-OHDG/クレアチニンレベルに関して3群間のバラツキのそれぞれ60%及び58%を明確にした。K-ALS患者において血漿中亜鉛レベルと血漿中銅レベルとの間に負の相関がみられ、K-ALS患者とK-ALSではない住民の両者において、血漿中銅レベルと尿中8-OHDG/クレアチニンレベルとの間に正の相関傾向がみられた。（Kihira. 2013）

### ⑥疫学調査のまとめの表

亜鉛の安全性に係る疫学調査結果を表 A-21 にまとめた。

表 A-21 亜鉛の安全性に係る疫学調査

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
急性毒性				
15歳女子	治療のため硫酸亜鉛錠剤を経口2回/日服用	440 mg/日 (2.6 mgZn/kg 体重)	胃上部不快感、消化管出血、貧血	Moor 1978
健常男女12人 (20~27歳)	絶食12時間後に硫酸亜鉛を経口摂取	25、37.5、50 mgZnSO <sub>4</sub> /人 (10.1、15.2、20.3 mgZn/人)	投与群で血漿中コルチゾール濃度低下	Brandao-Neto 1990
16歳男子	治療のため金属亜鉛を摂取	1日目：114mgZn/kg 2日目：57 mgZn/kg	よろめき歩行、無気力 血清リパーゼ増加、血清アマラーゼ増加	Murphy 1970
中毒				
16か月男児	塩化亜鉛を摂取	スプーン1杯(正確な量は不明)	嘔気、嘔吐、腰痛、高アマラーゼ血症、無気力	McKinney 1995
24歳男性	塩化亜鉛溶液(はんだ融剤)を誤飲	約3オンス	血清アマラーゼ及びリパーゼの増加	Chobanian 1981
亜急性毒性				
健常ボランティア47人 (女：26人、男：21人)	硫酸亜鉛錠を食事ごとに6週間摂取	150 mgZn/日 (男：2.1 mgZn/kg 体重/日、女：2.5 mgZn/kg 体重/日)	女性84%、男性18%に腹部痙攣、嘔吐、悪心、女性のみ LDL コレステロール、セルロブラミン及びESODの減少	Samman and Roberts 1987、1988

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
健常男性 12 人 (23~35 歳)	硫酸亜鉛カプセルを 1 日 2 回食事とともに 5 週間摂取	160 mgZn/日 (2.3 mgZn /kg 体重/日)	5 週及び 7 週目に HDL コレステロール減少、16 週には回復	Hooper et al. 1980
健常成人男性 13 人	グルコン酸亜鉛を 2 回/日、6 週間摂取	65.92 mgZn/日 (0.94 mgZn/kg 体重/日)	4 週及び 6 週に ESOD 活性の低下、血漿亜鉛濃度と ESOD 活性との間に逆相関あり	Fischer et al. 1984
健常女性 18 人 (25~40 歳)	グルコン酸亜鉛を 10 週間摂取	50 mgZn/kg 体重/日	ESOD 活性減少、血漿フェリチン減少、ヘマトクリット値減少	Yadrick et al. 1989
健康な閉経女性 25 人 (平均 64.9 歳)	硫酸銅、グルコン酸亜鉛を用い、平衡期間 (10 日間) と実験期間 (90 日間) を 2 回繰り返した。	1 回目平衡期間 (2 mg Cu/日、9 mgZn/日)、1 回目実験期間 (1、3 mg Cu/日+3 mgZn/日)、2 回目平衡期間は 1 回目と同じ、2 回目実験期間 (1、3 mg Cu/日+53 mgZn/日)	亜鉛サプリメント群で血漿中亜鉛濃度、単核細胞 5'ヌクレオチド分解酵素、細胞外 SOD 増加	Davis et al. 2000
慢性毒性				
健康な 65 から 91 歳 (平均 78 歳)	1 年以上、平均摂取期間は 8 年間	20~150 mgZn/日 (化合物名不明) を摂取、約 85%が 50 mgZn/日以上、15%が 60~150 mgZn/日を摂取	血漿クレアチニンの低下、総蛋白の低下、尿酸の低下及び MCH 増加、女性のみ赤血球数低下	Hale et al. 1988
鎌状赤血球性貧血患者 1 人	2 年間	150~200 mgZn/日 (化合物名不明)	銅欠乏 (血清銅及び血漿セロプラスミンの減少)	Prasad et al. 1978

### (3) 実験動物等に対する影響

#### ①急性毒性試験

各種の亜鉛化合物のラット及びマウスにおける経口急性毒性試験の報告を以下に示す。これらの試験では、縮瞳、結膜炎、摂餌量及び飲水量の減少、尾の出血や血腫がみられ、死亡の多くは投与後 48 時間までに生じた。LD<sub>50</sub> 値は化合物により異なり 86~>15,000 mgZn/kg の範囲であった。(EURAR 2004)

(NITE 2008)

亜鉛化合物の LD<sub>50</sub> 値を表 A-22 に示した。

表 A-22 亜鉛化合物の LD<sub>50</sub> 値

被験物質	試験系	投与経路	LD <sub>50</sub> 値 (mgZn/kg)	文献
酸化亜鉛	ラット	経口	>5,000	Löser 1977
			>15,000	Löser 1972
	マウス	経口	6,383	Shumskaya et al. 1986
塩化亜鉛	ラット	経口	528	
	マウス	経口	605	
硫酸亜鉛	ラット	経口	623	Lorke 1983
			518	
			227~454	Sanders 2001b
	マウス	経口	337	Domingo et al. 1988a
酢酸亜鉛	ラット	経口	237	
	マウス	経口	86	
硝酸亜鉛	ラット	経口	293	
	マウス	経口	204	
リン酸亜鉛	ラット	経口	>2,540	Klein and Glaser 1989
ビスステアリン酸亜鉛	ラット	経口	>517	Biffi 1989

(EURAR 2004、NITE 2008)

#### ②亜急性毒性試験

経口毒性における亜鉛の重要な毒性標的臓器として、血液、腎臓、脾臓、消化管及び銅バランスの変化が鋭敏であることが確認されている (EPA 2005)。

### a. 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（雌、合計 40 匹）に酢酸鉛二水和物（0、160、320、640 mg/kgZn/日）を 3 か月間飲水投与した。その結果、320 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において尿量の減少及び種々の臓器における亜鉛濃度の増加が認められた。640 mg/kg 体重/日投与群においては、無関心、飲水量減少、血液中の尿素、クレアチニンの増加、ボウマン嚢上皮細胞の扁平化、近位尿管上皮細胞の剥離と核濃縮がみられた。（Llobet et al. 1988）

表 A-23 マウスの酢酸鉛二水和物 3 か月間飲水投与による毒性所見

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
酢酸鉛二水和物/ 飲水	マウス/3 か月	640 mg/kg 体重/日	無関心、飲水量減少 血液中の尿素、クレアチニンの増加 ボウマン嚢上皮細胞の扁平化、近位尿管上皮細胞の剥離と核濃縮	
		320 mg/kg 体重/日以上	尿量の減少、肝臓、腎臓、心臓、骨、血液での亜鉛濃度の増加	

### b. 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

ICR 系マウス（雌雄各 12 匹/群）に硫酸亜鉛 7 水和物（0、300、3,000、30,000 ppm（雄：0、9.7、104、1,119 mgZn/kg 体重/日、雌：0、10.5、109、1,109 mgZn/kg 体重/日相当）を 13 週間混餌投与した。その結果、30,000 ppm 投与群で死亡がみられ（雄 4 匹、雌 1 匹/24 匹）、死亡例では尿管の障害、膵臓腺房細胞数の減少が認められた。30,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の減少、総蛋白、血糖、コレステロールの減少、ALP 及び BUN の増加、膵臓の腺房細胞数の増加、壊死、核の膨張、腺管状化生（duct-like metaplasia）、前胃境界縁の潰瘍、小腸上部の粘膜の炎症、上皮細胞の過形成、扁平上皮の水腫、雄のみに白血球数の減少がみられた。NOAEL は雄 104、雌 109 mgZn/kg 体重/日であった。（Maita et al. 1981）

（EPA 2005）（EURAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

表 A-24 マウスの硫酸亜鉛 13 週間混餌投与による毒性所見

試験物質/ 経路	試験系/ 投与期間	投与量	雄	雌
硫酸亜鉛/ 混餌	マウス/ 13 週	30,000 ppm(雄;1,119 mgZn/kg 体重/日、雌 ; 1,109 mgZn/kg 体重/日)	死亡、尿管障害、膵臓腺房細胞数減少（死亡例）、体重増加抑制、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数減少、総蛋白、血糖、コレステロール減少、ALP、BUN 増加、膵臓腺房細胞増加、壊死、核の膨張、腺管状化生、前胃境界縁の潰瘍、小腸上部粘膜炎症、上皮細胞過形成、扁平上皮水腫、白血球数減少	死亡、尿管障害、膵臓腺房細胞数減少（死亡例）、体重増加抑制、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数減少、総蛋白、血糖、コレステロール減少、ALP、BUN 増加、膵臓腺房細胞増加、壊死、核の膨張、腺管状化生、前胃境界縁の潰瘍、小腸上部粘膜炎症、上皮細胞過形成、扁平上皮水腫、

試験物質/ 経路	試験系/ 投与期間	投与量	雄	雌
		3,000 ppm (雄; 104 mgZn/kg 体重/日、雌; 109 mgZn/kg 体重/日)	NOAEL	NOAEL
		300 ppm (雄; 9.7 mgZn/kg 体重/日、雌; 10.5 mgZn/kg 体重/日)	-	-

### c. 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雌雄各 12 匹/群) に硫酸亜鉛 7 水和物 (0、300、3,000、30,000 ppm (雄 : 5.3、53、570、雌 : 5.6、55、564 mgZn/kg 体重/日相当)) を 13 週間混餌投与した。30,000 ppm 投与群の雄雌で白血球数が減少し、さらに 30,000 ppm 投与群の雄ではヘマトクリット値、総蛋白及びコレステロール値の減少、肝臓の実重量及び相対重量の減少、腎臓相対重量の減少がみられた。30,000 ppm 投与群の雌雄で膵臓障害 (腺房細胞の変性、壊死、腺房中心の明瞭化及び間質の線維化) がみられた。生殖器官に影響はみられなかった。NOAEL は雄 53、雌 55 mgZn/kg 体重/日であった。(Maita et al. 1981)

(EPA 2005) (EURAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている)

表 A-25 ラット硫酸の亜鉛 13 週間投与による毒性所見

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
硫酸亜鉛/ 混餌	ラット/13 週	30,000 ppm (雄 ; 570mgZn/ kg 体重/日、雌 ; 564 mgZn/kg 体重/日)	白血球数減少、ヘマトクリット減少、総蛋白減少、コレステロール減少、肝臓絶対/相対重量減少、腎臓相対重量減少、膵臓の腺房細胞の変性、壊死、腺房中心の明瞭化、間質の線維化	白血球数減少、膵臓の腺房細胞の変性、壊死、腺房中心の明瞭化、間質の線維化
		3,000 ppm (雄 ; 53 mgZn/kg 体重/日、雌 ; 55 mgZn/kg 体重/日)	NOAEL	NOAEL
		300 ppm (雄 ; 5.3 mgZn/kg 体重/日、雌 ; 5.5 mgZn/kg 体重/日)	-	-

### d. 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雄 13 匹/群、雌 16 匹/群) に塩化亜鉛 (0、0.12 mgZn/mL 相当) を 4 週間飲水投与した (雄 : 11.66 mgZn/kg 体重/日、雌 : 12.75 mgZn/kg 体重/日)。摂餌量及び飲水量

が減少したが体重増加量には差がなかった。赤血球数、ヘモグロビンの減少、好中球及びリンパ球の増加、網状赤血球及び多染性赤血球の増加がみられた。(Zaporowska and Wasilewski 1992)

(EURAR 2004) (EPA 2005、ATSDR にも引用されている)

なお、ATSDR では NOAEL を 12 mgZn/kg 体重/日としている (ATSDR 2005)。

表 A-26 ラットの塩化亜鉛 4 週間飲水投与による毒性所見

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
塩化亜鉛/ 飲水	ラット/4 週	0.12mg/L (雄; 11.66、 雌 ; 12.75 mgZn/kg 体重/日)	摂餌量、飲水量減少、赤 血球数、ヘモグロビン減 少、網状赤血球、多染性 赤血球増加、好中球、リ ンパ球増加	摂餌量、飲水量減少、 赤血球数、ヘモグロビ ン減少、網状赤血球、 多染性赤血球増加、好 中球、リンパ球増加

#### e. 12 週間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (雌 10 匹/群) に酢酸亜鉛 2 水和物 (0、160、320、640 mg/kg/日 (0、48、95、191 mgZn/kg 体重/日相当)) を 12 週間飲水投与した。640 mg/kg/日投与群で、無気力、2 例の死亡、飲水量、尿量の減少、BUN、クレアチニンの増加、腎臓のボーマン囊の上皮細胞扁平化、近位尿細管の剥離、核濃縮がみられた。320 及び 640 mg/kg/日投与群で、肝臓、腎臓、心臓、骨及び血液の亜鉛濃度に有意な増加がみられた。(Llobet et al. 1988)

(EPA 2005) (ATSDR、EU RAR 2008a、c、d、e、f でも引用されている)。

なお、ATSDR では NOAEL を 95 mgZn/kg 体重/日としている (ATSDR 2005)。

表 A-27 ラットの酢酸亜鉛 2 水和物 12 週間飲水投与による毒性所見

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
酢酸亜鉛/ 飲水	ラット/12 週	191 mgZn/kg 体重/日	-	無気力、死亡、飲水量減少、尿量減少、 BUN 増加、クレアチニン増加、腎臓 ボーマン囊上皮細胞扁平化、近位尿細 管剥離、核濃縮、肝臓、腎臓、心臓、 骨及び血中亜鉛濃度の増加
		95 mgZn/kg 体重/日	-	肝臓、腎臓、心臓、骨及び血中亜鉛濃 度の増加
		48 mgZn/kg 体重/日	-	-

#### f. 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (雌雄各 20 匹/群) に亜鉛モノグリセロラート (0、0.05、0.2%、1% (雄 : 0、13、52.9、298、雌 : 0、14.8、60.6、334 mgZn/kg 体重/日相当)) を 13 週間混餌投与した。なお、1%投与群では一般状態の悪化のため 58 日に飼料中濃度を 0.5%に低下したが、改善がみられなかったため 64 日にと殺した。これらの動物では低銅血症が発症し、低色素性小

球性再生性貧血 (hypochromic microcytic regenerative type anemia) (低ヘモグロビン、低ヘマトクリット、MCV 及び MCH の減少、MCHC、赤血球数及び網状赤血球数の増加) が明らかに認められた。腸管膜リンパの腫大と腎臓表面の陥凹がみられ、膵臓の重度な変性及び脾臓、腎臓、切歯、眼及び骨に組織変化が観察された。雄全例に精巣精細管の低形成、前立腺及び精嚢にも低形成がみられた。雌では 1 例の子宮が低形成であった。0.2% 投与群の雄ではアラニンアミノ基転移酵素 (Alanine amino transferase、ALAT)、アルカリフォスファターゼ (alkaline phosphatase、ALP) 及びクレアチンキナーゼが増加し、雌ではクレアチンキナーゼが増加した。雌雄で総コレステロールが減少した。血液学的検査では 0.05 及び 0.2% 投与群とも変化はなかった。0.05 及び 0.2% 投与群の雄で腹部脂肪量の減少が用量相関的にみられた。腸管膜リンパ節の腫大が 0.05% (1 例) 及び 0.2% (6 例) の雄にみられた。病理組織検査では 0.2% 投与群の雌雄に脛骨及び大腿骨の骨幹端の骨梁数の減少及び膵臓細胞壊死がみられた。膵臓細胞壊死は 0.05% 投与群の雌雄にもみられた。0.2% 投与群の雌雄、0.05% 投与群の雄に脾臓赤脾髄の色素沈着したマクロファージ数の減少がみられた。0.05 及び 0.2% 投与群で生殖器に対する影響はみられなかった。NOAEL は雄 13、雌 14.8 mgZn/kg 体重/日であった。(Edwards and Buckley 1995)

(EURAR 2008a、c、d、e、f)

表 A-28 ラットの亜鉛モノグリセロラート 13 週か混餌投与による毒性所見

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
亜鉛モノ グリセロ ラート/混 餌	ラット/13 週	1% (雄 ; 298、雌 ; 334 mgZn/kg 体重/ 日)	64 日に全例切迫と殺、 低銅血症、低色素性小 球性再生性貧血、腸管 膜リンパ腫大、腎臓表 面の陥凹、膵臓変性、 脾臓、腎臓、切歯、 眼の組織変化、精巣 精細管、前立腺、精 嚢の低形成	64 日に全例切迫と殺、 低銅血症、低色素性小 球性再生性貧血、腸管 膜リンパ腫大、腎臓表 面の陥凹、膵臓変性、 脾臓、腎臓、切歯、 眼の組織変化、子宮 低形成
		0.2% (雄 ; 52.9、雌 ; 60.6 mgZn/kg 体重/ 日)	ALAT、ALP、クレアチ ンキナーゼ増加、総コ レステロール減少、腹 部脂肪量減少、腸管 膜リンパ節腫大、脛 骨、大腿骨骨幹端骨 梁数減少、膵臓細胞 壊死、脾臓赤脾髄色 素沈着マクロファージ 数減少	クレアチンキナーゼ増 加、総コレステロール 減少、脛骨、大腿骨 骨幹端骨梁数減少、 膵臓細胞壊死、脾臓 赤脾髄色素沈着マク ロファージ数減少
		0.05% (雄 ; 13、雌 ; 14.8 mgZn/kg 体重/ 日)	腹部脂肪量減少、腸管 膜リンパ節腫大、膵 臓細胞壊死、脾臓赤 脾髄色素沈着マクロ ファージ数減少 NOAEL	膵臓細胞壊死、脾臓 赤脾髄色素沈着マク ロファージ数減少 NOAEL

### ③その他の亜急性毒性試験

安全性評価のための亜急性毒性試験としては不十分であるが、評価を補助すると思われる試験を以下に記載する。

#### その他 a. 60 日間反復投与行動試験 (マウス)

Swiss マウス (雌雄各 9~12 匹/群) に酢酸亜鉛 1 水和物 (0、1% (0、793 mgZn/kg 体重/日相当)) を生後 1 か月以内から 60 日間飲水投与した。投与最終日に電気ショック回避行動試験を実施した。この試験は、1 日目に明暗の 2 部屋から成るチャンバーの明室にマウスを置くと、マウスは暗室を好むので暗室に移動するが、暗室に入ると電気ショックを与える。次の日に暗室に入っても電撃ショックはかからないようにして同様の実験を行うと、明室から暗室に移動するまでの時間が有意に増加する。亜鉛投与群と対照群との間に有意差はみられなかった。いずれも電気ショックはかけないで、同様の試験を 7、14、21、28 日に実施した。暗室に入る前の明室での滞在時間は対照群及び亜鉛投与群とも減少した。時間経過による滞在時間の減少は亜鉛投与群で大きく、学習した回避反応が有意に早く消滅した。亜鉛投与群の 28 日における暗室に入る前の明室滞在時間は有意に短かった (対照群の約半分)。(de Oliveira et al. 2001)

(EPA 2005) (ATSDR 2005 にも引用されている)

表 A-29 マウスの酢酸亜鉛 1 水和物 60 日間飲水投与による行動試験結果

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
酢酸亜鉛/ 飲水	マウス/60 日	1% (793 mgZn/kg 体重/日)	学習した電撃ショックからの回避反応が亜鉛投与により早く消滅	

#### その他 b. 6 か月間反復投与行動試験 (マウス)

生後 3 か月の APP/PS1 トランスジェニックマウスに硫酸亜鉛を 20 mg/mL (8.1 mgZn/mL) の用量で 6 か月間飲水投与した。生後 9 か月時に、モリスの水迷路を用いて学習及び記憶に対する影響を調べた。亜鉛投与群で、隠された逃避台試験 (空間記憶) において、逃避潜時及び路長がより長くなり、空間学習記憶障害がみられた。また、亜鉛投与群で血漿亜鉛濃度及び脳中亜鉛濃度が有意に高く、大脳皮質及び海馬における亜鉛班 (zinc-positive plaques) 及び  $\beta$  アミロイド班の数と面積が増加した。また、亜鉛投与群で大脳中のアミロイド前駆物質タンパク質 (APP) の開裂が促進された。(Wang et al. 2010)

#### その他 c. 3 か月又は 11 か月間反復投与行動試験 (ラット)

実験 1. ラット (系統不明) の出生前から、硫酸亜鉛 10 mg/kg (4.05 mgZn/kg) (n=12)、炭酸亜鉛 10 mg/kg (5.19 mgZn/kg) (n=12) 又は水道水 (n=12) を飲水投与した。11 か月齢時に、2 秒間 0.7 mA スクランブル足電撃用のステンレス棒を渡したプレキシガラス製の透

明なチャンバーを用いて、恐怖条件付け及び遮光試験を行った。亜鉛投与群で恐怖を克服する反応能力に障害がみられた。このことは亜鉛投与が学習及び情動記憶を含む記憶に有害な影響を及ぼすことを示している。

実験 2. ラット（系統不明）の出生前から、炭酸亜鉛 10 mg/kg (5.19 mgZn/kg) (n=13)、炭酸亜鉛 10 mg/kg (5.19 mgZn/kg) +塩化銅 (0.25 mg Cu/kg) (n=12) 又は水道水 (n=12) を飲水投与した。生後 3 か月において、モリスの水迷路を用いて、空間参照記憶に及ぼす影響を調べた。炭酸亜鉛投与群で水道水群より逃避台に到達するまでの遊泳時間が長く、学習及び記憶に有害な影響がみられた。炭酸亜鉛+塩化銅群は水道水群とほぼ同等であった。

(Chrosniak et al. 2006)

#### その他 d. 6 か月間反復投与試験－腎臓被膜中神経伝達物質への影響－（ラット）

ラットを用いて、水負荷及び慢性的で過剰な  $\text{Cu}^{2+}$  及び  $\text{Zn}^{2+} 10 \mu\text{L}$  を 6 か月間飲水投与し、腎臓被膜中の神経伝達物質及び肥満細胞数に及ぼす影響について検討した。水負荷では腎臓被膜中のアセチルコリン、カテコールアミン及びセロトニンが増加し、ヒスタミンが減少した。

$\text{Zn}^{2+}$  を  $10 \mu\text{L}$  6 か月間投与すると被膜中のアセチルコリン及びヒスタミンは減少したが、カテコールアミン及びセロトニンは増加した。 $\text{Cu}^{2+}$  の  $10 \mu\text{L}$  投与ではアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニンが増加した。背景的には  $\text{Zn}^{2+} 10 \mu\text{L}$  では全ての伝達物質を強力的に減少させ、 $\text{Cu}^{2+} 10 \mu\text{L}$  ではアセチルコリン、カテコールアミン及びセロトニンを強力的に増加させたが、ヒスタミンは減少させた。 $\text{Cu}^{2+} 10 \mu\text{L}$  では腎臓被膜中の肥満細胞数を増加させた。背景的には水負荷により初めの 1 時間に肥満細胞を増加させたがその後減少した。 $\text{Zn}^{2+} 10 \mu\text{L}$  では肥満細胞数は減少した。背景的水負荷では肥満細胞の消失が誘発された。

(Kozlov and Glazyrina 2008)

#### その他 e. 10 日間反復投与試験－脳内酵素及び神経分泌への影響－（ラット）

Wistar ラット（性別不明、12 匹/群）に酸化亜鉛 (0、100 mg/匹 (0、480 mgZn/kg/日相当)) を 10 日間経口投与した。大脳皮質内のグリア及びオリゴデンドログリアの増殖を伴う神経細胞の変性、小動脈の血管内皮の浮腫がみられた。酸性ホスファターゼ、ATP 分解酵素、アセチルコリンエステラーゼ及びブチリルチオコリンエステラーゼの活性が低下し、チアミンピロフォスファターゼ及び非特異的エステル分解酵素が増加した。アルカリファオスファターゼ (ALP) に変化はみられなかった。また、これらの動物について視床下部及び下垂体での神経分泌について調べたところ、下垂体での神経分泌の低下及び抗利尿ホルモン分泌の増加を伴った視床下部での視索上核部及び室傍核細胞での神経分泌機能の増加がみられた。(Kozik et al. 1980、1981)

(ATSDR 2005) (EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている)

これらの変化が亜鉛の脳への毒性影響であるのか、体内の他の部位での変化に付随した二次的影響であるのかは不明である (EURAR 2008a, c, d, e, f)。

表 A-30 ラットの酸化亜鉛 10 日間経口投与による脳組織、脳内酵素及び神経分泌に及ぼす影響

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
酸化亜鉛/ 経口	ラット/10 日	480 mgZn/kg 体重/日	大脳皮質のグリア及びオリゴデンドログリアの増殖を伴う神経細胞変性、小動脈血管内皮浮腫。大脳の酵素組織化学において、酸性ホスファターゼ、ATP 分解酵素、アセチルコリンエステラーゼ及びブチルチオコリンエステラーゼの活性低下、チアミンピロフォスファターゼ及び非特異的エステル分解酵素の活性上昇。下垂体の神経分泌及び抗利尿ホルモン分泌増加を伴う視床下部視索上核及び傍脳室細胞の神経分泌の増加。(性別不明)	

#### その他 f.6 週間反復投与試験 (ラット)

Wistar ラット (離乳雄 10 匹/群) に無水硫酸亜鉛 (0、15、30、60、120、240 ppm (0、1.4、2.8、5.5、11、22 mgZn/kg 体重/日相当)) を 6 週まで混餌投与した (基礎飼料中亜鉛含量 : 30 mgZn/kg 飼料)。亜鉛投与量と血清中セルロプラスミン濃度には直線性の用量相関関係は得られなかったが、セルロプラスミンの異常値を示す動物数は投与量の増加とともに増加した。異常値を示した動物の割合は 15、30、60、120、240 ppm でそれぞれ 0、0、11、30、100%であった。肝臓 Cu、Zn-SOD 及び心臓チトクローム c 酸化酵素活性は用量相関的に減少し、120 ppm 以上投与群で有意差がみられた。心臓 Cu、Zn-SOD 及び肝臓チトクローム c 酸化酵素活性に変化はみられなかった。(L'Abbe and Fischer 1984a)

(EPA 2005) (ATSDR 2005 にも引用されている)

表 A-31 ラットの無水硫酸亜鉛 6 週間混餌投与による血清セルロプラスミン、肝及び心臓中銅関連酵素に及ぼす影響

試験物質/ 経路	試験系/ 投与期間	投与量	雄	雌
硫酸亜鉛/ 混餌	ラット /6 週	240 ppm (雄 ; 22 mgZn/kg 体重/日)	セルロプラスミン異常動物数 (100%)、肝臓亜鉛、銅-SOD 及び心臓チトクローム C オキシダーゼ減少	-
		120 ppm (雄 ; 11 mgZn/kg 体重/日)	セルロプラスミン異常動物数 (30%)、肝臓亜鉛、銅-SOD 及び心臓チトクローム C オキシダーゼ減少	-
		60 ppm (雄 ; 5.5 mgZn/kg 体重/日)	セルロプラスミン異常動物数 (11%)、肝臓亜鉛、銅-SOD 及び心臓チトクローム C オキシダーゼ減少 (有意差なし)	-
		30 ppm (雄 ; 2.8 mgZn/kg 体重/日)	肝臓亜鉛、銅-SOD 及び心臓チトクローム C オキシダーゼ減少 (有意差なし)	-
		15 ppm (雄 ; 1.4 mgZn/kg 体重/日)	-	-

### その他 g. 6 週間反復投与試験 (ラット)

Wistar ラット (離乳雄 10 匹/群) に無水硫酸亜鉛 (0、240 ppm (0、22 mgZn/kg 体重/日相当)) を 6 週まで混餌投与し (飼料中亜鉛含量: 30 mgZn/kg 飼料)、2 及び 4 週に中間と殺群を設けた。飼料中の銅含量を正常飼料 (6 mg Cu/kg 飼料) 及び欠乏飼料 (0.6 mg Cu/kg 飼料) とした。その結果、亜鉛投与群又は銅欠乏飼料のいずれかで血清及び心臓の銅濃度が減少した。2 週時に亜鉛投与群及び銅欠乏食で血清セルロプラスミン、肝臓及び心臓 Cu、Zn-SOD 及び心臓チトクローム c 酸化酵素活性は有意に減少し、試験終了時まで持続した。(L'Abbe and Fischer 1984b)

(EPA 2005) (ATSDR 2005 にも引用されている)

表 A-32 ラットの無水硫酸亜鉛 6 週間混餌投与による血清セルロプラスミン、肝及び心臓中銅関連酵素に及ぼす影響

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
硫酸亜鉛/ 混餌	ラット/6 週	240 ppm (雄; 22 mgZn/kg 体重/日)	セルロプラスミン減少、肝臓及び心臓中亜鉛、銅-SOD 及びチトクローム C オキシダーゼ減少	-
		0 ppm + 銅欠乏飼料	セルロプラスミン減少、肝臓及び心臓中亜鉛、銅-SOD 及びチトクローム C オキシダーゼ減少	-

### その他 h. 亜急性毒性試験 (ウサギ)

New Zealand White ウサギ (雄 7~8 匹/群) に炭酸亜鉛 (0、1,000、5,000 µgZn/g (0、34、170 mgZn/kg 体重/日相当)) を 8 週 (1,000 µgZn/g) 又は 22 週間 (5,000 µgZn/g) の用量で混餌投与した。基礎飼料中の亜鉛含量は 105.5 µgZn/g であった。5,000 µgZn/g 投与群でヘモグロビンの減少、血清銅の減少、血清及び組織中 (肝臓、腎臓、脳、精巣、脾臓、胸腺、皮膚、骨、毛髪) 亜鉛濃度の増加がみられた。1,000 µgZn/g 投与群についての記載はない。(Bentley and Grubb、1991)

(EPA 2005)

表 A-33 ウサギの炭酸亜鉛 8 週又は 22 週間混餌投与による血清及び組織中亜鉛及び銅濃度

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
炭酸亜鉛/ 混餌	ウサギ/8 週又は 22 週	5,000 ppm (雄; 170 mgZn/kg 体重/日) (22 週)	ヘモグロビン減少、血清及び組織 (肝臓、腎臓、脳、精巣、脾臓、胸腺、皮膚、骨、毛髪) 中亜鉛濃度増加	-
		1,000 ppm (雄; 34 mgZn/kg 体重/日) (8 週)	-	-

### その他 i. 191 日間亜急性毒性試験（フェレット）

フェレット（雄 6 匹、雌 9 匹）に酸化亜鉛（0 ppm（5 匹）、500 ppm（3 匹）、1,500 ppm（4 匹）、3,000 ppm（3 匹）（それぞれ、0、142、425、850 mgZn/kg 体重/日相当）を、191～197 日間投与した。1,500 及び 3,000 ppm 投与群では毒作用が強く発現し、3 週間以内に死亡又は瀕死期と殺した。対照群及び 500 ppm 投与群は、継時的に 1 匹ずつ中間と殺した。1,500 及び 3,000 ppm 投与群では顕著な摂餌量及び体重減少、大球性低色素性貧血、網状赤血球数の増加、瀰漫性腎症、尿検査で蛋白、糖、潜血、ビリルビン陽性が認められた。500 ppm 投与群では肉眼的毒性症状はみられなかった。いずれの用量でも組織中の亜鉛濃度の増加、銅濃度の減少及びセルロプラスミン酸化酵素活性の減少がみられた。（Straube et al. 1980）

（EPA 2005）（EURAR 2008a、c、d、e、f 及び ATSDR 2005 にも引用されている）

表 A-34 フェレットの酸化亜鉛 191 日間混餌投与による毒性所見

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
酸化亜鉛/ 混餌	フェレット/191 ～197 日	3,000 ppm (850 mgZn/kg 体重/ 日)	摂餌量、体重減少、大球性低色素性貧血、網状赤血球数増加、瀰漫性腎症、尿タンパク、尿潜血、尿糖、尿ビリルビン陽性、毒性作用強く 3 週間以内に死亡/切迫と殺。	
		1,500 ppm (425 mgZn/kg 体重/ 日)		
		500 ppm (142 mgZn/kg 体重/ 日)	組織中亜鉛濃度増加、銅濃度減少、セルロプラスミン酸化酵素活性減少	

### その他 j. 14 日及び 49 日間亜急性毒性試験（ヒツジ）

3 種類の品種が異なるヒツジに 31 mgZn<sup>2+</sup>/kg 飼料をを与え、さらに Zn<sup>2+</sup>（261、731 mgZn/kg 飼料（14 日間試験）、731、1,431 mgZn/kg 飼料（49 日間試験））を混餌投与して、14 日間及び 49 日間試験を行った。その結果、261 mgZn/kg 飼料では影響はなかった。その他の全ての投与群で脾臓障害がみられた。（Ellis et al. 1984）

（EURAR 2008a、c、d、e、f）（ATSDR 2005 にも引用されている）

表 A-35 ヒツジの亜鉛（化合物名不明）49 日間混餌投与による毒性所見

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	
亜鉛/混餌	ヒツジ/14 日	261 mgZn/ kg 飼料	なし
		731 mgZn/ kg 飼料	脾臓障害
	ヒツジ/49 日	731 mgZn/ kg 飼料	脾臓障害
		1,431 mgZn/kg 飼料	脾臓障害

### その他 k. 4 週間亜急性毒性試験（ヒツジ）

去勢ヒツジに酸化亜鉛（240 mgZn/kg 体重）を、3 回/週、4 週間経口投与し、4、7、14、21、28、56、112 日にと殺して、脾臓について病理組織検査を行った。投与初期に脾管上皮

の壊死、膵管周囲の炎症、小葉間脂肪壊死、その後水腫、小葉の嚢胞性変化/萎縮/繊維化及び膵管の過形成といった膵臓障害がみられた。(Smith and Embling 1993)

(EURAR 2008 a、c、d、e、f)

表 A-36 ヒツジの酸化亜鉛 4 週間経口投与による膵臓の組織所見

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
酸化亜鉛/ 経口	去勢ヒツジ/4 週 (3 回/週)	240 mgZn/kg 体重	膵臓障害(膵管上皮の壊死、膵管周囲の炎症、小葉間死亡壊死、水腫、小葉の嚢胞性変化/萎縮/繊維化、膵管の過形成)	-

#### ④生殖・発生毒性試験

亜鉛の生殖及び発生毒性に関するいくつかの試験がある。亜鉛の高用量群 (>25 mgZn/kg 体重/日) では精子形成障害、着床数の減少、吸収胚の増加などがみられている (EPA 2005)。

##### a. 二世世代生殖毒性試験 (ラット)

SD ラット (雄雌各 25 匹/群、F<sub>0</sub>) に塩化亜鉛 (0、7.5、15.0、30 mgZnCl<sub>2</sub>/kg 体重/日 (0、3.6、7.2、14.4 mgZn/kg 体重/日相当)) を、雄では交配前 77 日から交配終了時、雌では交配前 77 日から哺育期間終了時まで強制経口投与した。F<sub>1</sub> を選抜して F<sub>0</sub> と同様の用量及び投与スケジュールで試験を継続した。F<sub>0</sub> 動物では 14.4 mgZn/kg 体重/日投与群で妊娠率、児動物の生存率 (生後 0 及び 4 日) 及び児動物体重の減少がみられた。F<sub>1</sub> 動物では 14.4 mgZn/kg 体重/日投与群で、F<sub>0</sub> 動物の所見に加えて、産児数の減少がみられた。

(Khan et al. 2007)

表 A-37 ラットの塩化亜鉛経口投与による二世世代生殖毒性

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
塩化亜鉛/ 強制経口	雄：交配 77 日前 ～交配終了 雌：交配 77 日前 ～哺育終了	14.4 mgZn/kg 体重/ 日	F <sub>0</sub> 世代: 妊娠率減少、 F <sub>1</sub> 世代: 妊娠率減少、産 児数減少	F <sub>0</sub> 世代：児動物生存率 減少、児動物体重減少 F <sub>1</sub> 世代：児動物生存率 減少、児動物体重減少
	F <sub>1</sub> 動物について も F <sub>0</sub> と同様なス ケジュールで試 験した。	7.2 mgZn/kg 体重/日	-	-
		3.6 mgZn/kg 体重/日	-	-

**b. 一世代生殖毒性試験（ラット）**

SD ラット（雄雌各 5～7 匹/群）に塩化亜鉛（0、3.6、7.2、14.4、28.8 mgZn/kg 体重/日相当）を強制経口投与する 1 世代生殖毒性試験を実施した。交配前 77 日日間、交配 21 日間、妊娠 21 日間及び哺育期間中に投与した。その結果、出産までの体重には有意な変化はなかったが、出産後の体重は 14.4 mg/kg/日以上で有意に減少した。出生率は全投与群で有意に減少したが用量相関性はなかった。14.4 mg/kg/日以上では一腹当たりの生存児数は有意に減少したが、一腹当たりの総出生児数には有意差はなく、また、生後 21 日の児動物体重は有意に減少したが、4、7、14 日の体重に有意差はなかった。その他の生殖指標に変化はみられず、血液生化学検査項目にも変化はみられなかった。（Khan et al. 2001）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

表 A-38 ラットの塩化亜鉛経口投与による一世代生殖毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
塩化亜鉛/経口	SD ラット/交配前 77 日～哺育期間終了	28.8 mgZn/kg 体重/日	出産後体重減少	一腹当たりの生存児数減少、生後 21 日の体重減少
		14.4 mgZn/kg 体重/日	出産後体重減少	一腹当たりの生存児数減少、生後 21 日の体重減少
		7.2 mgZn/kg 体重/日	-	-
		3.6 mgZn/kg 体重/日	-	-

**c. 一世代生殖毒性試験（ラット）**

SD ラット（雌雄各 25 匹/群）に塩化亜鉛（0、3.6、7.2、14.4 mgZn/kg 体重/日相当）を、雌は交配前 84 日から哺育期間終了時までの 140 日間、雄は交配前 84 日から交配終了時までの 98 日間、強制経口投与した。全投与群で産児数減少、中用量以上で出生時死亡率増加、生存児数が減少した。交配前投与期間に投与群の雄で摂餌量及び体重増加量が減少し、最終と殺時体重も減少した。雌の体重は交配前期間に変化はなく、交配期間中には 14.4 mgZn/kg 体重/日群で、妊娠期間中及び哺育期間中には 3.6 mgZn/kg 体重/日以上以上の投与群において、平均体重が対照群より低下した。

（Johnson et al. 2011）

表 A-39 ラットの塩化亜鉛経口投与による一世代生殖毒性

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
塩化亜鉛/ 強制経口	雄：交配 84 日前 ～交配終了 雌：交配 77 日前 ～哺育終了	14.4 mgZn/kg 体重/日	雄：摂餌量減少、体重増加量減少、 最終体重減少 雌：交配/妊娠/哺育期間中の平均体 重減少、産児数減少、	出生時死亡率増加、 生存児数減少
		7.2 mgZn/kg 体重/日	雄：摂餌量減少、体重増加量減少、 最終体重減少 雌：妊娠/哺育期間中の平均体重減 少、産児数減少	出生時死亡率増加、 生存児数減少
		3.6 mgZn/kg 体重/日	雄：摂餌量減少、体重増加量減少、 最終体重減少 雌：哺育期間中の平均体重減少、 産児数減少	-

#### d. 生殖発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雌 10～20 匹/群）に酸化亜鉛（亜鉛 0、0.4%（又は 0.2%）相当）を混餌投与して、次の 4 つの試験を行った。(1) ラット（10 匹）に 0、0.4%を妊娠 0～15 又は 16 日まで摂取させた。(2) ラット（20 匹）に 0、0.4%を妊娠 0～18 又は 20 日まで摂取させた。(3) ラット（20 匹）に 0、0.4%を交配前 21 日から出産まで摂取させた。(4) ラット（10 匹）に 0、0.2%を交配前 21 日から妊娠 15 日まで摂取させた。体重初期値及び摂餌量の相対成長率の式（EPA 1988）を用いて、母動物が摂取した過剰な亜鉛量を 0、0.2、0.4%餌中濃度について、それぞれ、0、200、400 mgZn/kg/日と推計した。母動物を暴露終了日にと殺して、胎児を取り出し、検査した。妊娠 0 日から 0.4%を投与した母動物において胎児吸収は 4～29%であった（試験（1）及び（2））。交配前から妊娠期間中 0.4%を暴露したラットでは胎児吸収が 100%であった。妊娠 0～15、16、18、20 日に 0.4%を暴露した胎児体重は有意に減少したが、交配前から妊娠 0～15 日に 0.2%暴露した動物では減少しなかった。妊娠期間中に 0.4%及び妊娠前から妊娠期間中 0.2%を暴露した動物では外表奇形はみられなかった。（Schlicker and Cox 1968）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 及び EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

表 A-40 ラットの酸化亜鉛混餌投与時の異なる投与期間による生殖発生毒性への影響

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
酸化亜鉛/混餌	ラット雌/妊娠 0～15 又は 16 日	0.4% (400 mgZn/kg 体重/日)	胎児吸収：4～29%	胎児体重減少、外表奇形なし
	ラット雌/妊娠 0～18 又は 20 日	0.4% (400 mgZn/kg 体重/日)	胎児吸収：4～29%	胎児体重減少、外表奇形なし
	ラット雌/交配前 21 日～出産	0.4% (400 mgZn/kg 体重/日)	胎児吸収：100%	-
	ラット雌/交配前 21 日～妊娠 15 日	0.2% (200 mgZn/kg 体重/日)	-	外表奇形なし

#### e. 雄性生殖器毒性試験（ラット）

SD ラット（雄）に亜鉛（化合物名は不明、0、500 ppm（3 週間投与：20 mgZn/kg 体重/日、6 週間投与：28 mgZn/kg 体重/日相当）を 3 又は 6 週間混餌投与した。亜鉛投与により雄性生殖器中の酵素活性に影響がみられた。乳酸脱水素酵素活性の低下が精巣、精巣上体頭部、精巣上体尾部（6 週のみ）、精囊、前立腺（6 週のみ）にみられた。アシルスルファターゼ活性上昇が精囊、精巣上体頭部及び尾部（6 週のみ）に、ロイシンアミノペプチダーゼ活性の上昇が精巣、精巣上体頭部（3 週のみ）、精巣上体尾部、精囊（3 週のみ）、前立腺にみられた。3 週間投与したラットの生殖腺の病理組織検査では、一次精母細胞の減数分裂停止、2 次精母細胞の変性、精細管内の液体貯留、精巣上体上皮細胞の高さの低下がみられた。6 週投与では、上記に加えて精子形成の停止がみられた。生殖上皮には精原細胞のみ存在し、1 次精母細胞は 1 層で、濃縮した 2 次精母細胞がみられ、精巣上体尾部には成熟精子は存在しなかった。セルトリ細胞、ライデッヒ細胞、前立腺濾胞及び精囊上皮の核壊死がみられた。本試験では生殖試験は行っていない。（Saxena et al. 1989）

（EPA 2005）

表 A-41 ラットの亜鉛（化合物名不明）3又は6週間混餌投与による雄性生殖器への影響

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
化合物名不明/ 混餌	ラット雄 /3週間	500 ppm (20 mgZn/kg 体重/日)	乳酸脱水素酵素活性低下（精巣、精巣上体頭部、精囊）、アリルスルファターゼ活性上昇（精囊、精巣上体頭部）、ロイシンアミノペプチダーゼ活性上昇（精巣、精巣上体頭部、精巣上体尾部、精囊、前立腺）、一次精母細胞減数分裂停止、2次精母細胞変性、精細管内液体貯留、精巣上体上皮細胞の高さの低下	
	ラット雄 /6週間	500 ppm (28 mgZn/kg 体重/日)	乳酸脱水素酵素活性の低下（精巣、精巣上体頭部、精巣上体尾部、精囊、前立腺）、アリルスルファターゼ活性上昇（精囊、精巣上体頭部及び尾部）、ロイシンアミノペプチダーゼ活性の上昇（精巣、精巣上体尾部、前立腺）一次精母細胞の減数分裂停止、2次精母細胞の変性、精細管内の液体貯留、精巣上体上皮細胞の高さの低下、精子形成の停止、核壊死（セルトリ細胞、ライデッヒ細胞、前立腺濾胞、精囊上皮）	

#### f. 雄性生殖器毒性試験（ラット）

SD ラット（雄 10 匹/群）に不足（4 mgZn/kg 飼料）、十分（12 mgZn/kg 飼料）、過剰量（500 mgZn/kg 飼料）の亜鉛（化合物不明）を 8 週間投与した。投与量は 0.4、1、49 mgZn/kg 体重/日と推定された。体重増加量は亜鉛の用量に比例したが、精巣重量に影響はなかった。フローサイトメトリーによるデータから、過剰な亜鉛の投与において精子の染色体の構造に異常の誘発が認められた。著者らは過剰の亜鉛（49 mgZn/kg 体重/日）投与群は S-S 結合を不安定化し、プロタミン分子（精子中の基本蛋白）と複合体を作り、精子クロマチンの 4 次構造を不安定化させ、DNA 変性に対する感受性を増大させると推論した。この試験では生殖試験は実施しなかった。（Evenson et al. 1993）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

表 A-42 ラットの亜鉛（化合物名不明）8週間混餌投与による雄性生殖器への影響

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
化合物名不明/ 混餌	ラット雄/8週間	500 ppm (49 mgZn/kg 体重/日)	精子染色体構造の異常	-
		12 ppm (1 mgZn/kg 体重/日)	-	-
		4 ppm (0.4 mgZn/kg 体重/日)	-	-

#### g. 発生毒性試験（ラット）

亜鉛を 30 ppm (3.39 mgZn/kg/日含む基礎飼料で飼育されているラット（系統不明、雌 12～13 匹/群）に硫酸亜鉛（150 ppm（総量 20 mgZn/kg 体重/日相当））を妊娠 1 日から 17 日まで混餌投与し、妊娠 18 日にと殺した。着床部位数に変化はみられなかったが、胚吸収率(9.5%)が有意に増加した。(Kumar 1976)

(EPA 2005) (ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている)

表 A-43 ラットの硫酸亜鉛混餌投与による発生毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
硫酸亜鉛/混餌	ラット雌/妊娠 1 ～17 日	150 ppm (20 mgZn/kg 体重/日)	胚吸収率増加	-

#### h. 生殖毒性試験（ラット）

SD ラット（雌 5 匹/群）に炭酸亜鉛（亜鉛 0、0.5% (0、500 mgZn/kg 体重/日相当)）を含有する飼料を無処置雄との交配 5 週間前から妊娠 2 週まで摂取させた。一腹当たりの胎児数、一腹重量、平均胎児重量に有意差はみられなかった。(Kinnamon 1963)

(EPA 2005) (ATSDR 2005 にも引用されている)

#### i. 生殖発生毒性試験（ラット）

Chales-Foster ラット（雌 12 匹）を用い、交尾直後から 18 日間亜鉛（硫酸亜鉛）4,000 ppm を混餌投与した (450 mgZn/kg 体重/日)。投与群で受胎率が有意に減少した (5/12、対照 12/12)。妊娠例では妊娠雌当たりの着床部位数に有意差はみられなかった。亜鉛投与は吸収胚数に対する影響はなく、死産や児動物の奇形にも影響しなかった。別の試験で、交配前 3 週間に亜鉛 4,000 ppm を混餌投与した雌では、妊娠率及び胎児数に悪影響はみられなかった。(Pal

and Pal 1987)

(EPA 2005) (ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、fにも引用されている)

表 A-44 ラットの硫酸亜鉛混餌投与による発生毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
硫酸亜鉛/混餌	ラット雌/妊娠 0 ～18日	4,000 ppm (450 mgZn/kg 体重/日)	受胎率減少	-

j. 生殖毒性試験 (マウス)

ICR マウス (雌雄) に塩化亜鉛 (雄 : 0、1.560、3.125、6.250 mgZnCl<sub>2</sub>/kg/日 (0、0.75、1.5、3.0 mgZn/kg/日相当)、雌 : 0、3.125、6.250、12.500 mgZnCl<sub>2</sub>/kg/日 (0、1.5、3.0、6.0 mgZn/kg/日相当)) を、交配前 49 日間強制経口投与し、雄の 0 mg 投与群と雌の 0 mg 投与群、雄の 1.560 mg 投与群と雌の 3.125 mg 投与群、雄の 3.125 mg 投与群と雌の 6.250 mg 投与群、雄の 6.250 mg 投与群と雌の 12.500 mg 投与群とをそれぞれ交配させた。交配期間から妊娠期間、哺育期間 (生後 21 日) を通して投与した。全投与群で、受胎率、産児数、生存児数及び児動物体重が減少した。3.125 mg 以上投与群の雌親で肝臓及び脾臓の絶対・相対重量の減少がみられた。(Khan et al. 2003)

(NITE 2008)

表 A-45 マウスの塩化亜鉛経口投与による生殖発生毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
塩化亜鉛/経口	マウス雄 ; 交配前 49 日間 + 交配期間、雌 ; 交配前 49 日間 + 交配期間 + 妊娠期間 + 哺育期間	雄 : 3 mgZn/kg 体重/日 雌 : 6 mgZn/kg 体重/日	雌 : 受胎率、産児数、生存児数減少、肝臓重量、脾臓重量 (絶対、相対) 減少、	体重減少
		雄 : 1.5 mgZn/kg 体重/日 雌 : 3 mgZn/kg 体重/日	雌 : 受胎率、産児数、生存児数減少、肝臓重量、脾臓重量 (絶対、相対) 減少、	体重減少
		雄 : 0.75 mgZn/kg 体重/日 雌 : 1.5 mgZn/kg 体重/日	雌 : 受胎率、産児数、生存児数減少、肝臓重量、脾臓重量 (絶対、相対) 減少、	体重減少

#### k. 発生毒性試験（ラット）

SD ラット妊娠雌（10 匹/群）に酸化亜鉛として亜鉛 0（9 ppm 含有）、0.2%、0.5% を含有する飼料を妊娠期間中から哺育 14 日まで摂取させた（妊娠期間：120、280 mgZn/kg 体重/日、哺育期間：150、400 mgZn/kg 体重/日）。母動物の体重、摂餌量に変化はなく、妊娠期間及び一腹当たりの生存児数にも有意差はみられなかった。外表奇形もみられなかった。（Ketcheson et al. 1969）

（EPA 2005）（ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

#### l. 発生毒性試験（ラット）

SD ラット雌（8～9 匹/群）に低亜鉛飼料、対照飼料、亜鉛添加飼料（総亜鉛量として 4.5、24.5、500 ppm：0.27、1.45、30 mgZn/kg 体重/日、化合物名不明）を妊娠 1～20 日に摂取させた。30 mgZn/kg 体重/日で母動物体重、ヘマトクリット値、胚吸収及び奇形頻度、胎児重量、胎児長に悪影響はみられなかった。低亜鉛飼料群のみに母動物体重減少、胚吸収、奇形頻度増加及び胎児重量増加といった悪影響がみられた。（Uriu-Hare et al. 1989）

（EPA 2005）（ATSDR 2005 にも引用されている）

表 A-46 ラットの亜鉛（化合物名不明）妊娠期間投与による発生毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
化合物名不明/ 混餌	ラット雌/妊娠 1 ～20 日	500 ppm（30 mgZn/kg 体重/日）	-	-
		24.5 ppm（1.45 mgZn/kg 体重/日）	-	-
		4.5 ppm（0.27 mgZn/kg 体重/日）	体重減少、胚吸収増加	奇形頻度増加、胎児重量増加

#### m. 生殖・発生毒性試験（ミンク）

ミンク（雌 11 匹、雄 3 匹）に亜鉛（20.2 ppm）を含む基礎飼料に硫酸亜鉛 7 水和物（亜鉛 500 ppm 相当）を添加した飼料を摂取させ、2 か月後に 18 日間交配させた。500 ppm で亜鉛の毒性又は銅不足による一般状態の変化がみられなかったため、交配期間終了 3 日前に用量を 1,000 ppm（56 mgZn/kg 体重/日）に増加させた。高亜鉛食では出産した母動物数が 8/11 であり、対照群（11/11）と比較して少なかったが、妊娠期間、出産児数、出生時体重、離乳時死亡率に影響はみられなかった。亜鉛は親動物の体重、肝臓、脾臓、腎臓重量及び血液検査値（白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット）に影響を及ぼさなかった。銅欠乏に起因する臨床症状（脱毛、貧血、被毛色素欠乏）もみられなかった。しかし生後 3～4 週の児動物では眼、耳、顎及び生殖器の周囲の被毛色素欠乏がこれらの部位の脱毛及び皮膚炎とともにみられた。その後被毛色素欠乏症及び脱毛は体の大部分に広がった。生後 8

週目の児動物はヘマトクリット値が低く、リンパ球数も低下したが、桿状好中球は増加し、免疫抑制（コンカナバリン A 刺激後のリンパ球によるチミジン取り込みが有意に減少）を示した。生後 12 週目に児動物の体重は低下したが、離乳後に基礎飼料に戻した児動物では数週間で回復した。（Bleavins et al. 1983）

（EPA 2005）（ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

表 A-47 ミンクの硫酸亜鉛混餌投与による生殖発生毒性

試験物質/経路	試験系/投与期間	投与量	親動物	胎児又は児動物
硫酸亜鉛/混餌	ミンク雌雄/妊娠 2 か月前～交配 期間～妊娠期間 ～離乳	500 ppm (30 mgZn/kg 体重/日) ～1,000 ppm (56 mgZn/kg 体重/日) (交配終了 3 日前 から)	出産母動物数減少-	被毛色素欠乏症、脱毛、 皮膚炎（生後 3～4 週）、 ヘマトクリット値減 少、リンパ球減少、桿 状好中球増加、免疫抑 制

### ⑤慢性毒性試験及び発がん性試験

#### a. 亜慢性毒性試験（マウス）

C3H マウス（雌雄各群 75 匹/群）に硫酸亜鉛（0、0.5 g/L（0、135 mgZn/kg 体重/日相当））を 6 か月間飲水投与した。1 か月間隔で 5 匹/群ずつと殺した。投与後 6 か月では、血漿インスリン及び血糖に有意差はみられなかった。投与後 3 か月から病理組織変化がみられた。膵島の腫大、空胞化がみられ、β 細胞の肥大、ミトコンドリアの肥大及びゴルジ装置の著明化が認められ、この膵臓障害の重篤度は暴露期間が長くなるに従い増加した。下垂体の変化は ACTH 産生細胞から成り、合成及び分泌の増加を示し、顆粒の数及びサイズの増加、粗面小胞体及びゴルジ装置の著明化がみられた。副腎索状層の肥大及び副腎皮質脂質及びコレステロール沈着がみられた。いずれの組織にも腫瘍性変化は報告されなかった。（Aughey et al. 1977）

（EPA 2005）（ATSDR 2005、EU RAR 2008a、c、d、e、f にも引用されている）

表 A-48 マウスの硫酸亜鉛 6 か月間飲水投与による毒性所見

試験物質/ 経路	試験系/投与期間	投与量	雄	雌
硫酸亜鉛/ 飲水	マウス/6 か月	0.5 g/L (135 mgZn/kg 体重/日)	膵臓島腫大/空胞化/β 細胞肥大/ミトコンド リア肥大/ゴルジ装置著明化、下垂体 ACTH 産生細胞の顆粒数及びサイズの増加/粗面 小胞体及びゴルジ装置の著明化、副腎索状 層肥大/脂質及びコレステロール沈着	

## b. 慢性毒性試験（マウス）

Chester Beatty stock マウス（性別及び使用匹数不明）に、硫酸亜鉛（0、1,000、5,000 ppm（0、170、850 mgZn/kg 体重/日相当））を1年間飲水投与した。なお、別群としてオレイン酸亜鉛（5,000ppm）を混餌投与する群を設けたが、貧血による死亡のために投与量を投与開始3か月後に2,500 ppmに、6か月後に1,250 ppmまで減らした。肝臓がん、悪性リンパ腫、肺腺がんが対照群を含む各群にみられたが、EPAによる統計解析の結果、投与群で有意に増加したものはなかった。（Walters and Roe 1965）

（EPA 2005）（ATSDR 2005、EU RAR2008a、c、d、e、fにも引用されている）

## c. 五世代飲水及び2年間飲水発がん性試験（マウス）

腫瘍抵抗性マウス（系統不明）に塩化亜鉛（0、10、20、50、100、200 mgZn/L）を飲水投与し3年間にわたり5世代試験を行った。腫瘍抵抗性マウスの自然発生性の腫瘍発生頻度は0.0004%であるが、各世代の腫瘍発生頻度はF0=0.8%、F1=3.5%、F1及びF2=7.6%、F3及びF4=25.7%であった。腫瘍のほとんどが10及び20 mg/L投与群で生じた。統計解析、個別及び群別の頻度データは報告されていない。（Halme 1961）

（EPA 2005）（ATSDR 2005にも引用されている）

また、腫瘍感受性マウスのC3H及びA/Snマウスを用い、10～29mgZn/Lの用量で2年間飲水投与した。C3Hマウスでは33/76例（雌31例）、A/Snマウスでは24/74例（雌20例）に腫瘍が発生した。腫瘍の多くが腺がんとして報告されたが、個別の腫瘍のタイプの数については報告されていない。全体の腫瘍発生頻度はC3Hで43.4%、A/Snで32.4%（雌雄合計）であり、自然発生頻度（両系統とも15%）よりも高かったが、統計解析の報告はない。（Halme, 1961）

（EPA 2005）（ATSDR 2005にも引用されている）

## ⑥神経毒性試験

該当する情報なし

## ⑦免疫毒性試験

該当する情報なし

## ⑧遺伝毒性試験

摂取後金属亜鉛を含む全ての亜鉛化合物は、亜鉛化合物の生物学的活性の要因を決定している亜鉛イオンとイオン種に少なくとも一部が変化しているので、全ての化合物のデータが使用可能である（EURAR 2008a、c、d、e、f）。

#### a. *In vitro* 試験

EURAR では *in vitro* 遺伝毒性試験について以下のように報告している (EURAR 2008a、c、d、e、f)。

微生物試験系では、曖昧な結果を示した 1 試験 (Rossman et al. 1984) を除き、突然変異の頻度を増加させなかった (Gocke et al. 1981、Crebelli et al. 1985、Marzin and Vo Phi 1985、Kada et al. 1980、Litton Bionetics 1976、Jones and Gant 1994)。

Yeast *S. cerevisiae* を使用した真核生物試験系では、弱い陽性が 1 試験、陰性が 2 試験あった (Singh 1983、Siebert et al. 1970、Litton Bionetics 1977)。

ヒトリンパ球による染色体異常試験では陰性 1 試験 (Deknudt 1982)、陽性 1 試験 (Akhurst and Kitching 1994) であった。マウスリンフォーマ試験では陰性 1 試験 (Amacher and Paillet 1980)、陽性 2 試験 (Cameron 1991、Adams and Kirkpatrick 1994) であった。

シリアンハムスター胚細胞を用いたセルトランスフォーメーション試験では陰性 1 試験 (Di Paolo and Casto 1979)、陽性 1 試験 (Suzuki 1987) であった。塩化亜鉛及び硫酸亜鉛ではそれぞれ 3/6 及び 3/7 試行でセルトランスフォーメーションが増強され不明瞭な結果であった (Casto et al. 1979)。

酸化亜鉛は不定期 DNA 合成 (UDS) 試験で陽性、姉妹染色分体交換 (SCE) 試験で不明瞭な結果であった (Suzuki 1987)。

(EURAR 2008a、c、d、e、f)

#### b. *In vivo* 試験

EURAR では *in vitro* 遺伝毒性試験について以下のように報告している (EURAR 2008a、c、d、e、f)。

マウス (Gocke et al. 1981) 及びラット (Windebank et al. 1995) による信頼性のある小核試験ではいずれも陰性であった。極端なカルシウム欠乏食の場合、塩化亜鉛はマウスの骨髄に染色体異常を引き起こす。この試験では C57Bl マウスを用いて正常カルシウム飼料 (1.1%) 及びカルシウム欠乏飼料 (0.03%) に 0.5% 亜鉛を添加して 1 か月間摂取させた。1 か月後にカルシウム欠乏飼料+0.5% 亜鉛を与えた動物の 50% が死亡した。各群の生存例 10 匹について投与終了 1 か月後にと殺して骨髄細胞の染色体異常を調べた。各群 500 個の分裂中期細胞について調べた結果、異常を示した細胞数はカルシウム正常対照、カルシウム欠乏対照、正常+0.5% 亜鉛及び欠乏+0.5% 亜鉛でそれぞれ、9、10、14、25 個であった。(Deknudt 1982)

ラットに硫酸亜鉛 (2.75、27.5、175 mgZn/kg 体重) を 5 日間経口投与した試験では、染色体異常はみられなかった (Litton Bionetics, 1974)。

ラットに酸化亜鉛 (0、0.1、0.5 mg/m<sup>3</sup>) を 5 か月間吸入投与し、骨髄の分裂中期細胞 200 個について検査したところ、異常細胞の発現頻度は対照群、0.1 mg/m<sup>3</sup> 群及び 0.5 mg/m<sup>3</sup> 群で

それぞれ、1.0%、4.5%及び6.5%であり、染色体異常頻度が僅かに増加した。(Voroshilin et al. 1978)

ラットに硫酸亜鉛 (2.75、27.5、175 mgZn/kg 体重) を5日間経口投与した優性致死試験では、陰性であった (Litton Bionetics 1974)。硫酸亜鉛のショウジョウバエ伴性劣性致死試験 (Gocke et al. 1981) では陰性であった。また、塩化亜鉛のショウジョウバエ優性致死及び伴性劣性致死試験 (Carpenter and Ray 1969) ではいずれでも陰性であった。

(EURAR 2004)

マウス (5匹/群) に塩化亜鉛 (0、7.5、10、15 mgZnCl<sub>2</sub>/kg 体重) を腹腔内投与し、投与後24時間に骨髄の分裂中期の60細胞/動物について検査した。全ての用量群で用量相関的に染色体異常を示す細胞数が増加した。次の試験として、マウス (5匹/群) に塩化亜鉛 (0、2及び3 mgZnCl<sub>2</sub>/kg 体重/日) を4、8、12回投与して同様に染色体異常頻度を調べた。4回投与では高用量のみ、8及び12回投与では両用量とも染色体異常頻度が増加した。また、単回投与した動物の精巣上部尾部の精子細胞を検査したところ、精子頭部異常がみられた。(Gupta et al. 1991)

しかし試験の詳細及びクライテリアに関しては記載されていない (EURAR 2008a、c、d、e、f)。

(EURAR 2008a、c、d、e、f)

### 遺伝毒性のまとめ

EURAR では遺伝毒性について、以下のようにまとめている (EURAR 2008 a、c、d、e、f)。

遺伝毒性の結果は様々であり、矛盾した結果が同じ試験系においてもみられている。全体的には、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異及試験及び染色体異常試験陽性及び *in vitro* UDS 試験陽性に基づき、*in vitro* 試験の結果は亜鉛が遺伝毒性の可能性を有することを示唆している。

*in vivo* では、Ca 欠乏食マウスに亜鉛を混餌投与すると、Ca 正常食マウスに腹腔内投与した場合と同様に、染色体異常細胞数が増加した。しかし、小核試験ではマウスにさらに高用量を腹腔内投与しても、陰性であった。ラットでは、経口投与後 (挿管又は混餌のいずれかで) 染色体異常陰性であった。*in vitro* での染色体異常陽性結果はインビボ試験陰性により帳消しされると思われる。

精子頭部異常試験の陽性結果は優性致死2試験の陰性及び劣性致死2試験の陰性により十分に相殺されると考えられる。さらにこの精子試験は、スコアリングの基準の詳細はなく、十分な報告とはいえず、また観察の記述は主観的である。加えて、精子頭部異常は遺伝毒性の証拠というよりはむしろ示唆的なものである。

利用可能なデータにより、亜鉛を遺伝毒性物質として分類するには不十分な理由がある。*in vivo* では遺伝子突然変異を誘発する可能性について十分な試験が行われていないことに

留意すべきであるが、利用可能なデータから亜鉛が *in vivo* で遺伝毒性物質であるというはっきりした証拠はなく、標的臓器についての更なる発がん試験法のガイダンスのためのはっきりした目安もない。

(EURAR 2008 a, c, d, e, f)

ATSDR では以下のようにまとめている。種々の試験系において亜鉛の遺伝毒性試験がおこなわれているが、変異原性の証拠は得られていない。しかし、亜鉛暴露による弱い染色体異常誘発の兆候はある。

(ATSDR 2005)

EPA (2005) には以下のように記載されている。亜鉛の短期遺伝毒性試験の結果は曖昧である。酢酸亜鉛又は亜鉛-2,4,-ペンタジオンに関して、サルモネラ菌を用いた試験で、酢酸亜鉛は肝ホモジネートの有無に係らず陰性であったが、亜鉛-2,4,-ペンタジオンでは TA1538 及び 7TA98 において 400 µg/plate で陽性であった。しかし肝ホモジネートの添加により添加量に依存して陽性反応は消失した。酢酸亜鉛はマウスリンフォーマ試験及びチニーズハムスター卵細胞による染色体異常誘発試験で陽性を示した。酢酸亜鉛及び亜鉛-2,4,-ペンタジオン共にラット肝細胞による不定期 DNA 合成試験では陰性であった。

塩化亜鉛はサルモネラ菌による試験で陽性、マウスリンフォーマ試験で陰性、刺激を受けたヒトリンパ球による染色体異常誘発試験で弱い陽性が報告されている。硫酸亜鉛はサルモネラ菌/マイクロゾーム試験で陰性、酢酸亜鉛は非刺激性ヒトリンパ球による染色体異常試験で陰性、酸化亜鉛はネズミチフス菌による復帰突然変異試験で陰性が報告されている。

以上の種々の変異原性試験における反応は、試験した亜鉛の形態に依存しているものと考えられる。たとえば、無機塩は解離し易く、解離した亜鉛が培養液中の成分と結合するが、解離がより遅い塩（亜鉛-2,4,-ペンタジオンなど）は細胞中に取り込まれ易く、陽性反応を引き起こすことが想定される。

(EPA 2005)

遺伝毒性に関する情報を表 A-49 及び表-50 にまとめた。

表 A-49 遺伝毒性まとめ (*in vitro* 試験)

試験種	試験系	用量 (代謝活性化)	結果	化合物種	文献
<i>in vitro</i> 試験					
Ames 試験 (突然変異)	ネズミチフス菌 (5 菌株)	333~10,000 µg/plate	陰性	酸化亜鉛	Seifried et al. 2006
Ames 試験 (突然変異)	ネズミチフス菌 (4 菌株)	不明	陰性	塩化亜鉛	Wong et al. 1988
Ames 試験 (突然変異)	ネズミチフス菌 (4 菌株)	1,000-5,000 µg/plate	陰性	酸化亜鉛	Crebelli et al. 1985*

試験種	試験系	用量 (代謝活性化)	結果	化合物種	文献
Ames 試験 (突然変異)	ネズミチフス菌 (3 菌株)	不明	陰性	酸化亜鉛	Litton Bionetics 1976*
Ames 試験 (突然変異)	ネズミチフス菌 (5 菌株)	最高用量 1.6%	陰性	酸化亜鉛	Thompson et al. 1989
Ames 試験 (突然変異)	ネズミチフス菌 (5 菌株)	5 用量、～3,600 μg/plate (無/有)	陰性	硫酸亜鉛	Gocke et al. 1981
微生物試験 (突然変異)	ネズミチフス菌 (1 菌株)	～3,000 nM/plate (無)	陰性	硫酸亜鉛	Marzin and Vo Phi 1985*
微生物試験 (突然変異)	ネズミチフス菌 (4 菌株)	不明	陰性	塩化亜鉛	Kada et al. 1980 (r)
Ames 試験 (突然変異)	ネズミチフス菌	不明 (無/有)	陰性	distearate	Litton bionetics 1977 (r)
Ames 試験 (突然変異) (OECD TG 471)	ネズミチフス菌 (4 菌株)	50～5,000 μg/plate (無 /有)	陰性 (5,000 μg/plate まで細胞毒性なし)	亜鉛モノグリ セロラート	Jones and Gant
微生物復帰突然変異 (λプロファージ誘発 試験)	大腸菌 (WP2s (λ))	3,200 μmol/l (不明)	擬陽性 (λプロファ ージ誘発が 2 倍増加)	塩化亜鉛	Rossmann et al. 1984
真核細胞試験 (突然変異)	出芽酵母 (1 菌 株)	1 濃度 (0.1 mol/l) ス クリーニング試験 (無)	弱陽性 (詳細情報な し)	硫酸亜鉛	Singh 1983*
真核細胞試験 (突然変異)	出芽酵母 (1 菌 株)	1,000 and 5,000 ppm (不明)	陰性	硫酸亜鉛	Siebert et al. 1970*
真核細胞試験 (突然変異)	出芽酵母	不明 (不明)	陰性	2 ステアリン 酸亜鉛	Litton Bionetics 1977 (r)
真核細胞試験 (突然変異)	マウスリンパ腫 細胞 (L5178Y)	1～31μg/ml (無/有)	陽性	酸化亜鉛	Seifried et al. 2006
真核細胞試験 (突然変異)	マウスリンパ腫 細胞	不明 (無/有)	陽性	酸化亜鉛	Cameron 1991 (r)
真核細胞試験 (突然変異) (OECD TG 476)	マウスリンパ腫 細胞	1～15 μg/ml (15 μg/ml で細胞毒性 (無) 1～30 μg/ml (30 μg/ml で細胞毒性 (有))	陽性: 10μg/ml から (無)、15 μg/ml か ら (有)	亜鉛モノグリ セロラート	Adams and Kirkpatrick 1994**
真核細胞試験 (突然変異)	マウスリンパ腫 細胞	不明 (無)	陰性	塩化亜鉛	Amacher and Paillet 1980 (r)

試験種	試験系	用量 (代謝活性化)	結果	化合物種	文献
真核細胞試験 (突然変異)	マウスリンパ 腫細胞 (L5178Y)	1.3~13 µg/mL (代謝 活性化系存在下) 4.2~42 µg/mL (代 謝活性化系非存在下)	用量相関的な陽性数 の増加 (統計処理な し)	酢酸亜鉛	Thompson et al. 1989
姉妹染色分体交換試 験 (SCEs)	シリアンハムス ター胚細胞	不明 (不明)	陽性	酸化亜鉛	Suzuki 1987*
細胞遺伝学的試験	ヒト胚肺細胞 (WI-38)	0.1、1.0、10 µg/plate (無)	陰性	硫酸亜鉛	Litton Bionetics 1974*
染色体異常試験	ヒトリンパ球	0、30、300 µM (3mM 細胞毒性) (不明)	擬陽性	塩化亜鉛	Deknudt and Deminatti 1978*
染色体異常試験	ヒトリンパ球	0、20、200 µg/culture (無) (2,000 µg 細 胞毒性)	陰性	塩化亜鉛	Deknudt 1982*
染色体異常試験 (OECD TG 473)	ヒトリンパ球	5~20 µg/ml (無) 10~40 µg/ml (有) (40 µg/ml で細胞毒 性 (MI 51%) )	陽性 30、40 µg/ml (代 謝活性化有)	亜鉛モノグリ セロラート	Akhurst and Kitching 1994
染色体異常試験	ほ乳類培養細 胞 (CHO)	25、34、45 µg/mL (代 謝活性化系存在下) 45、60、80 µg/mL (代 謝活性化系非存在下)	用量相関的な陽性数 の増加	酢酸亜鉛	Thompson et al. 1989
小核試験	ヒトリンパ球	0.15、0.30 mM	陽性 (代謝活性化系 非存在下で) 用量依存性なし	塩化亜鉛	Santra 2002
コメット試験	ヒト口腔内角化 細胞	0、0.4、4、16、32 µM	0.4~32 µM で Tail moment (TM) 、 Tail intensity (TI) が減少	硫酸亜鉛	Sharif et al. 2012
不定期 DNA 合成試験	シリアンハムス ター胚細胞	0.3、1、3、10、30 µg/ml (無)	陽性 1 µg/ml	酸化亜鉛	Suzuki 1987*
セルトランスフォー メーション試験	シリアンハムス ター胚細胞	0、1、3 µgZnO/ ml (無)	陽性 (1、3 µg/ml)	酸化亜鉛	Suzuki 1987*
セルトランスフォー メーション試験	シリアンハムス ター胚細胞	20 µg/ml (不明)	陰性	塩化亜鉛	Di Paolo and Casto 1979 (r)
セルトランスフォー メーション試験	シリアンハムス ター胚細胞	0~0.34 mM (不明)	擬陽性	塩化亜鉛	Casto et al. 1979
セルトランスフォー メーション試験	シリアンハムス ター胚細胞	0~0.2 mM (不明)	擬陽性	硫酸亜鉛	Casto et al. 1979

表 A-50 遺伝毒性まとめ (*in vivo* 試験)

試験種	試験系	用量、投与経路/日数	結果	化合物名	参照
<i>in vivo</i> 試験					
染色体異常試験	マウス	0.5% 亜鉛 (カルシウム欠乏食 (0.03% Ca) ) 又は標準食 (1.1% Ca) ) を 30 日間混餌投与	弱陽性 (カルシウム欠乏食 + 0.5% 亜鉛の生存例: この群では 30 日後に 50% の動物死亡)	塩化亜鉛	Deknudt 1982*
染色体異常試験	マウス	0、7.5、10、15 mgZnCl <sub>2</sub> /kg 体重 (単回腹腔内投与)、2、3 mgZnCl <sub>2</sub> /kg 体重を 8、16、24 日間腹腔内反復投与.	陽性: 単回投与陽性: 反復投与	塩化亜鉛	Gupta et al. 1991
染色体異常試験	ラット	0.1 ~ 0.5 mg/m <sup>3</sup> で吸入 5 か月間	染色体異常細胞数の僅かな増加; 一時的に高 2 倍体細胞がみられた。	酸化亜鉛	Voroshilin et al. 1978*
染色体異常試験	ラット	2.75、27.5、275 mg/kg 体重 を 5 日間強制経口投与	陰性	硫酸亜鉛	Litton Bionetics 1974
小核試験	マウス	28.8、57.5、86.3 mg/kg 体重を 0 及び 24 時間に腹腔内投与	陰性	硫酸亜鉛	Gocke et al. 1981
小核試験	ラット	0、4.0、8.0 mg/kg 体重 隔日、2 週間腹腔内投与	陽性	酢酸亜鉛	Piao et al. 2003
小核試験 (OECD TG 474 に類似)	ラット	0.05%、0.2%、1% を精製飼料に混餌して 13 週間	陰性	亜鉛モノグリセロラート	Windebank et al. 1995
コメット試験 末梢血リンパ球	マウス	0、5.70~19.95 mg/kg 体重 強制経口投与	用量依存的な 陽性	無水硫酸亜鉛	Banu et al. 2001
宿主経路試験	マウス	2.75、27.5、275 mg/kg 体重を 5 日間強制経口投与	弱陽性	硫酸亜鉛	Litton Bionetics 1974
優性致死試験	ラット	2.75、27.5、275 mg/kg 体重を 5 日間強制経口投与	陰性	硫酸亜鉛	Litton Bionetics 1974
ショウジョウバエ 伴性劣性致死試験	キロショウ ジョウバエ	5 mM (5% ショ糖に混入) 成虫混餌法	陰性	硫酸亜鉛	Gocke et al. 1981
ショウジョウバエ 雄性致死及び伴性 劣性致死試験	キロショウ ジョウバエ	0.247 mg/ml 成虫混餌法	陰性	塩化亜鉛	Carpenter and Ray 1969*

\* : 試験又は試験の記載に欠陥はあるが、亜鉛の遺伝毒性の評価に有用と考えられる。

⑨毒性試験における NOAEL 等

毒性試験報告書に NOAEL 等が記載されている試験及びその NOAEL 等を表 A-51 に示す。

表 A-51 毒性試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント (mgZn/kg 体重/日)	NOAEL (mgZn/kg 体重/日)	LOAEL (mgZn /kg 体重/日)	備考	文献
亜 a.	マウス ICR 雄雌各 12 匹/群	13 週間 混餌投与	死亡、尿管障害、膵臓腺房細胞数減少 (死亡例)、体重増加抑制、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数減少、総蛋白、血糖、コレステロール減少、ALP、BUN 増加、膵臓腺房細胞増加、壊死、核の膨張、腺管状化生、前胃境界縁の潰瘍、小腸上部粘膜炎症、上皮細胞過形成、扁平上皮水腫 (以上雄：1,119、雌：1109)、白血球数減少 (雄：1,119)	雄：104[A] 雌：109[A]		硫酸亜鉛・7 水和物	Maita et al. 1981
亜 b.	ラット Wistar 雄雌各 12 匹/群	13 週間 混餌投与	白血球数減少、膵臓の腺房細胞の変性、壊死、腺房中心の明瞭化、間質の線維化 (雄：570、雌：564)、ヘマトクリット減少、総蛋白減少、コレステロール減少、肝臓絶対/相対重量減少、腎臓相対重量減少 (雄：570)	雄：53[A] 雌：55[A]		硫酸亜鉛・7 水和物	Maita et al. 1981
亜 e.	ラット SD 雄雌各 20 匹/群	13 週間 混餌投与	クレアチンキナーゼ増加、総コレステロール減少、脛骨/大腿骨骨幹端骨梁数減少、膵臓細胞壊死、脾臓赤脾髄色素沈着マクロファージ数減少 (雄：52.9、雌：60.6)、ALAT、ALP 増加、腹部脂肪量減少、腸管膜リンパ節腫大 (雄：52.9)	雄：13[A] 雌：14.8[A]		亜鉛モノグセロラート	Edwards and Buckley 1995

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、神：神経毒性試験、免：免疫毒性試験、生：生殖・発生毒性試験

[A]：著者

## 2. 国際機関等の評価

### (1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

亜鉛はヒト及び動物の必須栄養素であり、多くの酵素系にとって必要不可欠なものとして確認されている。

亜鉛の代謝に関して実験動物及びヒトで研究されており、フィチン酸及び蛋白といった多くの食餌成分が亜鉛の吸収を阻害する。さらに、過剰な亜鉛投与は亜鉛の体内保持割合を減少させる。

実験動物による研究では、高濃度の餌中亜鉛の暴露が銅及び鉄の吸収量を減少させ、貧血を引き起こし、種々の組織中の幾つかの重要な酵素活性を減少させることが示されている。また、このような影響は銅欠乏食の時に低い亜鉛暴露量においても生じる。このような結果がヒトにも当てはまるかどうかはわからない。亜鉛は実験動物において催奇形性はなく、また生殖能にも影響しない。亜鉛は多くの微生物及び哺乳類の試験系において変異原性はない。現時点で利用できる長期試験では発がん性を評価するのは不十分である。成人男子の一日要求量は 15 mg/日であるが、その要求量は年齢により異なる。さらに、食事中に占める穀類の割合が多い場合には、より高い亜鉛要求量となる。成人の食事から摂取する平均亜鉛量は 14~20 mg/日の範囲であり (米国及び英国)、栄養必要量として十分である。嘔吐や下痢と云った急性影響と関連したヒトにおける亜鉛の毒性影響に関する多くの報告は、亜鉛メッキされた容器に保管されていた酸性の飲み物を摂取することと関連している。非常に高い亜鉛を含むカキのようなある食物では、嘔吐反応を生じない。亜鉛の慢性的な過剰摂取によるヒトでの毒性影響に関する情報は見当たらない。高用量の亜鉛を治療目的で処方すると創傷の治癒を促す。臨床試験では、数か月間硫酸亜鉛として 600 mg/日まで分割処方されているが、血球数や血漿生化学への影響も含め、如何なる毒性影響も報告されていない。

以上のことから JECFA は次のように評価をまとめた。

亜鉛の栄養要求量と毒性レベルとの間には大きなマージンがある。硫酸亜鉛を 600 mg/日 (200 mgZn/日、分割投与) の用量で数か月間投与した臨床試験 (Brewer et al. 1967) で有害影響が認められなかったことを評価の根拠とした。

ヒトにおける暫定最大一日摂取耐量(MTDI)を暫定的に 0.3~1.0 mg/kg 体重と判断する。

(JECFA 1982 a, b)

### (2) WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書 (WHO)

亜鉛は必須微量元素であり、塩あるいは有機化合物の形で基本的には全ての食物及び飲料水中に見出される。通常食事が亜鉛の主要供給源である。地表水及び地下水の亜鉛レベルは通常それぞれ 0.01 及び 0.05 mg/L を超えることはないが、水道水の濃度は配管からの亜鉛の溶出によりもっと高くなる。

1982 年に JECFA は亜鉛の栄養要求量と毒性レベルとの間には大きなマージンがあり、硫

酸亜鉛を 600 mg/日 (200 mgZn/日、分割投与) の用量で数か月間投与した臨床試験で有害影響が認められなかったことを根拠に、亜鉛の PMTDI (暫定最大耐容一日摂取量) として 0.3 ~1 mg/kg 体重を提案した。成人男子の一日要求量は 5~20 mg/日である。最近のヒトでの研究を考慮して、現時点では正式なガイドライン値の導出を求めている。しかし、3 mg/L を超えるレベルの亜鉛を含む飲料水は消費者に受け入れられないであろうとしている。

亜鉛は約 4 mgZn/L (硫酸亜鉛) の味覚閾値濃度で収斂性の好ましくない味を感じさせる。3~5 mg/L を超えた濃度で亜鉛を含んでいる水は乳白色となり、煮沸により脂っばい膜を生じる。飲料水が 0.1 mg/L を超える濃度の亜鉛を含むことはまれであるが、水道水中のレベルは古いメッキした配管物質として使用された亜鉛のために、より高くなる。また、このことはこのような古い配管からのカドミウム上昇の指標にもなる。飲料水中の亜鉛の健康のためのガイドライン値は提案されていない。

(WHO 2011)

表 A-52 WHO (2011) の飲料水水質ガイドラインにおける亜鉛に関する見解

ガイドライン値を設定しない理由	飲料水中にみられる濃度において健康への懸念はない
追加コメント	飲料水の受容性に影響するかもしれない
評価年	1993
主な参照文献	WHO (2003) Zinc in Drinking-water

(WHO 2011)

### (3) 欧州食品安全機関 (EFSA)

耐容上限摂取量 (Tolerable Upper Intake Level) (UL) を以下のように導いた。

#### 成人

NOAEL の 50 mgZn/日については、Davis ら (2000)、Milne ら (2001)、Bonham ら (2003a、2003b) らの臨床試験において、重要なエンドポイントである銅状態の広範囲の関連指標に如何なる毒性影響もみられないことに基づいた。Davis ら (2000) 及び Milne ら (2001) の試験では 25 人及び 21 人のいずれも健康な閉経女性、Bonham ら (2003a、b) では 19 人の健康な青年が被験者であった。Davis ら (2000) 及び Milne ら (2001) の試験では亜鉛補給期間が 90 日間、Bonham ら (2003a、b) では 14 週間であった。Davis ら (2000) 及び Milne ら (2001) の代謝試験では総亜鉛及び銅摂取量が厳重に制御され、亜鉛摂取量は 53 mg/日であった。Bonham ら (2003a、b) の試験では総亜鉛摂取量はサプリメントの 30 mg/日及び食事からの 10 mg/日を合計して 40 mg/日であった。比較的短期間かつ少人数の試験であるが、厳密に制御された代謝試験条件で行われたことを勘案して不確実係数 2 を適用した。UL として 25 mg/日を推奨する。

### 妊婦及び授乳母

妊婦が亜鉛のサプリメントに対して感受性を増加させるというデータはない。そのため、妊婦及び授乳母に対しても UL として 25 mg/日を適用する。

### 子供及び思春期の青年

子供及び思春期青年の亜鉛摂取の毒性影響に関するデータはない。一方、子供及び思春期青年が亜鉛の毒性影響に対してより高感受性であるというデータもない。十分なデータが欠如しているため、委員会は表面積（体重<sup>0.75</sup>）を基に成人から子供に UL を外挿した（表 A-53）。食糧に関する科学委員会（SCF 1993）により誘導された参照体重を表面積と UL 計算の根拠として用いた。

表 A-53 EFSA における亜鉛の上限摂取耐量

年齢	亜鉛の耐容上限摂取量 (UL) (mg/日)
1～3	7
4～6	10
7～10	13
11～14	18
15～17	22

欧州各国の成人及び子供の平均亜鉛摂取量が UL を下回ることを種々の試験が示している。委員会の見解では、全ての年齢で総亜鉛摂取量の 97.5 パーセントイルがそれぞれの UL に近いので心配に当たらないとしている。

(EFSA 2006)

### (4) 米国環境保護庁 (EPA)

#### Integrated Risk Information System (IRIS)

同様な試験法で、同様な結果を示した Yadric ら (1989)、Fischer ら (1984)、Davis ら (2000)、Milne ら (2001) の臨床試験から、健常な成人男女の被験者における、赤血球中 Cu、Zn-ESOD の減少に関する LOAEL の平均値 0.91 mgZn/kg 体重/日 ( $0.81+0.94+0.99=2.73/3$ ) を求めた。

不確実係数 (UF) として 3 を選択した。被験者がヒトなので種間の UF は必要ない。亜慢性試験から慢性試験への外挿のための UF も必要ない。

亜鉛は必須栄養素なので、亜鉛の慢性暴露は適正な栄養のために避けられない。参照用量 (RfD) は個体の生涯にわたり毎日摂取しても、栄養不足や平均的な米国の食事をしていく健康な非妊娠成人に毒性影響を引き起こさない、いわゆる悪影響のないことが期待される値である。

データベース中の情報がないための不確実性に関するデータベース不確実係数 (UF<sub>D</sub>)

は必要ない。データベースには異なるヒト被験者群におけるきちんと行われたかなりの数の臨床試験が含まれている。いろいろな種で行われた多くの生殖及び発生毒性試験があり、動物試験では ESOD 活性と銅の恒常性に関連する亜鉛添加量よりも高い用量で生殖/発生毒性のエンドポイントに対する影響がみられることが示されている。

最小限の LOAEL から NOAEL への外挿のための不確実係数 ( $UF_L$ ) は必要ないと判定した。この RfD は ESOD 活性低下の最低影響量に基づいており、ESOD は酸化的組織損傷を引き起こす銅の恒常性の変化と関連する亜鉛の尺度であり感度のよい生物学的指標である。

ヒト集団内の感受性のバラツキを考慮し、個体差の不確実係数 ( $UF_H$ ) として 3 を用いた。亜鉛及びその他の栄養的に必要な元素に関して、亜鉛不足の食事を摂っている人々を示すような値で RfD を設定しないことが大切である。栄養試験では亜鉛の基準値を確定しており、より大きな UF を用いることは感受性の強い人々にとって過度の RfD となるか又は十分な亜鉛を摂取しない状況に置くこととなる。そのため、最も感受性の高いヒトでの中位の期間 (Moderate duration) で行われた上記の 4 試験に基づいて、また、必須栄養素であることを考慮して、 $UF_H$  として 3 を適用した。臨床試験の平均 LOAEL 0.91 mgZn/kg 体重/日に UF として 3 を適用して、経口慢性 RfD を 0.3 mgZn/kg 体重/日に設定した。

(EPA IRIS 2005)

なお、金属の毒性ハンドブックによると、EPA は亜鉛の LOAEL と上限量を推計する理論的方法として、亜鉛/銅モル比に着目している。例えば、銅摂取量が 0.83 mg の時に、亜鉛の LOAEL は 13.7 mg であり (亜鉛/銅モル比 ; 16.1)、これは亜鉛/銅モル比が 18 に近く、好ましくないレベルであることを示している。これとは対照的に、銅摂取量が 1.5 mg で亜鉛の摂取量が 13.7 mg の時、亜鉛/銅モル比は 8.9 であり、亜鉛のレベルは健康的である。この場合、10 mg の亜鉛サプリメントを追加しても亜鉛/銅モル比は 15.4 である。

(Handbook on the Toxicity of Metals 2014)

## (5) 厚生労働省

厚生労働省では、食事摂取基準の対象は、健康な個人並びに健康な人を中心として構成されている集団を対象として、日本人の食事摂取基準を設定しており、その設定内容が「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書 (厚生労働省 2014) に公表されている。

亜鉛は通常の食品において過剰摂取が生じる可能性はない。サプリメントや亜鉛強化食品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。

亜鉛自体の毒性は極めて低いと考えられるが、多量の亜鉛の継続的摂取は、銅の吸収阻害による銅欠乏、SOD 活性の低下、貧血、汎血球減少、胃の不快感などを起こす。18 人の米国人女性 (25~40 歳) において、亜鉛サプリメント 50 mg/日の 12 週間継続使用が血清

HDL コレステロールの低下、10 週間継続使用が血清フェリチン、ヘマトクリット、赤血球 SOD 活性の低下、血清亜鉛増加を起こしている。これらの女性の食事由来の亜鉛摂取量を 19～50 歳の米国人女性の亜鉛摂取量の平均値(10 mg/日)と同じとすると、総摂取量は 60 mg/日となる。この値を亜鉛の最低健康障害発現量と考え、不確実性因子 1.5 と米国・カナダの 19～30 歳女性の参照体重 (61 kg) で除すと 0.66 mg/kg 体重/日となる。成人の耐容上限量は、この 0.66 mg/kg 体重/日に性別及び年齢階級ごとの参照体重を乗じて算定した。小児、乳児、妊婦、授乳婦に対する耐容上限量は、十分な情報が見当たらないため設定しなかった。

(厚生労働省 2015)

## 略号

AI	十分摂取量
ALAT	アラニンアミノ基転移酵素
ALP	アルカリフォスファターゼ
ATSDR	米国環境有害物質・特定疾病対策庁
BUN	尿素窒素
CRIP	システインリッチ腸タンパク質
CRN	有用栄養物審査会
DNA	デオキシリボ核酸
EAR	推定平均必要量
ECG	心電図
EFSA	欧州食品安全機関
EGPX	赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ
ENZCp	セルロプラスミン酵素活性
EPA	米国環境保護庁
ESOD	赤血球スーパーオキシドジムスターゼ
EU RAR	欧州リスク評価書
HDL	高比重リポタンパク
HI	ハザード指数
ICP	誘導結合プラズマ
ICP-OES	誘導結合プラズマ発光分光分析法
IL-1 $\beta$	インターロイキン 1 $\beta$
IOM/FNB	米国医学研究所/食品栄養委員会
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	最小毒性量
LPS	リポポリサッカライド
MNC	単核細胞
MNC(PLT)CCO	モノサイト (血漿) チトクロム C オキシダーゼ
mRNA	メッセンジャーRNA
NAS/NRC	米国学術研究会議大気圏科学委員会
NEDO	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
NESREA	ナイジェリア環境規制局
NOAEL	毒性量
8-OHdG	8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン
PGE2	プロスタグランジン E2

PGF2	プロスタグランジン F2
PMTDI	暫定最大耐容一日摂取量
RDA	推奨食事許容量
RfD	参照用量
RIDCp	放射状免疫拡散法によるセルロプラスミン
RNA	リボ核酸
SCF	欧州食品科学委員会
SOD	スーパーオキシドジムスターゼ
TNF- $\alpha$	腫瘍壊死因子- $\alpha$
UF	不確実係数
UL	耐容上限摂取量
USEPA	米国環境保護庁
WHO	世界保健機関
WSP	水安全計画

<参照>

- Aamodt RL, Rumble WF, Babcock AK, Foster DM, Henkin RI: Effects of oral zinc loading on zinc metabolism in humans – I. Experimental studies, *Metabolism* 1982; 31: 326-334
- Aamodt RL, Rumble WF, Henkin RI: Zinc absorption in humans: Effects of age, sex, and food. In: Inglett G, ed. *The nutritional bioavailability of zinc*. Washington, DC: Am Chem Soc 1983: 61-82.
- Adams K, Kirkpatrick D: Zinc Monoglycerolate, Mammalian Cell Mutation Assay. Confidential Report 1994; Unilever Study KM930593. Huntington Research Centre, Huntington, England.
- Akhurst LC, Kitching JD: Zinc Monoglycerolate: Metaphase Chromosome Analysis of Human Lymphocytes Cultured In Vitro. Confidential Report 1994; Unilever Study KC930592. Huntington Research Centre, Huntington, England.
- Alexander J, Aaseth J, Refsvik T: Excretion of zinc in rat bile-a role of glutathione. *Acta Pharmacol Toxicol* 1981; 49: 190-194 (EU, 2004a, b, c, d から引用)
- Allen JG, Masters HG, Peet RL, Mullins KR, Lewis RD, Skirrow SZ, Fry J.: Zinc toxicity in ruminants. *J Comp Pathol* 1983; 93: 363-377
- Amacher DI, Paillet SC: Induction of trifluorothymidine-resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK+/- cells. *Mutat Res* 1980; 78: 279-288 [ATSDR 1994 から引用]
- Ansari MS, Miller WJ, Lassiter JW, et al.: Effects of high but nontoxic dietary zinc on zinc metabolism and adaptations in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 150: 534-536
- Ansari MS, Miller WJ, Neathery MW, et al.: Zinc metabolism and homeostasis in rats fed a wide range of high dietary zinc levels. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976; 152: 192-194
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry: *Toxicological Profile for Zinc*. 2005
- Aughey E, Grant L, Furman BL, Dryden WF: The effects of oral zinc supplementation in the mouse. *J Comp Pathol* 1977; 87: 1-14
- Aulerich RJ, Bursian SJ, Poppenga RH, Braselton WE, Mullaney TP: Toleration of high concentrations of dietary zinc by mink. *J Vet Diagn Invest* 1991; 3: 232-237 [Cited from ATSDR, 1994]
- Bentley PJ, Grubb BR: Experimental dietary hyperzincemia tissue disposition of excess zinc rabbits. *Trace Elem Med* 1991; 8: 202-207 [TSDR 1994 から引用].
- Biffi E: Acute oral toxicity of zinc stearate. Centro di analisi and ricerche Biologiche (Biolab SGS srl), Milano. 1989 [in Italian]
- Black MR, Medeiros DM, Brunett E, Welke R: Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 970-975
- Bleavins MR, Aulerich RJ, Hochstein JR, Hornshaw TC, Napolitano AC: Effects of excessive dietary zinc on the intrauterine and postnatal development of mink. *J Nutr* 1983; 113: 2360-2367

- Bonham M, O'Connor JM, Alexander HD, Coulter J, Walsh PM, McAnena LB, et al.: Zinc supplementation has no effect on circulating levels of peripheral blood leucocytes and lymphocyte subsets in healthy adult men. *Br J Nutr* 2003a; 89: 695-703.
- Bonham M, O'Connor JM, McAnena LB, Walsh PM, Downes CS, Hannigan BM, Strain JJ: Zinc supplementation has no effect on lipoprotein metabolism, hemostasis, and putative indices of copper status in healthy men. *Biol Trace Elem Res* 2003b; 93: 75-86.
- Brandao-Neto J, deMendon CA, Shuhama T, et al.: Zinc acutely and temporarily inhibits adrenal cortisol secretion in humans: A preliminary report. *Biol Trace Elem Res* 1990a; 24: 83-89
- Brandao-Neto J, Vieira JGH, Shuhama T, Russo EMK, Piesco RV, Curi PR: Interrelationships of zinc with glucose and insulin metabolism in humans. *Biol Trace Elem Res* 1990; 24: 73-82
- Cameron TP: Short-term test program sponsored by the division of cancer etiology, NCI. 1991 [CCRIS から引用].
- Carpenter JM, Ray JH: The effect of zinc chloride on the production of mutations in *Drosophila melanogaster*. *Am Zool* 1969; 9: 1121
- Casto BC, Meyers J, Di Paolo JA: Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Res* 1979; 39: 193-198
- Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. *Journal of the American Medical Association* 1984; 252: 1443-1446
- Chobanian SJ: Accidental ingestion of liquid zinc chloride: local and systemic effects. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 91-93
- Chrosniak, L. D.; Smith, L. N.; McDonald, C. G.; Jones, B. F.; Flinn, J. M. Effects of enhanced zinc and copper in drinking water on spatial memory and fear conditioning *Journal of Geochemical Exploration* 2006; 88, 91-94
- Cooke JA, Andrews SM, Johnson MS: The accumulation of lead, zinc, cadmium and fluoride in the wood mouse (*Apodemus sylvaticus* L.). *Water Air Soil Pollut* 1990; 51: 55-63
- Cousins RJ: Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc, special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 1985; 65: 238-309 [ATSDR 1994 から引用].
- Cousins RJ: Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res* 2010; 80(0): 243-248
- Crebelli R, Paoletti A, Falcone E, Aquilina G, Fabri G, Carere A: Mutagenicity studies in a tyre plant, In vitro activity of workers' urinary concentrates and raw materials. *Br J Ind Med* 1985; 42: 481-487
- Davidsson L, Almgren A, Sandstrom B, et al.: Zinc absorption in adult humans: The effect of protein sources added to liquid test meals. *Br J Nutr* 1996; 75: 607-613
- Davies NT, Nightingale R: The effects of phytate on intestinal absorption and secretion of zinc, and whole body retention of Zn, copper, iron and manganese in rats. *Br J Nutr* 1975; 34: 243-258

- Davies NT: Studies on the absorption of zinc by rat intestine. *Br J Nutr* 1980; 43: 189-203
- Davis CD, Milne DB, Nielsen FH: Changes in dietary zinc and copper affect zinc- status indicators of postmenopausal women, notably, extracellular superoxide dismutase and amyloid precursor proteins. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 781-788
- de Oliveira FS, Viana MR, Antonioli AR, et al.: Differential effects of lead and zinc on inhibitory avoidance learning in mice. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 117-120
- Deknudt G, Deminatti M: Chromosome studies in human lymphocytes after in vitro exposure to metal salts. *Toxicology* 1978; 10: 67-75
- Deknudt G: Clastogenic effects of zinc in mammals. *CR Soc Biol* 1982; 176: 563-567 [In French].
- Di Paolo JA, Casto BC: Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. *Cancer Res* 1979; 39: 1008-1013 [EHC 1996 から引用].
- Domingo JL, Llobet JM, Paternain JL, et al.: Acute zinc intoxication: Comparison of the antidotal efficacy of several chelating agents. *Vet Hum Toxicol* 1988a; 30: 224-228
- Drinker K, Drinker P: Metal fume fever: V. Results of the inhalation by animals of zinc and magnesium oxide fumes. *J Ind Hyg* 1928; 10: 56-70
- Drinker KR, Thompson PK, Marsh M An investigation of the effect of long-continued ingestion of zinc, in the form of zinc oxide, by cats and dogs, together with observations upon the excretion and the storage of zinc. *Am J Physiol* 1927d; 80: 31-64
- Edwards K, Buckley P: Study Report Zinc Monoglycerolate, 13-week Feeding Study in Rats. Confidential Report FT930588. Environmental Safety Laboratory, Unilever Research, Bedford, England. 1995
- Elinder CG: Zinc. In: Handbook on the Toxicology of Metals. Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB and Kessler E (eds.) Elsevier, 1986; 2: 664-679
- Ellis TM, Masters HG, Mayberry C: Examination of the susceptibility of different breeds of sheep to zinc intoxication. *Aust Vet J* 1984; 61: 296-298
- EPA: Toxicological review of zinc and compounds, EPA/635/R-05/002 2005
- EU, European Union: Risk Assessment Report Zinc Chloride, ECB, European Chemicals Bureau 2008a
- EU, European Union: Risk Assessment Report, Zinc metal, ECB, European Chemicals Bureau 2008b
- EU, European Union: Risk Assessment Report, Zinc oxide, ECB, European Chemicals Bureau 2008c
- EU, European Union: Risk Assessment Report, Zinc sulphate, ECB, European Chemicals Bureau 2008d
- EU, European Union: Risk Assessment Report, zinc distearate, ECB, European Chemicals Bureau 2008e

- EU, European Union: Risk Assessment Report, Zinc Phosphate, ECB, European Chemicals Bureau 2008f
- Evans, GW: Absorption and transport of zinc. In: Prasad, A.; ed.: Trace elements in human health and disease. New York, NY: Academic Press . 1976; 181-187.
- Evenson DP, Emerick RJ, Jost LK, et al.: Zinc-silicon interactions influencing sperm chromatin integrity and testicular cell-development in the rat as measured by flow cytometry. *J Anim Sci* 1993; 71: 955-962
- Fischer PWF, Giroux A, Belonje B, et al.: The effect of dietary copper and zinc on cholesterol metabolism. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1019-1025
- Fischer PWF, Giroux A, L'Abbé MR: Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 743-746
- Forssen A: Inorganic elements in the human body: I. Occurrence of Ba, Br, Ca, Cd, Cs, Cu, K, Mn, Ni, Sn, Sr, Y, and Zn in the human body. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1972; 50: 99-162
- Fotedar A, Verma R, Fotedar, BK: Contamination of Jajjar nalla, Jammu, Himalaya, J&K state. *Agricultural Science Digest* 2009; 29(1): 57-59
- Foulkes EC, McMullen DM: Kinetics of transepithelial movement of heavy metals in rat jejunum. *Am J Physiol* 1987; 253: 134-138 [ATSDR 2005 から引用]
- Freeland-Graves JH, Friedman BJ, Han WH: Effect of zinc supplementation on plasma high-density lipoprotein cholesterol and zinc. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 988-992
- Galvez-Morros M, Garcia-Martinez O, Wright AJA, Southon S: Bioavailability in the rat of zinc and iron from the basic salts  $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$ ,  $Fe(OH)SO_4$  and  $Fe_4(OH)_{11}NO_3 \cdot 2H_2O$ . *Food Chem* 1992; 43: 377-381
- Giroux EL, Durieux M, Schechter PJ: A study of zinc distribution in human serum. *Bioinorg Chem* 1976; 5: 211-218
- Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D: Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat Res* 1981; 90: 91-109
- Gordon EF, Gordon RC, Passal DB: Zinc metabolism: Basic, clinical, and behavioral aspects. *J Pediatr* 1981; 99: 341-349
- Greger JL, Sickles VS: Saliva zinc levels: Potential indicators of zinc status. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1859-1866
- Gunshin H, Noguchi T, Naito H: Effect of calcium on the zinc uptake by brush-border membrane vesicles isolated from the rat small intestine. *Agric Biol Chem* 1991; 35: 2813-2816 [ATSDR 1994 から引用].
- Gupta DC, Peters E: Risk characterization and estimation of carcinogenic risk for surface water ingestion exposure to select trace metals in the area around Mandideep industrial complex, India. *Journal of Industrial Pollution Control* 2005; 21(2): 277-292

- Gupta T, Talukder G, Sharma A: Cytotoxicity of zinc chloride in mice in vivo. *Biol Trace Elem Res* 1991; 30: 95-101 [アブストラクト情報]
- Gutierrez LR, Rubio-Arias H, Quintana R, Ortega JA, Gutierrez M: Heavy metals in water of the San Pedro River in Chihuahua, Mexico and its potential health risk. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2008; 5(2): 91-98
- Hale WE, May FE, Thomas RG, et al.: Effect of zinc supplementation on the development of cardiovascular disease in the elderly. *Journal of Nutrition for the Elderly* 1988; 8: 49-57
- Halme E: On the carcinogenic effect of drinking water containing zinc. *Vitalstoffe* 1961; 6: 59-66
- Handbook on the Toxicology of Metal : Sandstead HH: Chapter 61 Zinc, *Handbook on the Toxicology of Metal Fourth Edition* 2014: 1369-1385  
<http://www.sciencedirect.com/science/book/9780444594532>
- He LS, Yan XS, Wu DC: Age-dependent variation of zinc-65 metabolism in LACA mice. *Int J Radiat Biol* 1991; 60: 907-916 [ATSDR 1994 から引用].
- Hempe JM, Cousins RJ: Cysteine-rich intestinal protein and intestinal metallothionein. An inverse relationship as a conceptual model for zinc absorption in rats. *J Nutr* 1992; 122: 89-95 [ATSDR 1994 から引用].
- Hempe JM, Cousins RJ: Cysteine-rich intestinal protein binds zinc during transmucosal zinc transport. *Proc Nat Acad Sci* . 1991; 88: 9671-9674
- Henkin RI, Mueller CW, Wolf RO: Estimation of zinc concentration of parotid saliva by flameless atomic absorption spectrophotometry in normal subjects and in patients with idiopathic hypogeusia. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 175-180 [ATSDR 1994 から引用].
- Henkin RI: Metal-albumin, amino acid interactions: Chemical and physiological interrelationships. In: *Chemical and Physiological Inter Relationships in Protein-Metal Interactions* Friedman M (ed.). Plenum Press, New York, NY 1974; 299-328.
- Hooper PL, Visconti L, Garry PJ, Johnson GE: Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. *JAMA* 1980; 244: 1960-1961
- Huang S, Xu P, Lagos GE, Wang Z: Winter exposure assessment of copper, zinc and arsenic in drinking water of inhabitants in Beijing, China. *International Journal of Environment and Pollution* 2011; 45(1/2/3): 197-214
- Hunt JR, Lykken GI, Mullen LK: Moderate and high amounts of protein from casein enhance human absorption of zinc from whole wheat or white rolls. *Nutr Res* 1991; 11: 413-418 [ATSDR 1994 から引用].
- Hunt JR, Matthys LA, Johnson LK: Zinc absorption, mineral balance, and blood lipids in women consuming controlled lactoovovegetarian and omniverous diets for 8 wk. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 421-430
- Ilori GE, Obahiagbon FI: Commercial groundwater in Benin City- elemental constituents and human

- health. *International Journal of Chemistry (Calcutta, India)* 2011; 21(1): 1-7 [アブストラクト情報]
- IOM Food and Nutrition Board (FNB): 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, Institute of Medicine, Washington D.C. 2001; 12
- Iqbal J, Tirmizi S A, Shah MH: Non-carcinogenic health risk assessment and source apportionment of selected metals in source freshwater Khanpur Lake, Pakistan. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 2012; 88(2): 177-181
- Istfan NW, Janghorbani M, Young VR: Absorption of stable  $^{70}\text{Zn}$  in healthy young men in relation to zinc intake. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 187-194
- JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Zinc. Technical Report Series No.683 26th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982a
- JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Zinc. Toxicological evaluations of certain food additives. WHO Food Additives Series no. 17, Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982b
- Jeong J, Eide DJ: The SLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 612-619
- Johnson FO, Gilbreath ET, Ogden L, Graham TC, Gorham S: Reproductive and developmental toxicities of zinc supplemented rats. *Reprod Toxicol* 2011; 31: 134-43
- Johnson PE, Hunt CD, Milne DB, et al.: Homeostatic control of zinc metabolism in men: Zinc excretion and balance in men fed diets low in zinc. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 557-565
- Johnson PE, Hunt JR, Ralston NV: The effect of past and current dietary Zn intake on Zn absorption and endogenous excretion in the rat. *J Nutr* 1988; 118: 1205-1209 [ATSDR 1994 から引用].
- Jones E, Gant RA: Zinc Monoglycerolate. Bacterial Mutation Assay. Confidential Report. Unilever Study KA930591. Huntington Research Centre, Huntington, England. 1994
- Kada T, Hirano K, Shirasu Y: Screening of environmental chemical mutagens by the REC-Assay System with *Bacillus subtilis*. *Chem Mutagen* 1980; 6: 149-173 [EHC 1996 から引用].
- Katya-Katya M, Ensminger A, Mèjean L, et al.: The effect of zinc supplementation on plasma cholesterol levels. *Nutr Res* 1984; 4: 633-638
- Kavcar, Pinar; Sofuoglu, Aysun; Sofuoglu, Sait C. A health risk assessment for exposure to trace metals via drinking water ingestion pathway *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2009; 212: 216-227
- Kazacos EA, Van Vleet JF: Sequential ultrastructural changes of the pancreas in zinc toxicosis in ducklings. *Am J Pathol* 1989; 134: 581-595
- Kelepertsis A, Alexakis D, Skordas K: Arsenic, antimony and other toxic elements in the drinking

- water of Eastern Thessaly in Greece and its possible effects on human health. *Environmental Geology* (Heidelberg, Germany) 2006; 50(1): 76-84
- Ketcheson MR, Barron GP, Cox DH: Relationship of maternal dietary zinc during gestation and lactation to development and zinc, iron, and copper content of the postnatal rat. *J Nutr* 1969; 98: 303-311
- Khan AT, Atkinson A, Graham TC, et al.: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of rats. *Environ Sci (Tokyo)* 2001b; 8: 367-381
- Khan AT, Atkinson A, Graham TC, Thompson SJ: Effects of low levels of zinc on reproductive performance of mice. *Environ Sci* 2003; 10: 279-290
- Khan, Taqveem Ali Trace elements in the drinking water and their possible health effects in Aligarh City, India *Journal of Water Resource and Protection* 2011; 3: 522-530
- Kihira, Tameko; Okamoto, Kazushi; Yoshida, Sohei; Kondo, Tetuya; Iwai, Keiko; Wada, Sachiko; Kajimoto, Yoshinori; Kondo, Tomoyoshi; Kokubo, Yasumasa; Kuzuhara, Shigeki Environmental characteristics and oxidative stress of inhabitants and patients with amyotrophic lateral sclerosis in a high-incidence area on the Kii Peninsula, Japan *Internal Medicine (Tokyo, Japan)* 2013; 52: 1479-1486
- Kinnamon KE: Some independent and combined effects of copper, molybdenum, and zinc on the placental transfer of zinc-65 in the rat. *J Nutr* 1963; 81: 312-320
- Klein W, Glaser U: Acute Toxicity of Zinc Phosphate. Study by Fraunhofer-Institut für Umweltchemie und Ökotoxikologie, Schmallenberg, Germany. 1989 [IUCCLID datasheet for trizinc diorthophosphate; composed by ECB February, 2000 から引用].
- Klevay LM, Hyg SD: Hypercholesterolemia in rats produced by an increase in the ratio of zinc to copper ingested. *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 1060-1068
- Knudsen E, Jensen M, Solgaard P, et al.: Zinc absorption estimated by fecal monitoring of zinc stable isotopes validated by comparison with whole-body retention of zinc radioisotopes in humans. *J Nutr* 1995; 125: 1274-1282
- Kozik MB, Gramza G, Pietrzak M: Neurosecretion of the hypothalamo-hypophyseal system after intragastric administration of zinc oxide. *Folia Histochem. Cytochem* 1981; 19: 115-122
- Kozik MB, Maziarz L, Godlewski A: Morphological and histochemical changes occurring in the brain of rats fed large doses of zinc oxide. *Folia Histochem Cytochem* 1980; 18: 201-206
- Kozlov, V. A.; Glazyrina, O. S. Influence of water loading and chronic excess of copper and zinc 10MCL on the neurotransmitter status and population of kidney capsule mast cells *Mikroelementy v Meditsine (Moscow, Russian Federation)* 2008; 9: 49-56
- Kumar S: Effect of zinc supplementation on rats during pregnancy. *Nutr Rep Int* 1976; 13: 33-36
- L'Abbe MR, Fischer PWF: The effects of dietary zinc on the activity of copper-requiring metalloenzymes in the rat. *J Nutr* 1984; 114: 823-828

- L'Abbe MR, Fischer PWF: The effects of high dietary zinc and copper deficiency on the activity of copper-requiring metalloenzymes in the growing rat. *J Nutr* 1984b; 114: 813-822
- Larsson M, Rossander-Hulthén L, Sandström B, et al.: Improved zinc and iron absorption from breakfast meals containing malted oats with reduced phytate content. *Br J Nutr* 1996; 76: 677-688
- Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C: Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol* 1989; 256: 87-91 [alsh et al. 1994 から引用].
- Li J, Li F, Liu Q, Song S, Zhao G: Spatial distribution and sources of dissolved trace metals in surface water of the Wei River, China. *Water Science and Technology* 2013; 67(4): 817-823
- Litton Bionetics Inc.: Mutagenic evaluation of compound FDA 71-49. Zinc sulfate 1974; 245: 451
- Litton Bionetics Inc.: Mutagenicity evaluations of FDA 75-72 Zinc stearate 1977; 279: 265 [BIBRA 1989 から引用].
- Litton Bionetics Inc: Mutagenic evaluation of compound FDA 75-14. 001314-13-2. Zinc oxide USP 1976
- Llobet JM, Domingo JL, Colomina MT, Mayayo E, Corbella J: Subchronic oral toxicity of zinc in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 1988a; 41: 36-43
- Lorke D: A new approach to practical acute toxicity testing. *Arch Toxicol* 1983; 54: 275-287
- Löser E: Acute oral toxicity and skin and eye irritation studies. Bayer Institut für Toxikologie, Wuppertal- Elberfeld 1977 [in German].
- Löser E: Acute toxicity of anorganic pigments. Bayer Institut für Toxikologie, Wuppertal-Elberfeld 1972 [in German].
- Lowe NM, Fekete K, Decsi T: Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Med* 2009; 89: 2040-2051
- Maita K, Hirano M, Mitsumori K, Takahashi K, Shirasu Y: Subacute toxicity studies with zinc sulfate in mice and rats. *J Pest Sci* 1981; 6: 327-336
- Majidano S A, Khuhawar MY: Distribution of heavy metals in the ground water of Taluka Daur, District Nawabshah, Sindh, Pakistan, and its impacts on human health. *Journal of the Chemical Society of Pakistan* 2009; 31(3): 408-414 [アブストラクトの情報のみ]
- Marzin DR, Vo Phi H: Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat Res* 1985; 155: 49-51
- McKinney PE, Brent J, Kulig K: Zinc chloride ingestion in a child: exocrine pancreatic insufficiency. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 562
- Methfessel AH, Spencer H: Zinc metabolism in the rat: I. Intestinal absorption of zinc. *J Appl Physiol* 1973; 34: 58-62
- Miller LV, Hambidge KM, Naake VL, et al.: Size of the zinc pools that exchange rapidly with plasma zinc in humans: Alternative techniques for measuring and relation to dietary zinc intake.

- J Nutr 1994; 124: 268-276
- Milne DB, Davis CD, Nielsen FH: Low dietary zinc alters indices of copper function and status in postmenopausal women. Nutr 2001; 17: 701-708
- Moore R: Bleeding gastric erosion after oral zinc sulfate. Br Med J 1978; 1: 754
- Murphy JV: Intoxication following ingestion of elemental zinc. JAMA 1970; 212: 2119-2120 [Cited from ATSDR, 1994].
- Murthy L, Petering HG: Effect of dietary zinc and copper interrelationships on blood parameters of the rat. J Agric Food Chem. 1976; 24: 808-811
- Muthulakshmi L, Ramu A, Kannan N: Investigation of selected heavy metal concentration in ground water and quality assessment using heavy metal pollution index. Indian Journal of Environmental Protection 2013; 33(1): 20-27
- NAS/NRC: Zinc. Subcommittee on zinc, committee on medical and biologic effects of environmental pollutants, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences/National Research Council. Baltimore, MD, University Park Press 1979; 1-471. [ATSDR, 2005 から引用]
- NEDO 2008, 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0 No.131 亜鉛の水溶性化合物
- Oberleas D: Mechanism of zinc homeostasis. J Inorg Biochem 1996; 62: 231-241
- Ohno H, Doi R, Yamamura K, et al.: A study of zinc distribution in erythrocytes of normal humans. Blut 1985; 50: 113-116
- Pal N, Pal B: Zinc feeding and conception in the rats. Int J Vitam Nutr Res 1987; 57: 437-440
- Payton KB, Flanagan PR, Stinson EA, Chodirker DP, Chamberlain MJ, Valberg LS: Technique for determination of human zinc absorption from measurement of radioactivity in a fecal sample or the body. Gastroenterol 1982; 83: 1264-1270
- Pecoud A, Donzel P, Schelling JL: Effects of foodstuffs on the absorption of zinc sulfate. Clin Pharmacol Ther 1975; 17: 469-474
- Pinto AGN, Horbe AMC, Rocha A S, Maria do S, Miranda SAF, Pascoaloto D, Santos HM da C: The human action effects on the hydrogeochemistry of Negro river at the Manaus shoreline. Acta Amazonica 2009; 39(3): 627-638
- Prasad A, Bao B, Beck FW et al.: Antioxidant effect of zinc in humans. Free Radic Biol Med 2004; 37: 1182-1190
- Prasad AS, Brewer GJ, Schoemaker E, Rabbani P: Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. JAMA 1978; 240: 2166-2168 [Walsh et al. 1994 から引用].
- Prasad AS, Schulert AR, Sandstead HH, Miale A Jr, Farid Z: Zinc, iron, and nitrogen content of sweat in normal and deficient subjects. J Lab Clin Med 1963; 62: 84-89 [Cited from ATSDR, 1994].
- Reinhold JG, Faradji B, Abadi P, Ismail-Beigi F: Decreased absorption of calcium, magnesium, and

- phosphorous by humans due to increased fiber and phosphorous consumption as wheat bread. *Nutr Rev* 1991; 49: 204-206 [ATSDR 1994 から引用].
- Richards MP, Cousins RJ: Mammalian zinc homeostasis: requirement for RNA and metallothionein synthesis. *Biochem Biophys Res Comm* 1975; 64: 1215-1223 [Walsh et al. 1994 から引用].
- Rivlin RS: Misuse of hair analysis for nutritional assessment. *American Journal of Medicine* 1983; 75: 489-493 [ATSDR 1994 から引用].
- Rossmann TG, Molina M, Meyer LW: The genetic toxicology of metal compounds, I. Induction of lambda prophage in E.coli WP2s (lambda). *Environ Mutagen* 1984; 6: 59-69
- Rossowka MJ, Nakamoto T: Caffeine decreases zinc and metallothionein levels in heart of newborn and adult rats. *Pediatr Res* 1992; 32: 330-332 [ATSDR 1994 から引用].
- Samman S, Roberts DCK: The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status. *Atherosclerosis* 1988; 70: 247-252
- Samman S, Roberts DCK: The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers. *Med J Australia* 1987; 146: 246-249
- Sanders A: Zinc sulphate heptahydrate USP. (CAS no 7446-20-0) Acute oral toxicity in the rat - acute toxic class method. SPL project no 1353/031. Safepharm Laboratories Ltd, Derby UK 2001b
- Sandström B, Abrahamson H: Zinc absorption and achlorhydria. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43: 877-879
- Sandström B, Cederblad A: Zinc absorption from composite meals: II. Influence of the main protein source. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1778-1783
- Sandström B, Sandberg AS: Inhibitory effects of isolated inositol phosphates on zinc absorption in humans. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease* 1992; 6: 99-103
- Saxena R, Bedwal RS, Mathur RS: Zinc toxicity and male reproduction in rats: A histological and biochemical study. *Trace Elem Med* 1989; 6: 119-133
- Schlicker SA, Cox DH: Maternal dietary zinc, and development and zinc, iron, and copper content of the rat fetus. *J Nutr* 1968; 95: 287-294
- SCF: European Commission: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zinc, Health and Consumer Production Directorate-General, 19 March 2003
- Seal CJ, Heaton FW: Chemical factors affecting the intestinal absorption of zinc in vitro and in vivo. *Br J Nutr* 1983; 560: 317-324
- Sharif R, Thomas P, Zalewski P, Fenech M: Zinc deficiency or excess within the physiological range increases genome instability and cytotoxicity, respectively, in human oral keratinocyte cells. *Genes Nutr* 2012; 7: 139-154
- Shumskaya NI, Mel'nikova VV, Zhilenko VN, Berezhnova LI: Hygienic assessment of zinc ions in rubber extracts in contact with food products. *Gig Sanit* 1986; 4: 89-90 [in Russian]
- Siebert D, Zimmermann FK, Lemperle E: Genetic effects of fungicides. *Mutat Res* 1970; 10:

533-543

- Singh I: Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1983; 117: 149-152
- Singh KK, Matta VM, Sharma BM, Usha K: Distribution of some trace metals in the Mandovi estuary of Goa, west coast of India. *Indian Journal of Environment and Ecoplanning* 2008; 15(3): 619-628 [アブストラクト情報]
- Smith BL, Embling PP: Sequential changes in the development of the pancreatic lesion of zinc toxicosis in sheep. *Vet Pathol* 1993; 30: 242-247 [EHC 1996 から引用].
- Spencer H, Osis D, Kramer L, Norris C: Intake, excretion, and retention of zinc in man. In: *Trace Elements in Human Health and Disease*. Prasad AS (ed.) Vol. 1, Zinc and copper. New York, NY. Academic Press 1976; 345-361. [Walsh et al. 1994 から引用].
- Straube EF, Schuster NH, Sinclair AJ: Zinc toxicity in the ferret. *J Comp Pathol* 1980; 90: 355-361
- Sundaray SK, Nayak BB, Kanungo TK, Bhatta D: Dynamics and quantification of dissolved heavy metals in the Mahanadi river estuarine system, India. *Environmental Monitoring and Assessment* 2012; 184(2): 1157-1179
- Suzuki H: Assessment of the carcinogenic hazard of 6 substances used in dental practices. (II) Morphological transformation, DNA damage, and sister chromatid exchanges in cultured Syrian hamster embryo cells induced by formocresol, iodoform, zinc oxide, chloroform, chloramphenicol, tetracycline hydrochloride. *Shigaku* 1987; 74: 1385-1403.
- Tacnet F, Watkins DW, Ripoche P: Studies of zinc transport into brush-border membrane vesicles isolated from pig small intestine. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1024: 323-330 [Walsh et al. 1994 から引用].
- Tsushima, Kouji; Naito, Wataru; Kamo, Masashi Assessing ecological risk of zinc in Japan using organism- and population-level species sensitivity distributions *Chemosphere* 2010; 80: 563-569
- Uriu-Hare JY, Stern JS, Keen CL: Influence of maternal dietary Zn intake on expression of diabetes-induced teratogenicity in rats. *Diabetes* 1989; 38: 1282-1290
- Uzoekwe S A, Achudume AC: Pollution status and effect of crude oil spillage in Ughoton stream ecosystem in Niger Delta. *Journal of Ecology and the Natural Environment* 2011; 3(15): 469-473
- Venugopal B, Lucky TD: *Metal Toxicity in Mammals 2, Chemical Toxicity of Metals and Metalloids*. Plenum Press, New York and London 1978; 68-75
- Voroshilin SI, Plotko EG, Fink TV, Nikiforova VY: Cytogenetic action of inorganic compounds of tungsten, zinc, cadmium and cobalt on human and animal somatic cells. *Tsitol Genet* 1978; 12: 241-243 [In Russian].
- Walravens PA and Hambidge KM: Growth of infants fed a zinc supplemented formula. *Am J Clin*

- Nutr 1976; 29: 1114-21
- Walters M, Roe FJC: A study of the effects of zinc and tin administered orally to mice over a prolonged period. *Food Cosmet Toxicol* 1965; 3: 271-276
- Wang, Chun-Yan; Wang, Tao; Zheng, Wei; Zhao, Bao-Lu; Danscher, Gorm; Chen, Yu-Hua; Wang, Zhan-You Zinc overload enhances APP cleavage and A $\beta$  deposition in the Alzheimer mouse brain *PLoS One* 2010; 5: No pp. given CODEN: POLNCL; ISSN: 1932-6203 URL: <http://www.plosone.org/article/fetchObjectAttachment.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0015349&representation=PDF>
- Wapnir RA, Stiel L: Zinc intestinal absorption in rats: Specificity of amino acids as ligands. *J Nutr* 1986; 116: 2171-2179
- Wastney ME, Aamodt RL, Rumble WF, Henkin RI: Kinetic analysis of zinc metabolism and its regulation in normal humans. *Am J Physiol* 1986; 251: 398-408 [ATSDR 1994 から引用].
- Wegmüller R, Tay F, Zeder C, Brnić M, Hurrell RF: Zinc Absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide. *J Nutr.* 2014; 144: 132–136
- Weigand E, Kirchgessner M: Absorption, endogenous excretion, and balance of zinc in growing rats on diets with various sugars replacing starch. *Biol Trace Elem Res* 1992; 34: 67-77
- WHO EHC: Environmental Health Criteria 221 ZINC. 2001
- Windebank S, Fedyk J, Henderson L: Study Report Zinc Monoglycerolate, Micronucleus Study in Rat Bone Marrow. Confidential Report MN940183. Environmental Safety Laboratory, Unilever Research, Bedford, England. 1995
- Xu P, Lagos G, Huang S, Wang Z: Summer exposure assessment of Cu and Zn in drinking water in Shanghai, China. *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering* 2006; 41(11): 2465-2481
- Yadrick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA: Iron, copper, and zinc status, response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 145-150
- Yasuno T, Okamoto H, Nagai M, Kimura S, Yamamoto T, Nagano K et al.:The disposition and intestinal absorption of zinc in rats. *Eur J Pharm Sci* 2011; 44: 410-415
- Zaporowska H, Wasilewski W: Combined effect of vanadium and zinc on certain selected haematological indices in rats. *Comp Biochem Physiol* 1992; 103C: 143-147
- Zhu Q, Liu Ning, Qian X, Yang L, Dai M, Jiang X, Li N, Sun L, Liu Z, Lu G: Non-carcinogenic risks induced by metals in drinking source groundwater of North Jiangsu (China). *Advanced Materials Research (Durnten-Zurich, Switzerland)* 2012; 356-360
- 飲料総研：2014 清涼飲料メーカー別シェア。飲料ビジネス 2015年；2月号：3-12
- 株式会社グローリー・インターナショナル：ミューバナデイス、  
<http://glory-web.com/item/water/muvanadis.html>

株式会社日弘ヒーティング：ウォーターワン、<http://www.nikkoh-heating.jp/waterone/>  
株式会社竜石：りゅうせき水 水郷日田、最上級の天然水、ミネラル成分表、  
株式会社レジェンド：大分 天領の銘水、<http://www.ryuusekisui.com/mineral/>  
厚生労働省 1992 専門委員会報告 「水道水質に関する基準のあり方について」（生活環境  
審議会水道部会水質専門委員会、平成 4 年 1 2 月）資料 4 （厚生労働省 2003 に引用）  
厚生労働省 2002 現行の水質基準の考え方について 平成 1 4 年 9 月 4 日  
[www.mhlw.go.jp/shingi/2002/09/dl/s0904-4f1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/09/dl/s0904-4f1.pdf)  
厚生労働省 2003 水質基準の見直しにおける検討概要（平成 15 年 4 月） k31 亜鉛  
厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成 19 年 3 月 20 日開催）  
配布資料、報告資料 1、平成 17 年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳  
化剤の摂取量調査の結果について。2007  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0320-7.html>  
厚生労働省：「日本人の食事摂取基準」（2010 年版） 「日本人の食事摂取基準」策定検討  
会報告書、平成 21 年 5 月、<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0529-4.html>  
厚生労働省健康局水道課 2013 水質管理目標設定項目の検査方法（平成 15 年 10 月 10 日  
付健水発第 1010001 号）（最終改正 平成 25 年 3 月 28 日）  
[（www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/kabetten4.pdf）](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/kabetten4.pdf)  
厚生労働省：平成 25 年国民健康・栄養調査結果の概要、2013  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000067890.html>  
厚生労働省：水質基準に関する省令（平成十五年五月三十日厚生労働省令第百一号）最終  
改正：平成二六年二月二八日厚生労働省令第一五号、2014a  
厚生労働省：平成 26 年厚生労働省告示第 482 号、2014b  
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。II 各論 1 - 7 ミネラ  
ル（2）微量ミネラル②亜鉛（Zn）。平成 26 年 3 月；296-336、2014a  
厚生労働省：平成 24 年国民健康・栄養調査報告。平成 26 年 3 月、2014d  
厚生労働省：清涼飲料水等の規格基準の一部改正に係る試験法について（食安発 1 2 2 2  
第 5 号）、平成 2 6 年 1 2 月 2 2 日、2014e  
日本水道協会 2011a、平成 23 年度 水道統計 水質分布表（原水）最高値  
日本水道協会 2011b、平成 23 年度 水道統計 水質分布表（浄水場出口水）最高値  
日本水道協会 2011c、原水及び給水栓水等の水質  
日本水道協会 2011d、水道統計（水質編）における調査対象項目の解説  
日本ミネラルウォーター協会：ミネラルウォーター類 国産、輸入の推移 2014a  
日本ミネラルウォーター協会：ミネラルウォーターの 1 人当り消費量の推移 2014b  
文部科学省、五訂増補日本食品標準成分表、文部科学省 科学技術・学術審議会・資源調  
査分科会 報告書、平成 1 7 年 1 月 2 4 日、  
[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm)

文部科学省、日本食品標準成分表 2010、

[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/houkoku/1298713.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/houkoku/1298713.htm)

松井佳彦、大野浩一、浅見真理：厚生労働科学研究費補助金 「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」平成 24 年寄与率分科会報告書、447-461

ワンウェイウォーター株式会社：九州日田「天寿の水」、<http://mizu-one.com/ooita.html>

## B. 鉄



## 目次（鉄）

要約 .....	111
I. 評価対象物質の概要.....	112
1. 起源・用途 .....	112
2. 化学名、元素記号、原子量.....	112
3. 物理化学的性状 .....	112
4. 生産量及び輸出量.....	113
5. 分析方法 .....	117
6. 検出状況 .....	118
(1) 日本 .....	118
(2) 海外 .....	122
7. 暴露状況 .....	126
8. 現行規制等 .....	130
(1) 法令の規制値等.....	130
(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値.....	130
(3) 耐容上限摂取量（UL）等 .....	131
9. 受容性（Acceptability）について.....	132
(1) 味 .....	133
(2) 臭気.....	133
(3) 色度.....	133
(4) 濁度.....	134
(5) 外観.....	134
(6) 温度.....	134
10. パック飲料水について.....	134
II. 安全性に係る知見の概要.....	136
1. 毒性に関する科学的知見.....	136
(1) 体内動態 .....	136
(2) 疫学調査（ヒトへの影響） .....	148
(3) 実験動物等に対する影響.....	176
2. 国際機関等の評価.....	188
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA） .....	188
(2) WHO 飲料水水質ガイドライン .....	189
(3) コーデックス委員会（CODEX） .....	191

(4) 欧州食品安全機関 (EFSA) .....	191
(5) 米国環境保護庁 (EPA) .....	192
(6) 米国医学研究所 (IOM) .....	193
(7) 米国学術研究会議 (NRC) .....	193
(8) 米国医師協会 (AMA) .....	194
(9) 米國小児科学会乳幼児栄養専門委員会 (AAP) .....	194
(10) 英国食品基準庁 (FSA) .....	194
(11) 英国食品と栄養政策に関する医学系委員会 (COMA) .....	195
略号 .....	196
<参照> .....	197

## 要約

鉄はほとんどの生物にとって必須元素であり、ヒト生体内においてはヘモグロビンと結合して酸素の運搬を行うなど主に金属酵素として機能しており、生命維持の中心的役割を担っている。鉄は生体内においては機能鉄と貯蔵鉄に分類される。機能鉄は酸素運搬機能、酵素機能を担い通常総鉄量の約 70% を占めている。貯蔵鉄は貯蔵や輸送を担っており、通常総鉄量の約 30% を占める。食物から摂取したヘム鉄は十二指腸、空腸上部でそのまま吸収されるが、非ヘム鉄は可溶化された後に吸収可能となる。腸粘膜における吸収率は、主に体内の貯蔵鉄量により調節される。

鉄の体内動態は、健康な成人男性では 1 日に約 1 mg が吸収され、約 1 mg が排泄されるといったほぼ閉鎖的回路で形成される。健康なヒトにおいては、体内の鉄量が増加すると吸収効率が低下するため過剰障害は起こりにくく、したがって過剰障害についての研究や報告は少ないのが現状である。しかし、ヒトは鉄を過剰に摂取した場合に能動的に排泄する機能を持っていないため急性毒性を起こす危険性もあり、また長期的に鉄が蓄積したことによる致命的な弊害を引き起こすこともある。そのため、日本人の食事摂取基準において年齢、性別による耐容上限摂取量 (UL) が下記に示す PMTDI を基に設定されている。

急性毒性としては、治療用鉄剤などを過剰に摂取すると、便秘、胃腸障害、鉄沈着等が起こるといった報告がある。また、幼児が鉄剤等を誤飲することによって吐き気、下痢、白血球増加、昏睡等の症状が現れ、早期治療が行われなかった場合は致命的となる。慢性毒性については、健康なヒトが通常の食事によって慢性的な鉄過負荷に陥ることはなく、鉄吸収が増加するような遺伝性疾患、頻繁な輸血が必要となる疾患、アルコール摂取に伴う鉄過剰食の摂取などにより引き起こされる。鉄は酸化促進作用を持つ事が知られており、鉄と発がん性との関連性についての調査が多く行われているが、鉄摂取により発がんリスクが上昇すると示唆するデータは統計的に有意でなく、明白な結果は得られていない。また、鉄摂取と心血管疾患との関連性についての調査では、リスク上昇を示唆するデータもあるが明確な証拠は得られていない。遺伝毒性については、*in vitro* 試験において陽性を示す報告や、鉄がヒト結腸細胞に吸収され酸化により DNA 損傷に関与するという報告もある。

AMA (1972) は鉄摂取により女性では鉄バランスが改善するが、男性では鉄の過剰摂取のリスクが上昇するとし、現段階では鉄過剰摂取のリスクについての有効な情報はないが、女性の鉄補給量 20 mg/日に基づき、成人男性には食事性鉄摂取 50 mg/日が適用できるとしている。JECFA は AMA の見解を基に、成人男性の暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) を、標準体重を 60 kg として 0.8 mg/kg 体重と設定している。WHO 飲料水水質ガイドラインでは、JECFA が設定した PMTDI の 10% を飲料水に割り当てると約 2 mg/L が得られるが、通常鉄濃度が 0.3 mg/L を超えると飲料水の味や外観に影響が出るとしている。また、IOM では、胃腸への影響に基づき総鉄の耐容上限摂取量 (UL) を 45 mg/日/人 (19 歳以上の成人) としている。

## I. 評価対象物質の概要

### 1. 起源・用途

Handbook on the Toxicology of Metals によると、鉄は地殻中に4番目に多く存在する金属であり、最も多く存在する遷移金属で、容易に原子価が変化し酸素と複合体を形成する。

(Handbook on the Toxicology of Metals 2014)

また、WHO (2003) では鉄の起源及び用途を次のように解説している。鉄は、自然界においては主に鉄イオン  $\text{Fe}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$  として存在している。嫌気性の地下水においては、鉄イオン  $\text{Fe}^{2+}$  (第一鉄) が溶解した状態で含まれていることがある。

鉄は、建築用材料として特に飲料水パイプ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、食品の着色や人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。

鉄はヒトの必須栄養素である。一日の推定最小一日必要量 (Estimates of the minimum daily requirement) は、年齢、性別、身体状態、及び生物学的利用能によるが、約 10~50 mg/日の範囲である (FAO/WHO 1988)。

(WHO 2003)

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。

(厚生労働省水質基準根拠資料 2003)

### 2. 化学名、元素記号、原子量

IUPAC

和名：鉄

英名：iron

CAS No. : 7439-89-6

原子量：55.845

### 3. 物理化学的性状

鉄には様々な化学形態があるが、主なものの物理化学的性状を表 B-1 に示す。

表 B-1 鉄及び鉄化合物の物理化学的性状

名称	鉄	酸化鉄 (II)	酸化鉄 (III) (酸化第 二鉄)	塩化鉄 (III) (塩化第 二鉄)	硫酸鉄 (III) (硫酸第 二鉄)	フマル酸 第一鉄	グルコン酸 第一鉄
CAS No.	7439-89-6	1345-25-1	1309-37-1	7705-08-0	7720-78-7	141-01-5	299-29-6
分子式	Fe	FeO	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	FeCl <sub>3</sub>	FeO <sub>4</sub> S	C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> FeO <sub>4</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> FeO <sub>14</sub>
分子量	55.845	71.84	159.7	162.22	151.94	169.9	446.14
物理的性状	銀白色の 固体	黒色の固 体	赤茶色の 固体	黒褐色六 方晶系結 晶		茶～赤茶 色の粉末	淡い灰色固 体
沸点 (°C)	2,750°C	3,414°C		351°C			
融点 (°C)	1,535°C	1,370°C	1,565°C (1,538°C と記載し ているも のもある)	306°C		>280°C	
密度 (g/cm <sup>3</sup> )	7.874	5.7	5.24				
水溶解度 (g/L)	溶けない		溶けない	可溶			
比重 (水 = 1)	7.86		5.1～5.2	2.804		2.435	

(厚生労働省 2003、ケミカルブック 2008)

#### 4. 生産量及び輸出货量

ミネラルウォーターの国内生産量（日本ミネラルウォーター協会 2013）を表に示し、年次推移を図にした。ミネラルウォーターの国内生産は 1990 年から増加し、特に 2010 年から大きく伸びている。また、ミネラルウォーターの輸入は 1991 年から 2006 年まで徐々に増加したが、その後は増減を繰り返し全体として横ばいである（表 B-2、図 B-1）。

ミネラルウォーターの一人当たりの消費量（日本ミネラルウォーター協会 2013）は、1997 年から 2013 年まで継続して増加している（表 B-3）。

ミネラルウォーター中の鉄含有量についてのデータは、国内消費量出荷量の上位 9 銘柄についてはいずれも入手できなかった（表 B-4、表 B-5）。

表 B-2 ミネラルウォーター類の国内生産と輸入の推移

年	国内生産		輸入		シェア (%)	合計	
	数量 (KL)	前年比 (%)	数量 (KL)	前年比 (%)		数量 (KL)	前年比 (%)
1982	87,000	-	163	-	0.2	87,163	-
1983	89,000	102.3	1,036	635.6	1.2	90,036	103.3
1984	91,000	102.2	1,396	134.7	1.5	92,396	102.6
1985	83,000	91.2	1,072	76.8	1.3	84,072	91
1986	81,000	97.6	1,179	110	1.4	82,179	97.7
1987	86,000	106.2	3,547	300.8	4	89,547	109
1988	95,000	110.5	9,091	256.3	8.7	104,091	116.2
1989	101,000	106.3	16,279	179.1	13.9	117,279	112.7
1990	150,000	148.5	25,348	155.7	14.5	175,348	149.5
1991	244,000	162.7	34,686	136.8	12.4	278,686	158.9
1992	300,000	123	45,594	131.4	13.2	345,594	124
1993	346,400	115.5	68,430	150.1	16.5	414,830	120
1994	412,300	119	146,821	214.6	26.3	559,121	134.8
1995	452,200	109.7	198,713	135.3	30.5	650,913	116.4
1996	485,900	107.5	144,721	72.8	22.9	630,621	96.9
1997	645,900	132.9	148,605	102.7	18.7	794,505	126
1998	714,600	110.6	159,127	107.1	18.2	873,727	110
1999	956,400	133.8	175,582	110.3	15.5	1,131,982	129.6
2000	894,300	93.5	195,334	111.2	17.9	1,089,634	96.3
2001	1,021,200	114.2	226,061	115.7	18.1	1,247,261	114.5
2002	1,075,500	105.3	264,078	116.8	19.7	1,339,578	107.4
2003	1,132,500	105.3	331,575	125.6	22.6	1,464,075	109.3
2004	1,295,855	114.4	330,671	99.7	20.3	1,626,526	111.1
2005	1,427,099	110.1	406,925	123.1	22.2	1,834,024	112.8
2006	1,800,850	126.2	552,591	135.8	23.5	2,353,441	128.3
2007	1,924,258	106.9	580,809	105.1	23.2	2,505,067	106.4
2008	2,015,614	104.7	499,676	86	19.9	2,515,290	100.4
2009	2,089,231	103.7	418,971	83.8	16.7	2,508,202	99.7
2010	2,098,950	100.5	418,975	100	16.6	2,517,925	100.4
2011	2,582,632	123	589,575	140.7	18.6	3,172,207	126
2012	2,788,030	108	353,084	59.9	11.2	3,141,114	99
2013	2,865,305	102.8	389,950	110.4	12	3,255,255	103.6

輸入資料・・・財務省関税局 日本貿易統計

2002 年国産生産量データ修正：▲35,000 KL (重複計上のため)

(日本ミネラルウォーター協会 2014)

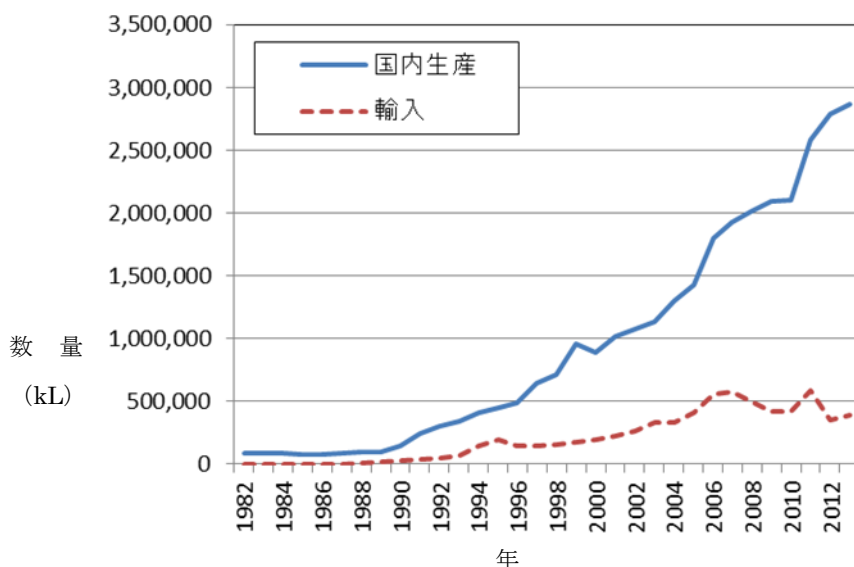


図 B-1 ミネラルウォーターの国内生産及び輸出の推移

(ミネラルウォーター協会 2014 を基に作成)

表 B-3 ミネラルウォーターの一人当たり消費量の推移

(単位：L/年・人)

年	日本	アメリカ	カナダ	イギリス	ドイツ	フランス	イタリア	ベルギー	スイス	スペイン
1997	6.3	41.7	14.9	—	89.2	115.3	154.5	112.5	87.7	90.1
1998	6.9	45.5	15.8	12.8	82.6	120.1	158.1	113.7	93.2	98.7
1999	8.9	49.9	17.4	15.4	89	129.5	159	120.7	93.2	110
2000	8.6	53.1	20.2	17.1	87.6	134.8	168	118.7	96	119.8
2001	9.8	57.3	23.5	19.2	92.9	140.9	173	124.3	99.6	129.8
2002	10.5	62.2	30.3	21.3	96.4	144.7	177.9	128	104.6	138.9
2003	11.5	67.8	37.5	25.3	107.9	152.9	188.6	139.2	120.9	152.3
2004	12.7	75.2	42.3	27	108.9	144.6	179.6	135.6	113.5	151.9
2005	14.4	84.4	48.7	27.5	113.1	140.3	180.6	137.1	117.5	156.9
2006	18.4	92.6	54.8	29.6	119	137.6	182.8	142.1	112.8	162.2
2007	19.6	98.8	59.1	30.6	118	133	175.9	139	112.1	163.3
2008	19.7	102.2	62.2	29.9	117	128.2	175.3	137.6	108.7	158.4
2009	19.7	100.6	61.8	29.4	116.4	126.7	175.5	133.7	105.9	150.6
2010	19.8	100	62.1	29.1	116	129.8	174.5	132.1	103.4	147.5
2011	24.8	98.9	62.2	29.5	119.4	129.3	173	132.4	103.4	146.8
2012	24.6	102.4	62.7	30	119.8	132.4	174	131.7	102.7	144.4
2013	25.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-

【注】・参考資料 ユーロモニター・インターナショナル

- ・表中の“—”はデータなし
- ・日本の人口は 1993 年より総務省統計局の推計を使用 (2013. 9. 1 現在 1 億 2,726.3 万人)
- ・2002 年日本データ修正：▲0.3L (国内生産数量一部重複計上のため)
- ・2013 年 8 月にデータを見直し 1997 年より掲載することに変更

(日本ミネラルウォーター協会 2014)

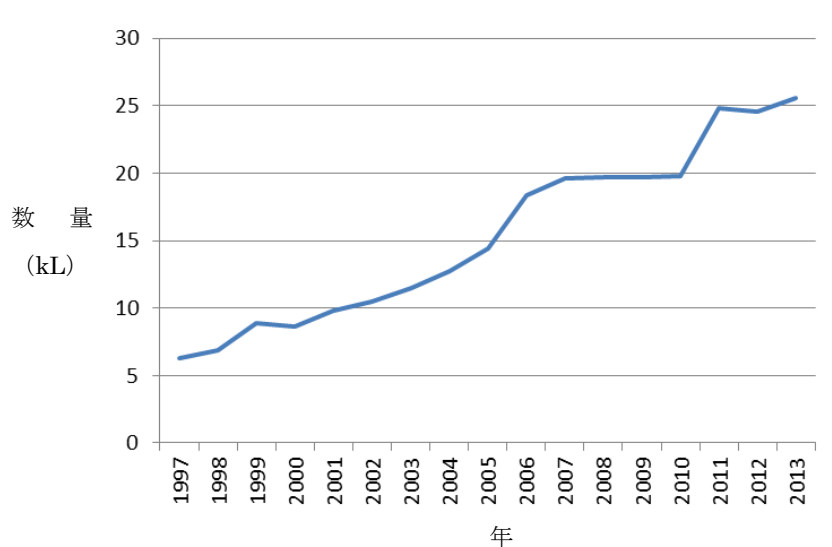


図 B-2 ミネラルウォーターの1人当り消費量の推移

(日本ミネラルウォーター協会 2014 を基に作成)

ミネラルウォーターの国内消費量出荷量 (2013 年) の上位 9 銘柄を表 B-4 に示した。

表 B-4 ミネラルウォーターの出荷量 (2013 年)

順位	銘柄	社名	出荷量 (万ケース)	シェア (%)
1	天然水シリーズ	サントリー	7477	27.6
2	いろはす	日本コカコーラ	3220	11.9
3	アルカリイオンの水	キリンビバレッジ	2267	8.4
4	おいしい水シリーズ	アサヒ飲料	2172	8
5	森の水だより、	日本コカコーラ	1930	7.1
6	ボルヴィック	キリンビバレッジ	775	2.9
7	クリスタルガイザー	大塚食品	582	2.1
8	エビアン	伊藤園、伊藤忠	448	1.7
9	富士山のバナジウム天然水	アサヒ飲料	129	0.48

(飲料総研 2014)

表 B-5 ミネラルウォーター中の成分の含有量と一人当たり摂取量（2013 年）

順位	銘柄	含有量 <sup>b</sup> (mg/100 mL)				年間総消費量 <sup>c</sup> (トン)		一人当たり <sup>d</sup> 消費量 (mg/年)	
		亜鉛	鉄	カルシウム	マグネシウム	カルシウム	マグネシウム	カルシウム	マグネシウム
1	天然水シリーズ <sup>a</sup>	ND	ND	1.1	0.42	9.87	3.77	77.8	29.7
2	いろはす <sup>a</sup>	ND	ND	0.9	0.32	3.48	1.24	27.4	9.7
3	アルカリイオンの水	ND	ND	1.3	0.64	3.53	1.74	28.0	13.8
4	おいしい水シリーズ <sup>a</sup>	ND	ND	0.75	0.46	1.96	1.2	15.4	9.4
5	森の水だより <sup>a</sup>	ND	ND	0.84	0.34	1.95	0.79	15.3	5.2
6	ボルヴィック	ND	ND	0.9	0.32	0.84	0.3	6.7	2.4
7	クリスタルガイザー	ND	ND	0.64	0.54	0.45	0.38	3.4	2.9
8	エビアン	ND	ND	8.0	2.60	0.43	1.4	34.8	11.3
9	富士山のバナジウム天然水	ND	ND	0.75	0.26	0.098	0.04	0.92	0.32

<sup>a</sup>：採取地が複数ある銘柄の含有量は平均値とした、ND：検出限界以下

<sup>b</sup>：亜鉛の含有量はウェブ情報又は商品の成分表示から得た。

<sup>c</sup>：年間総消費量は、含有量及び各銘柄の出荷量（表 A-4）を基に算出した。

<sup>d</sup>：一人当たり消費量は、ミネラルウォーターの一人当たり消費量（表 A-3）及び各銘柄のシェア（%）を基に算出した。

## 5. 分析方法

鉄の分析方法は、「水道基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法（平成 15 年厚生労働省告示第 261 号）」で定められている。本告示では、鉄はフレームレス—原子吸光光度計による一斉分析法、フレーム—原子吸光光度計による一斉分析法、誘導結合プラズマ発光分光分析装置（ICP-AES）による一斉分析法、誘導結合プラズマ—質量分析装置（ICP-MS）による一斉分析法で分析することとされている。

フレームレス—原子吸光光度計では、波長 248.3 nm の吸光度で測定する（濃度範囲 0.01～1 mg/L）。フレーム—原子吸光光度計では、波長 248.3 nm の吸光度で測定する（濃度範囲 0.01～0.1 mg/L、ただし 10 倍濃縮が必要）。また、誘導結合プラズマ発光分光分析装置（ICP-AES）では、波長 259.940、238.204 で発光強度を測定する（濃度範囲 0.001～0.1）。誘導結合プラズマ—質量分析装置（ICP-MS）では、質量数 54、56 のイオン強度を測定する（濃度範囲 0.001～0.3）。

（厚生労働省 2003）

## 6. 検出状況

### (1) 日本

平成 24 年度水道水質データベース（(公社) 日本水道協会）における水道水の原水及び浄水の「鉄及びその化合物<sup>6</sup>」の検出状況（最高値）の各観測地点における最高値を、それぞれ表 B-6 及び表 B-7 に示した。水道法水質基準値（0.3 mg/L）を超過した箇所は、原水においては 5,388 か所中 685 か所、浄水においては 5,689 か所中 3 か所であった。また、現行の清涼飲料水の原水（その他の清涼飲料水）の製造基準（1 mg/L）を超過した地点は、原水及び浄水共に存在しなかった。

表 B-6 水道水（原水）における最高値（日本水道協会 2012a）

水源種別	測定地点数	度数分布表 (mg/L)										
		~0.03	~0.05	~0.10	~0.15	~0.20	~0.30	~0.40	~0.60	~0.80	~1.00	1.01~
全体	5,388	3,538	230	343	222	155	215	117	152	89	66	261
表流水	1,096	291	81	127	101	73	95	57	75	41	35	120
ダム湖沼	282	25	9	44	28	29	36	22	26	18	9	36
地下水	3,107	2,477	115	135	69	39	62	28	43	25	19	95
その他	865	726	23	30	23	12	21	9	6	3	2	10

表 B-7 水道水（浄水（給水栓等））における最高値（日本水道協会 2012b）

水源種別	測定地点数	度数分布表 (mg/L)										
		~0.03	~0.06	~0.09	~0.12	~0.15	~0.18	~0.21	~0.24	~0.27	~0.30	0.31~
全体	5,689	5,273	267	76	38	10	11	6	3	0	2	3
表流水	1,078	984	62	17	5	4	2	2	1	0	1	0
ダム湖沼	278	257	14	6	0	0	0	0	0	0	0	1
地下水	2,938	2,721	137	37	26	3	7	3	2	0	0	2
その他	1,372	1,290	53	15	7	3	2	1	0	0	1	0

厚生労働省水質基準根拠資料では、1994～2000 年の原水及び浄水中の鉄濃度の基準値超過状況について表 B-8 のように取りまとめている。

<sup>6</sup> 鉄の検出は「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法（平成 15 年厚生労働省告示第 261 号）」に則し、有機態と無機態を酸分解して無機態とし、それらを総鉄として測定しているため、化合物の種類は特定できない。

表 B-8 鉄濃度の基準値超過状況

	合計	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000年
原水	6,585/37,068	882/4,746	953/5,238	917/5,262	971/5,493	1,002/5,534	978/5,573	882/5,222
浄水	87/38,558	24/5,203	13/5,435	12/5,406	12/5,628	8/5,623	13/5,723	5/5,540

注) 合計の欄の測定地点数は7年間の延べ地点数である。

基準値の超過理由は、地質由来の場合又は配管内からの溶出によるものであり、前者は前塩素使用による鉄の酸化処理による除去、後者は洗管により対応していると記されている。

(厚生労働省水質基準根拠資料 2003)

市販されているミネラルウォーター中に含まれる鉄の量の例として、インターネットに公開されている販売会社のホームページから入手したデータは、30 µg/Lであった(表 B-9)。

表 B-9 ミネラルウォーター中の鉄の含有量

銘柄	鉄含有量
ウォーターワン (株式会社日弘ヒーティング)	30 µg/L
富士山麓の銘水 バナジウム天然水 (タブロス株式会社)	30 µg/L

#### 食品中の鉄濃度

日本における食品中の鉄濃度について、日本食品標準成分表(文部科学省 2010)から主な食品中鉄濃度の抜粋を表 B-10 及び B-11 に示す。通常、生で食べる食品以外については調理後(炊き、ゆで、焼き等)の可食部 100 g 当たりの鉄濃度である。鉄はほとんどの食品中に含まれる。

(文部科学省 2010)

表 B-10 食品中の鉄濃度

食品群	食品名	鉄濃度 (mg Fe/可食部 100g)	備考 (調理方法等)
穀類	精白米	0.1	炊き
	食パン	0.6	
	そば	0.8	ゆで
いも及び澱粉類	さつまいも (塊根)	0.7	焼き
	じゃがいも (塊茎)	0.4	水煮
豆類	大豆 (全粒)	2.0	ゆで
種実類	アーモンド	4.7	乾燥
野菜類	レタス	0.3	生
	大豆もやし	0.4	ゆで
	ほうれんそう (葉)	0.9	ゆで
	なす (果実)	0.3	ゆで
	ごぼう (根)	0.7	ゆで
	キャベツ (結球葉)	0.3	生
	日本がけ (果実)	0.6	ゆで
果実類	バナナ	0.3	生
	ぶどう	0.1	生
きのこ類	生しいたけ	0.3	ゆで
藻類	あおのり	74.8	素干し
	ひじき	55.0	ほしひじき
魚介類	まあじ (開き干し)	0.9	焼き
	まいわし	2.1	焼き
	うなぎ	0.8	蒲焼き
	まぐる缶詰	0.5	油漬け、フレーク、ライト
	カキ	1.9	生
	ほたて貝	2.2	生
肉類	牛肉 (もも、赤肉)	2.7	生
	豚肉 (ロース、脂身付)	0.4	焼き
	ボンレスハム	0.7	
	鶏肉 (もも、皮付き)	1.0	焼き
卵類	鶏卵 (全卵)	1.8	生
乳類	生乳	0.1	ジャージー種
	プロセスチーズ	0.3	
菓子類	蒸しまんじゅう	1.1	
	ミルクチョコレート	2.4	
	ポテトチップス	1.7	
調味料及び香辛料	こいくち醤油	1.7	
	ケチャップ	0.7	

(文部科学省 2010)

表 B-11 食品のうち、嗜好飲料類中の鉄濃度

	鉄 (mg /可食部 100g)	備考
<茶 類> (緑茶類) 玉露		
－茶	10.0	
－浸出液	0.2	茶 10 g
－抹茶	17.0	
せん茶		
－茶	20.0	
－浸出液	0.2	茶 10 g
かまいり茶		
－浸出液	Tr	茶 10 g
番茶		
－浸出液	0.2	茶 15 g
ほうじ茶		
－浸出液	Tr	茶 15 g
玄米茶		
－浸出液	Tr	茶 15 g
(発酵茶類)		
ウーロン茶		
－浸出液	Tr	茶 15 g
紅茶		
－茶	17.0	
－浸出液	0	茶 5 g
<コーヒー・ココア類>		
コーヒー		
－浸出液	Tr	コーヒー粉末 10 g
－インスタントコーヒー	3.0	
－コーヒー飲料	0.1	
ココア		
－ピュアココア	14.0	
－ミルクココア	2.9	
<その他>		
－甘酒	0.1	
－昆布茶	1.9	
(炭酸飲料類)		
－果実色飲料	Tr	
－コーラ	Tr	
－サイダー	Tr	
麦茶		
－浸出液	Tr	麦茶 50 g

Tr (トレース) : 含まれているが最小記載量に達していないことを示す。

(文部科学省 2010)

## (2) 海外

2005年から2013年に学術雑誌に公表された河川、湖沼、地下水又は水道水中の鉄濃度に関する論文報から、水中鉄レベルについて記載されているものを抽出した。河川及び湖沼については、底質や環境生物への蓄積量を調べたものが多かったが、これらは調査の対象外とした。

中国の黄河支流の渭水 (Wei river) の河川水 34 サンプル中の亜鉛、セレン、ホウ素、バリウム、鉄、マンガン、モリブデン、ニッケル及びバナジウム濃度を測定した。鉄の濃度は、WHOの飲料水ガイドライン値 (0.4 mg/L) より低く、最高値は 0.137 mg/L で最低値は検出限界以下、平均値は 0.011 mg/L であったこれらの微量金属の成分間の関連性及び地形の特徴についての階層的クラスター分析は、全ての採取地点の微量金属の発生源が同じであることを示唆した。主成分分析により計算した各金属の相対的負荷量パターン (patterns of relative loadings) に基づくと、それらの発生源は自然の地形、肥料製造及び近くの工場からの排出と関連していた。

(Li et al. 2013)

ナイジェリアデルタの Ughoton 水路の水の汚染程度及び物理化学的性状を調査し、この水路のエコシステム及び水質に与える影響を調べた。油井から 50、100、250 及び 500 m 下流の表層水中の鉄、マンガン、亜鉛、カルシウム、クロム、カドミウム、ニッケル及び鉛濃度を測定した。これらの濃度はナイジェリア環境規制当局 (NESREA、The National Environmental Standards and Regulations Enforcement Agency) の 2007 年許容限界の推奨基準 (Recommended standard permissible limit) より低かった。鉄濃度は、油井から 0、50、100、250 及び 500 m 地点でそれぞれ、 $0.22\pm 0.01$ 、 $0.34\pm 0.05$ 、 $0.36\pm 0.01$ 、 $0.29\pm 0.01$ 、 $0.25\pm 0.02$   $\mu\text{g/g}$  であった。しかし、炭水化物分解菌及び従属栄養細菌は高い汚染状態であった。

(Uzoekwe and Achudume 2011)

インドのマハナディ川河口の表層水中の鉄、マンガン、クロム、銅、コバルト、ニッケル、鉛及びカドミウムの動態について、モンスーン前 (夏)、モンスーン期、及びモンスーン後 (冬) の異なる 3 季節に 31 か所から採取して検討した。鉄濃度が最も高く、夏は 42.50 ~ 378.4  $\mu\text{g/L}$  (平均 154.3  $\mu\text{g/L}$ )、モンスーン期は 87.40 ~ 327.5  $\mu\text{g/L}$  (平均 222.3  $\mu\text{g/L}$ )、冬は 61.50 ~ 230.5  $\mu\text{g/L}$  (平均 113.5  $\mu\text{g/L}$ ) であった。重金属の分布様式は 2 つの大きな肥料プラント、農業排水、3 つの大きな町からの都市下水といった人為的発生源によることを示唆していた。鉄、銅及び鉛の継時的変化は農業排水との関連でモンスーンの季節に高値を示した。ニッケル、鉛及びカドミウム濃度はいくつかの汚染地域で表層水質の最大許容限度を超えており、健康リスクをもたらしている。溶存重金属である鉄、マンガン、クロム、ニッケル及び鉛は河口での混合により非保存的な行動 (non-conservative behavior) を示すが、

亜鉛、銅及びコバルトの分布は保存的 (conservative) であった。マハナディ川は総重金属として  $18.216 \times 10^3 \text{t}$  をベンガル湾に運び、流域の浸食速度を計算すると、 $128.645 \text{ kg/Km}^2/\text{年}$  であった。

(Sundaray et al. 2012)

パキスタンの淡水湖であるハーンプル (Khanpur) 湖の水中カルシウム、カドミウム、コバルト、クロム、銅、鉄、カリウム、リチウム、マグネシウム、マンガン、ナトリウム、鉛、ストロンチウム及び亜鉛濃度を測定した。カルシウム、コバルト、クロム及び鉛の平均濃度はガイドライン値を有意に超えた。鉄濃度は  $0.255 \pm 0.020 \text{ mg/L}$  で、WHO ガイドライン値 ( $3.0 \text{ mg/L}$ ) より低かった。経口及び経皮での健康リスク評価を行った。カドミウム、コバルト、クロム及び鉛のハザード比 (Hazard quotient) は1より高く、地域住民に対して悪影響を及ぼす可能性がある。主要な成分分析の結果は貯水池の金属類にはかなりの人為的関与があることを示している。

(Iqbal et al. 2012)

ナイジェリアの Benin 市の 30 カ所の都市活動用地下水中のカルシウム、マグネシウム、マンガン、カドミウム、クロム、鉛、ヒ素、鉄、亜鉛、ニッケル及び銅濃度を測定した。その濃度範囲はカルシウム ;  $3.00 \pm 0.00 - 9.00 \pm 0.50 \text{ mg/L}$ 、マグネシウム ;  $9.60 \pm 0.60 - 34.80 \pm 0.80 \text{ mg/L}$ 、マンガン ;  $< 0.03 - 0.05 \pm 0.00 \text{ mg/L}$ 、カドミウム ;  $< 0.01 \text{ mg/L}$ 、クロム ;  $< 0.04 \text{ mg/L}$ 、鉛 ;  $< 0.08 \text{ mg/L}$ 、ヒ素 ;  $< 0.25 \text{ mg/L}$ 、鉄 ;  $0.10 \pm 0.02 - 0.03 \pm 0.0 \text{ mg/L}$ 、亜鉛 ;  $0.01 \pm 0.00 - 0.05 \pm 0.00 \text{ mg/L}$ 、ニッケル ;  $< 0.05 \text{ mg/L}$ 、銅 ;  $0.08 \pm 0.00 - 0.30 \pm 0.02 \text{ mg/L}$  であった。検出された元素は全て WHO の飲料水ガイドラインで勧告している毒性濃度を下回った。

(Ilori and Obahiagbon 2011)

ブラジルのマナウス市を流れるアマゾン川支流のネグロ川の水中のカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、カドミウム、銅、クロム、鉄、マンガン、鉛及び亜鉛濃度を原子吸光光度計で分析した。銅と亜鉛を除いて、大部分の溶存金属は健康省の食糧に関する最大許容限界を上回った。

(Pinto et al. 2009)

パキスタンのシンデ州ナワーブシャーの Taluka Daur の地下水中 (38 サンプル) のカドミウム、鉛、亜鉛、銅、ニッケル、鉄、コバルト及びマンガン濃度を分析した。それぞれの濃度範囲はカドミウム ;  $2 - 17 \mu\text{g/L}$ 、鉛 ;  $6 - 53 \mu\text{g/L}$ 、亜鉛 ;  $0 - 228 \mu\text{g/L}$ 、銅 ;  $0 - 99 \mu\text{g/L}$ 、ニッケル ;  $13 - 90 \mu\text{g/L}$ 、鉄 ;  $75 - 1355 \mu\text{g/L}$ 、コバルト ;  $5 - 48 \mu\text{g/L}$ 、マンガン ;  $1 - 517 \mu\text{g/L}$  であった。38 サンプル中 11 サンプルは総溶存塩量 (total dissolved salts) ( $500 \text{ mg/L}$ ) に基づくと飲料水として安全であったが、金属濃度の観点からヒトの飲料水として適していたのは 2 サンプ

ルのみであった。

(Majidano and Khuhawar 2009)

インドのゴア州のマンドゥビ川の河口の表層水及び低層水中亜鉛、鉄、カドミウム、コバルト及び銅濃度について、モンスーン前、モンスーン季、モンスーン後に測定した。鉄については、モンスーン前 20.95~269.65 µg/L、モンスーン期 8.8~114.55 µg/L、モンスーン後 34.10~125.45 µg/L であった。

(Singh et al. 2008)

インドのジャンムー・カシミール州のジャジャール・ナラ (Jajjar nalla) の 15 か所の水サンプルについて鉄、マンガン、銅、ニッケル、鉛及び亜鉛濃度を原子吸光光度計で測定した。鉄とマンガンは許容限界をこえており、検出された鉄濃度は 0.01~0.61 ppm の範囲 (平均 0.25 ppm) であり、BIS の飲料水の推奨濃度 (0.3 ppm) を越えている地点があった。筆者らはヒトの飲料水としては有害としている。

(Fotedar et al. 2009)

メキシコのチワワ州のサン・ペドロ川の水を 2005 年 10 月から 2006 年 8 月まで毎月 5 か所から採取して、ヒ素、ベリリウム、カルシウム、カドミウム、コバルト、銅、クロム、鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニッケル、鉛、セレン、ストロンチウム、チタン、タリウム、バナジウム及び亜鉛濃度を ICP-OES (Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry) で測定した。ヒ素、ベリリウム、カルシウム、カドミウム、コバルト、クロム、鉄、マンガン、ニッケル、鉛、セレン、ストロンチウム及び亜鉛についてはメキシコの基準値を超えるサンプルもあった。鉄濃度に関しては試料採取場所、採取月により異なった。最大量はある場所 (La Junta) での 1.09 mg/L であり、試料採取月に関しては 7 月に 1.8 mg/L の高い濃度が検出された。これらの値はメキシコの基準の限界値 (0.3 mg/L) を超えていた。高濃度の鉄により、タラフマラ地域の Conchos 及び San Pedro の上流に住む、80,000 人以上のタラフマラインディアンが鉄欠乏症状を示している。

(Guitierrez et al. 2008)

ギリシャのテッサリア東部の 26 か所の地下水 (飲料水) 中アルミニウム、ヒ素、リン、鉛、亜鉛、マンガン、鉄、クロム、ストロンチウム、銅、ナトリウム、臭素、塩素、ケイ素、マグネシウム、銀、ベリリウム、ビスマス、ジスプロシウム、エルビウム、ユーロピウム、金、ゲルマニウム、ホロミウム、インジウム、イリジウム、オスミウム、白金、レニウム、ロジウム、ルテニウム、ルテチウム、ハフニウム、水銀、ツリウム、ジルコニウム及びニオブ濃度を ICP-ES で測定した。鉄濃度は 10~352 µg/L であった。

(Kelepertsis et al. 2006)

インドのマディヤープ 工業地帯にはオイル精製、更紗カーバイド、さらし粉、皮革

加工、ゴムタイヤ及びチューブ、農薬、プラスチック、PVC ワイヤ、電極用黒鉛などの工場が 394 ある。これらの工場は未処理の危険な排水を Betwa and Kaliasot 川に排出しており、この地域の表層水の汚染源となっている。本試験はこの地域の排水及び表層水中のカドミウム、コバルト、クロム、鉄、マンガン、ニッケル、鉛、錫及び亜鉛濃度が高いことを示した。カドミウム、クロム、鉄、ニッケル、鉛及び錫といった成分の健康リスク評価を行うために、水の摂取量を 6 から 12 歳児及び平均寿命 (average life time) 及び全寿命 (whole life time period) の年齢の成人について調べた。次に、これらの成分に関する発がんリスクファクターを推計した。錫及び鉄で発がんリスクファクターが高く、次いで鉛、カドミウム、ニッケル及びクロムの順に高かった。

(Gupta and Peters 2005)

## 7. 暴露状況

日本における食品からの鉄摂取量は、厚生労働省が2012年度に実施した国民栄養調査によると、男性の平均は7.8 mg Fe/日、女性では7.0 mg Fe/日であった。表 B-12 及び表 B-13 に年齢別鉄摂取量を示す。

(厚生労働省 2012)

表 B-12 平成 24 年国民健康・栄養調査報告の年齢別鉄摂取量

(mg Fe/日・人)

年齢	男 (15,084 人)		女 (17,144 人)		男女計 (32,228 人)	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
総数	7.8	7.4	7.0	6.7	7.4	7.0
1-2 歳	3.7	3.3	3.7	3.3	3.7	3.3
3-5 歳	4.6	4.4	4.3	4.2	4.4	4.3
6-7 歳	5.4	5.3	5.1	5.0	5.2	5.1
8-9 歳	6.2	6.2	5.8	5.5	6.0	5.9
10-11 歳	6.8	6.3	6.4	6.4	6.6	6.3
12-14 歳	8.0	7.8	6.8	6.5	7.4	7.1
1-6 歳	4.4	4.2	4.1	4.0	4.3	4.1
7-14 歳	7.0	6.7	6.3	6.0	6.6	6.3
15-19 歳	8.2	7.8	6.7	6.6	7.5	7.2
20-29 歳	7.3	6.9	6.5	6.2	6.9	6.5
30-39 歳	7.4	6.9	6.6	6.3	6.9	6.6
40-49 歳	7.7	7.3	6.7	6.5	7.2	6.9
50-59 歳	8.2	7.8	7.5	7.1	7.8	7.4
60-69 歳	8.8	8.4	8.1	7.8	8.5	8.0
70 歳以上	8.6	8.1	7.6	7.3	8.1	7.6
(再掲) 20 歳以上	8.1	7.7	7.3	7.0	7.7	7.3
(再掲) 75 歳以上	8.3	7.8	7.3	7.0	7.8	7.3

(注) 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 2012)

表 B-13 平成 25 年国民健康・栄養調査報告の年齢別鉄摂取量

(mg Fe/日・人)

年齢	男 (3,684 人)	女 (4,117 人)	男女計 (7,801 人)
	平均値	平均値	平均値
総数	7.9	7.0	7.4
1-6 歳	4.3	4.1	4.2
7-14 歳	6.9	6.3	6.6
15-19 歳	7.8	6.8	7.3
20-29 歳	7.2	6.2	6.7
30-39 歳	7.8	6.7	7.2
40-49 歳	7.5	6.3	6.9
50-59 歳	8.1	7.4	7.7
60-69 歳	8.8	8.0	8.4
70 歳以上	8.9	7.7	8.2
(再掲) 20 歳以上	8.2	7.2	7.7

(注) 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 2013)

厚生労働省の平成 24 年国民健康・栄養調査報告によると、日本における食品からの鉄摂取のうち、嗜好飲料類からの鉄摂取量は表 B-14 のとおりである。

(厚生労働省 2012)

表 B-14 平成 25 年国民健康・栄養調査報告の年齢別鉄摂取量

(mg Fe/日・人)

	鉄
嗜好飲料類	0.4
アルコール飲料	0.0
日本酒	0.0
ビール	0.0
洋酒・その他 <sup>a</sup>	0.0
その他の嗜好飲料	0.4
茶	0.4
コーヒー・ココア	0.0
その他の嗜好飲料 <sup>b</sup>	0.0

<sup>a</sup> 白ワイン, 赤ワイン, ロゼ (ワイン), 紹興酒, 35 度しょうちゅう (甲類), 25 度しょうちゅう (乙類), ウイスキー, ブランデー, ウオッカ, ジン, ラム, マオタイ酒, 梅酒, 合成清酒, 薬味酒, キュラソー, スイートワイン, ペパーミント, ベルモット甘口タイプ, ベルモット辛口タイプ

<sup>b</sup> 甘酒, 昆布茶 (粉末), 炭酸飲料果実色 (無果汁), コーラ, サイダー, 麦茶 (浸出液)

(厚生労働省 2014d)

鉄は通常の食品において過剰摂取が生じる可能性はない。サプリメントや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（厚生労働省 2014）。鉄の母乳中濃度は、0.426 mg Fe/L とされている（橋本ら 2011）。

（厚生労働省 2014）

厚生労働科学研究費補助金による「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」において、2012年1月～2月の冬期調査及び同年8月～9月の夏期調査により、水道水や嗜好飲料、水を使用する活動を通じた日本人の摂水量が調べられた。調査は、日本の北海道、沖縄を含む全地域に居住する0～79歳の男女合計1,700人以上に対して、水道水（非加熱、加熱）、スープ・汁物（自宅及び外食で摂取したもの）、ボトル水（氷、非加熱、加熱水を含む）、市販飲料（市販のジュース・清涼飲料水等、牛乳類、アルコール飲料全般を含む）の平日の摂水量をインターネットアンケートにより調査した。調査の名目ごとに集計した成人の結果を表B-15に示す。著者らは、液体の全摂取量は算術平均では2L程度、95%値で3～4L程度とみることができるとし、暴露評価における現在のデフォルト値2L/日から水道水摂取量へ変更することを提起している。

（松井ら 2012）

表 B-15 夏期調査と冬期調査の摂水量の統計値

名目	中央値 (mL)		算術平均 (mL)		95%値 (mL)	
	夏	冬	夏	冬	夏	冬
(非加熱) 水道水	390	100	542	255	1,676	950
(加熱) 水道水	300	500	424	606	1,500	1,500
水道水 (非加熱・加熱)	870	800	966	860	2,170	1,800
スープ・汁物	200	200	193	264	500	600
水道水由来 (水道水由来、スープ・汁物)	1,055	1,020	1,159	1,124	2,400	2,200
ボトル水	0	0	142	77	800	500
市販飲料	540	350	635	437	2,500	1,200
<b>液体の全摂水量</b> (水道水由来、 ボトル水、市販飲料)	1,798	1,530	1,936	1,638	3,570	2,900

（松井ら 2012）

主な食品からの鉄の摂取量は 10～14 mg/日である (National Food Agency of Denmark, 1990、National Research Council, 1989、WHO 2003)。また、飲料水に 0.3 mg/L の鉄が含まれている場合、約 0.6 mg/日の鉄を摂取することになる。さらに、市街地においては、空気からの鉄の摂取量は約 25 µg である。

(WHO 2003)

インド、アリーガル市は鍵の生産が盛んな都市であるが、この地域の地下水中の微量元素 (ニッケル、亜鉛、鉄、鉛、カドミウム、コバルト、銅及びマンガン) 濃度を原子吸光分光光度計 (フレイム又はフレイムレスの記載なし) で測定し、居住者の健康影響への可能性について調査した。測定した 6 カ所の地下水中の鉄濃度は、0.26～1.66 mg/L の範囲で飲料水の最大許容濃度 (1 mg/L) を超える地点が 3 カ所あった。地下水中に高濃度に存在するいくつかの微量元素と居住者の不健康の間に相互関係があることがわかった。調査した地域の飲料水中のニッケル、鉄、鉛、カドミウムの濃度は、WHO が定めた許容量より高かった。著者らは、居住者に有害な影響を及ぼしている可能性があるとしている。

(Khan TA, 2011)

## 8. 現行規制等

### (1) 法令の規制値等

- ・水道法（厚生労働省 2003）  
水質基準値：0.3 mg/L（性状、味覚及び洗濯物への着色の観点から）  
（厚生労働省 2003）  
水質管理目標値：なし（厚生労働省 2003）  
おいしい水の水質要件<sup>7</sup>（快適水質項目）：なし
- ・環境基準値：なし（厚生労働省 2003）
- ・要監視項目：なし（厚生労働省 2003）
- ・食品衛生法清涼飲料水の製造基準：ミネラルウォーター類（原水）：0.3 mg/L 以下
- ・その他基準：薬品基準、資機材基準及び給水装置基準 0.03 mg/L（厚生労働省 2003）

### (2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

- ・WHO：0.3 mg/L（性状より）、ガイドライン値は設定していない（WHO 2011）
- ・EU：0.2 mg/L（EU 1998）
- ・米国環境保護庁（EPA）（mg/L）：0.3（性状より）（EPA 2009）
- ・欧州大気質ガイドライン（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）：なし（EU 2015）
- ・欧州 Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies：なし（EFSA 2004、SACN 2010）。
- ・英国：17 mg Fe/日（健康な成人に対する、サプリメントにより食品中の鉄の摂取に加えて摂取する鉄のガイダンスレベル。鉄サプリメントの胃腸への悪影響（50～220 mg/日）に基づく。）（EVM 2003、SACN 2010、Institute of Medicine 2001、ILSI 2012）
- ・その他基準：Codex Standard for Natural Mineral Waters（mg/L）；なし（WHO/FAO 2007）
- ・JECFA：暫定最大耐容一日摂取量（PMTDI） 0.8 mg/kg/day（JECFA 1983）
- ・規制値/ガイドライン値を設定している国と地域の数：96（EUを含む）
  - ・設定された最大値：2 mg/L
  - ・設定された最小値：0.2 mg/L
  - ・中央値：0.3 mg/L（WHO 2014）

15 の国及び地域では、ガイドライン値は鉄によって着色が起こる可能性がある 0.3 mg/L より高い値を設定している。南アフリカでは慢性的な健康障害に関連して最も高い値が設定されているが、外観上の問題からの値 0.3 mg/L も設定している。35 の

---

<sup>7</sup> 水道水の基準項目以外に、水道水の水質に関して、次の二つの項目を設定し、水道法に基づく水質基準を補完することが重要である。まず、国民のニーズの高度化に積極的に答えられるよう、おいしい水など質の高い水道水を供給するための目標を「快適水質項目」として設定すべきである。「今後の水道の質的向上のための方策について（第2次答申）—水道水質に関する基準のあり方—」（生活環境審議会（平成4年12月））（厚生労働省 2002）

国と地域（EU も含む）では最も低い値を設定している。エクアドル、パキスタン、シンガポール及びスリナムでは鉄に関する値の設定はない。

（WHO 2014）

### （3）耐容上限摂取量（UL）等

#### ①厚生労働省

「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書では、15歳以上のULを、FAO/WHOの0.8 mg/kg 体重/日（JECFA 1983）と性別及び年齢階級ごとの参照体重を用いて算定している。アメリカ食品医薬局は、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（FDA 1997）。そこで、1～2歳のULにおいては、FDAの値（60 mg/kg 体重）を最低健康障害発現量とみなし、それを用いたことに対する係数10及び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/日を算定に用いた。

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ULを算定した。18歳以上のULは表B-16のとおりとされている。乳児については、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共に決定することが困難であるとの理由により、ULは設定されなかった。妊婦・授乳婦については、鉄投与によって亜鉛の吸収が抑制される報告が多いが、ULを定めるには不十分と判断し、ULは設定されていない。

（厚生労働省 2014）

表 B-16 鉄の食事摂取基準のうち耐容上限摂取量（UL）

年齢（歳）	男性（mg/日）	女性（mg/日）
1～2	25	20
3～5	25	25
6～7	30	30
8～9	35	35
10～11	35	35
12～14	50	50
15～17	50	40
18～29	50	40
30～49	55	40
50～69	50	40
70以上	50	40

（厚生労働省 2014）

## ②FAO/WHO

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（provisional maximal tolerable intake）を0.8 mg/kg 体重/日と定めている。

(FAO/WHO 1983)

## ③アメリカ食品医薬局（FDA）

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。

(FDA 1997)

## ④Institute of Medicine（IOM）

胃腸への影響に基づき、総鉄に対するUL 45 mg/日/人（19歳以上の成人）（ヘモクロマトーシス患者には適用しない）。

(IOM 2001)

## ⑤ILSI

食事性の鉄過剰摂取のリスクは、正常な腸機能がある場合には無視できる程度であり（EFSA 2004）、リスク評価で鉄摂取に関してULを設定するには提供できる情報は不十分としている。

(ILSI 2012)

## 9. 受容性（Acceptability）について

WHOは、飲料水水質ガイドラインの中で、飲料水の外観、味、臭いは、消費者にとって受容しうるものでなければならないとし、安全な飲料水への取り組み支援に際し、微生物学的観点、化学的観点、放射線学的観点、に加えて受容性の観点に関する情報を提供している。WHOは、受容性について以下のように述べている。直接的な健康影響をまず有しないが、著しく濁った水、著しく色の付いた水あるいは不快な味や臭いのある水は、消費者によって安全でないと思われ、受け入れられないであろう。極端な場合、消費者は、安全であっても見掛け上受け入れがたい飲料水を避けて、必ずしも安全といえなくても見掛け上より快適な水源を好むことがある。それゆえ、飲料水供給について評価し、規制や基準を策定する際には、消費者の考え方をよく知って、健康に関連するガイドライン値と外観に関するクライテリアのいずれをも考慮に入れておくことが賢明である。

また、健康影響が懸念される物質の中には飲料水の受容性（例えば、臭味や外観）に影響するものがあり、通常、健康上問題となる濃度よりもはるかに低い濃度で受け入れられ

なくなる。これらの物質については、公式なガイドライン値は提案されないが、例えば、問題が発生した場合に必要な対応についての判断を支援するために、また健康に対するリスクに関して衛生官署や消費者に安心を与えるために、健康影響に基づく値が必要であろう。このような基準は、通常、現地の許容性についての検討に基づいて設定される。

(WHO 2011)

### (1) 味

鉄及びその化合物は、0.5 mg/L で苦味を与える (日本水道協会 2012d)。

鉄濃度が 0.3 mg/L 以下の場合、通常顕著な味はない (WHO 2003、2011、厚生労働省 2003a)。

飲料水の味覚閾値はヒトの感覚性知覚という主観的なものによるため、やや矛盾はあるがしばしば引用されている。硫酸鉄濃度 0.04 mg/L の場合 15~20 人中の 5% が味を感知し、0.3 mg/L の場合 20%、3.4 mg/L の場合 50% が感知した (Cohen et al. 1960、Health Canada 1978)。

(EPA 1984)

JECFA は暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) を 0.8 mg/kg/day としている。

(JECFA 1983)

PMTDI への飲料水の寄与率を 10% とすると、健康に危険のない値は約 2 mg/L である。飲料水の味と外観は通常このレベル以下で影響を受けるが、無酸素の井戸水を飲む人には鉄濃度 1~3 mg/L が受け入れられるだろう。

(厚生労働省 2003a)

### (2) 臭気

鉄及びその化合物は、0.5 mg/L で臭気を与える。(日本水道協会 2012d)

また、鉄は鉄バクテリアの成長も促す。鉄バクテリアは第一イオンが第二イオンに酸化される際にエネルギーを得て、水槽、管、水路の壁面にさび色のスライム状被膜を堆積させる。その結果堆積物が水中に懸濁し、飲料水に臭味や濁度を与えることがある。

(WHO 2011)

### (3) 色度

飲料水の色度は、通常土壌の腐植質に関連する着色有機物質 (coloured organic matter (primarily humic and fulvic acids)) の存在によるが、天然の不純物又は腐食生成物として存在する鉄やその他の金属も、色度に大きく影響する。鉄濃度は、0.3 mg/L 以下でも色度が生じることがある。0.3 mg/L 以上の場合、洗濯物や給水用具が着色する。

(WHO 2011)

鉄及びその化合物は、0.3 mg/L 以上溶解すると、水に色がつきはじめ赤水の原因となる。

(日本水道協会 2012d)

飲料水の供給では、第一鉄塩は不安定であるため、不溶性の水酸化第二鉄として沈殿し、赤褐色の沈泥になる。嫌気状態の地下水を井戸から直接くみ上げると、水は変色や濁りがない状態で鉄(III)を数 mg/L の濃度で含有していることがある。また、水道管を通る過程で、鉄分が 0.05~0.1 mg/L を超えると濁りや変色が生じることがある。0.3 mg/L 以上の濃度では洗濯物や便器や浴槽等の衛生陶器が着色する (Department of National Health and Welfare (Canada) 1990)。

(WHO 2003)

#### (4) 濁度

鉄濃度が 0.3 mg/L 以下でも濁度が生じることがある。(WHO 2011)

#### (5) 外観

嫌気性の地下水には、着色や濁りがなくても最大数 mg/L の第一鉄イオンが含まれていることがある。この水が曝気すると第一イオンは酸化されて第二イオンとなり赤褐色となる。(WHO 2011)

#### (6) 温度

当該データなし。

(参考)

### 10. パック飲料水について

パック飲料水について、WHO 飲料水水質ガイドラインに以下のように述べられている。ボトル水やパック水はもともとミネラルを含んでいるか、もともと軟水であるか、あるいはミネラル除去処理をされている。したがって、飲料水や調理水からのミネラルの消費は、場所、処理及び水源に応じて、幅広く異なる。

ボトル水及び容器入りの水は、先進工業国、発展途上国を問わず広く手に入る。パック水規制の国際的な枠組みは、世界保健機関の国際食品規格委員会 (Codex Alimentarius Commission; Codex 委員会) 及び国連食糧農業機関により示されている。

Codex 委員会では、「ナチュラルミネラルウォーター基準 (Standard for natural mineral waters)」で、所定の処理 (prescribed treatments)、特定化学物質についての上限值、衛生、包装及びラベル表示を含めて、製品と製品の成分及び品質の要因について規定し、これに付随する作業規程を策定している。Codex 委員会では、ナチュラルミネラルウォーター以外

のパック飲料水を対象とした、「ボトル水/パック水基準 (Standard for bottled/package water)」も策定している。これらの Codex 基準では、本ガイドラインが直接参照され、ボトル水/パック水に対する基準値は、本ガイドラインで設定されたガイドライン値と全く同等である。

Codex 「ナチュラルミネラルウォーター基準」及びその付属作業規程の下では、ナチュラルミネラルウォーターは、取水及び瓶詰めの際して、湧水又は井戸などの天然水源からの水に処理を加えないことを含めて、厳しい要件に適合しなければならない。これに対して、Codex 「ボトル水/パック水基準」では、湧水及び井戸に加えて他の水源からの水の安全性と品質の向上のための処理が含まれている。

Codex 委員会による「ナチュラルミネラルウォーター取水、加工及び販売規程 (Code of practice for collecting, processing and marketing of natural mineral waters)」では、各種の優良製造作業規範に関する手引き、並びに、パック飲料水に適用し得る一般的な水安全計画 (Water safety plans、WSP) が示されている。

ナチュラルミネラルウォーターの水の中には、一般にミネラル含有量が高く、ときには、飲料水として通常許容される濃度よりもはるかに高いものがある。ある種のミネラルウォーターはカルシウムやマグネシウムなどの必須微量栄養素の補給に有用かもしれないが、本ガイドラインでは、飲料水のミネラル栄養分に関する不確実性 (the uncertainties surrounding mineral nutrition from drinking-water) があることを考慮して、必須元素の最小濃度についての勧告を行わない。蒸留水や脱塩水など、ミネラル含有量が非常に少ないパック水も消費されている。ミネラル分が非常に低い水を長期にわたり摂取した場合の便益又は危害因子に関する科学的情報は、いかなる勧告をするにも不十分である。

パック水のもう一つの形態は、飲料に加えることを目的とした氷である。その氷は未加熱で食べられる食品と接触するかもしれない。このような形態で用意し販売される氷は、飲料用パック水と同様に取扱うべきである。

(WHO 2011)

## II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン (WHO 2003、2011、2014)、鉄についての JECFA の評価書 (1983)、EPA 水質リスク管理研究、鉄についての EPA の評価書 (EPA 1978、1984)、欧州ビタミン及びミネラルの許容上限量 (EFSA 2006)、IOM の食事摂取基準 (2001)、CRN のビタミン及びミネラルの安全性、カナダ飲料水水質ガイドライン—鉄— (Health Canada 1978)、英国の栄養における科学諮問委員会—鉄と健康— (SACN 2010)、厚生労働省水質基準根拠資料 (厚生労働省 2003a) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

### 1. 毒性に関する科学的知見

#### (1) 体内動態

##### ①吸収

WHO (2003) では以下のように記している。ヘム鉄が最も多く吸収されるのは十二指腸及び上空腸である。ヘムは粘膜細胞において未変化のまま吸収され、細胞内で鉄がポルフィリン環から遊離される (Dallman 1990)。鉄の吸収は個々の鉄の状態 (individual's iron status) に依存し、体内に鉄が過剰量貯蔵されないようにするために調節されている (Bothwell TH et al. 1979)。

(WHO 2003)

JECFA (1983) では、以下のように記している。食事性の鉄の吸収は、食品成分、食事性の鉄源、食事時の鉄含量及び身体が必要とする鉄量等の多くの要因に依存する。食事時の鉄には肉などに含まれるヘム鉄と、植物や動物の貯蔵鉄部分に含まれる非ヘム鉄とがある。非ヘム鉄の中でも、動物由来の貯蔵鉄であるフェリチンやヘモシデリンからの非ヘム鉄は、野菜由来の非ヘム鉄よりも吸収率が悪いが、これらの吸収も非ヘム鉄の吸収に影響を及ぼす物質により変化するとみられている (Layrisse et al. 1975、Kuhn et al. 1968)。例えば、イオン化第二鉄塩 (Iron from ionisable ferric salts is less well absorbed than that from ferrous salts.) の吸収率は、第一鉄塩より低いが、水酸化第二鉄のような食品中の混入物の鉄 (Iron from contaminants of food, e.g., ferric hydroxide, is less well absorbed than non-haem iron, and iron is not absorbed from ferric oxide.) は非ヘム鉄より吸収率が悪く、酸化第二鉄からの鉄は吸収されない (Derman 1977)。さらに混合食物では、非ヘム鉄の吸収は相互作用により影響を受けるが、ヘム鉄の吸収は影響を受けない (Layrisse 1975)。これまでに、非ヘム鉄の吸収に対する抑制物質及び促進物質が多く同定されている。非ヘム鉄の吸収は、炭酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、タンニン酸類、フィチン酸、EDTA、野菜由来の繊維、などにより抑制され、タンパク質、アミノ酸、アスコルビン酸 (ビタミン C)、トリカルボン酸、糖類などにより促進

される (Conrad 1970、NRC 1979)。ヘムは粘膜細胞において未変化のまま吸収され、細胞内で鉄がポルフィリン環から遊離される (Dallman 1990)。非ヘム鉄では食物由来の鉄が吸収されるためにはイオン化が必要であり、非ヘム鉄から鉄を遊離させるには、胃の塩酸が必要となる。In vitro 実験では、胃液処理後の食物中のイオン化鉄の量が吸収可能な鉄の最大量の指標とされている。鉄イオンの吸収量に関わる要因は、(1) 利用可能な第一鉄イオン量。通常の場合、用量増加に従って吸収率の低下がみられる (Bothwell and Finch 1962)。(2) 鉄の原子価。第二鉄塩は第一鉄塩の半分しか吸収されない (Brise and Hallberg 1962)。(3) 体内の鉄貯蔵は粘膜の吸収調節により、体内の貯蔵鉄が少ないと吸収率が高まり、貯蔵鉄が多いと吸収率が下がる (NRC 1979)。

(JECFA 1983)

また、厚生労働省 (2014) では、以下のように記載している。食事から摂取された鉄は体内で還元されて  $Fe^{2+}$  となり、二価金属輸送担体 1 (divalent metal transporter 1) と結合して吸収されるが、この吸収は亜鉛、銅と競合する。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 (Aggett et al. 2012、軍神ら 2008、橋本ら 2011)。

日本人の鉄吸収率については、諸外国の通常食における吸収率の推定値に加え、FAO/WHO が採用している吸収率 (15%) (FAO/WHO 1988) を参考にして、0~5 か月児を除く全ての年齢層に対して 15%とされている。また、妊婦の鉄吸収率は、妊娠初期は非妊娠期と同様 15%とみなされ、妊娠中期及び後期は 25%とされている (Barrett et al. 1994)。

(厚生労働省 2014)

## ②分布・蓄積

鉄は、ヘモグロビン、ミオグロビン及びヘム含有酵素に最も多く存在し、ヘムから離れた鉄は非ヘム鉄と同じ場所に貯蔵される。吸収された鉄はトランスフェリンと結合し、肝臓、脾臓及び赤血球形成の骨髄に輸送され、フェリチン及びヘモシデリンとして脾臓、肝臓、骨髄及び横紋筋に貯蔵される (National Research Council. 1979、JECFA 1983)。

ヒト体内の総鉄量は、通常成人男性で約 50 mg/kg 体重、成人女性で約 34-42 mg/kg 体重である (Bothwell et al. 1979)。

(WHO 2003)

JECFA (1983) では、以下の記載がある (JECFA 1983)。体内の鉄の総量は、成人男性で約 4 g、女性で約 2.5 g (約 38 mg/kg 体重) である。このうち、成人男性で約 60%、成人女性で約 80%が赤血球ヘモグロビン中に存在している。次に多いのが、タンパク質、フェリチン及びヘモシデリンに貯蔵されている鉄である。さらにミオグロビン、骨髄の赤血球、

細胞の酵素にも存在している (NAS 1979)。

(JECFA 1983)

SACN (2010) では以下の記載がある。健常者は体内で鉄の状態に依存して吸収が調節される機構が備わっているため、通常では過剰量の鉄が貯蔵される鉄過剰は起こらない (Bothwell et al. 1979、WHO 2003)。しかし、何らかの原因で食事からの鉄の吸収率が上昇するか又は、輸血などの非経口での鉄摂取により体内の鉄が過剰状態となった場合には、過剰の鉄を排泄する機構がないために蓄積することがある。

(SACN 2010)

厚生労働省の「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書 (2014) では、鉄の蓄積について以下のようにまとめている。

成長に伴う鉄蓄積については、小児では、成長に伴って鉄が蓄積される。蓄積源として、①ヘモグロビン中の鉄蓄積、②非貯蔵性組織鉄の増加、③貯蔵鉄の増加に大別される。それぞれの蓄積量の算出結果を表 B-17 のようにまとめている。

(厚生労働省 2014)

表 B-17 成長に伴うヘモグロビン中鉄蓄積量・組織鉄・貯蔵鉄の推定（6 か月～17 歳）

性別	年齢等	血液量 (L) <sup>1</sup>	ヘモグロビン濃度 (g/L) <sup>2</sup>	ヘモグロビン濃度 増加量 (g/L/年) <sup>2</sup>	ヘモグロビン 量 (g) <sup>3</sup>	ヘモグロ ビン中鉄 蓄積量 (mg/日) <sup>4</sup>	非貯蔵性 組織鉄増 加量 (mg/日) <sup>5</sup>	貯蔵鉄 増加量 (mg/日) <sup>6</sup>	総鉄 蓄積量 (mg/日)
男 児	6～11（月）	—	—	—	—	0.28	0.01	0.04	0.33
	1～2（歳）	0.82	121.8	—	99.4	0.19	0.00	0.02	0.21
	3～5（歳）	1.19	125.3	—	149.4	0.22	0.00	0.02	0.24
	6～7（歳）	1.62	128.8	—	208.9	0.29	0.00	0.01	0.30
	8～9（歳）	2.06	131.6	—	270.9	0.38	0.01	0.00	0.39
	10～11（歳）	2.63	134.4	1.40	353.6	0.46	0.01	—	0.47
	12～14（歳）	—	137.9	1.40	—	0.48	0.01	—	0.49
	15～17（歳）	—	150.4	3.40	—	0.35	0.00	—	0.36
女 児	6～11（月）	—	—	—	—	0.26	0.01	0.04	0.31
	1～2（歳）	0.84	123.2	—	103.3	0.19	0.00	0.03	0.22
	3～5（歳）	1.22	126.0	—	154.0	0.22	0.00	0.02	0.25
	6～7（歳）	1.66	128.7	—	213.5	0.27	0.00	0.01	0.28
	8～9（歳）	2.07	130.9	—	271.4	0.44	0.01	0.00	0.44
	10～11（歳）	2.74	133.1	1.10	365.1	0.44	0.01	—	0.45
	12～14（歳）	—	135.9	1.10	—	0.32	0.01	—	0.32
	15～17（歳）	—	135.6	0.28	—	0.07	0.00	—	0.07

<sup>1</sup> Hawkins の表 (Hawkins 1964) より、1～11 歳について、体重 (kg) と血液量 (L) との間に、男児で  $0.0753 \times \text{体重} - 0.05$ 、女児で  $0.0753 \times \text{体重} + 0.01$  の回帰式を導いて推定。

<sup>2</sup> 年齢とヘモグロビン濃度との回帰式 8) より推定。

<sup>3</sup> ヘモグロビン量 (g) = 血液量 (L) × ヘモグロビン濃度 (g/L)

<sup>4</sup> 6～11 か月：ヘモグロビン中鉄蓄積量 (mg/日) = 体重増加量 (kg/年) × 体重当たり血液量 [70 mL/kg 体重] × ヘモグロビン濃度 [0.12 g/mL] × ヘモグロビン中鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ 365 日  
 1～9 歳：ヘモグロビン中鉄蓄積量 (mg/日) = (一つ上の年齢階級のヘモグロビン量 (g) - 当該年齢階級のヘモグロビン量 (g)) × ヘモグロビン中鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ (一つ上の年齢階級の間年齢 - 当該年齢階級の間年齢) ÷ 365 日  
 10～17 歳：ヘモグロビン中鉄蓄積量 (mg/日) = (参照体重 (kg) × ヘモグロビン濃度増加量 (g/L/年) + 体重増加量 (kg/年) × ヘモグロビン濃度 (g/L)) × 体重当たり血液量 [0.075 L/kg] × ヘモグロビン中鉄濃度 [3.39 mg/g] ÷ 365 日

<sup>5</sup> 非貯蔵性組織鉄増加量 (mg/日) = 体重増加量 (kg/年) × 体重当たり組織鉄 [0.7 mg/kg] ÷ 365 日

<sup>6</sup> 6 か月～2 歳は総鉄蓄積量の 12% (Dallman 1986)、3 歳以後は直線的に徐々に減少し、9 歳でゼロになるとした (Dallman 1986)。

(厚生労働省 2014)

「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書（2014）では、妊婦における鉄損失は、基本的鉄損失に加え、胎児の成長に伴う鉄貯蔵、臍帯・胎盤中への鉄貯蔵、循環血液量の増加に伴う赤血球量の増加による鉄需要の増加があり、それぞれ表 B-18 のように妊娠の初期、中期、後期によって異なるとしている。

（厚生労働省 2014）

表 B-18 妊娠期の鉄損失

	胎児中への鉄貯蔵 (mg/期) <sup>1</sup>	臍帯・胎盤中への 鉄貯蔵 (mg/期) <sup>1</sup>	循環血液量の増加に伴 う鉄需要 (mg/期) <sup>2</sup>	合計 (mg/期)
初期	25	5	0	30
中期	75	25	150	250
後期	145	45	150	340

<sup>1</sup> Brothwell et al. 1981

<sup>2</sup> 参照体重 (50.6 kg)、体重当たり血液量 (0.075 L/kg)、妊娠中の血液増加量 (30～50%)、妊娠中ヘモグロビン濃度の目安 (11 g/dL)、成人女性のヘモグロビン濃度 (135 g/L) (Hallberg and Rossander-Hulten 1991)、ヘモグロビン中の鉄濃度 (3.39 mg/g) (Smith 1974) を基に算定。

（厚生労働省 2014）

### ③代謝

鉄によって媒介される反応は、ほとんど全ての好気性生物の呼吸を支えている。一方鉄は、生体分子、細胞、組織及び生物体全体に傷害を与えるラジカルの生成を触媒する。一般的に数年間の複数回の輸血による過剰鉄の曝露により多くの病理学的影響もたされ、重度の鉄不足も健康に深刻な結果をもたらされる。可溶性の無毒な形態で鉄の捕捉、輸送及び貯蔵を行う特定の分子 (specialized molecules) がある (フェリチン)。細胞への鉄の運搬は、細胞膜上のトランスフェリン受容体へのトランスフェリンの結合から始まる。このトランスフェリン受容体複合体は、細胞内取り込み (エンドサイトーシス) により内部移行 (internalized) し、鉄は小胞の酸性化と還元を含む過程によりトランスフェリンから放出される。次に、鉄は自然抵抗性関連マクロファージタンパク質 (the natural resistance-associated macrophage protein) (NRAMP2/DMT-1; encoded by SLC11A2, previously NRAMP2) Fe(II)輸送体により、小胞膜を通過して輸送される。この輸送体は十二指腸における無機鉄の吸収に関わっており、三価鉄還元酵素 (ferric reductase)、チトクローム b 還元酵素 1/十二指腸シトクローム b (Dcytb; encoded by DCYTB) によりその過程が促進され、Fe(II)を NRAMP2/DMT-1 に供給していると考えられている。

(Handbook on the Toxicology of Metals 2014)

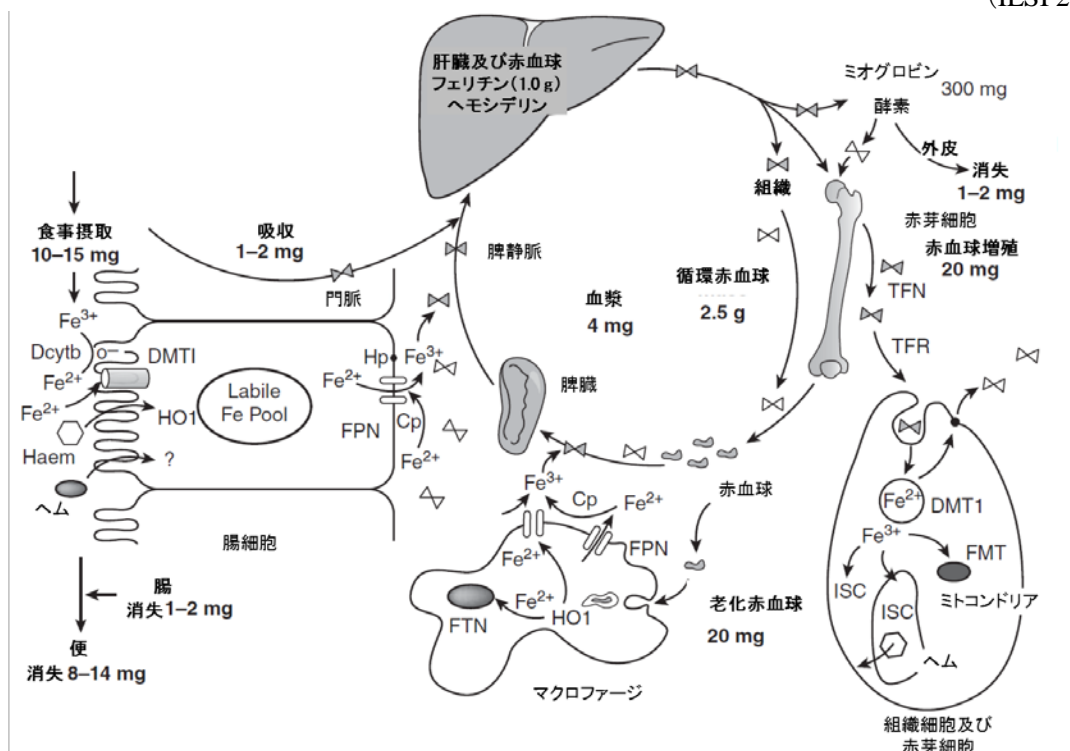
また、細胞は鉄レベルを調節する制御システムも備えている。鉄レベルは、鉄代謝関連

タンパク質（例えばフェリチン、トランスフェリン受容体、DMT-1）をエンコードしているいくつかの mRNAs の非翻訳領域内に存在する鉄応答因子（IREs）に結合する鉄応答因子結合タンパク質の能力を調節する。これらの分子の会合（association）やその欠如がそれらのタンパク質の発現を制御している。このようなホメオスタシス機構（恒常性維持機構）が存在するが、生物は鉄欠乏や鉄過剰に直面する可能性がある。

(Handbook on the Toxicology of Metals 2014)

ILSI の栄養学（第 10 版； 2012）では鉄の生体内における代謝回転は、下図のように示されている。赤血球ならびに組織再生にともなう他の組織のターンオーバーにおける微小な貯血には内因性の鉄の使用と再利用を中心としたヘモグロビン濃度を維持するためのサイクルがある。鉄は主に肝臓及びフェリチンあるいはヘモシデリンのような赤血球-内皮系（reticulo-endothelial system）、筋肉及び他の臓器、及び赤血球ヘモグロビンに貯蔵される。鉄は、流血及び少量の出血による損失及び外皮の損失により約 1-2 mg/日が消失する。他にも月経あるいは新たな組織形成にも必要とされ、この消失は腸への取り込み及び輸送により補充される。脾臓血は、門脈循環における腸からの血液と合流して肝臓に入り、肝細胞がトランスフェリンの鉄の量を感じてヘプシジン分泌を調節し、鉄吸収を制御する。

(ILSI 2012)



Cp: セルロプラスミン、DcytB: 十二指腸シクロムB還元酵素、DMT1: 二価金属輸送体1、FPN: フェロポルチン、FTN: フェリチン、HO1: ヘム酸素添加酵素1、HP: ヘファエスチン、ISC: 鉄-硫黄クラスター、TFR: トランスフェリン受容体、◻: アポトランスフェリン、◼: トランスフェリン

図 B-3 生体内における鉄の代謝回転図 (ILSI 2012 の図を基に作成)

厚生労働省（2014）の「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書では、以下のように記されている。食物により摂取された鉄はほとんどが三価鉄イオン（ $\text{Fe}^{3+}$ ）であり、胃の塩酸、ビタミン C、糖、アミノ酸などにより二価鉄イオン（ $\text{Fe}^{2+}$ ）に還元され、十二指腸へと移動し（JECFA 1983）、その後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二価鉄イオン（ $\text{Fe}^{2+}$ ）とポルフィリンに分解される。非ヘム鉄は三価鉄イオン（ $\text{Fe}^{3+}$ ）の形態ではほとんど吸収されず、 $\text{Fe}^{3+}$ が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  $\text{Fe}^{2+}$  となり吸収される。 $\text{Fe}^{2+}$  は 2 二価金属輸送担体 1（divalent metal transporter 1）と結合して吸収される。腸管上皮細胞内に吸収された  $\text{Fe}^{2+}$  は、フェロポルチンによって門脈側に排出され、腸管上皮細胞基底膜に存在する鉄酸化酵素によって  $\text{Fe}^{3+}$  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。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とど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（Aggett et al. 2012、軍神ら 2008、橋本ら 2011）。

（厚生労働省 2014）

また、JECFA（1983）では以下のような記載がある。鉄は毎日の摂取量のうち約 10% が吸収される。吸収された第一鉄塩は、第二鉄塩としてトランスフェリンと結合し、血清鉄となって血管内を通り、骨髄へと運ばれてヘム鉄（赤血球中）となる。赤血球は約 120 日の寿命で、脾臓で分解処理され、鉄が遊離されて再びトランスフェリンと結合して骨髄へ送られる。このように一度吸収された鉄は繰り返し使用される。

（JECFA 1983）

厚生労働省（2014）は以下のように記載している。胎児性ヘモグロビンは、出生後に分解され、鉄が遊離し、成人型ヘモグロビンの生合成が始まる。これに伴い、血液中ヘモグロビン濃度は、生後 4～6 か月に最小値となり、その後、次第に増加する。満期産で正常な子宮内発育を遂げた出生時体重 3 kg 以上の新生児は、およそ生後 4 か月までは体内に貯蔵されている鉄を利用して正常な鉄代謝を営む（Hokama 1994）。

（厚生労働省 2014）

#### ④排泄

生物及び細胞は、過剰鉄を排泄する能力に限界があり、特定の細胞 (specialized cells) のみ鉄を排出する活性機構を持つ。これらの「ドナー細胞」(本来はヘモグロビンの鉄を再生利用するエンテロサイト (腸細胞) 及びマクロファージ) からの鉄の排出はフェロポーチンの媒介により行われる。Hephaestin 及びセルロプラスミン (ceruloplasmin) といった銅タンパク質のフェロオキシダーゼ活性が、鉄のエンテロサイト膜及びマクロファージを通過する動きを促進する。

(Handbook on the Toxicology of Metals 2014)

WHO (2003) は以下のように述べている。成人における鉄の一日消失量は 1 mg/日であり、主に細胞剥離によるものである。体内の鉄のおよそ 3 分の 2 は消化管で消失し、残りの大部分は皮膚で消失する。尿及び汗における鉄の消失はごく微量である (Green et al. 1968)。

(WHO 2003)

(Health Canada 1987、JECFA 1983、WHO 1983、EFSA 2006、SACN 2010 も引用している)  
成人女性についてはさらに月経血による消失が毎月約 15~70 mg ある (FAO/WHO 1988)。

JECFA (1983) は以下のように記載している。基本的鉄損失は男性では非常に少なく、主に赤血球細胞を通して腸管内腔に入り込むことにより消失する。また、腸細胞の脱落や胆汁に含まれる鉄分及び尿からも少量失われる (Green et al. 1968)。健常成人男性の場合、鉄の交換速度は 12 µg/kg/日 (鉄欠乏症の場合は 6 µg/kg/日) とみられている (Beaton et al. 1970)。成長期では 30 mg/体重の鉄量が必要とされる (Smith 1955)。ヘモグロビン合成の際は、鉄の必要量に応じてまず体内の鉄交換が行われる。また、成人男性の場合鉄欠乏症になることはまれであるが、成人男性の鉄欠乏症は通常病理学的な内出血と関連がある。

(JECFA 1983)

厚生労働省 (2014) では下記の記載がある。基本的鉄損失が 4 集団 41 人 (平均体重 68.6 kg) について測定された。集団間差は 0.9~1.0 mg/日 (平均 0.96 mg/日) と小さかった (Green et al. 1968、Hunt et al. 2009)。この平均値を体重比の 0.75 乗を用いて体表面積比を推定する方法により外挿し、表 B-19 のように性別及び年齢階級ごとの基本的鉄損失が算出されている。

(厚生労働省 2014)

表 B-19 基本的鉄損失の推定量

年齢	年齢の 中間値 (歳)	男性			女性			基本的鉄 損失 (mg/日) <sup>2</sup>
		参照体 重(kg)	体重増加 (kg/年) <sup>1</sup>	基本的鉄 損失 (mg/日) <sup>2</sup>	年齢の中 間値(歳)	参照体 重(kg)	体重増加 (kg/年) <sup>1</sup>	
6～11 (月)	0.75	8.8	3.6	0.21	0.75	8.1	3.4	0.19
1～2 (歳)	2.0	11.5	2.1	0.25	2.0	11.0	2.2	0.24
3～5 (歳)	4.5	16.5	2.1	0.33	4.5	16.1	2.2	0.32
6～7 (歳)	7.0	22.2	2.6	0.41	7.0	21.9	2.5	0.41
8～9 (歳)	9.0	28.0	3.4	0.49	9.0	27.4	3.6	0.48
10～11 (歳)	11.0	35.6	4.6	0.59	11.0	36.3	4.5	0.60
12～14 (歳)	13.5	49.0	4.5	0.75	13.5	47.5	3.0	0.73
15～17 (歳)	16.5	59.7	2.0	0.86	16.5	51.9	0.6	0.78
18～29 (歳)	24.0	63.2	0.4	0.90	24.0	50.0	0.0	0.76
30～49 (歳)	40.0	68.5	0.1	0.96	40.0	63.1	0.1	0.79
50～69 (歳)	60.0	65.3	—	0.93	60.0	53.0	—	0.79
70 以上 (歳)	—	60.0	—	0.87	—	49.5	—	0.75

<sup>1</sup> 比例配分的な考え方によった。

例：

6～11 か月の女児の体重増加量 (kg/年) =

$$[(6\sim11 \text{ か月 (9 か月時) の参照体重} - 0\sim5 \text{ か月 (3 か月時) の参照体重}) / (0.75 \text{ (歳)} - 0.25 \text{ (歳)}) + (1\sim2 \text{ 歳の参照体重} - 6\sim11 \text{ か月の参照体重}) / (2 \text{ (歳)} - 0.75 \text{ (歳)})] / 2$$

$$= [(8.8 - 6.3) / 0.5 + (11.5 - 8.8) / 2] \div 3.6。$$

<sup>2</sup> 平均体重 68.6 kg、基本的鉄損失 0.96 mg/日という報告に基づき、体重比の 0.75 乗を用いて外挿した。

(厚生労働省 2014)

経血量については、20 歳前後の日本人を対象にした複数の研究をまとめた報告では、経血量の幾何平均値は 37.0 mL/回、月経周期の中央値は 31 日とされている (Yokoi 2003、矢野 2005)。日本人の高校生では、経血量の幾何平均値が 31.1 mL/回、月経周期の中央値が 31 日とされている (野上 1966)。これらの値から、月経血による鉄損失は、月経過多も含めて表 B-20 のように示されている。

(厚生労働省 2014)

表 B-20 月経血による鉄損失

対象者	経血量 (mL/回)	月経周期 (日)	鉄損失 (mg/日) <sup>1</sup>
10～17 歳	31.1	31	0.46
18 歳以上	37.0	31	0.55

<sup>1</sup> 鉄損失 (mg/日) = 経血量 (mL) ÷ 日本人における月経周期の中央値 [31 日] 14) × ヘモグロビン濃度 [0.135 g/mL] 15) × ヘモグロビン中の鉄濃度 [3.39 mg/g]

(厚生労働省 2014)

## ⑤その他

### a. ヘモクロマトーシス

ヘモクロマトーシスは、ヘモクロマトーシスタンパク質、ヘモジュベリン (HJV)、ヘプシジン、トランスフェリン受容体 2 (TFR2)、及びフェロポルチン (FPN) の不足が原因となった鉄吸収の異常から起こる少なくとも 5 つの遺伝性過剰症を含む (Pietrangelo 2004)。

(OMIM 2012) (ILSI 2012 も引用している)

SACN の見解では、遺伝性ヘモクロマトーシスの原因となる HFE C282Y 又は HFE H63D 異形に関して、ホモ接合型又はヘテロ接合型と、糖尿病リスクの上昇の関係性について明白な結論を出すにはデータが不足している。また、HFE ヘテロ接合型と心血管疾患 (CVD) リスクについての調査では、C282Y 変異型が CVD リスクを上昇させる可能性があるが、H63D ヘテロ接合型ではこの作用はみられないことが示されたが、これについても明白な結論を得るためのデータが不足していると指摘されしている。

(SACN 2010)

### b. 二価イオンに対する影響

厚生労働省 (2014) では以下のように述べている。

テキサス大学医学部において胎児検診を受けた貧血でない妊婦 (16～20 歳 41 人、黒人 21 人、白人 20 人、妊娠 8～17 週 (平均妊娠 13 週)) に鉄 (18 mg/日) を含むサプリメントを与え、妊娠 13 週 (事前検査)、妊娠 20、32、38 週、分娩時、及び分娩後 4、12 週に血清の検査が行われた。対照群では血清中の鉄は、妊娠 38 週に妊娠 13 週と比較して 28% 以下に減少した。一方、鉄投与群では、鉄濃度は分娩後 4 週には妊娠 13 週と比較して最高 38% 以上認められたが、血清中の亜鉛濃度は妊娠第三期 (妊娠 7～9 か月) に妊娠 13 週と比較して 35% 低下した。著者らはこの結果から、鉄 18 mg/日は貧血症状のない 10 歳代の妊婦への供給として適量であるが、血清中亜鉛濃度を減少させるとしている (Dawson et al. 1989)。

授乳婦 (4 人) の妊娠中及び授乳中に鉄 (それぞれ 120 mg/日、76 mg/日) を処方したと

ころ、通常観察される妊娠期間中の亜鉛吸収率の上昇はみられなかった (Fung et al. 1997)。

米国の授乳婦 (白人 5 人、平均 33.4±4.1 歳) にフマル酸鉄 (II) (鉄 60 mg 相当) を単回投与し、血液及び尿検査により亜鉛の吸収率が測定された。その結果、鉄投与群では対照群と比較して尿検査による亜鉛吸収が有意に低下した。ヘモグロビン及び血清中のフェリチン、トランスフェリン受容体、5'-ヌクレオチド分解酵素、亜鉛、赤血球中の亜鉛には変化はみられなかった (Chung et al. 2002)。

(厚生労働省 2014)

鉄、亜鉛、銅はいずれも二価金属イオントランスポーター (DMT1、divalent metal transporter 1) を経由してトランスフェリンと結合する。鉄は、亜鉛及び銅の体内利用を阻害し、成長 (Sachdev et al. 2006)、免疫機能及びセルロプラスミン濃度に悪影響を及ぼす可能性がある (ILSI 2012)。これらの現象が起こる条件及びその有意性は十分に解析されているが、生物学的利用能に関連する成分は明らかになっていない (ILSI 2012)。

(ILSI 2012)

### c. マラリア及び病原細菌との関係

マラリア等による鉄供給が及ぼす健康影響について、ILSI の栄養学 (第 10 版、2012) では、以下のように記述している。

鉄の急性期局所化 (acute - phase compartmentation) は、鉄の病原体内での利用を制限する宿主防御機構であろう。病原細菌は鉄を必要としており、組織局所的に酸化還元及び酸化条件を作り出し、鉄-タンパク質及び鉄-ヘム結合から鉄をはずして鉄を結合部位から放出し、鉄を利用する。例えば、過剰の鉄あるいはマラリアにおける溶血により鉄が十分供給されると、一般的には腸内微生物による菌血症 (細菌が血液中に存在する状態) が発症する可能性がある。このようなマラリアによる鉄供給の影響は、金属とマラリア原虫の間の直接的影響というよりもっと軽微な相互作用に依存している。同様のことが、鉄供給とヒト免疫不全ウイルス (HIV) 及び結核のホメオスタシスの間の相互作用についても考えられる。これらについては、鉄の供給により悪影響が及んでいるという集団レベルでのデータはほとんどない (Doherty 2007)。

鉄の供給及び強化については、腸内細菌と鉄に親和性があることから下痢性疾患の発生率が上昇することが考慮に入れられているが、下痢以外の影響や呼吸器系疾患については考慮されていない。WHO は、マラリア伝搬のリスクが高い地域における葉酸の補給については、貧血の子供及び鉄欠乏リスクだけでなく、子供のマラリア及び他の感染症からの保護にも注目すべきであると助言している (WHO/UNICEF 2006)。

(ILSI 2012)

#### d. その他

鉄が体内に過剰に存在することによりフリーラジカルが生成されやすくなり、それが細胞への悪影響につながる (Pippard 1990)。

(中澤 2006)

(参考：貧血と心不全について)

厚生労働省 (2014) では、次のように記載されている (厚生労働省 2014)。慢性心不全急性増悪による入院患者を全国レベルで登録した前向き観察研究 (JCARE-CARD、Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology) において、試験コホート (1,960 人) は、ヘモグロビン排出量が 10.1 g/dL 未満 (482 人)、10.1–11.9 g/dL (479 人)、12.0–13.6 g/dL (487 人)、及び 13.7 g/dL 以上 (512 人) の 4 つの集団に分けられた。心不全 (HF、Heart Failure) 患者のうち、WHO の定義により 57% は貧血であった。ヘモグロビン四分位が低い患者は、HF の増悪による全死因死亡、心臓病死及び再入院の頻度が増加した。多変量解析では、全死因死亡、心臓病死、及び再入院が有意にヘモグロビン濃度の減少に伴って増加した。著者らは、貧血は、HF の予後に負の影響をもたらすとしている (Hamaguchi et al. 2009)。

厚生労働省の「日本人の食事摂取基準 (2015 年版) 策定検討会」報告書では、鉄摂取量の増減が生活習慣病の発症リスクに影響を及ぼすという報告は散見されるが、目標量を設定するための定量的な情報は不十分と判断した。

(厚生労働省 2014)

## (2) 疫学調査 (ヒトへの影響)

### ①急性毒性

EFSA (2006) はヒトの急性毒性について以下のようにまとめている。経口鉄製剤の副作用及び急性鉄毒性は、胃腸粘膜に遊離の鉄が高濃度に存在することによってもたらされる (Engle et al. 1987)。鉄の多量の吸収は、血管拡張、毛細血管漏出及び心不全といったショック症状の原因となり、中枢神経系や腎臓損傷 (Anderson 1994)、出血障害を伴った肝細胞壊死及び肝不全 (Engle et al. 1987) をもたらす。

経口鉄製剤の治療量 (鉄 50~220 mg/日相当) の副作用としては、吐き気、嘔吐、胸焼け、上腹部不快感、下痢及び難治性便秘がある (Blot et al. 1981, Brock et al. 1985, Coplin et al. 1991, Frykman et al. 1994, Ganzoni et al. 1974, Hallberg et al. 1966, Liguori 1993, Reddaiah et al. 1989)。上部消化管における副作用は、鉄の局所的な濃度に左右され、粘膜の炎症を伴う消化管の運動性の変調及び/又は血液循環への鉄の急速な移行がみられる (Cook et al. 1990)。

(EFSA 2006)

食事なしでの鉄溶液の急性摂取は、胃炎、吐き気、腹痛、嘔吐、失神を引き起こす。20 mg 元素鉄 (elemental iron) /kg 体重以上の大量摂取では、軟便及び血液損失を伴う腸の腐食性出血性壊死、血液量減少性のショック (hypovolemic shock)、全身の臓器の損傷及び不全、及び死亡を引き起こす。

(ILSI 2012)

約 20 mg Fe/kg 体重の摂取では、急速な腸への影響が数時間にわたってみられる。約 40~60 mg/kg 体重で全身症状が現れ、約 100 mg/kg 体重の暴露では致命的となる。初期症状は、吐き気、嘔吐、消化管粘膜の腐食性損傷や出血性壊死による軟便などである。4~6 時間後に全身的な症状が進行し、体液流出や循環血液量減少性ショックにつながる消化管バリアの損傷が起こり、鉄の体内過負荷が更に増加して最終的に多臓器不全から死に至る (Mills and Curry 1994)。

サプリメント摂取による暴露では、少量の急性暴露では重大な影響はないが、高濃度の鉄摂取に対しては、粘膜の全身的又は局所的な適応の遅れから大量の鉄が門脈循環及び全身循環に流れ込む。その結果、吐き気や失神、その他の比較的軽度の症状が現れる。断続的な鉄製剤の使用は全身の鉄負荷を上昇させるため、特に血管内皮や肝臓の全身的酸化的障害 (systemic oxidative damage) のリスクを増加させるおそれがある。

(SACN 2010)

小児では、近親者や養育者が使用している鉄製剤を誤って摂取して、重篤な急性鉄毒性を起こすことがある (Mills and Curry 1994, SACN 2010)。鉄医薬品を過量摂取した場合の、

特に幼児での急性毒性について多くの報告がある。硫酸第一鉄 40～1600 mg/kg 体重（平均値 900 mg/kg 体重）を経口摂取すると死亡する場合がある（Hoppe et al. 1955、NRC 1977、JECFA 1983）。経口医薬品の鉄製剤の急性毒性として胃及び腸の粘液性びらんがあり、特に小児には危険である（Anderson 1994）。

(EFSA 2006) (IOM 2001 にも引用されている)

## ②職業暴露、中毒

該当データなし。

## ③胃腸への影響

通常の献血者に、非ヘム鉄（鉄 60 mg/日相当（フマル酸鉄））、ヘム鉄及び非ヘム鉄混合（合計鉄 18 mg/日相当：2 mgFe/日相当（豚血液由来ヘム鉄）＋鉄 16 mg/日相当（フマル酸鉄））、対照（プラシボ）を投与し、三つの集団による二重盲検試験が行われた。その結果、非ヘム鉄投与群は他群に比較して便秘の頻度（ $p < 0.05$ ）及び胃腸症状等の全ての悪性影響の総頻度（ $p < 0.01$ ）が有意に上昇した。著者らは、ヘム鉄及び非ヘム鉄の両方を含む鉄の低用量サプリメントは、同じ効力の従来の非ヘム鉄サプリメントと比較して、副作用が少ないとしている（Frykman et al. 1994）。

(厚生労働省 2014) (SACN 2010 でも引用されている)

IOM (2001) では、上記 Frykman ら (1994) の調査結果に基づき、サプリメントの鉄塩の LOAEL が 60 mg/日であるとし、鉄の総摂取量の LOAEL は 70 mg/日と推定している。胃腸への影響に基づき NOAEL を設定 (identify) することは不可能であるとし、LOAEL 70 mg/日を UL 算出に使用したとしている。いくつかの予測調査において、サプリメントの鉄塩の LOAEL が 50～120 mg/日とする裏付けとなる証拠が報告されている (Brock et al. 1985、Coplin et al. 1991、Liguori 1993、Lokken and Birkeland 1979) が、これらの調査はプラセボ対照が欠けているかあるいは、Frykman ら (1994) の調査に比べて対象物が少ないと報告している。LOAEL から NOAEL を外挿するために、不確定係数 (uncertainty factor) (UF) に 1.5 を選択した。観察された胃腸への影響の self-limiting nature のため、より高い UF は正当化されなかった (Because of the self-limiting nature of the observed GI effects, a higher UF was not justified.)。LOAEL 70 mg/日を UF 1.5 で割り UL を算出した。

$$UL = \frac{LOAEL}{UF} = \frac{70 \text{ mg/日}}{1.5} = \sim 45 \text{ mg/日}$$

上記より、19 歳以上の成人の UL は 45 mgFe/日とされた。

(IOM 2001)

厚生労働省（2014）ではサプリメントの影響について以下のように記している。

職業学校の女子学生（平均 19.3 歳）94 人に、鉄強化ゼリー（1 粒 5 g、クエン酸第一鉄ナトリウム 20 mg、ペクチン、砂糖、クエン酸等含有）1 日 1 粒（鉄 2 mg/日相当）を 30 日間投与し、鉄欠乏に対する影響が検討された（白倉ら 1987）。無機鉄剤では、低用量（鉄 2 mg/日ないし鉄 10 mg/日相当）で胃部不快感などの不定愁訴が認められた（白倉ら 1987、川越ら 1990）。

若い女子学生を対象として、ヘム鉄のサプリメント（鉄 30 mg/日相当）を 2 か月間経口投与した。その結果、胃部不快感などの健康障害はなく、血液生化学検査値にも変化はみられなかった（斉藤 1991）。

（厚生労働省 2014）

#### ④心血管への影響

SACN の報告書（2010）では鉄摂取の心血管系への影響について以下のように記載している。

総鉄摂取又は体内鉄負荷と心血管疾患の観察研究では、関連性が示唆される証拠はない。限られた数の予測調査から、ヘム鉄の高摂取が心血管疾患（CVD）リスクを上昇することが示唆されている。このリスクの上昇は、ヘム鉄の主な摂取源である肉とは別の CVD リスクに関連する成分、例えば肉摂取に伴って摂取される飽和脂肪や食事及び生活様式といった要因（dietary and lifestyle factors）による可能性がある。この所見を確かめるためには、より正確で信頼性のあるヘム鉄摂取量の計測方法を用いた、さらなる長期予測調査が必要となる。

閉経前の女性は男性及び閉経後の女性と比較すると冠動脈性心疾患（CHD）の発生率及び死亡率が低い（Wingard et al. 1983、Lerner and Kannel 1986、SACN 2010）。男性と閉経後の女性は貯蔵鉄量が高いことから、月経による鉄の損失が CHD を防ぎ、献血によって体内貯蔵鉄を減少させることによって CHD リスクを回避できることが示唆されている（Sullivan 1991）。

男性及び女性群（3,855 名）の 5～8 年の追跡調査が行われた。非喫煙男性の献血者のみにおいて、非献血者に比べて CVD 発症頻度が著しく低かった（オッズ比、0.67; 95% CI、0.45～0.99）。著者らは、献血により CVD リスクが減少したとしている（Meyers et al. 1997）。

男性群（2862 名）の 9 年間追跡調査が行われ、非献血者に比べて献血者は急性心筋梗塞のリスクが著しく低かった。著者らは、献血により CVD リスクが減少したとしている（相対危険率、0.12、95% CI、0.02～0.86; p=0.035）（Salonen et al. 1998a）。

男性（38,244 名）に対する大規模な 4 年間追跡調査の予測調査では、献血と心筋梗塞のリスク及び致死 CHD との間に関連性はみられなかったとしている（Ascherio et al. 2001）。

鉄の状態のマーカー（血清フェリチン、トランスフェリン飽和度、総鉄結合能、血清鉄

濃度)とCHDとの関連性が、メタ解析を用いた予測調査により評価された。CHDと血清フェリチン濃度について評価した5件の調査(570例、平均追跡8年)において、血清フェリチンが200 µg/L以上の人の複合リスク比は、200 µg/L以下の人とベースラインで比較しても大きな差はみられなかった(リスク比、1.03; 95% CI、0.83~1.29)。食事性の鉄摂取量が多い上位3分の1の被験者と、下位3分の1の被験者(2,535例、平均追跡10年)とを比較した3件の調査の複合解析では、CHDリスクの上昇はみられなかった(リスク比、0.84; 95% CI、0.66~1.06)(Danesh et al. 1999)。

末梢動脈疾患患者の無作為対照試験(1,277名、平均年齢67歳)において、瀉血による体内貯蔵鉄の削減(平均3.5年以上)では、対照群と比較して総死亡率又は死亡数、及び致命的でない心筋梗塞及び発作は低減されなかった(Zacharski et al. 2007)。

鉄が心臓病リスクに影響するメカニズムについては明らかでない。細胞及び動物実験の結果に基づくと、フリーラジカルの形成を触媒すること、又は、虚血現象後(ischaemic event)の心筋損傷をもたらすフリーラジカル発生を促進することにより、低比重のリポ蛋白質コレステロール酸化が促進され、鉄がアテローム性動脈硬化を誘発する可能性が示唆される(de Valk and Marx 1999)。

(SACN 2010)

#### ⑤発がん性

鉄は酸化促進作用を持つことから、鉄と発がん性との関連性についての大規模な研究が行われている。(EFSA 2006)

大腸がんと食事性の総鉄/ヘム鉄、血清フェリチン濃度、遺伝性ヘモクロマトーシスのヘテロ接合性との関係について調べた予測調査は、限定されている。疫学的な前向き調査では、食事性の総鉄又はヘム鉄の摂取量の増加が大腸がんリスクの上昇に関連している可能性があることが示唆されたが、ほとんどの調査においてリスクの上昇は有意でなかった。2件の小規模予測調査で、体内の高鉄負荷と大腸がんリスクの上昇とは関連がないと示されている。全体的にみると、食事性の総鉄摂取量、ヘム鉄、フェリチン濃度と大腸がんリスクとの関連性について、明白な結論を導くにはデータが不十分である。

(SACN 2010)

過剰な鉄が発がんを促進することが過去の多くの総説に記されているが、鉄はDNA合成に必須であり細胞増殖に関して発がんに関与しているという結論をもたらさない。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 Toxicology of Metal 2015)

#### a. 大腸がん、結腸直腸がん

鉄の高用量摂取による腔内 (Graf and Eaton 1985) 又は全身作用 (Stevens and Kalkwarf 1990) のために、大腸がんリスクが増加するという仮説がある。食事性の鉄の大部分は吸収されないため、管腔が過剰の食事性鉄に暴露することによって、大腸内腔が直接酸化損傷を受ける可能性がある。(SACN 2010)

SACN (2010) は World Cancer Research Fund (WCRF) の評価を以下のように紹介している。WCRF では、鉄と大腸がんとの関連性についての根拠を評価している (WCRF 2007)。鉄摂取と大腸がんについての 4 件のコホート研究 (Wurzelmann et al. 1996、Glynn et al. 1996、Kato et al. 1999、Konings et al. 2002) 及びヘム鉄摂取と大腸がんについての 1 件のコホート研究 (Lee et al. 2004) が検討された。このうち 4 件で、最も高量の鉄を摂取した被験者は、最も低量を摂取した被験者と比較して大腸がんリスクが増大したことが示され、2 件については統計学的に有意であった (Wurzelmann et al. 1996、Lee et al. 2004)。WCRF は、食物中鉄が大腸がんの原因となるという証拠は限定的であると結論づけ、その証拠は希薄であり質が低く矛盾が多いとコメントしている。

(SACN 2010)

また、SACN (2010) では、大腸がんと食事性鉄 (サプリメントを含む)、血清フェリチン濃度 (血清フェリチン濃度が必ずしも大腸粘膜が暴露した鉄の量を表しているわけではない) との関係性を調べた 1996 年以降発表された予測調査に基づき、鉄とがんの関係について検討している。遺伝性ヘモクロマトーシスのヘテロ接合性についても検討された (SACN 2010)。これらの研究のサンプル数、追跡調査期間、交絡因子による許容値等の詳細は、SACN (2010) の Annex 7 (表 A14～A17) を引用して表 B-21、B-24、B-25、B-26 に示した。表 B-24 では、食事性鉄及び大腸がんについて予測調査の報告をまとめているが、ほとんどの研究において栄養補助食品からの鉄摂取は含まれていなかった。7つの相対危険度のうち、6つは 1 を超えていると報告されており、これらのうち 1 つは有意であった (表 B-24)。相対危険度の中央値は 1.08 であった (表 B-24)。(SACN 2010)

管腔での過剰な鉄暴露が結腸癌の形成に関わっている可能性が示唆されているが、その証拠は限定的である。他のがんについてのデータはほとんどなく、証拠についても確証的ではない。

米国の 34 歳から 65 歳の結腸直腸 (Colorectum) がん患者の女性 105 名を対象とし、血清フェリチン濃度と発がんリスクについての調査が実施された。著者らは、献血 (blood donation) から癌診断までの期間が平均 4.7 年しかないことから、症状発現前の大腸がんに関連した失血 (blood loss associated with preclinical colorectal cancer) によって、フェリチン濃度が低下した可能性があるとし唆している (Kato et al. 1999) (表 B-25)。

(SACN 2010)

フィンランドの 50 歳から 69 歳の結腸直腸がん 130 名に対して、血清フェリチン濃度とがんの関係が調査された。血清フェリチンの低下により鉄の吸収が上昇し、その結果腸管内腔に多くの鉄が存在していた。筆者らは、これらの結果から腸管内腔は直接酸化による損傷を受けたとしている。また、腫瘍増殖のために鉄要求が高まったためか、あるいは全ての症例が採血から少なくとも 5 年経過後に診断されたものだが、大腸がんに関連した誘導期が 5~10 年と長いことから、腫瘍からの出血が血清フェリチンの低濃度を招いたとしている (Cross et al. 2006) (表 B-25)。

(SACN 2010)

遺伝性ヘモクロマトーシスのヘテロ接合性と大腸がんとの関係について調査した 7 件 (表 B-26) について評価が行われた。報告された 8 つの相対危険度のうち 6 つが 1 を超えており、Nelson et al. (1995) の調査については統計学的に有意で相対危険度の中央値は 1.05 であった。ほとんどの調査は規模が小さく、関連性が低い又は中程度の場合にはその関連性を検出するには不十分であろう (SACN 2010)。

C282Y ヘテロ接合性に関連した大腸がんのリスクが著しく増加したと報告された調査 (Nelson et al. 1995、SACN 2010) では、遺伝性ヘモクロマトーシスのホモ接合性の人に対し、その両親 (ヘテロ接合性と仮定する) の健康歴について郵便によるアンケートを行った。配偶者は、配偶者達自身の両親 (ヘテロ接合性ではないと仮定している) の健康歴について全てのアンケートに答えている。DNA 解析による遺伝性ヘモクロマトーシスのヘテロ接合性の確認及び病院の記録による大腸がんの確認は行われていない (Nelson et al. 1995)。

(SACN 2010)

C282Y 又は H63D のヘテロ接合性は大腸がんリスクと関連はみられなかったが、複合ヘテロ接合体 (C282Y/H63D) の被験者は、単一突然変異の被験者と比べて大腸がんリスクが高かったと報告している (オッズ比、3.03; 95% CI、1.06~.61; p=0.038)。しかし、これらの所見は複数回のポストホックテストでの調整後に統計学的有意には至らなかった (Robinson et al. 2005)。

(SACN 2010)

SACN (2010) は、ヘム鉄の摂取源はほとんど肉のみであることから、結直腸癌 (colorectal cancer) と肉摂取との研究についても検討している。さらに、鉄分を十分備えている子供が高濃度の鉄に暴露した場合、子供の成長にどのように影響するかについても検討している。鉄の高量摂取及び全身の鉄と関係しているその他の条件 (例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、関節炎、糖尿病) については簡単な検討にとどめている。

食事性ヘム鉄と大腸がんリスクについての 4 件の予測調査 (表 B-21) が報告されている。これらのうち 2 件 (Lee et al. 2004、Larsson et al. 2005、SACN 2010) では、全てのタイプの

肉からのヘム鉄含有量は40%と仮定しており、その他の2件 (Balder et al. 2006、Kabat et al. 2007) では、ヘム鉄含有量は肉のタイプにより異なると推定している。Kabat ら (2007) は、同様の結果を異なる2種類の方法から得ている。6つの相対危険度のうち5つは1を超えていたが、有意なものはない。相対危険度の中央値は1.26であった。

(SACN 2010)

#### b. 発がんメカニズム

鉄により生成した活性酸素が発がん過程にかかわっている可能性が指摘されている (Toyokuni 1996、Okada 1996)。 (SACN 2010)

発がん過程について、主に2つの経路が示唆されている：DNA修復を妨害することによる直接的又は間接的に誘導されたDNA損傷の増加、及び、情報伝達機構の核酸化還元感受性転写制御因子 (modulation of nuclear redox sensitive transcriptional) の調節である (Galaris and Evangelou 2002)。無機鉄だけでなくヘム鉄も消化管の内腔でN-ニトロソ化合物の生成を増加させる (Cross et al. 2003)。多くのN-ニトロソ化合物はヒト及び動物の発がん性物質であることが示されている (IARC 1998)。さらに、鉄は人体において、癌細胞の増殖及び複製の制限栄養素 (limiting nutrient) である (Weiberg 1984)。

(SACN 2010)

#### ⑥子供への影響

鉄を十分量摂取しているインドネシアの小児 (生後12~18か月、47人) に、硫酸第一鉄 (鉄3 mg/kg 体重/日相当) を4か月間毎日投与し、投与前後の身長、体重及び腕囲を測定して成長速度が調べられた。対照群にはプラシボを投与した。投与前の測定値は群間で同じであった。投与により、4か月後の体重増加率が対照群と比較して有意に低下した (0.106 [SE 0.010] vs 0.070 [0.011] kg ごと2週、 $p=0.02$ )。身長及び腕囲の増加率には、投与による有意差はみられなかった。呼吸数及び胃腸感染率については、群間に差はみられなかった。著者らはこれらの結果から、鉄を十分摂取している小児への鉄投与は、成長の遅延をもたらすとしている (Idjradinata et al. 1994)。

(厚生労働省 2014) (SACN 2010にも引用されている)

スウェーデン及びホンジュラスの乳児 (生後4か月) に、鉄サプリメント (鉄1 mg/kg/日相当) を、生後4~9か月の5か月間投与する群、生後4~6か月の2か月間はプラシボを投与して生後6~9か月の3か月間に鉄サプリメントを投与する群、プラシボを生後4~9か月の5か月間投与する群に分けて、無作為割付比較試験が行われた。全ての乳児は完全に又はほぼ完全に生後6か月まで母乳のみで育てられ、その後も生後9か月まで継続して母乳で育てられた。成長に関連するデータは毎月、疾病に関するデータは2週間ごとに取

られた。鉄の栄養状態が正常なスウェーデンの乳児（試験開始時のヘモグロビン濃度 110 g/L 以上、血清フェリチン濃度 50 µg/L 以上）では、鉄サプリメント摂取群で身長及び頭囲の増加が有意に低下した。ホンジュラスの乳児では、試験開始時のヘモグロビン濃度が 110 g/L 以上の乳児の生後 4～9 か月においてのみ、身長について同様の効果がみられた。疾病率には鉄の投与による有意差はみられなかった。また、鉄の投与及び地域に関連性は認められなかったが、両地域を統合した解析では、下痢について鉄投与と試験開始時のヘモグロビン濃度に関連性がみられた。ヘモグロビン濃度が 110 g/L 未満の乳児に鉄を投与した場合、プラシボ投与群と比較して下痢発症のオッズ比は 0.21 であったが、ヘモグロビン濃度が 110 g/L 以上の乳児に鉄を投与した場合は、下痢発症のオッズ比は 2.4 であった。著者らは、母乳で育てられている乳児への継続的な鉄の供給は、ヘモグロビン濃度が正常な乳児にはリスクが伴うと結論付けている (Dewey et al. 2002)。この報告の鉄の補給量を日本の乳児に換算すると約 7 mg/日となる (厚生労働省 2014)。

乳児（生後 1 か月）に非ヘム鉄（鉄 5 mg/日相当：1 年間、30 mg/日相当：18 か月間）を与えた。乳児の胃腸の健康障害は認められなかった (Farquhar 1963)。

乳児（生後 3 か月）に非ヘム鉄（鉄 10 mg/日相当）を 21 か月間与えた。乳児に健康障害は認められなかった (Burman 1972)。

乳幼児（生後 11～14 か月）に非ヘム鉄（3 mg/kg 体重/日（約 30 mg/日））を与えた。乳幼児に胃腸症状は認められなかった (Reeves and Yip R 1985)。

(厚生労働省 2014)

### ⑦患者への影響

鉄補強剤の長期間摂取に関しては、硫酸第一鉄（60 mg）を 19 年間毎日摂取していた例で、副作用はみられなかったという報告がある (Murphy et al. 1951)。(JECFA 1983、WHO 1983)

鉄は、一日 0.4～1 mg/kg 体重の摂取では健康な成人に有害な作用を引き起こす可能性は低い (Finch et al. 1972)。

(WHO 2003)

鉄は 40 mg/kg 体重の摂取量以上で死に至り、平均致死量は 200～250 mg/kg 体重である。検死の結果、胃粘膜部分から粘膜下組織にかけて出血性の壊死や皮膚脱落 (sloughing) がみられた。慢性鉄過剰は、主に鉄吸収が増加する遺伝性疾患であるヘモクロマトーシスや頻繁な輸血が必要となる疾患で引き起こされる (Bothwell et al. 1979、NRC 1979)。

(WHO 2003、SACN 2010)

細胞中の鉄濃度が高くなると、腫瘍形成 (Nelson 1992)、アテローム硬化性障害（動脈硬化性障害）(Sullivan 1981、Kent and Weinberg 1989)、感染症 (Kent and Weinberg 1989)、神経変成疾患 (Thompson et al. 2001)、炎症症状 (Halliwell and Gutteridge 1984) のリスクが高

くなる。(SACN 2010)

鉄過負荷は特別な状況下でのみ発生するまれな状態である。これらは、特別な食事状況にあるか又は鉄吸収の正常な調整機構が働かなくなる一定の疾患状態にあるかが原因である。その結果体内に鉄が過剰に蓄積される。(JECFA 1983)

#### a. バンツー鉄沈着症

南アフリカにおいて過去にバンツー鉄沈着症 (Bantu siderosis) と呼ばれる鉄過剰がみられたが、これは遺伝子欠損 (genetic defect) と食事及び鉄容器中で製造及び保存したビールによる鉄への暴露の増加が組み合わされた、環境遺伝的疾患 (ecogenetic disorder) である。ヘモクロマトーシスでは過剰鉄が肝細胞にみられるのに対し、バンツー鉄沈着症の異常な鉄過剰分布は肝臓のクッパー細胞にみられる。(ILSI 2012)

南アフリカのバンツー族は調理やアルコール飲料の醸造に鉄製の容器を使用することから、大量の鉄化合物を飲食から摂取している。バンツー族の平均的な男性は、ビールから鉄 50~100 mg/日相当を摂取している (Bothwell et al. 1964)。(JECFA 1983)

バンツー鉄沈着症は、鉄を大量に含むビールの常習的な飲用や鉄鍋からの鉄の混入により、1日当たりの吸収可能な鉄摂取量がおよそ 100 mg を超えた場合に発生すると推定されている (Fairbanks 1999)。(厚生労働省 2014)

ビール中の鉄の 80%はイオン化可能な形態であり、第二鉄塩と同等に吸収されるとみられている (Bothwell et al. 1964) (JECFA 1983)。

バンツー族は、中年までに様々な程度の鉄沈着症に陥るが、白色人種より鉄吸収率が低いことから、体内の鉄量が既に過剰な状態であろうとされている (Pirzio-Biroli and Finch 1960)。

エチオピアでは、土壌の鉄分汚染により、穀物粒から約 500 mg/日の鉄を摂取しているが、鉄沈着症の発症の報告はない。鉄汚染では、鉄酸化物及び鉄水酸化物の形態で存在しており、速やかに吸収される形態ではない (Hofvander 1968)。

Bothwell は、鉄沈着症の重症例は、突発性ヘモクロマトーシスの場合と類似した、膵臓、副腎、甲状腺、脳下垂体及び心臓における鉄の沈着、さらには肝臓の繊維化及び硬変化にも関係していると報告している。これらの重篤な副作用の原因解明は、アルコール中毒や栄養失調のような追加的な要因の存在や、アルコール飲料に他の毒性物質が含まれている可能性などにより、難しいとしている (Bothwell 1964)。

(JECFA 1983)

#### b. ヘモクロマトーシスへの影響

非解離型の鉄は吸収することができない。しかし、代謝性障害を持つ人々は鉄吸収を調

節する機能が損なわれていることから、主に体内の鉄蓄積を加速させて疾病の臨床初期症状を発症する (Bothwell et al. 1978、JECFA 1983)。(WHO 2003)

トランスフェリン欠乏血症やセルロプラスミン欠乏血症といった鉄代謝の遺伝的障害であるヘモクロマトーシスによって、鉄吸収は増加する。(SACN 2010)

突発性ヘモクロマトーシスは、長期間にわたりゆっくりと細胞内に鉄が蓄積していく疾病である。これは粘膜及び網内皮の鉄処理における欠陥によるものとされ、鉄吸収率を上昇させたり体内の鉄処理に異常を来す。これらの代謝性障害は遺伝的な要因で引き起こされると考えられている。疾病による臨床的な影響は40～60歳で発症することが多く、女性より男性に頻発している (Charlton and Bothwell 1966)。(JECFA 1983)

アメリカ合衆国内における突発性ヘモクロマトーシスの発症率は10,000人に1人の割合であると推定される (Butterworth 1972、Crosby 1971)。(JECFA 1983)

ヘモクロマトーシスを伴う慢性的な鉄過剰では、全身性のがん、循環器疾患、神経疾患、関節症及び真性糖尿病の発生率が増加するが、一般集団において、これらの疾患又は結腸直腸がんが鉄の食事からの鉄摂取と関連しているという証拠は、ヘモクロマトーシスに関するヘテロ接合も含めて、全く得られていない (FAO/WHO 2006)。

(ILSI 2012)

一般集団における症状発現前のヘモクロマトーシス (血清鉄の増加及びデスフェラール鉄排泄試験における鉄排泄の増加) の発生率は分かっていない。しかし、スウェーデンにおいて鉄強化食品を摂取している集団で行われた調査によれば、男性197名のうち9名の血清レベルが持続的に高く、飽和状態を示す指標が異常 (50%) であった。これらの男性のうち4名は鉄過負荷となっていた (Olsson et al. 1978)。

(JECFA 1983)

SACN (2010) の評価では、主要な肝臓癌である原発性肝細胞癌腫は、ヘモクロマトーシスと非常に強く関係しているとしている。Bradbearら (1985、SACN 2010) は、遺伝性ヘモクロマトーシス患者の原発性肝細胞癌の過剰リスクを初めて数量化し、200倍であるとした。後続の調査でこの強力な関連性が確認され (Hsing et al. 1995、Fracanzani et al. 2001)、一般的に肝硬変の発生後リスクが増大することが示された (SACN 2010)。

遺伝性ヘモクロマトーシス患者の原発性肝細胞癌腫以外の発がんリスクについて、小規模調査が行われた。遺伝性ヘモクロマトーシス患者群 (208名) の原発性肝細胞でない8種類のがんが過多でないことが報告されている (Bradbear 1985)。

(SACN 2010)

Fracanzani ら (2001) は、遺伝性ヘモクロマトーシス患者 230 名と鉄関連ではない慢性肝疾患患者 (patient with non iron-related chronic liver disease) 230 名について、肝性以外の発がん性リスクを比較したところ、その比は 1.8 (95% CI、0.8~4.0) であったと報告している (Fracanzani 2001)。

(SACN 2010)

Geier (2002) は、遺伝性ヘモクロマトーシス患者 59 名のうち、肝性以外のがんが 13 件発生しており、標準化発生率 (standardised incidence ratio) は 1.40 ( $p < 0.04$ ) であったと報告している (Geier 2002)。

(SACN 2010)

肝硬変の患者のうち、遺伝性ヘモクロマトーシスのホモ接合体を持つ者は、肝細胞癌のリスクが高い (Powell 1970)。ただし、遺伝性ヘモクロマトーシスの患者の肝外悪性腫瘍の発生率の上昇を示す証拠は一致していない (Niederau et al. 1985、Hsing et al. 1995、Fracanzani et al. 2001)。

(EFSA 2006)。

遺伝性ヘモクロマトーシス (HH、hereditary haemochromatosis) 以外の肝疾患における軽度から中等度の鉄過剰が肝細胞がんおよび肝臓がんの発生率に及ぼす影響について調査された。この研究では、多様な病因の末期肝疾患を有する患者における肝臓中の鉄の状態と肝細胞がんとの関連性が調べられた。米国ヘモクロマトーシス移植手術登録 (NHTR、National hemochromatosis transplant registry) データベースをもとに、1990 年から 1996 年に最初の肝移植手術を受けた患者 5224 人を対象とし、肝鉄過剰及び肝細胞がんの患者数の後ろ向き調査が行われた。外植病理報告書では、基礎となる病理学的診断、肝細胞がんの有無及び鉄染色について検討された。カテゴリ変数の分布は X<sup>2</sup> 検定を用いて検討した。鉄過剰及び肝細胞がんのいずれも、胆汁性肝硬変における頻度は最小であった (それぞれ、1.8% 及び 2.8%)。肝細胞がんは、B 型肝炎 (16.7%) の患者において最も一般的であり、次に C 型肝炎 (15.1%) 及び HH (14.9%) の患者において一般的であった。全コホートにおいて、鉄過剰は、肝疾患の主要な病因について調整した場合にも肝細胞がんと有意に関連性があった ( $P = 0.001$ )。肝臓の鉄含有量と肝細胞がんとの関連性は、原発性胆汁性肝硬変 ( $P < 0.001$ ) 及び C 型肝炎 ( $P < 0.001$ ) の患者において最も高かった。著者らは、鉄過剰は末期肝疾患の患者において肝細胞がんとの関連性があり、慢性肝疾患において鉄に発がん性又は発がん補助性があることが示唆されたとしている。さらに、鉄の過剰摂取によって体内に蓄積した鉄は、酸化促進剤として作用し、組織や器官に炎症をもたらす、肝臓がんや心臓血管系疾患のリスクを高めるとしている (Ko et al. 2007)。

(厚生労働省 2014)

### c. 貧血患者への影響

重症のサラセミア（地中海貧血症）（例えば重症型  $\beta$  サラセミア及びインタメディア）や鉄芽球性貧血（遺伝性又は後天性）の患者は無効造血を来し、それが鉄吸収増加に関与して鉄過剰状態となる（SACN 2010）。

特定の貧血、特に重症型サラセミアのようなヘモグロビン合成に異常のある場合にも、鉄過負荷が起こる。鉄の体内負荷量の大幅な増加は、吸収率の増加及び多数回にわたる輸血による治療からの鉄補強によるものである（Bothwell and Finch 1962）

（JECFA 1983）。

定期的な輸血では、鉄吸収が増加することにより鉄負荷の割合が最大限度を大きく超えることがある。赤血球細胞の輸血 1 ユニットで約 200 mg の鉄を摂取することになり、輸血依存の貧血患者の場合には、鉄の過負荷の重大なリスクがあると考えられる。 $\beta$  サラセミアのような先天性貧血患者は 20 歳までに 100 g の鉄の蓄積を起こし、ほとんどの患者はこのときまでに過剰鉄の毒性影響によって死亡する（Modell 1979、SACN 2010）。鉄過剰負荷に関連する合併症としては、不整脈、心不全、糖尿病、遅発性成熟（delayed onset of puberty）及び硬変症がある（Pippard 1994）。

（SACN 2010）

### d. その他の患者への影響

SACN（2010）は以下のような見解を述べている。アルコール肝硬変等の慢性肝疾患や晩発性皮膚ポルフィリン症（HFE C282Y 遺伝子のホモ接合体関連）は鉄負荷に関係している可能性がある。

多くの一般的な神経変性状態（例えばパーキンソン病やアルツハイマー病）は、脳内の鉄蓄積と関連性があるが、食事性の鉄摂取と関連があることを示す証拠はない。また、鉄摂取とリウマチ関節炎との関連性に関する結論を出すほどのデータはなく、一般集団において、体内鉄負荷又は鉄摂取と糖尿病との間の関連性についても結論を出すほどのデータはない。

（SACN 2010）

EFSA（2006）の報告書では結腸直腸がんについて以下のように記述している。

上部消化管の腫瘍発生と食事性の鉄摂取との関連性はないとは報告されている。スイスにおける実験で、結腸直腸がんのリスクが鉄の摂取と関連があることが示された（Levi et al. 2000）。

（EFSA 2006）

結腸直腸がん 105 例と対照 523 例について、コホート内症例対照研究が行われた。その

結果、結腸直腸がんリスクが鉄摂取と関連性があることが示唆された (Kato et al. 1999)。  
(EFSA 2006)

貯蔵鉄マーカーと腸下部のがんとに関連性があることは多くの実験から示されている。Stevens らは、一般集団においては、トランスフェリン飽和レベルが 40%以上であると食道、膀胱及び結腸直腸のがん発生率が上昇すると報告している (Stevens et al. 1988、1994)。  
(EFSA 2006)

## ⑧その他 (参考)

### 献血による発がんリスクの減少

献血 (体内鉄量の減少) と発がんリスクの低減との関係が疫学調査によって示されている (Merk et al. 1990、Kato et al. 2007、SACN 2010)。

Zacharski ら (2008、SACN 2010) は、無作為対照試験に参加した末梢動脈疾患患者 (1277 名、平均年齢 67 歳) の発がんリスクについて、血管アウトカムにおける瀉血 (6 か月間隔) による鉄還元の影響によって解析した (Zacharski et al. 2007、SACN2010)。鉄を減少させた群と対象群との間で、血清フェリチン濃度の平均値はベースラインでは類似していたが、瀉血後は鉄を減少させた群では血清フェリチン濃度が著しく低下していた (79.7 µg/ L 対 122.5 µg/ L;  $p < 0.001$ )。著者らは、平均 4.5 年の追跡調査後、鉄を減少させた群の発がんリスクはより低かったと報告している (ハザード比、0.65; 95% CI 0.43-0.97;  $p = 0.036$ ) (Zacharski et al. 2007)。

(SACN2010)

## ⑨まとめの表

鉄のヒトへの影響を表に示した。

(SACN2010)

表 B-21 ヘム鉄と大腸がんリスク

調査/年/国	年齢ベースライン(年)	平均追跡期間(年)	症例	対照	癌の部位	比較(中央摂取量又は変位値域)	調整	相対危険度/オッズ比/ハザード比(95%信頼区間)
Lee et al. 2004※ USA	55-69	15	438 (女)	33,967	近位結腸	上位 1/5( $\geq 2.05$ mg/日)対 下位 1/5( $\leq 0.76$ mg/日)	年齢、エネルギー、BMI、身体活動、喫煙、アルコール、ホルモン補充療法、糖尿病;飽和脂肪、カルシウム、ビタミンE、葉酸塩、繊維、マルチビタミンの摂取	1.41(0.90-2.21) pトレンド=0.24
Lee et al. 2004※ ※ USA	同上	同上	303 (男)	同上	遠位結腸	同上	同上	0.65(0.38-1.11) pトレンド=0.09
Larsson et al. 2005※※※ スウェーデン	40-75	14.8	547 (女)	60,886 (女)	結腸	上位 1/5( $\geq 2.06$ mg/日)対 下位 1/5( $< 0.67$ mg/日)	年齢、BMI、学歴;エネルギー、飽和脂肪、葉酸塩、カルシウム、繊維、亜鉛の摂取	1.31(0.98-1.75) pトレンド=0.03
Balder et al. 2006 オランダ	55-69	9.3	869 (男)	2,156 (男)	結直腸	上位 1/5(1.85 mg/日)対下 位 1/5(0.60 mg/日)	年齢、BMI、家族歴、喫煙、身体活動;エネルギー、アルコール、野菜の摂取	1.32(0.96-1.80) pトレンド=0.08
Balder et al. 2006 オランダ	同上	同上	666 (女)	2,215 (女)	同上	上位 1/5(1.54mg/日)対下 位 1/5(0.47mg/日)	同上	1.20(0.86-1.69) pトレンド=0.24
Kabat et al,2007 カナダ	40-59	16.4	617 (女)	48,049 (女)	結直腸	上位 1/5( $> 2.95$ mg/日)対 下位 1/5( $< 1.58$ mg/日)	年齢、BMI、閉経状態、ホルモン補充療法、喫煙、アルコール、学歴、身体活動;エネルギー、脂肪、繊維、葉酸の摂取	1.06(0.8-1.42) pトレンド=0.99

※ヘム鉄又は亜鉛の摂取はどちらも上位結腸癌のリスクとは関係していないが、ヘムと亜鉛を相互に合わせた場合、ヘム鉄のポジティブな関連性も亜鉛摂取による逆の関連性も上位結腸癌リスクと統計的に有意に関連していた (RR,2.18[1.24-3.86]、pトレンド=0.01。ヘム鉄摂取と亜鉛摂取両者の関係の強さは消費量の増加に伴いより強固となる。

※※ヘム鉄と亜鉛の相互調整後、亜鉛の逆傾向 (inverse trend) のみ統計的に有意であった。アルコール消費は関連性に影響しなかった。

※ ※※女性がアルコールを1週間に20 mg 又はそれ以上を摂取した場合、多変量RR (multivariate RR) = -2.29(1.25-4.21) pトレンド=0.007

(SACN2010)

表 B-22 鉄と心血管疾患 (CVD) リスクの前向き調査

調査/年/国	年齢ベースライン (年)	平均追跡期間 (年)	症例	対照	影響 (outcome)	比較	調整	ベースラインでの慢性疾患の除外	相対危険度/ハザード比 (95%信頼区間)
Salonen et al. 1992 フィンランド	42-60	3	51 (男)	1,880 (男)	心筋梗塞	1 mg/日増加	年齢、BMI、喫煙、HDL 及び LDL コレステロール、家族歴、血圧、糖尿病、最大酸素摂取量、多くの他のリスク要因(他の食事性要因を除く)	有	1.05(1.01-1.09)
Liao et al. 1994 USA	25-74	13	633(男)	1,194 (男)	虚血性心疾患	上位 1/4 対下位 1/4 (5 mg/日増加)	年齢、血圧、血清コレステロール、学歴、喫煙	有	0.74(0.55-0.99) p トレンド<0.05 (0.97(0.89-1.06))
同上	同上	同上	518(女)	1,892 (女)	虚血性心疾患	上位 1/4 対下位 1/4 (5 mg/日増加)	同上	有	0.84(0.62-1.15) p トレンド=0.05 (0.91(0.80-1.03))
Ascherio et al. 1994 USA	40-75	4	386(男)	44,089 (男)	冠状疾患	上位 1/5(37 mg/日)対下位 1/5(11 mg/日)	年齢、エネルギー、BMI、喫煙、アルコール摂取、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、家族歴、職業；ビタミン E、総鉄、ヘム鉄、飽和脂肪、コレステロール摂取の 5 分位点	有	0.73(0.51-1.06) p トレンド=0.03
Morrison et al. 1994 カナダ	35-79	15-17	?(男女)	9,920 (男女)	心筋梗塞	報告なし	年齢、喫煙、高血圧、血清コレステロール、糖尿病	有	関連性無し (相対危険度の報告無し)
Gartside and Glueck 1995 USA	25-74	10	492 (男女)	7,759 (男女)	冠動脈性心疾患	上位 1/3(≥13.1 mg/日)対下位 1/3(<8.4 mg/日)	性別、身体活動、体重、アルコール、リボフラビン摂取、血清マグネシウム	有	0.83(0.66-1.03) p トレンド=0.097
Reunanen et al. 1995 フィンランド	45-64	13.8	984 (男女)	11,204 (男女)	冠動脈性心疾患死亡	上位 1/5 対下位 1/5	年齢、血清コレステロール、高血圧、糖尿病、肥満	有	関連性無し (相対危険度の報告無し)

調査/年/国	年齢ベースライン(年)	平均追跡期間(年)	症例	対照	影響(outcome)	比較	調整	ベースラインでの慢性疾患の除外	相対危険度/ハザード比(95%信頼区間)
Klipstein-Grobusch et al. 1999a オランダ	≥55	3-7	124 (男女)	4,678 (男女)	心筋梗塞	上位 1/3(14.3 mg/日)対下位 1/3(9.3 mg/日)	年齢、性別、BMI、喫煙、世帯収入、学歴、アルコール；β-カロチン、ビタミンC、E、総脂肪、脂肪、飽和脂肪、コレステロールの摂取；抗酸化ビタミンサプリメント	有	1.11(0.67-1.87) pトレンド=0.787
Van der A et al. 2005a オランダ	49-70	4.3	252(女)	15,884(女)	冠動脈性心疾患	上位 1/4(>11.43 mg/日)対下位 1/4(<9.56 mg/日)	年齢、エネルギー摂取、BMI、喫煙、身体活動、高血圧、高コレステロール血症、飽和脂肪、炭水化物、繊維、アルコール、β-カロチン、ビタミンE、C	有	0.98(0.61-1.58) pトレンド=0.878  0.92(0.79-1.06)
Qi et al. 2007 USA	30-55	20	550 (II型糖尿病の女性)	5,611 (II型糖尿病の女性)	冠動脈性心疾患	上位 1/5 対下位 1/5(摂取量の5分位点は報告されていない)	年齢、BMI、喫煙、アルコール、身体活動、糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、ホルモン補充療法、冠動脈性心疾患歴、繊維、グリセミック負荷、多価不飽和/飽和脂肪比、トランス脂肪、マルチビタミン、ビタミンC	有	1.32(0.95-1.84) pトレンド=0.04

BMI, body mass index 肥満度指数; CHD, coronary heart disease 冠動脈性心疾患; CI, confidence interval 信頼区間; HDL, high density lipoprotein 高密度リポ蛋白質; HR, hazards ratio ハザード比; HRT, hormone replacement therapy ホルモン補充療法; LDL, low density lipoprotein 低密度リポ蛋白質; RR, relative risk 相対危険度

(SACN2010)

表 B-23 血清フェリチンと心血管疾患 (CVD) リスク

調査/年/国	年齢ベースライン (年)	平均追跡期間 (年)	症例	対照	効果	比較	調整	ベースラインでの慢性疾患の除外	相対危険度/ハザード比 (95%信頼区間)
Frey and Krider 1994 米国	42-60	5.2	32 (男)	266 (男)	心筋梗塞	症例と対照間の平均 SF 濃度の差	年齢	無	association (RR not reported)
Salonen et al. 1994 フィンランド	42-60	5	83 (男)	1848 (男)	心筋梗塞	≥ 200 µg/L vs < 200 µg/L	年齢、慢性炎症性疾患マーカー、CVD、肺機能；社会経済的地位、糖尿病、CVD の家族歴、喫煙、血中白血球数	有	2.0 (1.2-3.1) p=0.004
Magnusson et al, 1994 アイスランド	25-74	8.5	81 (男女)	1,955 (男女)	心筋梗塞	1 µg/L increment	年齢、血圧、HDL コレステロール、総コレステロール、喫煙	無	0.999 (0.998-1.001) p=0.23
Manttari et al. 1994 フィンランド	40-55	5	134 (男) (with lipid abnormalities)	268 (男) (with lipid abnormalities)	冠動脈性心疾患	≥85 µg/L vs ≤42 µg/L	年齢、血圧、コレステロール、HDL コレステロール、喫煙	無	0.78 (0.39-1.54) p trend=0.5
Aronow and Ahn 1996 米国	62-100	3	235 (男女)	342 (男女)	冠動脈性心疾患	M: >282 µg/L vs <282 µg/L F: >219 µg/L vs <219 µg/L	年齢、性別、prior CHD.	無	1.0 (0.998-1.001) p=0.61
Kiechl et al. 1997 イタリア	40-79	5	401 (男女)	425 (男女)	Artherosclerosis	1 SD increment (approx 166 µg/L)	年齢、性別、血管状態ベースライン (baseline vascular status)、アルコール	無	1.50 (CI not reported) p=0.0002

調査/年/国	年齢ベースライン(年)	平均追跡期間(年)	症例	対照	効果	比較	調整	ベースラインでの慢性疾患の除外	相対危険度/ハザード比(95%信頼区間)
Marniemi et al. 1998 フィンランド	≥65	13	142 (男女)	119 (男女)	CVD 死	上位 1/3 対下位 1/3 (各三分位中の SF 濃度の報告なし)	年齢、性別、喫煙、アルコール、BMI、CHD、高血圧、糖尿病、血清コレステロール、HDL、コレステロール、トリグリセリド	無	0.65 (0.42–1.01) p not reported
Klipstein-Grobusch. 1999b オランダ	≥55	4	60 (男女)	112 (男女)	心筋梗塞	>171 µg/L vs <77 µg/L	年齢、性別、BMI、喫煙、収入、アルコール	有	1.28 (0.98–1.67) p trend=0.066
Sempos et al. 2000 米国	45–74	12–16	254 (男)	404 (男)	CVD	死亡 ≥ 200 µg/L vs < 50 µg/L	年齢、貧血、血圧、高血圧、血清総コレステロール、喫煙、糖尿病、慢性疾患	有	0.7 (0.4–1.3) p trend=0.22
Fox et al. 2002 オーストラリア	20–79	3–4	235 (男女)	1,796 (男女)	CVD	> 300 µg/L vs ≤ 300 µg/L	年齢、性別、BMI、血圧、糖尿病、総コレステロール、HDL コレステロール、喫煙、アルコール、ヘモグロビン	有	1.02 (0.69–1.50) p not reported
Knuiman et al. 2003 オーストラリア	40–89	17	217 (男女)	450 (男女)	冠動脈性心疾患	上位 1/3 (男性 >233 µg/L; 女性>122 µg/L) 対下位 1/3 (男性 ≤126 µg/L; 女性 ≤49 µg/L)	年齢、性別、BMI、血圧 (BP)、糖尿病、総コレステロール、HDL、コレステロール、喫煙、ヘモグロビン	有	0.96 (0.60–1.5) p not reported
van der A et al. 2005b オランダ	49–70	4.3	63 (女)	1134 (女)	脳卒中	195 µg/L 対 51.8 µg/L <200 対 ≥200 µg/L	年齢、BMI、アルコール、CRP、喫煙、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、グルコース、LDL 及び HDL コレステロール	有	1.45 (0.87–2.42) p trend=0.158 1.77 (1.03–3.05)
van der A et al. 2006a オランダ	49–70	4.3	185(女)	1134 (女)	冠動脈性心疾患	137 µg/L 対 <75.7 µg/L <200 対 ≥200 µg/L	年齢、BMI、アルコール、CRP、喫煙、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、グルコース、LDL 及び HDL コレステロール	有	0.55 (0.23–1.31) p trend=0.142 0.82 (0.35–1.95)

調査/年/国	年齢ベースライン(年)	平均追跡期間(年)	症例	対照	効果	比較	調整	ベースラインでの慢性疾患の除外	相対危険度/ハザード比(95%信頼区間)
Galan et al. 2006 フランス	35-60	7.5	148 (男)	3,075 (男)	虚血性 心疾患	>160 µg/L 対 <30 µg/L	年齢、喫煙、BMI、総コレステロール、血清トリグリセリド	有	1.31 (0.52-3.27) p not reported
同上	同上	同上	39 (女)	6,655 (女)	同上	同上	同上 + 閉経状態.	有	2.18 (0.64-7.43) p not reported
Eklblom et al. 2007 スウェーデン	25-74	?	126 (男 女)	304 (男 女)	虚血性 脳梗塞	上位 1/4 対下位 1/4 (四分位 における SF 濃度の報告なし)	BMI、高血圧、喫煙、糖尿病、コレステロール、CRP、HFE C282Y 及び H63D.	有	0.80 (0.46-1.40) p=0.250
同上	同上	同上	27 (男 女)	同上	脳出血	同上	同上	同上	1.07 (0.17-6.94) p=0.576

BMI, body mass index 肥満度指数; CHD, coronary heart disease 冠状動脈性心疾患; CI, confidence interval 信頼区間; CRP, C-reactive protein C 反応性蛋白質; CVD, cardiovascular disease 心血管疾患, Hb, haemoglobin ヘモグロビン; HDL, high density lipoprotein 高密度リポ蛋白質; HR, hazard ratio ハザード比; LDL, low density lipoprotein 低密度リポ蛋白質; OR, odds ratio オッズ比; RR, relative risk 相対危険度; SF, serum ferritin 血清フェリチン.

(SACN 2010)

表 B-24 食事性の総鉄摂取と大腸がんリスク

調査/年/国	年齢ベースライン (年)	平均追跡期間 (年)	症例	対照	がんの部位	比較(中央摂取量又は変位値域)	調整	相対危険度/オッズ比/ハザード比 (95%信頼区間)
Wurzelmann et al. 1996 米国	25-74	15	52 (男女)	8,740 (男女)	近位結腸	上位 1/4 対下位 1/4 (摂取量の四分位数は特定されていない)	年齢、性別	1.44(1.23-1.69) pトレンド無し
同上	同上	同上	57 (男女)	同上	遠位結腸	同上	同上	1.03(0.80-1.32) pトレンド無し
Kato et al. 1999 USA	34-65	4.7	105 (女)	523 (女)	結直腸	上位 1/4 対下位 1/4 (摂取量の四分位数は特定されていない)	年齢、ビール摂取、身体活動、結直腸癌の家族歴	1.17(0.6-2.3) pトレンド=0.44
Balder et al. 2006 オランダ	55-69	9.3	869 (男)	2,156 (男)	結直腸	上位 1/5(17 mg/日) 対下位 1/5(9.5 mg/日)	年齢、BMI、家族歴、喫煙、身体活動;エネルギー、アルコール、野菜の摂取	1.34(0.93-1.93) pトレンド=0.12
Balder et al. 2006 オランダ	同上	同上	666 (女)	2,215 (女)	同上	上位 1/5(15 mg/日) 対下位 1/5(8.5 mg/日)	同上	1.08(0.72-1.62) pトレンド=0.90
Cross et al. 2006 フィンランド	50-69	14.2	130 (男)	260 (男) (喫煙者)	結直腸	上位 1/4(25 mg/日) 対下位(12.2 mg/日)	年齢、学歴、BMI、喫煙、身体活動、エネルギー摂取、アルコール、アスピリン使用	0.4(0.1-1.1) pトレンド=0.06
Kabat et al. 2007 カナダ	40-59	16.4	617 (女)	49,037 (女)	結直腸	上位 1/5( $\geq 14.99$ mg/日) 対下位 1/5( $< 11.90$ mg/日)	年齢、BMI、閉経状態、ホルモン補充療法、喫煙、アルコール、学歴、身体活動;エネルギー、脂肪、繊維、葉酸の摂取	1.07(0.8-1.43) pトレンド=0.94

調査/年/国	年齢ベースライン (年)	平均追跡期間 (年)	症例	対照	がんの部位	比較 (中央摂取量又は変位値域)	調整	相対危険度/オッズ比/ハザード比 (95%信頼区間)
Lee et al, 2004* 米国	55-69	15	438 F	33,967	近接結腸	上位 1/5 ( $\geq 2.05$ mg/日) 対下位 1/5 ( $\leq 0.76$ mg/日)	年齢、エネルギー、BMI、身体活動、喫煙、アルコール、HRT、糖尿病、摂取；飽和脂肪、カルシウム、ビタミンE、葉酸、繊維、総合ビタミン剤	1.41 (0.90-2.21) p trend=0.24
Lee et al, 2004** 米国	同上	同上	303 F	同上	大腸	同上	同上	0.65 (0.38-1.11) p trend=0.09
Larsson et al, 2005*** スウェーデン	40-75	14.8	547 F	60,886 F	結腸	上位 1/5 ( $\geq 2.06$ mg/日) 対下位 1/5 ( $< 0.67$ mg/day)	年齢、BMI、教育；エネルギー摂取、飽和脂肪、葉酸、カルシウム、繊維、亜鉛	1.31 (0.98-1.75) p trend=0.03
Balder et al, 2006 オランダ	55-69	9.3	869 M	2,156 M	結腸直腸	上位 1/5 (1.85 mg/日) 対下位 1/5 (0.60 mg/日)	年齢、BMI、家族歴、喫煙、身体活動、エネルギー摂取、アルコール、野菜	1.32 (0.96-1.80) p trend=0.08
Balder et al, 2006 オランダ	同上	同上	666 F	2,215 F	同上	上位 1/5 (1.54 mg/日) 対下位 1/5 (0.47 mg/日)	同上	1.20 (0.86-1.69) p trend=0.24

調査/年/国	年齢ベースライン(年)	平均追跡期間(年)	症例	対照	がんの部位	比較(中央摂取量又は変位値域)	調整	相対危険度/オッズ比/ハザード比(95%信頼区間)
Kabat et al, 2007 カナダ	40-59	16.4	617 F	48,049	結腸直腸	上位 1/5 (>2.95 mg/日)対下位 1/5 (<1.58 mg/日)	年齢、BMI、閉経状態、HRT、喫煙、アルコール、教育、身体活動、エネルギー摂取、脂肪、繊維、葉酸	1.06 (0.8-1.42) p trend=0.99

BMI, body mass index 肥満度指数; CI, confidence interval 信頼区間; CRC, colorectal cancer 結直腸癌; HR, hazard ratio ハザード比; HRT, hormone replacement therapy ホルモン補充療法; OR, odds ratio オッズ比; RR, relative risk 相対危険度

\* ヘム鉄摂取も亜鉛摂取も近位結腸癌との関連はないが、ヘムと亜鉛の相互作用により、ヘム鉄の明確な関連性も亜鉛摂取の非関連性も統計的に有意に近位結腸癌と関連があった(相対危険度 2.18[1.24-3.86]、p トレンド=0.01。ヘム鉄摂取及び亜鉛摂取の関連性の強度は、消費量レベルが上昇するにつれて強くなっている。

\*\* ヘム鉄と亜鉛が相互作用後、亜鉛の逆の傾向のみ統計的に有意であった。アルコール消費による関連性はなかった。

\*\*\* 成人女性が一週間に 20g 又はそれ以上のアルコールを消費すると、多変量相対危険度=-2.29 (1.25-4.21)、p トレンド=0.007。

(SACN 2010)

表 B-25 血清フェリチンと大腸がんリスク

調査/年/国	年齢 ベースライン (年)	平均追跡期 間 (年)	症例	対照	がんの部 位	比較	調整	オッズ比 (95%信頼区間)
Kato et al. 1999 米国	34-65	4.7	105 (女)	523 (女)	結直腸	上位 1/4 対下位 1/4 (特定されず)	年齢、ビール摂取、身体活動、 大腸がんの家族歴	0.40(0.2-0.8) p トレンド<0.01
Cross et al. 2006 フィンランド	50-69	14.2	130	260	結直腸	上位 1/4(312 µg/L)対下 位 1/4(59 µg/L)	年齢、学歴、BMI、喫煙、身 体活動、エネルギー摂取、ア ルコール、アスピリン使用	0.4(0.2-0.9) p トレンド=0.09

(SACN2010)

表 B-26 C282Y ヘテロ接合性と大腸がんリスクの前向き調査

調査/年	国	症例	対照	オッズ比/相対危険度 (95%信頼区間)
Nelson et al. 1995	USA	47 (男)	26 (男)	1.28(1.07-1.53)
同上	USA	45 (男)	36 (男)	1.08(0.87-1.34)
Altes et al. 1999	スペイン	116 (男女)	108 (男女)	0.86(0.25-2.94)
Beckman et al. 1999	スウェーデン	173 (男女)	294 (男女)	1.02(0.57-1.82)
Macdonald et al. 1999	オーストラリア	229 (男女)	228 (男女)	0.90(0.48-1.69)
Shaheen et al. 2003	USA	475 (男女)	833 (男女)	1.27(0.83-1.95)
Van der A et al. 2003	オランダ	240 (女)	635 (女)	1.20(0.6-2.2)
Robinson et al. 2005	英国	327 (男女)	322 (男女)	1.01(0.73-1.40)

(SACN2010)

表 B-27 子供及び学生に対する影響

対象集団	化合物	投与経路、投与期間、投与量（鉄換算）	症例（性別、年齢）	影響	比較	調整	相対危険度/ハザード比（95%信頼区間）	引用文献	引用評価書
献血者 二重盲検試験	①フマル酸鉄 ②豚血液由来ヘム鉄＋フマル酸鉄	経口 ①60 mg/日 ②2 mg/日＋16 mg/日 （合計 18 mg/日）		①便秘、悪性影響の総頻度	①>②、対照		①p<0.05、p<0.01	Frykman et al. 1994	EFSA 2006、厚生労働省 2014 IOM 2001
職業学校の女子学生	クエン酸第一鉄ナトリウム	経口 2 mg/日	94 人（女、平均 19.3）	胃部不快感などの不定愁訴	2-10 mg/日			白倉ら 1987	厚生労働省 2014
若い女子学生		経口、2 か月間 30 mg/日		胃部不快感、血液生化学検査	なし			斉藤 1991	厚生労働省 2014
インドネシアの小児	硫酸第一鉄	経口、4 か月間毎日、3 mg/kg 体重/日	47 人（生後 12～18 か月）	①体重増加率 ②呼吸数及び胃腸感染率	①4 か月後低下 ②変化なし	鉄摂取十分	0.106 [SE 0.010] vs 0.070 [0.011] kg ごと 2 週、p=0.02	Idjradinata et al. 1994	SACN 2010、厚生労働省 2014
スウェーデンの乳児 無作為割付比較試験	鉄	経口 ①5 か月間（生後 4～9 か月） ②3 か月間（生後 6～9 か月） 1 mg/kg/日 （日本の乳児換算約 7 mg/日）	（生後 4 か月）	①身長及び頭囲の増加 ②疾病率	①有意に低下 ②有意差なし	母乳哺育 試験開始時のヘモグロビン濃度 110 g/L 以上、血清フェリチン濃度 50 µg/L 以上		Dewey et al. 2002	SACN 2010、厚生労働省 2014
ホンジュラスの乳児 無作為割付比較試験	鉄			①身長増加 ②疾病率	①低下 ②有意差なし	母乳哺育 試験開始時のヘモグロビン濃度が 110 g/L 以上の乳児の生後 4～9 か月		Dewey et al. 2002	SACN 2010、厚生労働省 2014

対象集団	化合物	投与経路、投与期間、 投与量（鉄換算）	症例 （性別、年齢）	影響	比較	調整	相対危険度/ハザ ード比 （95%信頼区間）	引用文献	引用評価書
スウェーデン及びホンジュラスの乳児（合計）	鉄			下痢		母乳哺育 ①ヘモグロビン濃度が110 g/L未満 ②110 g/L以上	①オッズ比 0.21 ②オッズ比 2.4	Dewey et al. 2002	SACN 2010、厚生労働省 2014
乳児	非ヘム鉄	5 mg/日：1年間 30 mg/日相当：18 か月間	（生後 1 か月）	胃腸の健康障害	なし			Farquhar 1963	厚生労働省 2014
乳児	非ヘム鉄	10 mg/日 21 か月間	（生後 3 か月）	健康障害	なし			Burman 1972	厚生労働省 2014
乳幼児	非ヘム鉄	約 30 mg/日	（生後 11～14 か月）	胃腸症状	なし			Reeves and Yip R 1985	厚生労働省 2014

(SACN 2010)

表 B-28 その他のヒトへの影響

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
急性毒性				
記載無し	経口鉄製剤の治療薬	50～220 mgFe/ 日	吐き気、嘔吐、胸焼け、上腹部不快感、下痢、難治性便秘	EFSA 2006 (Blot et al. 1981、Brock et al. 1985、Coplin et al. 1991、Frykman et al. 1994、Ganzoni et al. 1974、Hallberg et al. 1966、Liguori 1993、Reddaiah et al. 1989)
記載無し	食事無しで大量摂取	20 mgFe/kg 体重 以上	軟便及び血液損失を伴う腸の腐食性出血性壊死 (corrosive hemorrhagic necrosis of the intestine)、血液量減少性のショック、全身の臓器の損傷、不全、死亡	ILSI 2012
記載無し	経口摂取	20 mgFe/kg 体重 40～60 mgFe/kg 体重 100 mgFe/kg 体重	急速な腸への影響 全身症状  •初期：吐き気、嘔吐、消化管粘膜の腐食性損傷、出血性壊死による軟便 •4～6 時間後：体液流出、循環血液量減少性ショック、死亡	Mills and Curry 1994
幼児	鉄医薬品硫酸第一鉄の過量経口摂取	40～1600 mg/kg 体重 (平均値 900 mg/kg 体重)	死亡	Hoppe et al. 1955
献血と心血管疾患、冠動脈性心疾患との関係				
男性及び女性 (3,855名)	CVD 発症頻度	5～8 年追跡調査	非喫煙男性の献血者のみ、非喫煙男性の非献血者に比べ CVD 発症頻度が著しく低い (オッズ比 0.67:95%CI、0.45～0.99)	Meyers et al. 1997

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
男性 (2,862 名)	CVD リスク	9 年間追跡調査	献血者は非献血者に比べ急性心筋梗塞のリスクが著しく低い (相対危険率、0.12、95%CI、0.02~0.86; p=0.035)	Salonen et al. 1998a
男性 (38,244 名)	心筋梗塞リスク、fatal CHD リスク	4 年間追跡予測調査	献血との関連性無し	Ascherio et al. 2001
鉄の状態のマーカー (markers of iron status) と CHD との関係				
	メタ解析を用いた予測調査による評価	CHD と血清フェリチン濃度についての 5 件の調査 (570 例)	血清フェリチン 200 $\mu$ g/L 以上の人の複合リスク比は 200 $\mu$ g/L 以下の人と比較しても大きな差なし (リスク比、1.03;95%CI、0.83~1.29)	Danesh et al. 1999
食事性鉄摂取と CHD リスクとの関係				
	メタ解析を用いた予測調査による評価	食事性鉄摂取量と CHD リスクについての 3 件の調査 (2,535 例、平均追跡 10 年)	食事性鉄摂取多い上位 3 分の 1 の被験者と下位 3 分の 1 の被験者と CHD リスクに関連性なし (リスク比、0.84;95%CI、0.66~1.06)	Danesh et al. 1999
瀉血と末梢動脈疾患患者との関係				
末梢動脈疾患患者 (1,277 名、平均 67 歳)	無作為対照試験	瀉血による体内貯蔵鉄の削減 (平均 3.5 年以上)	総死亡率、死亡数、致命的でない心筋梗塞及び発作の発生率を対照群と比較しても変化なし	Zacharski et al. 2007
鉄と結腸直腸癌の関係				
スイス	鉄摂取と直腸結腸癌リスク		関連あり	Levi et al. 2000

対象集団 性別・人数	暴露状況	暴露量	結果	文献
一般集団	貯蔵鉄マーカーと食道、膀胱、結腸直腸癌発生率	トランスフェリン飽和レベルとの関係	トランスフェリン飽和レベル40%以上の場合、食道、膀胱、直腸結腸癌発生率上昇	Stevens et al. 1988,1994
鉄と肝臓癌の関係				
遺伝性ヘモクロマトーシス患者	原発性肝細胞癌の excess risk		Excess risk が 200 倍	Bradbear et al. 1985
	ヘモクロマトーシスと原発性肝細胞癌		強力な関連性あり	Hsing et al. 1995、Fracanzani et al. 2001
遺伝性ヘモクロマトーシス患者 (208 名)	原発性肝細胞癌腫以外の発がんリスク		原発性肝細胞でない 8 種類のがんは過多ではない	Bradbear 1985
遺伝性ヘモクロマトーシス患者 (230 名) 及び鉄関連でない慢性肝疾患患者 (230 名)	肝性以外の発がん性リスク		1.8(95%CI、0.8~4.0)	Fracanzani 2001
遺伝性ヘモクロマトーシス患者 (59 名)	肝性以外の発がん性リスク		肝性以外のがん 13 件発生 標準発生率 (standard incidence ratio) は 1.40(p<0.04)	Geier 2002

### (3) 実験動物等に対する影響

#### ①急性毒性試験

マウスにおける鉄塩の経口毒性は、LD<sub>50</sub> 300～600 mg Fe/kg、ラットでの経口毒性は LD<sub>50</sub> 800～2,000 mg Fe/kg である (Weaver et al. 1961)。(JECFA 1983)

(WHO 2003)

Fawn マウス (GFF 系統、雄 10 匹) にフマル酸第一鉄、コハク酸第一鉄、グルコン酸第一鉄、硫酸第一鉄を経口投与し 7 日間観察した。LD<sub>50</sub> は、フマル酸第一鉄 630 mg Fe/kg、コハク酸第一鉄 560 mg Fe/kg、グルコン酸第一鉄 320 mg Fe/kg、硫酸第一鉄 230 mg Fe/kg であった。最も毒性の強かったのは硫酸第一鉄で、フマル酸第一鉄が最も毒性が低かった。また、アルビノラット (雄、WAG 系統) のフマル酸第一鉄の経口 LD<sub>50</sub> 値は、580 mg Fe/kg であった (Berenbaum et al. 1960)

(EFSA 2006)

表 B-29 鉄化合物の急性毒性

試験物質	動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> /mg Fe/kg	文献
フマル酸第一鉄	アルビノ Swiss-Webster マウス (雄)	経口	516.1	Weaver et al. 1961
	Fawn マウス (雄)	経口	630	Berenbaum et al. 1960
	Harlan-Wistar ラット (雄雌)	経口	>2,329	Weaver et al. 1961
	アルビノラット WAG 系統 (雄)	経口	580	Berenbaum et al. 1960
グルコン酸第一鉄	アルビノ Swiss-Webster マウス (雄)	経口	457.4	Weaver et al. 1961
	Fawn マウス (雄)	経口	320	Berenbaum et al. 1960
	Harlan-Wistar ラット (雄雌)	経口	865	Weaver et al. 1961
硫酸第一鉄	アルビノ Swiss-Webster マウス (雄)	経口	305	Weaver et al. 1961
	Fawn マウス (雄)	経口	230	Berenbaum et al. 1960
	Harlan-Wistar ラット (雄雌)	経口	780	Weaver et al. 1961
鉄元素	ラット	経口	60-100 g/kg	Shanas and Boyd 1969*
塩化第二鉄	マウス	経口	500	Hoppe et al. 1955*
	ラット	経口	28	
炭酸鉄 (Ferrous carbonate)	マウス	経口	3800	

\* : JECFA 1983、WHO 1983

## ②亜急性毒性試験

### a. 12週間亜急性毒性試験（ラット）

アルビノラット（雄 45 匹、雌 45 匹、WAG 系統）に 4 種類の鉄化合物（50～100 mg Fe/kg）を 12 週間経口投与した。各化合物の 50 mg Fe/kg 投与群（雄 2 匹、雌 2 匹）について組織学的検査を行った。雄では、全ての化合物において、高用量投与群で著しく成長抑制がみられたが、雌では変化がみられなかった。雄においてフマル酸塩及びグルコン酸塩の低用量投与で成長抑制がみられたが、有意ではなかった（ $P=0.05$ ）。いずれの化合物についても、50 mg Fe/kg 投与群における臓器重量には、対照群との差はみられなかった（ $P=0.05$ ）。また、赤血球、白血球の数、又はヘモグロビン濃度についても異常はみられなかった。さらに、組織学的検査において、食細胞組織（例えばクッパー細胞、肺マクロファージ、及び副腎皮質堤防細胞（adrenal cortical littoral cells））における鉄沈着のわずかで可変的な（variable）増加を除いては、肺、脾臓、心臓、肺、胸腺、腎臓、副腎、甲状腺、精巣、前立腺といった臓器に化合物による異常はみられなかった。

著者らは、本試験においてこれらの化合物の影響はみられなかったと結論づけている。（Berenbaum et al. 1960）。

(EFSA 2006)

表 B-30 ラット 12 週間亜急性毒性試験

試験物質	経口投与量 (mg Fe/kg 体重/日)	12 週間投与後の体重の群平均増加量±S.E. (g)	
		雄	雌
対照	0	181 ±13.6	92 ±6.6
フマル酸第一鉄	50	156 ±11.7	101 ±5.8
	100	136 ±12.8	87 ±10.7
硫酸第一鉄	50	129 ±10.7	73 ±11.7
	100	113 ±10.8	84 ±8.8
グルコン酸第一鉄	50	172 ±10.2	106 ±11.1
	100	136 ±13.3	85 ±7.5
コハク酸第一鉄	50	145 ±6.8	95 ±8.3
	100	135 ±11.1	96 ±12.4

## ③生殖・発生毒性試験

### a. 催奇形性試験（マウス）

アルビノ CD-1 マウス（妊娠雌、一群約 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 日に強制経口投与して、催奇形性評価が行なわれた。妊娠 0 日、6 日、

11日、15日、17日に体重測定を行った。妊娠17日に全ての母動物を帝王切開し、着床部位数、再吸収部位数、生存胎児数、死亡胎児数を記録した。母等物の泌尿生殖器の異常性について詳しく調べた。生存している児動物の体重測定を行った。全ての胎児について先天的な外部異常の有無を観察し、胎児の3分の1は内蔵異常の有無を、残りの3分の2は骨格異常の有無について調べた。

硫酸第一鉄は、マウスでは160 mg Fe/kgまで母動物毒性及び催奇形性を示さなかった (Food and Drug Research Laboratories 1974)。

(JECFA 1983)

ピロリン酸第二鉄ナトリウムは、160 mg Fe/kgまで母動物毒性及び催奇形性を示さなかった (Food and Drug Research Laboratories 1975)。

(JECFA 1983)。

表 B-31 マウス 催奇形性試験

試験物質/投与経路	投与群/投与時期	雌
硫酸第一鉄/強制経口投与	妊娠雌/妊娠6~16日	160 mg Fe/kg 体重まで母動物毒性と催奇形性を示さなかった
ピロリン酸第二鉄ナトリウム/強制経口投与	妊娠雌/妊娠6~16日	160 mg Fe/kg 体重まで母動物毒性と催奇形性を示さなかった

#### b. 催奇形性試験 (ラット)

アルビノ Wistar ラット (妊娠雌、一群約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日にかけて毎日強制経口投与し、催奇形性評価が行われた。妊娠0日、6日、11日、15日、20日の体重を測定した。妊娠20日に全ての母動物を帝王切開し、着床部位数、再吸収部位数、生存胎児数、死亡胎児数を記録した。各母動物の泌尿生殖器の異常について詳しく調べた。生存児動物の体重測定を行った。全ての胎児について先天的な外面の異常 (external congenital abnormalities) の有無を観察し、胎児の3分の1は内臓異常の有無を、残りの3分の2は骨格異常の有無について調べた。

硫酸第一鉄は、200 mg Fe/kgまで母体毒性及び催奇形性を示さなかった (Food and Drug Research Laboratories 1974)。

(JECFA 1983)

ピロリン酸第二鉄ナトリウムは、160 mg Fe/kg 体重まで母体毒性及び催奇形性を示さなかった (Food and Drug Research Laboratories 1975)。

(JECFA 1983)

表 B-32 ラット 催奇形性試験

試験物質/投与経路	投与群/投与時期	雌
硫酸第一鉄/強制経口投与	妊娠雌/妊娠 6～15 日	200 mg Fe/kg 体重まで母動物毒性と催奇形性を示さなかった
ピロリン酸第二鉄ナトリウム/強制経口投与	妊娠雌/妊娠 6～15 日	160 mg Fe/kg 体重まで母動物毒性と催奇形性を示さなかった

#### ④慢性毒性試験及び発がん性試験

ラット及びマウス等に長期間傾向投与する慢性毒性試験及び発がん性試験の報告はない。

(参考) (以下は投与経路、投与期間、情報不足等の問題点がある。)

鉄デキストラン化合物を皮下及び筋肉注射により反復投与試験では、動物に対する発がん性があるとみなされた (IARC 1987)。鉄デキストラン化合物のヒトに対する発がん性についてのデータは不十分であるが、マウス、ウサギ、ラットに皮下又は筋肉注射によって反復投与したところ、注射部位に局所的な腫瘍が形成されたと記されている (IARC 1987)。WHO のワーキンググループは、げっ歯類の場合は、注射部位に鉄デキストラン化合物が蓄積され、これに対しヒトでは注射後迅速に分散すると指摘している (IARC 1987)。

(WHO 2003)

長期経口投与試験は行われなかったが、ラット及びマウスにおいて鉄デキストラン試料を注射により反復投与した、注射部位の腫瘍発生に関する試験が検討された。注射部位から離れた位置に腫瘍は認められなかった (IARC 1973)。サルにおける 1 件の試験では注射部位の腫瘍は認められなかった。デキストランのみでは注射部位腫瘍は発生しなかった (IARC 1973)。マウス及びラットにおいて、鉄ソルビトールクエン酸錯体又は含糖酸化鉄の注射では、注射部位の腫瘍はほとんど認められなかった (IARC 1973)。

(JECFA 1983)

体内の高濃度の鉄は、細胞への酸化ストレスを増加することにより、癌細胞の増殖と複製に鉄を供給することにより、発がんのリスクを高める可能性がある。動物実験においては、腫瘍細胞の増殖に鉄が必須であることが示されている (Siegers et al. 1991)。

(SACN 2010)

##### a. 発がん性試験 (マウス)

化学的に結腸腫瘍を誘導したマウスを用いた試験では、鉄投与により腫瘍成長が高められ、腫瘍発生率の増加は食事の鉄濃度に依存していた。また、潰瘍性大腸炎関連の直腸

結腸腫瘍の発生率が、鉄量 2 倍の食事によって著しく増加した (Siegers et al. 1992)。

(SACN 2010)

表 B-33 マウス 発がん性試験

試験物質/投与経路	投与群/投与時期	
鉄 0.5~3.5%/飲水、 食餌経口投与	/ジメチルヒドラジン(DMH)投 与時	直腸結腸腫瘍発生率
鉄/飲水、食餌経口 投与	/ジメチルヒドラジン(DMH)投 与後	直腸結腸腫瘍発生率

#### b. 発がん性試験 (マウス)

マウス (BALB/c、C3H/He、DBA/2、各 30 匹、雌) を、鉄含有餌 (5 mg Fe/kg、312 mg Fe/kg) を与えて飼育し、結腸腺腫癌、原発性肝細胞癌、乳腺腺癌の各細胞を接種して発生した腫瘍の大きさを測定した。5 mg Fe/kg を含む餌を与えたマウスの腫瘍は、312 mg Fe/kg を含む餌を与えたマウスと比べて腫瘍の成長速度が遅く、大きさも小さかった。(Hann et al. 1988)。

(SACN 2010)

表 B-34 マウス 発がん性試験

試験物質/投与経路	投与群	
鉄/食餌経口投与	低量投与群：5 mg Fe/kg	通常量投与群に比べ低量投与群の腫瘍の成長速度が遅く大きさも小さかった。
鉄/食餌経口投与	通常量投与群：312 mg Fe/kg	

#### c. 発がん性試験 (ラット)

Wistar ラット (雄) に硫酸第一鉄 ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) を含む餌 (28.9mg Fe/kg、102 mg Fe/kg 相当) を 5 日間混餌投与した後、盲腸及び結腸の遊離の鉄 (水で抽出可能な鉄) と置換性鉄 (EDTA 溶液により抽出可能な鉄) の濃度を測定した。

盲腸及び結腸共に鉄の投与により、遊離鉄濃度は軽微ではあるが有意に上昇し、置換性鉄濃度は約 5~6 倍上昇した。また、結腸においてのみ、クリプト細胞のマイトーシス数が鉄投与の影響を受けた。盲腸では、鉄投与群においてクリプト細胞の上から 3 番目の細胞でマイトーシス現象を起こしている割合が著しく高くなり、フィチン酸との相互作用の影響がみられた。(Lund et al. 1998)。

(EFSA 2006)

表 B-35 ラット 発がん性試験

試験物質/投与経路	投与群	雄
硫酸第一鉄/食餌経口投与	高量群：鉄 102 mg Fe/kg、フィチン酸 2.5g/kg 添加	盲腸、結腸：鉄の投与により遊離鉄濃度がわずかに上昇（有意）。置換性鉄濃度は約 5～6 倍上昇(p<0.05)。結腸：鉄の投与によりクリプト細胞のマイトーシス数が影響をうけた。盲腸：鉄投与によりクリプト細胞の上から3番目の細胞でマイトーシス現象を起こす割合が著しく高くなった。フィチン酸との相互作用がみられた。
	高量群：鉄 102 mg Fe/kg、フィチン酸無添加	
	対照群：鉄 28.9 mg Fe/kg、フィチン酸 2.5 g/kg 添加	
	対照群：鉄 28.9 mg Fe/kg、フィチン酸無添加	

**d. 発がん性試験（ラット）**

ニトリロ三酢酸の鉄キレートを腹腔内投与したラットでは、DNA の酸化的損傷が腎腺癌の原因であるといわれている（Ebina et al. 1986、Hamazaki et al. 1989a）。腎癌の誘発は脂質過酸化と関係があり（Hamazaki et al. 1989b）、ビタミン E の投与により誘発を著しく減少させる（Hamazaki et al. 1988）。EFSA は、これらの所見と鉄の通常の摂取形態との関係は明らかではないが、鉄の合成化学的構造（synthetic chemical forms）の投与により酸化還元関連損傷（redox-related damage）を招く可能性があることが示唆されたとしている。

(EFSA 2006)

**e. 発がん性試験（ラット）**

F344 ラット（雄雌、一群 50 匹）に乳酸鉄（0、1.0、2.0%；0、500、1000 mg/kg 体重/日）を 104 週間混餌投与した。1.0 及び 2.0% 投与群の雄、2.0% 投与群の雌において体重が低かった。病理組織学検査では、2.0% 投与群の雄で、膵腺房細胞の限局性過形成が有意に増加した。さらに 2.0% 投与群の雌で、子宮内膜腺の過形成が有意に増加した。しかし投与物質に起因した腫瘍の発生は認められなかった（Imai T et al. 2002）。（引用評価書なし）

**f. 9 年間慢性毒性試験（イヌ）**

ラブラドール犬（10 匹）に酸化鉄着色剤（570 mg/lb を餌に含有）を 1～9 年間混餌投与した。一日の摂取量は 428 mg/匹と推定された。1 年後に 2 匹について緩い糞便（loose dropping）がみられたが、その他の悪影響は観察されなかった（Carnation Co. 1963）。

(JECFA 1983、2004)。

表 B-36 イヌ 1～9 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	影響
酸化鉄	428 mg/匹/日	2 匹/10 匹：loose dropping
		その他悪影響なし

### g. 9年間慢性毒性試験（ネコ）

ネコに、1900ppmの鉄（酸化鉄0.27%に相当）を含むキャットフードを2～9年間与えた。悪影響は報告されなかった（Ralston Lurina 1967）。

（JECFA 1983）。

表 37 ネコの2～9年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	
酸化鉄	鉄1900ppm含有キャットフード	悪影響なし

### （参考）フィチン酸の発がん性への影響

鉄と安定的な配位子錯体を形成する食餌性のフィチン酸は、実験動物において大腸の発がん促進を防ぐ（Nelson et al. 1989、EFSA 2006）。ブタ大腸では、食餌性のフィチン酸が鉄の高摂取により起こる脂質過酸化の保護をすることが明らかとなった（Porres et al. 1999）。（EFSA 2006）。

### ⑤神経毒性試験

該当データなし

### ⑥免疫毒性試験

該当データなし

### ⑦遺伝毒性試験

Swiss Webster マウス（生後5～7週）に、オレンジジュース、硫酸第一鉄（FeSO<sub>4</sub>）（33.23 Fe mg/kg 体重）、硫酸銅（CuSO<sub>4</sub>）8.5 Cu mg/kg 体重）をそれぞれ強制経口投与して、コメット試験が行われた。また、血液中及び肝臓中の鉄及び銅量を粒子線励起 X 線分析法（PIXE）にて測定した。鉄、銅は共に投与24時間後に遺伝毒性を示し、48時間後には損傷修復がみられた。また、オレンジジュースに金属硫酸塩の働きを変調させる効果があった。硫酸第一鉄の投与の場合、オレンジジュースをあらかじめ投与した場合はDNA損傷が妨げられたが、オレンジジュースによる修復効果はみられなかった。一方で硫酸銅投与の場合、オレンジジュースによるDNA損傷及び修復両方の効果が観察された。PIXE解析では、肝臓中の鉄濃度とDNA損傷との間に関連性が示された（Franke SIR et al. 2006）。（引用評価書なし）

## ⑧ *in vitro* 試験

### a. 変異原性試験

変異原性及び関連エンドポイント： *Saccharomyces cerevisiae* D-4、 *Salmonella typhimurium* TA1535、 TA1537、 TA1538 における鉄 (II) 及び鉄 (III) の塩について、多くの試験が代謝活性化の有無の条件下で行われた。乳酸鉄 (II) (Iron(II) lactate)、二リン酸鉄 (III) (iron(III) diphosphate)、オルトリン酸鉄 (III) (iron(III) orthophosphate)、及び鉄二リン酸鉄 (III) (iron(III) ferric diphosphate) は、全ての試験で陰性であった。硫酸鉄 (II) は、代謝活性存在下における懸濁液での試験では陽性であった。グルコン酸鉄 (III) は、霊長類肝臓調整物(primare liver preparations)存在下での活性化試験において、指示株 TA1538 に対し変異原性を示した (Litton Bionetics 1974,1975a,1975b,1976a,1976b、 JECFA 1983)。鉄デキストランはヒト白血球培養において染色体異常を引き起こさなかった (Paton GR et al. 1972、 JECFA 1983)。

(WHO 2003)

*Saccharomyces cerevisiae* D-4、 *Salmonella typhimurium* TA1535、 TA1537、 TA1538 を用い、代謝活性化有無のもとで鉄 (II) 及び鉄 (III) の塩について、変異原性試験が多く行われてきた。サルモネラ株では、懸濁液試験とともにプレート試験も行われた。乳酸鉄 (II) (ferrous lactate)、ピロリン酸第二鉄 (ferric pyrophosphate)、オルトリン酸鉄 (III) (ferric orthophosphate)、ピロリン酸第二鉄ナトリウム (sodium ferric pyrophosphate) は、全ての試験において陰性であった。硫酸第一鉄 (ferrous sulfate) は代謝活性存在下での懸濁液試験で陽性を示した。以上の結果は、活性剤が TA1537 株を強く復帰 (revert) させるフレームシフト型変異原であることを示している。乳酸鉄 (II) は、霊長類肝臓調整物存在下での活性化試験において、指示株 TA1538 に対して変異原性を示した。他の試験では陰性であった (Litton Bionetics 1974,1975a,1975b,1976a,1976b、 JECFA 1983)。 (EFSA 2006、 EPA 1984)

## ⑨ その他

Wistar ラット (雌 36 匹、生後 1 か月) に、硫酸第一鉄 (3 mg/L、 6 mg/L)、硫酸銅 (4.88 mg/L、 9.76 mg/L) を飲水投与し、体重増加及び酸化ストレスについて観察した。

対照群と比較し、硫酸第一鉄と硫酸銅両方を与えたラットの体重の増加がみられた。脂肪パッド重量は、3 mg/L 硫酸第一鉄、4.88 mg/L 及び 9.76 mg/L 硫酸銅をそれぞれ与えた群と硫酸第一鉄及び硫酸銅の混合物を与えた群において、最大重量が観察された。また、3 mg/L 硫酸第一鉄を与えたラットにおいて、フリーラジカルの強度が最大であった。鉄と銅を含む飲料水を与えることにより体重増加と脂肪組織量増加が増強された。これらの金属の影響で脂肪パッドにおける酸化ストレスが増大する結果にもなり、これが脂肪細胞量増加に導いた一因である可能性がある。しかしそのメカニズムの解明にはさらなる研究が必要である (Tinkov AA et al. 2012)。 (引用評価書なし)

#### a. 6～10 週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（一群2匹）に酸化鉄（鉄0.5、1.0 g Fe/kg 相当に達するまで）を静脈内注射により6～10 週間毎週投与し、その後7年間追跡調査された。肝機能検査、肝臓、脾臓、膵臓及びその他の臓器について組織診が行われた。

全ての投与群において、ヘモクロマトーシスは誘発されなかったが、網膜色素変性に類似した病変を伴った盲目症が引き起こされた。この試験において、対照群は含まれていない（Brown et al. 1957、JECFA 1983）。（WHO Food Additives Series 1983）（JECFA 2004 にも引用されている）

表 B-38 イヌ 6～10 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	主要な影響
酸化鉄	鉄 合計 0.5 g/kg	盲目症の誘因
	鉄 合計 1.0 g Fe/kg	盲目症の誘因

#### b. 生殖毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌、6 週齢）を用い、鉄（デキストラン鉄）の筋肉注射による投与が行われた。投与スケジュールは、7 週齢、8 週齢で 1 x 20 mg/kg、9 週齢、10 週齢で 2 x 20 mg/kg、11 週齢、12 週齢で 3 x 20 mg/kg とされ、13 週齢以降は鉄の投与はせずに飼育した。妊娠中は鉄の投与はなかった。児動物が 6 週齢の時に数匹をランダムに選択し、同様の投与を行った。この試験を 5 世代に渡り繰り返した。5 世代目の母動物と児動物の体内の鉄総量を測定した。

繁殖パラメーター（同腹児数及び成長）は投与群及び対照群で類似した結果を示した。投与群の雌は、対照群と比較して体内の鉄総量は明らかに多かったが、児動物と対照群の間の鉄量に統計的な有意差はなかった（Fisch et al. 1975、JECFA 1983）。（WHO 2003、WHO Food Additives Series 1983）

表 B-39 ラット 繁殖毒性試験

試験物質	投与群	雌
デキストラン鉄	7、8 週齢: 1x20 mg/kg 9、10 週齢: 2x20 mg/kg 11、12 週齢: 3x20 mg/kg 13 週齢以降: 0 mg/kg	繁殖のパラメーターは対照群と類似 体内鉄総量は対照群より明らかに多い（有意ではない）
	対照群	

#### c. 発生毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌 28 匹、出産前 2 週間）に <sup>59</sup>Fe（クエン酸第一鉄）を筋肉内注射し、その児動物における放射活性及び非ヘム含有物の分布を調べた。

胎児の総鉄量の 89%が非ヘム鉄として存在し、この非ヘム鉄のうちの 81%が母動物の貯蔵していた鉄由来であった (Murray and Stein 1970)。

同様の試験が母動物の鉄欠乏状態又は鉄過剰状態の条件下で行われた。

母動物の鉄欠乏条件の場合、児動物の鉄含量は正常であったが、ヘム鉄としてより多く存在した。児動物は母動物の吸収 (maternal absorption) からより多くの鉄を得ていることがわかった。また、母動物の鉄過剰条件下では児動物の鉄含量は増加せず、母動物の吸収 (maternal absorption) からの獲得もわずかであった (Murray and Stein 1970)。

(JECFA 1983)

#### *in vitro* 試験 (参考情報)

ヒト結腸細胞 HT29 クローン 19A を鉄ニトリロ三酢酸又はヘモグロビンとともに培養し、微小電気泳動法 (コメット法) により、DNA 鎖切断及び塩基類の酸化への影響を調べた。250  $\mu\text{M}$  の鉄ニトリロ三酢酸を HT29 クローン 19A に加え、15分から24時間培養した。その結果、48~68%の鉄が細胞に速やかに吸収された。また、250~1000  $\mu\text{M}$  の鉄ニトリロ三酢酸は、DNA 切断及び塩基の酸化を引き起こした。ヘモグロビンも同様に DNA 損傷を引き起こした。この鉄ニトリロ三酢酸による DNA の酸化損傷は、後続の過酸化水素の暴露によってさらに亢進され、また、抗酸化物質であるケルセチンによって酸化が抑制された。筆者らは、鉄がヒト結腸細胞に吸収され酸化による DNA 損傷に関与していると結論づけた。(Glei et al. 2002)。この試験で使用された濃度は、鉄 19 mg/日の経口投与後のヒト糞便中の濃度に準じている (Lund et al. 1999)。

(EFSA 2006)

⑩毒性試験のまとめ

表 B-40 毒性試験のまとめの表

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント (mg Fe/kg 体重/日)	備考	文献
急 a.	アルビノ Swiss-Webster マウス【雄】	経口投与	LD <sub>50</sub> =516.1 mgFe/kg	フマル酸第一鉄	Weaver et al. 1961
急 b.	アルビノ Swiss-Webster マウス【雄】	経口投与	LD <sub>50</sub> =457.4 mgFe/kg	グルコン酸第一鉄	Weaver et al. 1961
急 c.	アルビノ Swiss-Webster マウス【雄】	経口投与	LD <sub>50</sub> =305 mgFe/kg	硫酸第一鉄	Weaver et al. 1961
急 d.	Harlan-Wistar ラット (雄雌)	経口投与	LD <sub>50</sub> >2329 mgFe/kg	フマル酸第一鉄	Weaver et al. 1961
急 e.	Harlan-Wistar ラット (雄雌)	経口投与	LD <sub>50</sub> =865 mgFe/kg	グルコン酸第一鉄	Weaver et al. 1961
急 f.	Harlan-Wistar ラット (雄雌)	経口投与	LD <sub>50</sub> =780 mgFe/kg	硫酸第一鉄	Weaver et al. 1961
急 g.	Fawn マウス (雄)	経口投与	LD <sub>50</sub> =630 mgFe/kg	フマル酸第一鉄	Berenbaum et al. 1960
急 h.	Fawn マウス (雄)	経口投与	LD <sub>50</sub> =320 mgFe/kg	グルコン酸第一鉄	Berenbaum et al. 1960
急 i.	Fawn マウス (雄)	経口投与	LD <sub>50</sub> =230 mgFe/kg	硫酸第一鉄	Berenbaum et al. 1960
急 j.	アルビノラット WAG 系統 (雄)	経口投与	LD <sub>50</sub> =580 mgFe/kg	フマル酸第一鉄	Berenbaum et al. 1960
急 k.	ラット	経口投与	LD <sub>50</sub> =60-100 g/kg	鉄元素	Shanas and Boyd 1969
急 l.	マウス	経口投与	LD <sub>50</sub> =500 mg/kg	塩化第二鉄	Hoppe et al. 1955
急 m.	ラット	経口投与	LD <sub>50</sub> =28 mg/kg	塩化第二鉄	Hoppe et al. 1955
急 n.	マウス	経口投与	LD <sub>50</sub> =3800 mg/kg	炭酸鉄 (Ferrous carbonate)	Hoppe et al. 1955
亜 a.	アルビノラット WAG 系統雄雌各 45 匹	12 週間経口投与	成長抑制 (雄:100)	フマル酸第一鉄、硫酸第一鉄、グルコン酸第一鉄、コハク酸第一鉄	Bernbaum et al. 1960
生 a.	アルビノ CD-1 マウス (妊娠雌 24 匹/群)	妊娠 6~16 日強制経口投与	160 mgFe/kg 体重まで母体毒性、催奇形成を示さず	硫酸第一鉄	Food and Drug Research Laboratories 1974,1975

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント (mg Fe/kg 体重/日)	備考	文献
生 b..	アルビノ CD-1 マウス (妊娠雌 24 匹/群)	妊娠 6~16 日強 制経口投与	160 mgFe/kg 体重まで母体毒性、催奇 形成を示さず	ピロリン酸第二鉄 ナトリウム	Food and Drug Reseach Laboratories 1974,1975
生 c.	ラット SD アルビノ Wistar ラット (妊娠 雌 24 匹/群)	妊娠 6~15 日強 制経口投与	硫酸第一鉄：200 mgFe/kg 体重まで母 体毒性、催奇形成を示さず	硫酸第一鉄	Food and Drug Reseach Laboratories 1974,1975
生 d.	ラット SD アルビノ Wistar ラット (妊娠 雌 24 匹/群)	妊娠 6~15 日強 制経口投与	ピロリン酸第二鉄ナトリウム：160 mgFe/kg 体重まで母体毒性、催奇形成 を示さず	ピロリン酸第二鉄 ナトリウム	Food and Drug Reseach Laboratories 1974,1975
遺 a..	Swiss-Webster マウス	強制経口投与	24 時間後遺伝毒性を示した。	硫酸第一鉄	Franke SIR et al. 2006
変 a.	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D-4 <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、 TA1537、TA1538		陰性	乳酸鉄 (II) ニリン酸鉄 (III) オルトリン酸鉄 (III) 鉄ニリン酸鉄 (III)	Litton Bionetics 1974,1975a,1975b,1976a,197 6b
変 b.	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D-4 <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、 TA1537、TA1538		代謝活性存在下における懸濁液での 試験で陽性	硫酸鉄 (II)	Litton Bionetics 1974,1975a,1975b,1976a,197 6b
変 c.	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D-4 <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、 TA1537、TA1538		霊長類肝臓調整物存在下での活性化 試験において、指示株 TA1538 に対し 変異原性を示した	グルコン酸鉄 (II)	Litton Bionetics 1974,1975a,1975b,1976a,197 6b
変 d.	ヒト白血球培養		染色体異常を示さなかった	鉄デキストラン	Paton GR et al. 1972

急：急性毒性試験、亜：亜急性毒性試験、生：生殖・発生毒性試験、遺：遺伝毒性試験、変：変異原性試験

## 2. 国際機関等の評価

### (1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

JECFA では NRC、WHO、アメリカ医師協会鉄欠乏症委員会、アメリカ小児科学会乳幼児栄養専門委員会が提言した鉄の最大許容値を示した上で、次のように評価している。

食事に含まれる鉄の最大許容レベルの評価は、鉄の化学的な形態及び年齢層、性別による要求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（実質的に非吸収性）については、栄養学的に要求される鉄量と食料に混入するおそれのある各化学形態の鉄量との間に、高い安全域がある。イオン化塩の場合、第二鉄塩は第一鉄塩より約2~3倍吸収されにくいいため、許容レベルがより高くなりうる。鉄欠乏症の罹患率を考慮すると、食品中に鉄を添加することは有益なことである。鉄の栄養的な必要性は確立されているが、鉄の許容最大レベルは不確実である。健常者は50 mg Fe/日（第一鉄）の補強剤を副作用なく長期間摂取している。鉄摂取量を増加することにより、十分量の鉄を摂取している健常者において、前臨床のヘモクロマトーシスの発生率が高くなるかどうかはわかっていない。しかし、鉄代謝に影響のある遺伝性疾患を持つ患者の場合、食事の鉄量を増やすと疾患の臨床症状を加速する可能性がある。

また、妊婦及び授乳婦に必要な鉄は、鉄補給（30-60 mg/日）によってのみ十分に摂取できることが知られている。

(JECFA 1983)

JECFA (1983) によると、AMA は1972年に発表した見解において、鉄強化食品を推奨することにより女性では鉄バランスは改善するが、男性では鉄過剰摂取のリスクが上昇するであろうと述べている。また、鉄摂取はカロリー摂取と平行しているため、身体的に活発で鉄の必要量が低い男性が最も多く鉄を摂取するだろうとしている。さらに、現段階では鉄過剰摂取の危険性についての有効な情報はないが、女性が1日20 mgの鉄を補給されていることに基づくと、成人男性は50 mg/日の食事性鉄摂取を適用できるだろうと述べている。したがって、JECFA 委員会は、以上のAMAの見解に基づき、成人男性に対する暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) を、標準体重60 kgとして0.8 mg/kg 体重と設定している (AMA 1972)。

JECFA は、ヒトに対する暫定的な最大許容1日摂取量を0.8 mg/kg 体重と設定した。

この評価は、着色料である鉄酸化物、妊娠中及び授乳中に摂取する鉄補強剤及び臨床上市必要とされる特別な補強剤を除き、全ての暴露源の鉄に適用する。

(JECFA 1983)

JECFA (1983b) の Technical Report Series No.696 では、ヒトに対する暫定的な最大許容一日摂取量の設定について次のように報告している。正常成人が1日に50 mg の鉄サプリメント

ント (Ferrous iron) を長期間摂取しても悪影響がない。現在有用なデータに基づき委員会では鉄の暫定的な最大耐容一日摂取量 (provisional maximum tolerable daily intake) を 0.8 mg/kg と設定 (allocated) した。

(JECFA 1983b)

## (2) WHO 飲料水水質ガイドライン

自然の淡水中 (natural fresh waters) には鉄が 0.5~50 mg/L 含まれている。配水中における鉄の凝集剤の使用又はスチール及び铸铁管の腐食等により、飲料水にも鉄が含まれているとみられる。WHO では飲料水中の鉄についてのガイドライン値は以下のとおり提示されていない。

- ガイドライン値の設定をしていない理由：飲料水中の鉄レベルでは健康への懸念がないため。
- 追加コメント：飲料水の嗜好性に影響を与える可能性がある。
- 評価年：1993年
- 主要参考文献：WHO (2003) *Iron in drinking-water*

鉄は特に酸化鉄 (II) の状態でヒトの必須元素である。推定最小一日必要量は、年齢、性別、生理学的状態及び鉄の生物学的利用能により異なり、約 10~50 mg/日の範囲である。

体内の過剰な鉄貯蔵に対する予防策として、JECFA は暫定最大耐容一日摂取量 (PMTDI) を 0.8 mg/kg 体重と設定した。これは、着色料として使用される鉄酸化物や、妊娠中や授乳中又は臨床上的特別な必要性により摂取する鉄補給剤を除き、全ての鉄に適用される。この PMTDI の 10% を飲料水に割り当てるとおよそ 2 mg/L で、これは健康上の危険はないとしている。飲料水の味や外観には、通常これより低いレベルで影響が出る (WHO 2011)。

嫌気状態の地下水を井戸から直接くみ上げると、水は変色や濁りがない状態で鉄 (III) を数 mg/L の濃度で含有していることがある。鉄濃度が 0.3 mg/L 以下であると、通常味に鉄分を感じることはないが、水道管を通ってくる過程で、鉄分が 0.05~0.1 mg/L を超えてくると濁りや変色が生じることがある。0.3 mg/L 以上の濃度では洗濯物や便器や浴槽といった衛生陶器が着色する (WHO 2011)。

### ガイドライン作成の経緯

1958年の国際飲料水水質基準において (WHO International Standards for Drinking-water)、鉄濃度が 1.0 mg/L 以上になると水の可搬性が著しく低下すると指摘した。1963年及び1971年の本水質基準では、この値を最大許容濃度として継続し、1984年に発行された飲料水水質ガイドライン (第一版) では、水処理での鉄の使用と外観との間のガイドライン値の妥

協案として 0.3 mg/L を設定した。1993 年のガイドラインでは、飲料水中の鉄に関する健康に基づくガイドライン値は提示されていないが、体内の鉄過剰蓄積に対する予防として 1983 年に JECFA により設定された PMTDI を基に、飲料水に対する PMTDI を約 2 mg/L とした。鉄濃度が 0.3 mg/L 以下であれば通常味で気づくことはなく、嫌気性の井戸水を摂取している人には 1~3 mg/L 濃度でも受け入れられる (WHO 2011)。

なお、WHO (1983 年) では鉄摂取の推奨量を下記のように記している。

表 B-41 WHO による年齢別鉄推奨量

	年齢	体重 (kg)	鉄 <sup>a</sup> (mg)
子供	1	7.3	5-10
	1-3	13.4	5-10
	4-6	20.2	5-10
	7-9	28.1	5-10
男性青年期	10-12	36.9	5-10
	13-15	51.3	9-18
	16-19	62.9	5-9
女性青年期	10-12	38.0	5-10
	13-15	49.9	12-24
	16-19	54.4	14-28

表 B-42 WHO による活動量別鉄推奨量

	体重 (kg)	鉄 <sup>a</sup> (mg)
成人男性 (中程度の活動)	65.0	5-9
成人女性 (中程度の活動)	55.0	14-28
妊婦 (後半期)		b
授乳中 (最初の 6 か月)		b

a 低い値は食事中的カロリーの 25%以上を動物性食品から摂取した場合の値であり、高い値は動物性食品からのカロリー摂取が 10%以下の場合の値である。

b 女性が一生の間に摂取する鉄量はこの表のレベルを推奨する。また、妊婦、授乳中の女性の一日における鉄摂取量は、出産可能年齢の妊娠していない女性や授乳していない女性と同程度である。ただ、女性の鉄状態が、妊娠初期の鉄要求量の増す時期や鉄貯蔵のない極限状態にある女性にとっては満足のものではなく、おそらく鉄補強剤を使用しなければ要求量を満たすことができないだろう (WHO 1974)。

(JECFA 1983)

### (3) コーデックス委員会 (CODEX)

Codex general standard for food additives が設定した鉄酸化物の最大量は、日常の飲料水、味付け及び又は発酵性飲料（例えばチョコレートミルク、ココア、エッグノッグ、ヨーグルト飲料、ホエーベース飲料）では、20 mg/kg（2008 年）である。清涼飲料水（スポーツ飲料、エナジードリンク又は電解質飲料や particulated drinks を含む）では、100 mg/kg である（[www.codexalimentarius.net/gsfaonline/docs/CXS\\_192e.pdf](http://www.codexalimentarius.net/gsfaonline/docs/CXS_192e.pdf)）。

### (4) 欧州食品安全機関 (EFSA)

EFSA では、食品に含まれる鉄について以下のように結論及び勧告している。(EFSA 2006)

#### 1. 耐容上限摂取量 (UL) の導出 (derivation)

諮問委員会は、50～60 mg/日量の非ヘム鉄製剤の短期間経口投与後に報告された胃腸への副作用は、全ての由来の鉄の許容上限量に適用するにはふさわしくないと判断した。鉄摂取と鉄状態の生化学指標、生化学指標と実際の体内貯蔵、又は体内貯蔵と副作用といった間の相互関係が乏しいため、鉄過剰状態に基づいて鉄の許容上限量を定めることはできない。また、鉄摂取又は貯蔵と慢性疾患との因果関係の確かな証拠が欠けているため、心血管疾患、糖尿病及びがんといった慢性疾患のリスクが高くなった状態での鉄（ヘム鉄を含む）の許容上限量を定めることはできない。

#### 2. リスク判定

50～60 mg/日量の非ヘム鉄製剤の短期間経口投与後、特に食物なしで投与した場合副作用（吐き気、上腹部不快感、便秘）が報告されている。

限られたデータから、高齢者の場合 30 mg/日又はそれ以上（食物からの鉄摂取に加えて）レベルの非ヘム鉄の補充摂取は、鉄貯蔵指標の上昇（例えば血清フェリチン量の上昇）に関与していると考えられる。しかし、血清フェリチンレベルの上昇が副作用（肝繊維症のような）のリスクの増加につながるかという点はわかっていない。さらに、鉄の過剰摂取及び又は貯蔵と心血管疾患、II 型糖尿病及び消化管のがんといった慢性疾患との疫学的な関連性は矛盾しており、鉄摂取又は貯蔵とこのような慢性疾患との因果関係の確たる証拠は提供されていない。

ヨーロッパ各国の現在の推定される鉄摂取量を踏まえると、食物由来（いくつかの国では強化食品も含むが、サプリメントは除く）の鉄の高量摂取による副作用のリスクは総人口に対しては低いと考えられる。しかしながら、男性及び閉経婦人が栄養補助食品によって摂取した場合、貯蔵鉄が過剰であるとの生化学的指標がでる可能性のある人口が増加するおそれがある。月経中の女性や子供といった鉄欠乏状態に陥るリスクを特にもつ集団の場合は、追加的な鉄摂取及び又は食事性鉄の可用性の向上は有用である。

人口の 0.5%頻度で遺伝性ヘモクロマトーシスを引き起こすホモ接合体を持つ人がお

り、これらの人々は通常の食事からの鉄摂取でも鉄過剰状態を起こしやすい。このような人は鉄製剤及び鉄強化食品を避けるべきである。ホモ接合体を持つほとんどの人は診断又は識別されておらず、副作用を起こす量の鉄が蓄積されるまではその感受性を認識しない。

## 2. 推奨される今後の研究

- これまで鉄状態の生化学的指標を使用して多くの研究がなされてきたが、ヘム鉄、非ヘム鉄及びサプリメントのような鉄の食事性摂取と鉄状態との関係性、また、異なる年代での鉄状態と鉄貯蔵との関係性におけるデータをさらに必要としている。
- 鉄状態と疾患との関連性に関する現在のデータは矛盾が多く複雑である。ヘム鉄、非ヘム鉄及びサプリメントのような食事性の鉄摂取とがんや心血管疾患との関係性を明確にする研究が必要である。

(EFSA 2006)

### (5) 米国環境保護庁 (EPA)

鉄は地殻の約5%を占める。水の中では、可溶型と比較的不溶性の型の鉄が存在している。可溶型の鉄は、地下水、無酸素の貯水池、配水システムの終端 (dead-ends in water distribution systems) 及びパイプ内のスケール (硬い鉱物でコーティングされたもの) に存在している。

可溶型の鉄が水処理中に酸素や殺菌剤に触れると、酸化され比較的不溶性になる。これが水の着色の原因となっている。

飲料水中の鉄は、自然界の地質源、配水システム及び家庭用パイプの腐食によって混入する。鋳鉄や亜鉛めっき鋼のような鉄系材料が配水システムや家庭用配管に使用されてきた。

#### 鉄：ヒト、水質、配水施設への影響

鉛や銅と違い、飲料水からの鉄の摂取は、直接的に健康に悪影響を及ぼすものではない。しかし、鉄固体により吸収された不純物や微生物の痕跡が健康への懸念を引き出す可能性がある。鉄汚染に関連した影響は次の二つのグループに分けられる。

- 見かけに対する影響：これは望ましくない味とにおいであり、鉄が飲料水中 0.3 mg/L 以上存在すると、不快な金属味やさびた色が出てくる。味は異なる水処理方法が効率的に飲料水から鉄を除去できたかどうかの基準となる。鉄濃度が上昇するとさび色の原因となり、洗濯物や家庭用品を汚すことがある。飲料水の変色は、消費者から最も多い苦情のひとつである。
- 物理的な影響：これは、水設備へのダメージや他の汚染物のための水処理の効率の低減となり、上水道事業の追加コストの原因となる。配水システムのパイプの腐食は、沈殿物や遊離した沈着物を生じ水流を減速させてしまう。

## 結果と効果

外観に対する影響の問題から、EPA では第 2 種最大許容濃度 (Secondary Maximum Contaminant Level (SMCL)) を 0.3 mg/L とした。(注: EPA では SMCLs を強制するものではない。公共浄水施設が飲料水の外観を検討する際の補助となるガイドラインとして使用される。

(EPA 2013)

### (6) 米国医学研究所 (IOM)

IOM (2001) では、鉄塩の健康影響について以下のように報告している。

Frykman ら (1994) の胃腸への影響の調査結果に基づき、サプリメントの鉄塩の LOAEL を 60 mg/日、鉄の総摂取量の LOAEL を 70 mg/日と推定している。胃腸への影響に基づいた NOAEL を設定することはできないとし、鉄の総摂取量の LOAEL 70 mg/日を UL 算出に使用したとしている。

総鉄の耐容上限摂取量 (UL) は、胃腸への影響に基づき 45 mg/日/人 (19 歳以上の成人) と設定した。ただし、この値はヘモクロマトーシス患者には適用しないと、亜鉛吸収の低下、心臓病及び発がんリスクの上昇、全身的な鉄過剰の影響に基づいて UL を設定するには、データが不十分と結論付けている。

(IOM 2001)

### (7) 米国学術研究会議 (NRC)

NRC (National Research Council) (1980) では、下記のような勧告が発表されている。

表 B-43 NRC による年齢別鉄推奨量

集団	年齢	鉄推奨量
幼児 (infant)	0.0~0.5 歳	10 mg
	0.5~1.0 歳	15 mg
小児 (children)	1~3 歳	15 mg
	4~6 歳	10 mg
	7~10 歳	10 mg
男性	11~14 歳	18 mg
	15~18 歳	18 mg
	19~22 歳	10 mg
	23~50 歳	10 mg
	50+ 歳	10 mg
女性	11~14 歳	18 mg
	15~18 歳	18 mg
	19~22 歳	18 mg
	23~50 歳	18 mg
	50+ 歳	10 mg
妊婦※		
授乳中※		

※ 米国の食事の鉄含有量や多くの女性の既存の鉄貯蔵量では間に合わないため、30～60 mg の鉄補強剤の使用を勧めている。授乳中は妊娠していない女性の鉄要求性とは実質的に異なるが、妊娠中に使い果たした貯蔵鉄の補強の目的で、出産後 2～3 か月は鉄の補強を勧める。

(NRC 1980)

#### (8) 米国医師協会 (AMA)

AMA (American Medical Association)、鉄欠乏症委員会では、女性の鉄バランスを改善するために一般食が鉄で強化されていると、男性の場合には過剰な鉄を摂取するリスクの可能性があるとみなしている。鉄摂取はカロリー摂取と平行しているため、肉体的活動を行う男性は最少量の鉄量要求性であるが、最も多い量の鉄量を摂取するだろう。今のところ鉄過負荷の危険性についての十分な情報がないが、女性の 1 日における鉄供給量が 20 mg ということから通常の成人男性では食事での鉄摂取量は 50 mg/kg 体重という値が十分に通用しそうである。

(AMA 1972)。

#### (9) 米国小児科学会乳幼児栄養専門委員会 (AAP)

AAP (the American Academy of Pediatrics) Task Force on Infant Nutrition では乳児の人工乳の鉄量を下記のように推奨している。

最低必要量	0.26 mg/l MJ
上限量	4.35 mg/l MJ

(AAP 1982)

#### (10) 英国食品基準庁 (FSA)

FSA の栄養に関する科学的諮問委員会 (SACN) ビタミン及びミネラル専門委員会 (EVM) は、ビタミン剤及びミネラルサプリメントの安全性と望ましい最大摂取量について 2003 年 5 月に報告書を出している。安全上限値 (Safe upper levels、SULs) は、生涯に渡って毎日摂取しても健康に深刻なリスクを及ぼさない摂取量を表すものであり、十分なデータにより確認された場合に設定される。安全摂取量に関するガイダンスレベル (GL) は、SULs を証拠ベース (evidence base) で設定するには不十分な場合に設定され、悪影響の原因の見込みがないとされるレベルのおおよその指標を表す。これは限られたデータから得られたものであるため、SULs より安全性が低い。

EVM は、鉄の SUL を設定するにはデータが不十分であるが、鉄サプリメントの摂取 (食事性摂取に加えて) の GL を 17 mg/日/成人と設定した。鉄サプリメント 50～220 mg/日以上 の摂取は、便秘、吐き気、下痢、嘔吐といった胃腸の悪影響へつながるとしている。

(EVM 2003、SACN 2010)

### (11) 英国食品と栄養政策に関する医学系委員会 (COMA)

英国の COMA (Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy) は、報告書 Nutritional Aspects of the Development of Cancer (DH, Department of Health 1998) の中で、食事性鉄とがんとの関係について検討している。1996 年までに発表された鉄と発がんに関する研究について評価し、有用な証拠に基づき、鉄の高量貯蔵が大腸がんリスクの増大に関係している可能性があるとは結論づけた。鉄貯蔵と鉄摂取は直接的な関連がない可能性があるため、鉄摂取が大腸がんの一因となっているかを確認するさらなる予測調査が求められた (COMA 1998)。

## 略号

AI	十分摂取量
ALP	アルカリフォスファターゼ
BMI	肥満度指数
BUN	尿素窒素
CHD	冠動脈性心疾患
CI	信頼区間
CRC	結直腸癌
CRN	有用栄養物審査会
CVD	心血管疾患
DMT1	二価金属イオントランスポーター
DNA	デオキシリボ核酸
EAR	推定平均必要量
ECG	心電図
EDTA	エチレンジアミン四酢酸ナトリウム
EGPX	赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ
FPN	フェロポルチン
HF	心不全
HFE	ヘモクロマトーシス
HH	遺伝性ヘモクロマトーシス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HJV	ヘモジュベリン
HR	ハザード比
HRT	ホルモン補充療法
ICP-MS	誘導結合プラズマ質量分析装置
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	毒性量
8-OHDG	8-ヒドロキシデオキシグアノシン
OR	オッズ比
P-AES	誘導結合プラズマ発光分光分析装置
RDA	推奨食事許容量
RfD	参照用量
PMTDI	暫定最大耐容一日摂取量
RR	相対危険度
TFR2	トランスフェリン受容体 2
UL	耐容上限摂取量
UF	不確実係数

<参照>

- Aggett PJ. Iron. *In* : Erdman JW Jr, Macdonald IA, Zeisel SH, ed. Present knowledge in nutrition 10th ed. Wiley-Blackwell. Ames 2012; 506-20
- AMA: Iron in enriched wheat flour, farina, bread, buns and rolls. 1972; 220: 855-859.
- Anderson AC: Iron poisoning in children. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 289-294
- Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Willett WC, Stampfer M: .Blood donations and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2001; 103:52-7
- Ascherio A, Willett WC, Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ: Dietary iron intake and risk of coronary disease among men. *Circulation* 1994; 89: 969-974
- Balder HF, Vogel J, Jansen MC, Weijenberg MP, van den Brandt PA, Westenbrink S, van der MR, Goldbohm RA: Heme and chlorophyll intake and risk of colorectal cancer in the Netherlands cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(4): 717-725
- Barrett JF, Whittaker PG, Williams JG, Lind T: Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *Br Med J* 1994; 309:79-82
- Beaton, G. et al.: Iron requirements of menstruating women, *Am J Clin Nutr* 1970; 23, 275-283
- Berenbaum MC, Child KJ, Davis B, Sharpe HM, Tomich EG: Animal and human studies on ferrous fumarate, an oral hematinic. *Blood* 1960; 15: 540-550
- Blot I, Papiernik E, Kaltwasser JP, Werner E, Tchernia G : Influence of routine administration of folic acid and iron during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1981; 12: 294-304
- Bothwell TH et al.: Iron metabolism in man. Oxford, Blackwell 1979
- Bothwell TH, Charlton RW: Iron deficiency in women. The Nutrition Foundation, Washington D. C. 1981; 7-9
- Bothwell, T. H. & Finch, C. A.: Iron metabolism, Little Brown & Co., Boston, 1962
- Bothwell, T. H. et al.: Iron overload in Bantu subjects. Studies on the availability of iron in Bantu beer, *Amer. J. Clin.Nutr.* 1964; 14, 47-51
- Bothwell, T. H. et al.: Can iron fortification of flour cause damage to genetic susceptibles. (Idiopathic haemochromatosis and B-thalassaemia major) Human genetics variation in response to medical and environmental agents: Pharmacogenetics and ecogenetics, *Human Genetics, Suppl* 1978; 1, 131-137
- Bothwell, T.H., R.W. Charlton, J.D.Cookand C.A. Finch: Iron nutri-tion, Chapter1. *In*: Iron Metabolism in Man. Black well Science Publishers, Oxford, London and Edinburgh. 1979; p.7, 44, 245, 284, 311, 327.[US EPA1981 から引用]
- Brise, H. & Hallberg, L.: Absorbability of different iron compounds, *Acta Med. Scandinav.* 1962; 171 (Suppl. 376), 23-38
- Brock C, Curry H, Hama C, Knipfer M, Taylor L: Adverse effects of iron supplementation: A comparative trial of wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets. *Clin*

- Ther 1985; 7: 568-573.
- Brown, E.G., Jr et al.: Studies in iron transportation and metabolism. X. Long-term iron overload in dogs. *J. Lab. & Clin. Med.* 1957; 50: 862-893
- Burman D.: Haemoglobin levels in normal infants aged 3 to 24 months, and the effect of iron. *Arch Dis Child* 1972; 47: 261-71.
- Butterworth, C. E., Jr: Iron "undercontamination", *J. Amer. Med. Assoc.* 1972; 220: 581-582
- Carnation Co.: Rat multigeneration reproduction study. Rat iron retention study (Unpublished studies). Submitted to WHO by the United States Food and Drug Administration 1967
- Charlton, R.W. and T.H.Bothwell: Hemochromatosis: Dietary and genetic aspects. *Prog.Hematol.* 1966; 5:298-323. [US EPA1981 から引用]
- Chung CS, Nagey DA, Veillon C, et al.: A single 60—mg iron dose decreases zinc absorption in lactating women. *J Nutr* 2002; 132: 1903-5.
- Cohen, J.M., Lamphake, L.J., Harris, E.K. and Woodward, R.L.: Taste threshold concentrations of metals in drinking water. *J. Am. Water Works Assoc.* 1960; 52: 660
- Conrad, M. E.: Factors affecting iron absorption. In: Hallberg, L., Harwerth, H. G. & Vannotti, A., eds, *Iron deficiency. Pathogenesis - clinical aspects - therapy*, Academic Press, London and New York 1970; pp. 87-114
- Cook JD, Carriaga M, Kahn SG, Schack W, Skikne BS: Gastric delivery system for iron supplementation. *Lancet* 1990; 336: 1136-1139.
- Coplin M, Schuette S, Leichtmann G, Lasher B: Tolerability of iron: A comparison of bis-glycino iron(II) and ferrous sulfate. *Clin Ther* 1991; 13: 606-612
- CRN (Council for Responsible Nutrition): *Vitamin and Mineral Safety 3<sup>rd</sup> Edition*. 2014; 146-153. [www.crnusa.org](http://www.crnusa.org)
- Crosby, W. H.: Potential hazards of iron overload. In: *Extent and meanings of iron deficiency in the U.S. Summary proceedings of a workshop, 8-9 March, 1971*, Food and Nutrition Board, NAS-NRC, Washington, D.C. 1971; 98-100
- Cross AJ, Gunter MJ, Wood RJ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D, Sinha R: Iron and colorectal cancer risk in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Int J Cancer* 2006; 118(12): 3147–3152
- Cross AJ, Pollock JR, Bingham SA: Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res.* 2003; 63(10):2358–2360
- Dallman PR: Iron deficiency in the weanling : a nutritional problem on the way to resolution. *Acta Paediatr Scand* 1986; 323 (Suppl): 59-67
- Dallman PR: Iron. In: Brown ML, ed. *Present knowledge in nutrition*, 6th ed. Washington, DC, International Life Sciences Institute, Nutrition Foundation, 1990.

- Danesh J and Appleby P: Coronary heart disease and iron status: Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 1999; 99: 852-854
- Dawson EB, Albers J, McGanity WJ: Serum zinc changes due to iron supplementation in teenage pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 848-852
- de Valk B, Marx JJ: Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(14):1542–1548.
- Department of National Health and Welfare (Canada). Nutrition recommendations. The report of the Scientific Review Committee. Ottawa, 1990.
- Derman, D. et al.: Iron absorption from a cereal diet containing cane sugar fortified with ascorbic acid. *Br. J. Nutr.*; 38: 261-269
- Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Landa RL, Hernell O, 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: 3249-55
- Ebina Y, Okada S, Hamazaki S, Ogino F, Li JL, Midorikawa O: Nephrotoxicity and renal cell carcinoma after use of iron- and aluminum-nitrilotriacetate complexes in rats. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76:107-113
- EFSA: European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Iron. *The EFSA Journal* 2004; 125:1-34  
(<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/125.pdf#search=The+EFSA+Journal+2004+125%3A134>)
- EFSA: European Food Safety Authority. TOLERABLE UPPER INTAKE LEVELS FOR VITAMINS AND MINERALS, February 2006; 325-346  
(<http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf>)
- Engle JP, Polin KS, Stile IL: Acute iron intoxication: treatment controversies. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 153-159
- EPA: Unite State Environmental Protection Agency. Environmental Health Effects Research Series: EPA-600/1-78-017, February 1978 (<http://www.epa.gov/nscep/index.html>)
- EPA: Unite State Environmental Protection Agency. HEALTH EFFECTS ASSESMENT FOR IRON (AND COMPOUNDS): EPA/540/1-86-054, September 1984  
(<http://www.epa.gov/nscep/index.html>)
- EPA: National Primary Drinking Water Regulations 2009  
([water.epa.gov/drink/contaminants/upload/mcl-2.pdf](http://water.epa.gov/drink/contaminants/upload/mcl-2.pdf)).
- EPA: Iron. 2013; [http://www.epa.gov/nrmrl/wswrd/cr/corr\\_res\\_iron.html](http://www.epa.gov/nrmrl/wswrd/cr/corr_res_iron.html)
- EU: COUNCIL DIRECTIVE 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption

- (<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31998L0083>)
- EU: Air Quality Standards-Environment-European Commission 2015  
(<http://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm>)
- EVM: Expert Group on Vitamins and Minerals: Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals: The final report of the Expert Group on Vitamins and Minerals was published in May 2003.  
(<http://cot.food.gov.uk/committee/committee-on-toxicity/cotreports/cotjointreps/evmreport>)
- Fairbanks VF: Iron in medicine and nutrition. In : Shils ME, Olson JA, Shine M, et al., eds. Modern nutrition in health and disease, 9th edition. Williams & Wilkins, Baltimore 1999: 193-221
- FAO/WHO: Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12 (FAO Food and Nutrition Series No. 23). FAO/WHO, Rome 1988; 33-50
- Farquhar JD: Iron supplementation during first year of life. *A m J Dis Child* 1963; 106: 201-6
- FDA (Food and Drug Administration): Iron-containing supplements and drugs : label warning statements and unit-dose packaging requirements. *Federal Register* 1997.; 62: 2217-50 Final rule downloaded from <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1997-01-15/html/97-947.htm>.
- Finch CA, Monsen ER: Iron nutrition and the fortification of food with iron. *J Am Med Assoc* 1972; 219:1462-1465
- Fisch RO et al.: Potential toxicity of iron overload in successive generations of rats. *American journal of clinical nutrition* 1975; 28:136-139
- Fleming RE, Holden CC, Tomatsu S, Waheed A, Brunt EM, Britton RS, Bacon BR, Roopernian DC, Sly WS: Mouse strain differences determine severity of iron accumulation in Hfe knockout model of hereditary hemochromatosis. *PNAS* 2001b; 98: 2707-2711
- Food and Drug Research Laboratories: Teratologic evaluation of FDA 71-64 (ferrous sulphate) in mice and rats. Unpublished report from Food and Drug Research Laboratories, Inc., Waverly, N.Y.: United States of America. Submitted to the World Health Organization by the United States Food and Drug Administration 1974
- Food and Drug Research Laboratories: Teratologic evaluation of FDA 73-83 (ferric sodium pyrophosphate) in mice and rats. Unpublished report from Food and Drug Research Laboratories, Inc., Waverly, N.Y., United States of America. Submitted to the World Health Organization by the United States Food and Drug Administration 1975
- Food and Drug Research Laboratories: Iron-containing supplements and drugs: label warning statements and unit-dose packaging requirements. *Federal Register* 62. 2217-50, January 15, 1997 Final rule downloaded from  
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1997-01-15/html/97-947.htm>
- Fotedar A, Verma R, Fotedar, BK: Contamination of Jajjar nalla, Jammu, Himalaya, J&K state. *Agricultural Science Digest* 2009; 29(1): 57-59
- Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, Taioli E, Mattioli M, Losco A, Fargion S: Increased cancer

- risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 647-651
- Frykman E, Bystrom M, Jansson U, Edberg A, Hansen T: Side effects of iron supplements in blood donors: Superior tolerance of heme iron. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 561-564
- Fung EB, Ritchie LD, Woodhouse LR, et al.: Zinc absorption in lactating longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 80-8
- Galaris D, Evangelou A: The role of oxidative stress in mechanisms of metal-induced carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42(1): 93-103
- Ganzoni AM, Töndung G, Rhymer K: Orale Eisenmedikation. [Oral medication of iron: tolerance for iron sulphate and iron sulphate plus succinic acid, influence on haemoglobin concentration of healthy subjects (author's translation)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 1175- 1178
- Geier D, Hebert B, Potti A: Risk of primary non-hepatocellular malignancies in hereditary hemochromatosis. *Anticancer Res.* 2002; 22:3797-9
- Glei M, Latunde-Dada GO, Klinder A, Becker TW, Hermann U, Voigt K, Pool-Zobel BL: Iron-overload induces oxidative DNA damage in the human colon carcinoma cell line HT29 clone 19A. *Mutat Res.* 2002; 519: 151-161
- Glynn SA, Albanes D, Pietinen P, Brown CC, Rautalahti M, Tangrea JA, Gunter EW, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR: Colorectal cancer and folate status: a nested case-control study among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996; 5(7): 487-494
- Graf E, Eaton JW: Dietary suppression of colonic cancer. Fiber or phytate? *Cancer.* 1985; 56: 717-8
- Green, R. W. et al.: Body iron excretion in man. A collaborative study, *Amer. J. Med.* 1986; 45: 336-353
- Gupta DC, Peters E: Risk characterization and estimation of carcinogenic risk for surface water ingestion exposure to select trace metals in the area around Mandideep industrial complex, India. *Journal of Industrial Pollution Control* 2005; 21(2): 277-292 [アブストラクト情報]
- Gutierrez LR, Rubio-Arias H, Quintana R, Ortega JA, Gutierrez M: Heavy metals in water of the San Pedro River in Chihuahua, Mexico and its potential health risk. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2008; 5(2): 91-98
- Hallberg L, Rossander-Hulten L: Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54:1047-58
- Hallberg L, Ryttinger L, Söllvell L: Side-effects of oral iron therapy. *Acta med Scand* 1966; 459 (Suppl): 3-10
- Halliwell B, Gutteridge JM: Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J.* 1984; 219:1-14
- Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al.: Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan-A report from

- the Japanese cardiac registry of heart failure in cardiology (JCARE—CARD) . *Circ J* 2009; 73: 1901-8
- Hamazaki S, Okada S, Ebina Y, Li JL, Midorikawa O: Effect of dietary vitamin E on ferric nitrilotriacetate-induced nephrotoxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 92: 500-506
- Hamazaki S, Okada S, Li JL, Toyokuni S, Midorikawa O: Oxygen reduction and lipid peroxidation by iron chelates with special reference to ferric nitrilotriacetate. *Arch Biochem Biophys* 1989a; 272: 10-17
- Hamazaki S, Okada S, Toyokuni S, Midorikawa O: Thiobarbituric acid-reactive substance formation of rat kidney brush border membrane vesicles induced by ferric nitrilotriacetate. *Arch Biochem Biophys* 1989b; 274: 348-354
- Handbook on the Toxicology of Metals: Prem Ponka, Milton Tenenbein, John W. Eaton: Handbook on the Toxicology of Metals Chapter 41 Iron. Handbook on the Toxicology of Metals 2014; Fourth Edition: 879-902.
- Hann HW, Stahlhut MW, Blumberg BS: Iron nutrition and tumor growth: decreased tumor growth in iron-deficient mice. *Cancer Res.* 1988; 48(15): 4168–4170
- Hawkins WW: Iron, copper and cobalt. In : Beaton GH, McHenry EW, eds. *Nutrition : a comprehensive treatise*. Academic Press, New York 1964; 309-72
- Health Canada: Guidelines For Canadian Drinking Water Quality-Supporting Documents-Iron 1978 (<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/iron-fer/index-eng.php>)
- Hofvander, Y: Haematological investigations in Ethiopia with special reference to a high iron intake, *Acta Med. Scand., Suppl.* 1968; 494, 1-74
- Hokama T: A study of the iron requirement in infants, using changes in total body iron determined by hemoglobin, serum ferritin and bodyweight. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36: 153-5
- Hoppe, J. O., Marcelli, G. M. & Tainter, M. L.: A review of the toxicity of iron compounds, *Am. J. Med. Sci.* 1955; 230(5), 558-571
- Hsing AW, Mc Laughlin JK, Olsen JH, Mellekjhan L, Wacholder S, Fraumeni JF: Cancer risk following primary hemochromatosis. A population-based cohort study in Denmark. *Int J Cancer* 1995; 60: 160-162
- Hunt JR, Zeng H: Iron absorption by heterozygous carriers of the HFE C282Y mutation associated with hemochromatosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 924–931
- Hunt JR, Zito CA, Johnson LK: Body iron excretion by healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1792–8
- Idjradinata P, Watkins WE, Pollitt E: Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet* 1994; 343(8908): 1252–1254
- Ilori GE, Obahiagbon FI: Commercial groundwater in Benin City- elemental constituents and human health. *International Journal of Chemistry (Calcutta, India)* 2011; 21(1): 1-7 [アブストラク

卜情報]

- ILSI : Present Knowledge of Nutrition 2012; 434-446, 459-474
- IOM (Institute of Medicine ). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy of Sciences. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. 2001;9
- International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1–42. Lyon, 1987:226 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7).
- Iqbal J, Tirmizi S A, Shah MH: Non-carcinogenic health risk assessment and source apportionment of selected metals in source freshwater Khanpur Lake, Pakistan. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 2012; 88(2): 177-181
- JECFA 1983: IPCS (International Programme on Chemical Safety) INCHEM(Cheical Safety Information from Intergovernmental Organization) Summary of JECFA(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) Evaluations, Iron (WHO Food Additives Series 18) (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je18.htm>)(<http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=2859>)
- JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organization Technical Report Series 1983; 696: 29-31.
- Kabat GC, Miller AB, Jain M, Rohan TE. A cohort study of dietary iron and heme iron intake and risk of colorectal cancer in women. Br J Cancer. 2007; 97(1):118–122.
- Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, 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
- Kato J, Miyanishi K, Kobune M, Nakamura T, Takada K, Takimoto R, et al. : Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. J Gastroenterol 2007; 42(10): 830–836
- Kelepertsis A, Alexakis D, Skordas K: Arsenic, antimony and other toxic elements in the drinking water of Eastern Thessaly in Greece and its possible effects on human health. Environmental Geology (Heidelberg, Germany) 2006; 50(1): 76-84
- Kent S, Weinberg E. Hypoferremia: adaptation to disease? The New England Journal of Medicine 1989; 320:672
- Ko C, Siddaiah N, Berger J, et al.: Prevalence of hepatic iron overload and association with hepatocellular cancer in end-stage liver disease: results from the National Hemochromatosis Transplant Registry. Liver Int 2007; 27: 1394-401
- Konings EJ, Goldbohm RA, Brants HA, Saris WH, van den Brandt PA: Intake of dietary folate

- vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer* 2002; 95(7): 1421–1433
- Kuhn, IN, et al.: Observations on the mechanism of iron absorption, *Amer. J. Clin. Nutr.* 1968; 21: 1184-1188
- Larsson SC, Rafter J, Holmberg L, Bergkvist L, Wolk A: Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: The Swedish Mammography Cohort. *Int J Cancer* 2005; 113:829–34
- Layrisse, M. et al.: Iron fortification of food: its measurement by the extrinsic tag method, *Blood* 1973; 41: 332-352
- Layrisse, M. et al.: Ferritin iron absorption in man, *Blood* 1975; 45: 688-698
- Lebeau A, Frank J, Biesalski HK, Weiss G, Srai, SKS, Simpson RJ, et al.: Long-term sequels of HFE deletion on C57BL/6 x 129/01a mice, an animal model for hereditary haemochromatosis. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 603-612
- Lee DH, Anderson KE, Harnack LJ, Folsom AR, Jacobs DR, Jr.: Heme iron, zinc, alcohol consumption, and colon cancer: Iowa Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(5): 403–407
- Lerner DJ, Kannel WB: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* 1986; 111(2): 383–390
- Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C: Selected micronutrients and colorectal cancer. A case-control study from canton Vaud, Switzerland. *Eur. J. Cancer* 2000; 36: 2115-2119
- Li J, Li F, Liu Q, Song S, Zhao G: Spatial distribution and sources of dissolved trace metals in surface water of the Wei River, China. *Water Science and Technology* 2013; 67(4): 817-823
- Liguori L: Iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency: Controlled, double blind, multicenter clinical trial on over 1000 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 103-123
- Litton Bionetics, Inc.: Sodium ferric pyrophosphate. Unpublished reports from the United States Food and Drug Administration. Mutagenic evaluation of compound. FDA 1975b; 73-28 Submitted to the World Health Organization by the United States Food and Drug Administration
- Litton Bionetics, Inc.: Ferric pyrophosphate. Unpublished reports from the United States Food and Drug Administration. Mutagenic evaluation of compound. FDA 1976a; 75-36 Submitted to the World Health Organization by the United States Food and Drug Administration
- Litton Bionetics, Inc.: Ferrous lactate powder. Unpublished reports from the United States Food and Drug Administration. Mutagenic evaluation of compound. FDA 1976b; 75-56 Submitted to the World Health Organization by the United States Food and Drug Administration
- Litton Bionetics, Inc.: ferrous sulfate. Mutagenic evaluation of compound FDA 1974; 71-06, NTIS

- PB245-435.[US EPA1981 から引用]
- Litton Bionetics,Inc.: ferrous gluconate. Mutagenic evaluation of compound FDA1975; 71-63, NTIS PB245-477.[US EPA1981 から引用]
- Lokken P, Birkeland JM. Dental discolorations and side effects with iron and placebo tablets. *Scand J Dent Res* 1979; 87:275-278
- Lund EJ, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT: Increases in the concentration of available iron in response to dietary iron supplementation are associated with changes in crypt cell proliferation in rat large intestine. *J Nutr* 1998; 128: 175-179
- Lund EJ, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT: Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 250-255
- Majidano S A, Khuhawar MY: Distribution of heavy metals in the ground water of Taluka Daur, District Nawabshah, Sindh, Pakistan, and its impacts on human health. *Journal of the Chemical Society of Pakistan* 2009; 31(3): 408-414
- Merk K, Mattsson B, Mattsson A, Holm G, Gullbring B, Bjorkholm M: The incidence of cancer among blood donors. *Int J Epidemiol* 1990; 19(3): 505-509
- Meyers DG, Strickland D, Maloley PA, Seburg JK, Wilson JE, McManus BF: Possible association of a reduction in cardiovascular events with blood donation. *Heart* 1997; 78:188-93
- Mills KC, Curry SC: Acute iron poisoning. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12(2): 397-413
- Modell B: Advances in the use of iron-chelating agents for the treatment of iron overload. *Prog Hematol* 1979; 11:267-312
- Murphy, JW et al. : Acute poisoning report of a case and review of the literature, *Arch. pediat.* 1951; 68: 303-308
- Murray, MJ & Stein, N: The contribution of maternal iron stores to fetal iron in rats. *J Nutr.*1970; 100: 1023-1026
- National Food Agency of Denmark: Food monitoring in Denmark. Copenhagen 1990 (Publication No. 195)
- National Research Council (NRC): Iron. Committee on medical and biological effects of environmental pollutants. Sub-committee on iron. University Park Publisher, Baltimore, MD, United States of America; 1979
- National Research Council (NRC): Recommended dietary allowances, 10th ed. Washington, DC, National Academy Press; 1989
- Nelson RL, Davis FGg, Persky V, Becker E: Risk of neoplastic and other diseases among people with heterozygosity for hereditary hemochromatosis. *Cancer* 1995; 76: 875-879
- Nelson RL, Yoo JC, Tanure JC, Andrianopoulos G, Misumi A (1989). Effect of iron on experimental colorectal carcinogenesis. *Anticancer Res* 9: 1477-1482.

- Nelson RL. Dietary iron and colorectal cancer risk. *Free Radic Biol Med* 1992; 12:161–8
- Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G: Survival and causes of death in cirrhotic and non-cirrhotic patients with primary hemochromatosis. *The New England Journal of Medicine* 1985; 313: 1256-1262
- Okada S: Iron-induced tissue damage and cancer: the role of reactive oxygen species-free radicals. *Pathol Int* 1996; 46(5): 311–332
- Olsson KS, Heedman PA & Staugard F: Preclinical hemochromatosis in a population on a high iron fortified diet, *J. Amer. Med. Ass.* 1978; 239: 1909-2000
- Otto MCO, Alonso A, Lee DH, 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: 526-33
- Paton GR, Allison AC: Chromosome damage in human cell culture induced by metal salts. *Mutation research* 1972; 16:332-336
- Pinto AGN, Horbe AMC, Rocha a S, Maria do S, Miranda SAF, Pascoaloto D, Santos HM da C: The human action effects on the hydrogeochemistry of Negro river at the Manaus shoreline. *Acta Amazonica* 2009; 39(3): 627-638
- Pippard MJ, Brock JH, Halliday JW, Powell LW. *Secondary Overload in Iron Metabolism in Health and Disease*. London: Saunders 1994
- Pirzio-Biroli G & Finch CA: Iron absorption. III. The influence of iron stores on iron absorption in the normal subject. *J. Lab. & Clin. Med.* 1960; 55: 216-220
- Porres JM, Stahl CH, Cheng WH, Fu Y, Roneker KR, Pond WG, Lei XG: Dietary intrinsic phytate protects colon from lipid peroxidation in pigs with a moderately high iron intake. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 221: 80-86
- Ralston Purina Cat Care Center: Digestibility and cat maintenance ration (Unpublished studies) 1968  
Submitted to WHO by the United States Food and Drug Administration
- Reddaiah VP, Prasanna P, Ramachandran K, Nath LM, Sood SU, Madan N, Rusia U: Supplementary iron dose in pregnant anemia prophylaxis. *Ind J Pediatr* 1989; 65: 109-114
- Reeves JD, Yip R: Lack of adverse side effects of oral ferrous sulfate therapy in 1-year-old infants. *Pediatrics* 1985; 75: 352-5
- Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Seppänen R, Aromaa: Body iron store, dietary iron intake and coronary heart disease mortality. *J Int Med* 1995; 238: 223-230
- Robinson JP, Johnson VL, Rogers PA, Houlston RS, Maher ER, Bishop DT, et al.: Evidence for an association between compound heterozygosity for germ line mutations in the hemochromatosis (HFE) gene and increased risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(6): 1460–1463
- Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R: High stored iron levels

- are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992; 86: 803-811
- Salonen JT, Tuomainen TP, Salonen R, Lakka TA, Nyyssonen K: Donation of blood is associated with reduced risk of myocardial infarction. The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Epidemiol* 1998a; 148: 445-51
- SACN: The Scientific Advisory Committee on Nutrition recommendations on iron and health, and consumption of red and processed meat. SACN Iron and Health 2010  
<https://www.gov.uk/government/publications/sacn-iron-and-health-report>
- Shanas M N & Boyd EM: Powdered iron from 1681-1981: *Clin. Toxicol.* 1969; 2: 37-44
- Siegers CP, Bumann D, Baretton G, Younes M: Dietary iron enhances the tumor rate in dimethyldihydrazine-induced colon carcinogenesis in mice. *Cancer Lett* 1988; 41: 251-256
- Siegers CP, Bumann D, Trepkau HD, Schadwinkel B, Baretton G: Influence of dietary iron overload on cell proliferation and intestinal tumorigenesis in mice. *Cancer Lett* 1992; 65(3): 245-249
- Siegers CP, Bumann D, Trepkau HD, Schadwinkel B, Baretton G: Role of iron in cell proliferation and tumorigenesis. *Prog Clin Biol Res.* 1991; 369:439-444
- Singh KK, Matta VM, Sharma BM, Usha K: Distribution of some trace metals in the Mandovi estuary of Goa, west coast of India. *Indian Journal of Environment and Ecoplanning* 2008; 15(3): 619-628 [アブストラクトの情報のみ]
- Smith NJ, Rios E: Iron metabolism and iron deficiency in infancy and childhood. *Adv Pediatr* 1974; 21: 239-80
- Smith, N. J. et al. : Iron stores in the first five years of life, *Pediatrics* 1955; 16: 166-173
- Stevens RG Jones Y, Micozzi MS, Taylor PR: Body iron stores and the risk of cancer. *The New England Journal of Medicine* 1988; 319: 1047-1052
- Stevens RG, Kalkwarf DR: Iron, radiation, and cancer. *Environ Health Perspect* 1990; 87:291-300
- Stevens RG, Graubard BI, Micozzi MS, Neriishi K, Blumberg BS: Moderate elevation of body iron level and increased risk of cancer occurrence and death. *Int J Cancer* 1994; 56:364-369
- Sullivan JL: Blood donation may be good for the donor. Iron, heart disease, and donor recruitment. *Vox Sang* 1991; 61(3):161-164
- Sullivan JL: Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981; 1:1293-4
- Sundaray SK, Nayak BB, Kanungo TK, Bhatta D: Dynamics and quantification of dissolved heavy metals in the Mahanadi river estuarine system, India. *Environmental Monitoring and Assessment* 2012; 184(2): 1157-1179
- Thompson KJ, Shoham S, Connor JR: Iron and neurodegenerative disorders. *Brain Res Bull* 2001; 55:155-64
- Toxqui L, Perez-Granados AM, Blanco-Rojo R, et al.: Low iron status as a factor of increased bone resorption and effects of an iron and vitamin D-fortified skimmed milk on bone remodeling in

- young Spanish women. *Eur J Nutr* 2014; 53: 441-8
- Toyokuni S. Iron-induced carcinogenesis: the role of redox regulation. *Free Radic Biol Med* 1996; 20(4):553–566
- Uzoekwe S A, Achudume AC: Pollution status and effect of crude oil spillage in Ughoton stream ecosystem in Niger Delta. *Journal of Ecology and the Natural Environment* 2011; 3(15): 469-473
- Verrett, J : Toxic and teratogenic effects of GRAS salts. Unpublished reports from the United States Food and Drug Administration 1978 Submitted to the World Health Organization by the United States Food and Drug Administration
- Weaver LC et al. : Comparative toxicology of iron compounds. *American journal of medical science* 1961, 241:296-302
- Weinberg ED: Iron withholding: a defense against infection and neoplasia. *Physiol Rev* 1984; 64(1): 65–102
- WHO: WHO Air Quality Guidelines for Europe Second Edition 2000  
([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/74732/E71922.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf))
- WHO: Iron in Drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality 2003  
([http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwg/chemicals/iron.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwg/chemicals/iron.pdf))
- WHO: Guidelines for drinking-water quality, fourth edition, World Health Organization 2011  
([http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/2011/dwq\\_guidelines/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwq_guidelines/en/)) 日本語訳 ([http://www.niph.go.jp/soshiki/suido/WHO\\_GDWQ\\_4th\\_jp.html](http://www.niph.go.jp/soshiki/suido/WHO_GDWQ_4th_jp.html))
- WHO: Draft report on regulations and standards for drinking-water quality 2014  
([www.who.int/water\\_sanitation\\_health/Draft\\_RegScan\\_May\\_2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/water_sanitation_health/Draft_RegScan_May_2014.pdf?ua=1))
- WHO/FAO: CODEX ALIMENTARIUS, Waters, First edition 2007  
([ftp://ftp.fao.org/codex/publications/Booklets/Waters/Waters\\_2007\\_EN.pdf#search='Codex+Standard+for+Natural+Mineral+Waters'](ftp://ftp.fao.org/codex/publications/Booklets/Waters/Waters_2007_EN.pdf#search='Codex+Standard+for+Natural+Mineral+Waters'))
- Wingard DL, Suarez L, Barrett-Connor E: The sex differential in mortality from all causes and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 1983; 117(2):165–172
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007
- Wurzelmann JI, Silver A, Schreinemachers DM, Sandler RS, Everson RB: Iron intake and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1996; 5: 503-507
- Yadrick MK, Kenney MA, Winterfeldt EA: Iron, copper, and zinc status, response to supplementation with zinc or zinc and iron in adult females. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 145-150
- Yokoi K: Numerical methods for estimating iron requirements from population data. *Biol Trace Elem Res* 2003; 95: 155-72

Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, Shamayeva G, Baron JA, Dalman RL, et al.: Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2008; 100(14): 996–1002

Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, Shamayeva G, Baron JA, Dalman RL, et al.: Reduction of iron stores and cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 297(6): 603–610

飲料総研：2014 清涼飲料メーカー別シェア。飲料ビジネス 2015 年；2月号：3-12

株式会社日弘ヒーティング：ウォーターワン、<http://www.nikkoh-heating.jp/waterone/>

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 : 815-23

軍神宏美：腸上皮の 2 価金属トランスポーターとその解析法. 分子消化器病 2008 ; 5(1): 73-81

ケミカルブック：([http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_JP\\_CB6715199.htm](http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_JP_CB6715199.htm))

厚生労働省：水質基準の見直しにおける検討概要 II. 性状に関する項目 1. 無機物質 21006 鉄 基 35 ; 2003; 1-4

厚生労働省水質基準根拠資料: 2003  
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/konkyo.html>)

厚生労働省：「日本人の食事摂取基準」（2010 年版） 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書、平成 21 年 5 月、<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0529-4.html>

厚生労働省：平成 24 年国民健康・栄養調査 2012  
([http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou\\_eiyou\\_chousa.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html)) 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. II 各論 1-7 ミネラル（2）微量ミネラル①鉄（Fe）. 2014 ; 286-295, 321-3, 335

厚生労働省：平成 24 年国民健康・栄養調査報告. 平成 26 年 3 月、2014d

斉藤 宏：栄養補助としてのヘム鉄の効果. 新薬と臨床 1991 ; 40 : 1901-7

白倉卓夫, 田村遵一, 倉林均：鉄欠乏者に対する鉄強化ゼリー投与の試み. 医学と生物学 1987 ; 115 : 29-31

タプロス株式会社：富士山麓の銘水 バナジウム天然水、  
<http://www.tapros.co.jp/vanadium/contents/about/>

中澤 港：鉄栄養と健康；2006 年、[minato.sip21c.org/iron.pdf](http://minato.sip21c.org/iron.pdf)

日本水道協会: 平成 24 年度 水道統計 水質分布表(原水)最高値 2012a  
(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2012-b-01gen-01max.pdf>)

日本水道協会: 平成 24 年度 水道統計 水質分布表(浄水(給水栓等))最高値 2012b  
(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2012-b-04Jyo-01max.pdf>)

日本水道協会:原水及び給水栓水等の水質 2012c  
(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2012-datanaiyo.pdf>)

日本水道協会: 水道統計（水質編）における調査対象項目の解説 2012d

(<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2012-kaisetsu.pdf>)

野上保治：経血量に関する研究. 日本不妊学会雑誌 1966 ; 11 : 189—203

橋本彩子, 辻 徳治, 逸村直也, 他：消化管における必須金属の吸収—トランスポーターによる制御機構. 微量栄養素研究 2011 ; 28 : 89-94

松井佳彦、大野浩一、浅見真理：厚生労働科学研究費補助金 「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」平成 24 年寄与率分科会報告書、447-461

文部科学省、五訂増補日本食品標準成分表、文部科学省 科学技術・学術審議会・資源調査分科会 報告書、平成 17 年 1 月 24 日、

[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm)

文部科学省、日本食品標準成分表 2010、

[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/houkoku/1298713.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/houkoku/1298713.htm)

矢野知佐子, 富安俊子, 穴井孝信. 正常月経周期日数とその変動範囲に関する調査. 母性衛生 2005 ; 45 : 496—502

## C. カルシウム、マグネシウム等（硬度）



## 目次（硬度）

要約 .....	215
I. 評価対象物質の概要.....	216
1. 起源・用途 .....	216
2. 化学名、元素記号、原子量.....	217
3. 物理化学的性状 .....	217
4. 生産量及び輸用量.....	221
5. 分析方法 .....	225
6. 検出状況 .....	226
(1) 日本 .....	226
(2) 海外 .....	229
7. 暴露状況 .....	233
(1) 日本 .....	233
(2) 海外 .....	237
8. 現行規制等 .....	240
(1) 法令の規制値等.....	240
(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値.....	240
(3) 耐容上限摂取量（UL）等 .....	240
9. 受容性（Acceptability）について.....	244
(1) 味 .....	245
(2) 臭気 .....	245
(3) 色度 .....	245
(4) 濁度 .....	246
(5) 外観等 .....	246
(6) 温度 .....	246
10. パック飲料水について.....	246
II. 安全性に係る知見の概要.....	249
1. 毒性に関する科学的知見.....	249
(1) 体内動態 .....	249
A.カルシウム.....	249
B.マグネシウム.....	256
(2) 疫学調査（ヒトへの影響） .....	258

A.カルシウム.....	258
B.マグネシウム.....	271
(3) 実験動物等に対する影響.....	278
2. 国際機関等の評価.....	292
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) .....	292
(2) WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書 (WHO) .....	292
(3) 欧州食品安全機関 (EFSA) .....	293
(4) 米国食品医薬品庁 (FDA) .....	294
(5) 米国医学研究所 (IOM) .....	294
(6) 英国食品基準局 (FSA) .....	294
(7) ヘルスカナダ (Health Canada) .....	304
(8) オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) .....	304
(9) 厚生労働省.....	305
(10) その他 .....	305
略号 .....	306
<参照> .....	307

## 要約

硬度とは従来、水の石鹼との反応の程度の尺度であり、硬度が高い水は沈殿物を生じる。その沈殿物は複数の多価金属イオンに由来するものであり、大部分はカルシウム及びマグネシウムイオンである。通常、硬度は水中のカルシウム塩及びマグネシウム塩の量をこれに対応する炭酸カルシウム量に換算したものである。天然水中に含まれるこれらの塩は、主として地質によるものであるが、海水、工場排水、下水などの混入によることもある。

カルシウム及びナトリウムは必須微量栄養素である。カルシウムはヒト体内では最も豊富に存在し、成人では体重の1~2%を占める。そのうち99%は骨及び歯の形成に寄与し、1%は血液や組織等で血管の収縮拡張、筋肉収縮、神経伝導等の重要な身体機能に関与する。血液中のカルシウム濃度が低下すると、副甲状腺ホルモンの分泌が増加し、主に骨からカルシウムが溶け出して元の濃度に戻す。経口摂取されたカルシウムは、食事性カルシウムは10~40%が小腸上部で吸収され、骨格に能動的に取り込まれ、腎臓を通して尿中排泄経路によって調節される。

カルシウムのヒトへの影響は、カルシウムの過剰摂取によるミルクアルカリ症候群、腎結石、前立腺癌、循環器疾患、下痢及び他のミネラルとの相互作用についての情報が認められた。

マグネシウムは体内で4番目に豊富に存在し、成人の体内含有量は約25gで、そのうち50~60%は骨に存在する。マグネシウムは300以上の細胞性酵素の補酵素であり、好氣的・嫌氣的解糖系や酸化的リン酸化反応等に必要とされる。

マグネシウム塩の過剰摂取の健康影響については、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性を有さないという報告が多かった。また、反復投与毒性試験では、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められないとの情報が多かった。

JECFAでは、カルシウム塩及びマグネシウム塩について「ADIを特定しない」と評価している。

## I. 評価対象物質の概要

### 1. 起源・用途

硬度とは従来、水の石鹼との反応の程度の尺度であり、硬度が高い水は沈殿物を生じる。その沈殿物は複数の多価金属イオンに由来するものであり、大部分はカルシウム及びマグネシウムイオンある。その他の陽イオン（例えばアルミニウム、バリウム、鉄、マンガン、ストロンチウム及び亜鉛）も含有量は少ないが一因となる。

(WHO 2011a)

通常、硬度は水中のカルシウム塩及びマグネシウム塩の量をこれに対応する炭酸カルシウム ( $\text{CaCO}_3$ ) 量 (mg/L) に換算したものである。天然水中に含まれるカルシウム塩及びマグネシウム塩は、主として地質によるものであるが、海水、工場排水、下水などの混入によることもある。水道においてはモルタルライニング管、施設のコンクリート構造物あるいは水の石灰処理によって増加することがある（厚生労働省 1992）。

(厚生労働省 2003)

カルシウムは、アルカリ土類金属の一つで、展性・延性がある。自然界には遊離状態で産出されず、炭酸塩及びケイ酸塩として広く多量に存在する。水中ではカルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) として存在し、硬度の主体をなしている。その起源は地質によるものが主であるが、他にコンクリート構造物からの溶出、海水、工場排水及び温泉などの混入に由来するものがある（日本水道協会 2015d）。自然界におけるカルシウムは主に石灰岩 ( $\text{CaCO}_3$ )、石膏 ( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )、及び螢石 ( $\text{CaF}_2$ ) として存在する。多くのカルシウム化合物（螢石や炭酸カルシウム）は不溶性であるが、塩化カルシウムや硝酸カルシウム等の水溶性化合物もある（EVM 2003）。ヒト体内では、カルシウムは最も豊富に存在する無機物（ミネラル）であり、成人では体重の 1~2% を占める。そのうち 99% は骨及び歯の形成に寄与するが、残りの 1% は血液、細胞外液、筋肉、及びその他の組織に存在し、血管収縮・拡張、筋肉収縮、神経伝導、及びホルモン放出といった重要な身体機能に関与している（IOM 1997）。

マグネシウムは、アルカリ土類金属の一つで、自然界では単体としては存在せず、炭酸塩、ケイ酸塩、硫酸塩及び塩化物などとして広く多量に存在する。水中にはマグネシウムイオンとして存在し、カルシウムイオンとともに硬度の主体をなしている。その成因は主に地質に由来するが、鉱山排水、工場排水、海水及び温泉などの混入によることもある（日本水道協会 2015d）。自然界におけるマグネシウムは純粋な金属としてではなく、マグネサイト、ドロマイト、及びその他の鉱物の形で存在する（EVM 2003）。マグネシウムはヒトの体内で 4 番目に豊富に存在する陽イオンであり、成人の体内含有量は約 25g であり、そのうち 50~60% は骨に存在する。マグネシウムは 300 以上の細胞性酵素の補因子であり、好

氣的・嫌氣的解糖系やミトコンドリアにおける酸化的リン酸化反応などに必要とされる (IOM 1997)。

## 2. 化学名、元素記号、原子量

### IUPAC

和名：カルシウム

英名：Calcium

CAS No. : 7440-70-2

原子量：40.08

### IUPAC

和名：マグネシウム

英名：Magnesium

CAS No. : 7439-95-4 原子量：24.31

## 3. 物理化学的性状

カルシウム及びマグネシウム化合物には様々な化学形態があり、硬度の定義は各国で個別に設定されている。アメリカではカルシウム塩及びマグネシウム塩の濃度を炭酸カルシウム ( $\text{CaCO}_3$ ) に換算した値、ドイツでは酸化カルシウム ( $\text{CaO}$ ) に換算した値、フランス及びイギリスでは  $\text{CaCO}_3$  の濃度を硬度として定義している。硬度に関連する主要な化合物の物理化学的性状を、本報告書に引用した化合物を中心として表 C-1 及び表 C-2 に記す。

A. カルシウム

表 C-1 カルシウム及びカルシウム化合物の物理化学的性状

名称	カルシウム	炭酸カルシウム	酸化カルシウム	酢酸カルシウム
CAS No.	7440-70-2	471-34-1	1305-78-8	62-54-4 (酢酸カルシウム無水物として) 5743-26-0 (酢酸カルシウム一水和物として)
分子式	Ca	CaCO <sub>3</sub>	CaO	酢酸カルシウム無水物：C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> CaO <sub>4</sub> 酢酸カルシウム一水和物：C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> CaO <sub>4</sub> ・H <sub>2</sub> O
分子量	40.08	100.09	56.0774	酢酸カルシウム無水物：158.17 酢酸カルシウム一水和物：176.18
物理的性状	個体。光沢のある銀白色の金属（新たに切断した場合）。湿った空気に暴露すると青みがかかった灰色に変化。	無色結晶、あるいは白色粉末。	白から青白色	無水物：白色粉末。僅かな酢酸臭。吸湿性が高い。一水和物：不定形（無色の針状結晶，顆粒又は粉末）でにおいはないか僅かに酢酸のにおいがする。
沸点（℃）	1484	分解	2,850	—
融点（℃）	842	825	2,613	—
蒸気圧（20℃）	1,333 Pa (9)	—	—	—
相対蒸気密度（空気=1）	—	—	—	—
引火点	—	不燃性	不燃性	—
比重	1.54	2.7~2.9 g/cm <sup>3</sup>	3.2~3.4	—
密度（g/cm <sup>3</sup> ）		2.711（方解石） 2.93（アラレ石）	3.34	—

名称	カルシウム	炭酸カルシウム	酸化カルシウム	酢酸カルシウム
水溶解度	3.99E <sup>+5</sup> mg/L (25°C、EST)	0.00015 mol/L	1.19 g/L	無水物：1434.73 g/100 mL、20°C、 一水和物：水に溶けやすい。0.2 モル水溶液の pH は 7.6。150°C以下では水和水は離れない。
有機溶媒への溶解度	水又はエタノールに溶け、水素ガスを発生する。			無水物：エチルアルコール、アセトン、ベンゼンに難溶。 一水和物：エチルアルコールに難溶。
その他	急性毒性：経口、経皮、吸入はデータなし 発がん性：IARC、ACGIH、NTP、EPAに記載がないため分類なし 生殖毒性：情報なし	急性毒性： 経口：ラット LD <sub>50</sub> =6,450 mg/kg に基づき、区分外。 経皮：データなし 吸入：データなし	急性毒性： 経口：マウス LD <sub>50</sub> =3,059mg/kg に基づき、区分 5 に分類。 経皮：データなし 吸入：データなし 発がん性：データなく、IARC 等の評価機関の報告もなし 生殖毒性：ラットとマウスの 1 世代試験で影響なしと記載あるが、データ不足。	急性毒性データなし 局所効果データなし 感作性データなし 生殖細胞変異原性データなし 催奇形性データなし 発がん性データなし 生殖毒性データなし 特定標的臓器毒性 (単回/反復 ばく露) データなし 吸引性呼吸器有害性データなし
参照	(昭和化学株式会社 2012a)	(昭和化学株式会社 2014a)	(昭和化学株式会社 2012b)	(純正化学株式会社 2014)

一: 該当データなし

## B. マグネシウム

表 C-2 マグネシウム及びマグネシウム塩の物理化学的性状

名称	マグネシウム	硫酸マグネシウム	塩化マグネシウム	水酸化マグネシウム
CAS No.	7439-95-4	7487-88-9	7786-30-3	1309-42-8
分子式	Mg	MgSO <sub>4</sub>	MgCl <sub>2</sub>	Mg(OH) <sub>2</sub>
分子量	24.31	120.37	95.21	58.32
物理的性状		白色結晶又は粉末	灰白色の雲母状又は塊状。吸湿性あり。強い苦味あり。	白色の粉末
沸点 (°C)	1091	—	1,412	—
融点 (°C)	650	1,124	714	—
蒸気圧 (20°C)	—	—	ほとんど 0 Pa (20°C)	—
引火点	—	不燃性	不燃性	—
密度 (g/cm <sup>3</sup> )	1.738	2.65	2.325	—
水溶解度	溶けない	25.5 g/100 mL	54.3 g/100cm <sup>3</sup>	難溶
その他	急性毒性：経口：イヌ LD <sub>50</sub> =230 mg/kg 亜急性毒性：ヒュームの吸入により金属ヒューム熱を起こすことがある。	急性毒性：経口：ラット LD <sub>50</sub> <sup>50</sup> =8,100 mg/kg (SIDS)に基づき、区分外 経皮：データなし 吸入：データなし 発がん性：データなし 生殖毒性：データ不足のため分類できない	急性毒性：経口：医薬品や食品添加物の用途でも使用されているため毒性は低いと推定される。 経皮：データなし 吸入：データなし 発がん性：ACGIH では A4 に分類（ヒトで発がん性と分類しかねる物質） 生殖毒性：データなし	急性毒性 経口 LD <sub>50</sub> =8,500 mg/kg ラット、LD <sub>50</sub> =8,500 mg/kg マウス その他（急性毒性：経皮・吸入、皮膚腐食性/刺激性、眼に対する重篤な損傷性/刺激性、呼吸器感作性、皮膚感作性、生殖細胞変異原性、発がん性、生殖毒性、特定標的臓器/全身毒性（単回暴露）、特定標的臓器/全身毒性（反復暴露、吸引性呼吸器有害性）
参照	(シグマ・アルドリッチ・ジャパン株式会社 2001)	(純正化学株式会社 2013)	(昭和化学株式会社 2014b)	(純正化学株式会社 2007)

#### 4. 生産量及び輸出量

ミネラルウォーターの国内生産量（日本ミネラルウォーター協会 2013）を表に示し、年次推移を図にした。ミネラルウォーターの国内生産は1990年から増加し、特に2010年から大きく伸びている。また、ミネラルウォーターの輸入は1991年から2006年まで徐々に増加したが、その後は増減を繰り返し全体として横ばいである（表C-3、図C-1）。

ミネラルウォーターの一人当たりの消費量（日本ミネラルウォーター協会 2013）は、1997年から2013年まで継続して増加している（表C-4、図C-2）。

表C-3 ミネラルウォーター類の国内生産と輸入の推移

年	国内生産		輸入			合計	
	数量 (KL)	前年比 (%)	数量 (KL)	前年比 (%)	シェア (%)	数量 (KL)	前年比 (%)
1982	87,000	-	163	-	0.2	87,163	-
1983	89,000	102.3	1,036	635.6	1.2	90,036	103.3
1984	91,000	102.2	1,396	134.7	1.5	92,396	102.6
1985	83,000	91.2	1,072	76.8	1.3	84,072	91
1986	81,000	97.6	1,179	110	1.4	82,179	97.7
1987	86,000	106.2	3,547	300.8	4	89,547	109
1988	95,000	110.5	9,091	256.3	8.7	104,091	116.2
1989	101,000	106.3	16,279	179.1	13.9	117,279	112.7
1990	150,000	148.5	25,348	155.7	14.5	175,348	149.5
1991	244,000	162.7	34,686	136.8	12.4	278,686	158.9
1992	300,000	123	45,594	131.4	13.2	345,594	124
1993	346,400	115.5	68,430	150.1	16.5	414,830	120
1994	412,300	119	146,821	214.6	26.3	559,121	134.8
1995	452,200	109.7	198,713	135.3	30.5	650,913	116.4
1996	485,900	107.5	144,721	72.8	22.9	630,621	96.9
1997	645,900	132.9	148,605	102.7	18.7	794,505	126
1998	714,600	110.6	159,127	107.1	18.2	873,727	110
1999	956,400	133.8	175,582	110.3	15.5	1,131,982	129.6
2000	894,300	93.5	195,334	111.2	17.9	1,089,634	96.3
2001	1,021,200	114.2	226,061	115.7	18.1	1,247,261	114.5
2002	1,075,500	105.3	264,078	116.8	19.7	1,339,578	107.4
2003	1,132,500	105.3	331,575	125.6	22.6	1,464,075	109.3
2004	1,295,855	114.4	330,671	99.7	20.3	1,626,526	111.1
2005	1,427,099	110.1	406,925	123.1	22.2	1,834,024	112.8
2006	1,800,850	126.2	552,591	135.8	23.5	2,353,441	128.3
2007	1,924,258	106.9	580,809	105.1	23.2	2,505,067	106.4
2008	2,015,614	104.7	499,676	86	19.9	2,515,290	100.4
2009	2,089,231	103.7	418,971	83.8	16.7	2,508,202	99.7
2010	2,098,950	100.5	418,975	100	16.6	2,517,925	100.4
2011	2,582,632	123	589,575	140.7	18.6	3,172,207	126
2012	2,788,030	108	353,084	59.9	11.2	3,141,114	99
2013	2,865,305	102.8	389,950	110.4	12	3,255,255	103.6

輸入資料……財務省関税局 日本貿易統計

2002年国産生産量データ修正：▲35,000KL（重複計上のため）

（日本ミネラルウォーター協会 2014）

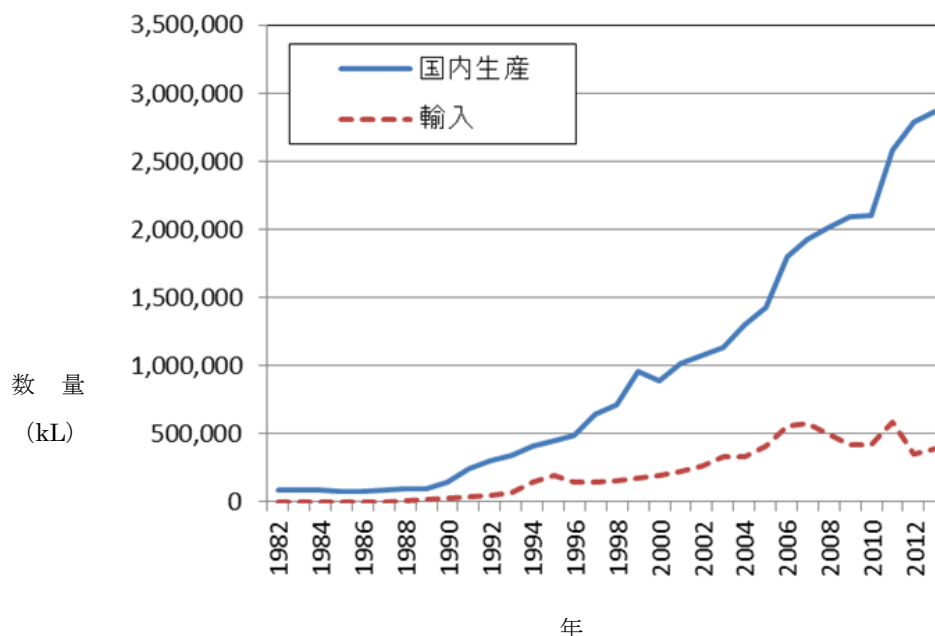


図 C-1 ミネラルウォーターの国内生産及び輸出の推移

（ミネラルウォーター協会 2014 を基に作成）

表 C-4 ミネラルウォーターの一人当たり消費量の推移

（単位：L/年・人）

年	日本	アメリカ	カナダ	イギリス	ドイツ	フランス	イタリア	ベルギー	スイス	スペイン
1997	6.3	41.7	14.9	—	89.2	115.3	154.5	112.5	87.7	90.1
1998	6.9	45.5	15.8	12.8	82.6	120.1	158.1	113.7	93.2	98.7
1999	8.9	49.9	17.4	15.4	89	129.5	159	120.7	93.2	110
2000	8.6	53.1	20.2	17.1	87.6	134.8	168	118.7	96	119.8
2001	9.8	57.3	23.5	19.2	92.9	140.9	173	124.3	99.6	129.8
2002	10.5	62.2	30.3	21.3	96.4	144.7	177.9	128	104.6	138.9
2003	11.5	67.8	37.5	25.3	107.9	152.9	188.6	139.2	120.9	152.3
2004	12.7	75.2	42.3	27	108.9	144.6	179.6	135.6	113.5	151.9
2005	14.4	84.4	48.7	27.5	113.1	140.3	180.6	137.1	117.5	156.9
2006	18.4	92.6	54.8	29.6	119	137.6	182.8	142.1	112.8	162.2
2007	19.6	98.8	59.1	30.6	118	133	175.9	139	112.1	163.3
2008	19.7	102.2	62.2	29.9	117	128.2	175.3	137.6	108.7	158.4
2009	19.7	100.6	61.8	29.4	116.4	126.7	175.5	133.7	105.9	150.6
2010	19.8	100	62.1	29.1	116	129.8	174.5	132.1	103.4	147.5
2011	24.8	98.9	62.2	29.5	119.4	129.3	173	132.4	103.4	146.8
2012	24.6	102.4	62.7	30	119.8	132.4	174	131.7	102.7	144.4
2013	25.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-

【注】・参考資料 ユーロモニター・インターナショナル

- ・表中の“—”はデータなし
- ・日本の人口は 1993 年より総務省統計局の推計を使用 (2013. 9. 1 現在 1 億 2,726.3 万人)
- ・2002 年日本データ修正：▲0.3L (国内生産数量一部重複計上のため)
- ・2013 年 8 月にデータを見直し 1997 年より掲載することに変更

(日本ミネラルウォーター協会 2014)

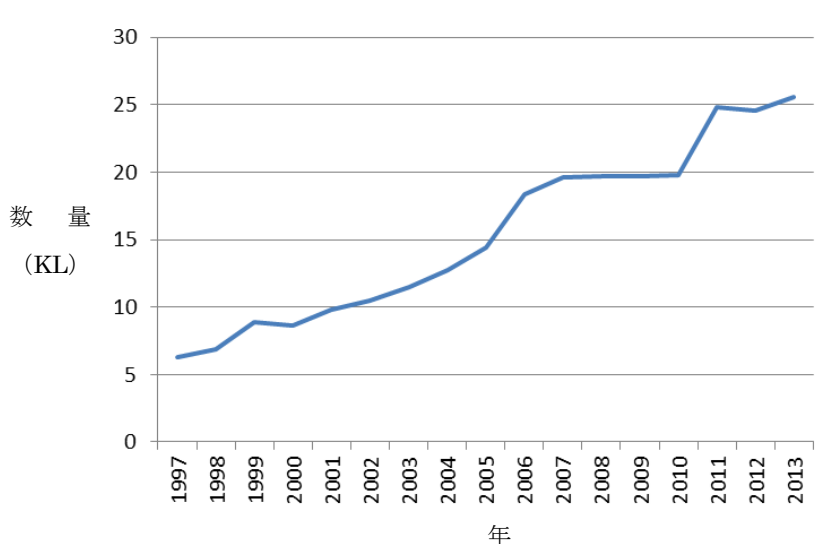


図 C-2 ミネラルウォーターの 1 人当り消費量の推移

(日本ミネラルウォーター協会 2014 を基に作成)

ミネラルウォーターの国内消費量出荷量 (2013 年) の上位 9 銘柄を表 C-5 に示した。また、ミネラルウォーター中のカルシウム及びマグネシウムの含有量と一人当たり摂取量の推定値を表 C-6 に示した。

表 C-5 ミネラルウォーターの出荷量及びシェア (2013 年)

順位	銘柄	社名	出荷量 (万ケース)	シェア (%)
1	天然水シリーズ	サントリー	7477	27.6
2	いろはす	日本コカコーラ	3220	11.9
3	アルカリイオンの水	キリンビバレッジ	2267	8.4
4	おいしい水シリーズ	アサヒ飲料	2172	8
5	森の水だより、	日本コカコーラ	1930	7.1
6	ボルヴィック	キリンビバレッジ	775	2.9
7	クリスタルガイザー	大塚食品	582	2.1
8	エビアン	伊藤園、伊藤忠	448	1.7
9	富士山のバナジウム天然水	アサヒ飲料	129	0.48

(飲料総研 2014)

表 C-6 ネラルウォーター中の成分の含有量と一人当たり摂取量

順位	銘柄	含有量 <sup>b</sup> (mg/100 mL)		年間総消費量 <sup>c</sup> (トン)		一人当たり消費量 <sup>d</sup> (mg/年)	
		カルシウム	マグネシウム	カルシウム	マグネシウム	カルシウム	マグネシウム
1	天然水シリーズ <sup>a</sup>	1.1	0.42	9.87	3.77	77.8	29.7
2	いろはす <sup>a</sup>	0.9	0.32	3.48	1.24	27.4	9.7
3	アルカリイオンの水	1.3	0.64	3.53	1.74	28.0	13.8
4	おいしい水シリーズ <sup>a</sup>	0.75	0.46	1.96	1.2	15.4	9.4
5	森の水だより <sup>a</sup>	0.84	0.34	1.95	0.79	15.3	5.2
6	ボルヴィック	0.9	0.32	0.84	0.3	6.7	2.4
7	クリスタルガイザー	0.64	0.54	0.45	0.38	3.4	2.9
8	エビアン	8.0	2.60	0.43	1.4	34.8	11.3
9	富士山のバナジウム天然水	0.75	0.26	0.098	0.04	0.92	0.32

<sup>a</sup>：採取地が複数ある銘柄の含有量は平均値とした、ND：検出限界以下

<sup>b</sup>：亜鉛の含有量はウェブ情報又は商品の成分表示から得た。

<sup>c</sup>：年間総消費量は、含有量及び各銘柄の出荷量（表 C-2）を基に算出した。

<sup>d</sup>：一人当たり消費量は、ミネラルウォーターの一人当たり消費量（表 C-4）及び各銘柄のシェア（%）（表 C-5）を基に算出した。

## 5. 分析方法

マグネシウム、カルシウム等（硬度）の分析方法は、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定める方法（平成 15 年厚生労働省告示第 261 号）」に定められている。本告示では、フレイム-原子吸光光度計による一斉分析法、誘導結合プラズマ発光分光分析装置による一斉分析法、イオンクロマトグラフ（陽イオン）による一斉分析法、滴定法によることが定められている（厚生労働省 2003a）。

フレイム—原子吸光光度計による硬度の分析は、まずカルシウム及びマグネシウムの濃度をそれぞれ、波長 422.7 nm（濃度範囲 0.02~0.2 mg/L）及び 285.2 nm（濃度範囲 0.005~0.05 mg/L）の吸光度で測定し、次式により濃度を算定する。

$$\text{硬度 (炭酸カルシウム mg/L)} = [\text{カルシウム (mg/L)} \times 2.497] + [\text{マグネシウム (mg/L)} \times 4.118]$$

また、誘導結合プラズマ発光分光分析装置（ICP-AES）による硬度の分析は、まずカルシウム及びマグネシウムの濃度を、それぞれ、422.673、396.847、393.366 nm（濃度範囲 0.04~4 mg/L）及び波長 279.553（濃度範囲 0.0006~0.06 mg/L）で発光強度により測定し、次式により濃度を算定する。硬度（炭酸カルシウム mg/L）= [カルシウム（mg/L）×2.497] + [マグネシウム（mg/L）×4.118]

誘導結合プラズマ—質量分析装置（ICP-MS）による硬度の分析は、まずカルシウム及びマグネシウムの濃度を、質量数 44（濃度範囲 0.1~20）及び質量数 24、25（0.1~10）のイオン強度を測定し、次式により濃度を算定する。

$$\text{硬度 (炭酸カルシウム mg/L)} = [\text{カルシウム (mg/L)} \times 2.497] + [\text{マグネシウム (mg/L)} \times 4.118]$$

イオンクロマトグラフ（陽イオン）による一斉分析法では、カルシウム及びマグネシウムの濃度を測定し、次式により濃度を算定する。

$$\text{硬度 (炭酸カルシウム mg/L)} = [\text{カルシウム (mg/L)} \times 2.497] + [\text{マグネシウム (mg/L)} \times 4.118]。$$

滴定法による硬度の分析は、EDTA 溶液（0.01 mol/L）を用いて滴定し、これに要した EDTA の ml 数 a から、次式により検水中の硬度を検水に含まれる炭酸カルシウムの濃度として算定する。

$$\text{硬度 (炭酸カルシウム mg/L)} = (a - 1) \times 1000 \times 1 / 100$$

（厚生労働省 2003a）

## 6. 検出状況

### (1) 日本

平成 24 年度水道水質データベース（(公社) 日本水道協会）で公表されている、水道水の「カルシウム、マグネシウム等（硬度）」の水道統計 水質分布表（最高値）を表 4 に示す。（日本水道協会 2012a, b）

各観測地点における最高値別にみると、原水においては水道水の水質基準値（300 mg/L 以下）を超過する地点が 25 箇所あったが、ほとんどが基準値以内に収まった（5,381/5,356 地点）（表 C-7）。また、浄水においては同様に水質基準値を超過する地点はなかった。また、現行の清涼飲料水の原水（その他の清涼飲料水）の製造基準（1 mg/L）を超過した地点は、原水及び浄水共に存在しなかった（表 C-8）。

表 C-7 水道水（原水）におけるカルシウム、マグネシウム等（硬度）の水質分布表最高値（日本水道協会 2012a）

水源種別	測定地点数	度数分布表 (mg/L)										
		~10	~20	~40	~60	~80	~100	~150	~200	~250	~300	301~
全体	5,381	189	498	1,585	1,410	812	438	321	71	25	7	25
表流水	1,096	59	202	408	260	80	54	29	3	0	0	1
ダム湖沼	282	20	35	119	55	22	10	15	2	1	0	3
地下水	3,103	83	161	731	906	614	309	206	57	15	5	16
その他	862	25	96	317	175	92	64	70	7	9	2	5

表 C-8 水道水（浄水）でのカルシウム、マグネシウム等（硬度）の水質分布表最高値（日本水道協会 2012b）

水源種別	測定地点数	度数分布表 (mg/L)										
		~10	~20	~40	~60	~80	~100	~150	~200	~250	~300	301~
全体	5,779	126	478	844	1,784	1,545	610	316	54	18	4	0
表流水	1,075	49	151	229	351	207	51	34	3	0	0	0
ダム湖沼	274	15	27	59	98	45	15	14	0	1	0	0
地下水	3,014	40	124	272	897	1,054	373	199	43	10	2	0
その他	1,393	21	172	281	429	236	169	69	7	7	2	0

日本における食品中のカルシウム及びマグネシウム濃度について、日本食品標準成分表（2010）から主な食品中濃度を抜粋したものを表 C-9 及び C-10 に示す。通常生で食べる食品以外は調理後（炊き、ゆで、焼き等）の可食部 100 g 当たりの濃度である。カルシウム及びマグネシウムはほとんどの食品中に含まれる。

表 C-9 食品中のマグネシウム、カルシウム濃度

食品群	食品名	カルシウム濃度 (mg Ca/可食部 100g)	マグネシウム濃度 (mg Mg/可食部 100g)	備考 (調理方法等)
穀類	精白米	3	7	水稲めし
	食パン	29	20	
	そば	9	27	ゆで
いも及び澱粉類	さつまいも (塊根)	34	23	焼き
	じゃがいも (塊茎)	2	18	水煮
豆類	全粒大豆	70	110	ゆで
種実類	アーモンド	230	310	乾燥
野菜類	レタス	19	8	生
	大豆もやし	24	19	ゆで
	ほうれんそう (葉)	69	40	ゆで
	なす (果実)	20	16	ゆで
	ごぼう (根)	48	40	ゆで
	キャベツ (結球葉)	43	14	生
	日本かぼちゃ (果実)	24	15	ゆで
果実類	バナナ	6	32	生
	ぶどう	6	6	生
きのこ類	生しいたけ	3	12	ゆで
魚介類	まあじ (開き干し)	57	38	焼き
	まいわし	130	40	焼き
	うなぎ	150	15	蒲焼き
	まぐろ缶詰	4	25	油漬け、フレーク、ライト
	かき	88	74	生
	ほたてがい	22	59	生
肉類	うし (もも、赤肉)	4	24	生
	ぶた (ロース、脂身付き)	6	29	焼き
	ハム (ボンレス)	8	20	
	若鶏肉 (もも、皮付き)	7	28	焼き
卵類	鶏卵 (全卵)	60	11	生
乳類	牛乳	110	10	普通牛乳
	プロセスチーズ	630	19	
菓子類	蒸しまんじゅう	17	13	
	ミルクチョコレート	240	74	
	ポテトチップス	17	70	
	塩せんべい (米菓)	13	24	
調味料及び香辛料	こいくち醤油	29	65	
	ケチャップ	17	20	

(文部科学省 2010)

表 C-10 食品のうち嗜好飲料類中のカルシウム及びマグネシウム濃度

	カルシウム (mg /可食部 100g)	マグネシウム (mg /可食部 100g)	備考
<茶 類> (緑 茶 類)			
玉露			
一茶	390	210	
一浸出液	4	15	茶 10 g
一抹茶	420	230	
せん茶			
一茶	450	200	
一浸出液	3	2	茶 10 g
かまいり茶			
一浸出液	4	1	茶 10 g
番茶			
一浸出液	5	1	茶 15 g
ほうじ茶			
一浸出液	2	Tr	茶 15 g
玄米茶			
一浸出液	2	1	茶 15 g
(発酵茶類)			
ウーロン茶			
一浸出液	2	1	茶 15 g
紅茶			
一茶	470	220	
一浸出液	1	1	茶 5 g
<コーヒー・ココア類>			
コーヒー			
一浸出液	2	6	コーヒー粉末 10 g
一インスタントコーヒー	140	410	
一コーヒー飲料	22	6	
ココア			
一ピュアココア	140	440	
一ミルクココア	180	130	
<その他>			
一甘酒	3	5	
一昆布茶	80	70	
(炭酸飲料類)			
一果実色飲料	3	0	
一コーラ	2	1	
一サイダー	1	Tr	
麦茶			
一浸出液	2	Tr	麦茶 50 g

(文部科学省 2010)

## (2) 海外

WHO (2009) は、世界各地の水道水及び市販されているペットボトルの水に含まれるカルシウム及びマグネシウム濃度を表 C-11 のようにまとめている (Garzon and Eisenberg 1998、Von Wiesenberger 1999、Azoulay et al. 2001)。

(WHO 2009)

表 C-11 水道水及び市販のペットボトル水に含まれるカルシウム及びマグネシウム濃度

	Ca <sup>2+</sup> 濃度 (mg/L)			Mg <sup>2+</sup> 濃度 (mg/L)		
	平均	標準偏差	範囲	平均	標準偏差	範囲
(a)表流水 (原水) (n=36)	34±21	36	2-83	10±8	8	0-29
(b)地下水 (原水) (n=8)	52±24	48	26-85	20±13	12	2-48
(a)湧水(n=28)	18±22	6	0-76	8±18	3	0-95
(b)ミネラルウォーター(n=29)	100±125	8	3-310	24±42	7	1-130
(a)ミネラルウォーター (軟水) (n=40)	60±40	54	4-145	16±19	14	1-110
(b)ミネラルウォーター (中程度の硬水) (n=26)	262±139	217	78-575	64±37	56	9-128
(c)ミネラルウォーター (硬水) (n=7)	60±59	33	55-176	16±20	9	4-60
(a)蒸留水(n=9)	NA	0	0-0.1	NA	NA	NA
(b)ミネラルウォーター(n=4)	NA	12	0.2-20.8	NA	NA	NA
(c)輸入ミネラルウォーター(n=12)	NA	NA	12-199	NA	NA	NA

NA : 該当データなし、

Garzon and Eisenberg 1998、Von Wiesenberger 1999、Azoulay et al. 2001をもとに作成 (WHO 2009)

英国では、硬度の高い地域では水道水はカルシウム摂取源として大きな割合を占める。コッツウォルズでみられる硬度が極めて高い水はカルシウムを 300 mg/L 含んでいる。カルシウム含量が 100 mg/L 以下の水は軟水とされ、ランカシャー等のいくつかの地域では供給水にはカルシウムはほとんどあるいは全く含まれない。サウス・ノーサンバーランドに住む未成年のカルシウム摂取量に関する研究では、上水道にはカルシウムが 300 mg/L 含まれており、牛乳以外の飲料 (non-milk beverage) からのカルシウム摂取量の 8%が水である (COMA 1998)。

(EVM 2000a)

本調査において、2005 年から 2013 年に学術雑誌に公表された国内外の河川、湖沼、地下水又は水道水中のカルシウム又はマグネシウム濃度に関する論文を検索した。そのうち水中のカルシウム又はマグネシウム濃度について記載されている文献の内容を以下に示す。底質や環境生物への蓄積量を調べたものについては除外した。

ナイジェリア北部のクル病発生地域及び非発生地域の土壌、トウモロコシ及び飲料水中カルシウム濃度を調べた。クル病発生地域の土壌、トウモロコシ及び飲料水中カルシウム濃度は非発生地域のそれぞれ 47.6%、26.6%及び 79.1%であり低かった。このことは、クル病に対して栄養学的及び環境的影響があったことを示唆している。

(Hartman and Sponholz 2012)

ナイジェリアデルタの Ughoton 水路の水の汚染程度及び物理化学的性状を調査し、この水路のエコシステム及び水質に与える影響を調べた。油井から 50、100、250 及び 500 m 下流の表層水中の鉄、マンガン、亜鉛、カルシウム、マグネシウム、クロム、カドミウム、ニッケル及び鉛濃度を測定した。カルシウム濃度は 2.0~4.8 mg/L、マグネシウム濃度は 0.4~1.8 mg/L であった。これらの濃度はナイジェリア連邦共和国環境庁 (FEPA、Federal Environmental Protection Agency) の 1996 年規制値及びナイジェリア環境規制当局 (NESREA、The National Environmental Standards and Regulations Enforcement Agency) の 2007 年基準のレベルより低かった。しかし、炭水化物分解菌及び従属栄養細菌は高い汚染状態であった。

(Uzoekwe and Achudume 2011)

パキスタンの淡水湖であるハーンプル (Khanpur) 湖の水中カルシウム、カドミウム、コバルト、クロム、銅、鉄、カリウム、リチウム、マグネシウム、マンガン、ナトリウム、鉛、ストロンチウム及び亜鉛濃度を測定した。カルシウム濃度 (16.50±0.147 mg/L) 及びマグネシウム濃度 (15.23±0.133 mg/L) は、WHO ガイドライン値 (それぞれ 100 及び 50 mg/L) より低かった。経口及び経皮での健康リスク評価を行った。カドミウム、コバルト、クロム及び鉛のハザード比 (Hazard quotient) は 1 より高く、地域住民に対して悪影響を及ぼす可能性がある。主要な成分分析の結果は貯水池の金属類にはかなりの人為的関与があることを示している。

(Iqbal et al. 2012)

ナイジェリアの Benin 市の 30 カ所の都市活動用地下水中のカルシウム、マグネシウム、マンガン、カドミウム、クロム、鉛、ヒ素、鉄、亜鉛、ニッケル及び銅濃度を測定した。その濃度範囲はカルシウム ; 3.00±0.00-9.00±0.50 mg/L、マグネシウム ; 9.60±0.60-34.80±0.80 mg/L、マンガン ; <0.03-0.05±0.00 mg/L、カドミウム ; <0.01mg/L、クロム ; <0.04 mg/L、鉛 ; <0.08 mg/L、ヒ素 ; <0.25 mg/L、鉄 ; 0.10±0.02-0.03±0.0 mg/L、亜鉛 ; 0.01±0.00-0.05±0.00 mg/L、ニッケル ; <0.05 mg/L、銅 ; 0.08±0.00-0.30±0.02 mg/L であった。検出された元素は全て WHO の飲料水ガイドラインで勧告している毒性濃度を下回った。

(Ilori and Obahiagbon 2011)

ブラジルのマナウス市を流れるアマゾン川支流のネグロ川の水中のカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、カドミウム、銅、クロム、鉄、マンガン、鉛及び亜鉛濃度を原子吸光光度計で分析した。銅と亜鉛を除いて、大部分の溶存金属は健康省の食糧に関する最大許容限界を上回った (Pinto et al. 2009)。

インドのタミール・ナドゥのトリッキー市の水質パラメーターと種々の病院からの腎結石に関する臨床データを収集した。腎結石はトリッキー市及びその周辺地域で普通にみられ、21-40 歳及び 41-60 歳代が他の年代と比べてより脆弱であり、男性の方が女性よりも脆弱であった。トリッキー市の検査水の殆どが酸性であり、総溶解固形物は 403-2,415 mg/L であった。地下水源 (groundwater sources) は検査地域の地下水 (subsurface waters) よりもミネラル分を多く含んでいた。井戸水又は水道水を使用している腎病患者における *in vitro* での結晶成長 (*in-vitro crystal growth*) にかかなりの差がみられた。水中のカルシウム、硬度及び総溶解固形物のレベルが高い場合、結晶化され易いとされている。飽和指数と Ryznar 安定指数とは検査した全ての地下水源で結石形成の傾向があることを示唆した。飲料水や料理に地下水を使用する人々に注意を促すことが必要である。

(Mariappan 2008)

メキシコのチワワ州のサン・ペドロ川の水を 2005 年 10 月から 2006 年 8 月まで毎月採取して全部で 165 サンプルについて、ヒ素、ベリリウム、カルシウム、カドミウム、コバルト、銅、クロム、鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニッケル、鉛、セレン、ストロンチウム、チタン、タリウム、バナジウム及び亜鉛濃度を ICP-OES (Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry) で測定した。カルシウム濃度はサンプルの地域及び採取月、及び相互作用により統計的に違いが認められた。川の上流 (upper part of the river) の Madero dam (LP) におけるカルシウム濃度は 23.21 mg/L と低い、下流になると増加し El Torreon (ET) 流域では平均値 120.23 mg/L に達した。採取時期に関しては雨季に最もカルシウム濃度が高く、6 月には 137.50 mg/L に達した。これに対し、11 月は 59.74 mg/L であった。マグネシウム濃度は LP では 5.82 mg/L であったがその他の地域では Rosales-Delicias 間 (RD) で 21.59 mg/L、Meoqui (M) で 27.43 mg/L、ET で 28.59 mg/L、Julimes (LJ) で 26.84 mg/L であった。採取月については 6 月に最大値 33.08 mg/L を示した。

(Gutierrez et al. 2008)

ギリシャのテッサリア東部の 26 カ所の地下水 (飲料水) 中アルミニウム、ヒ素、リン、鉛、亜鉛、マンガン、鉄、クロム、ストロンチウム、銅、ナトリウム、臭素、塩素、ケイ素、マグネシウム、銀、ベリリウム、ビスマス、ジスプロシウム、エルビウム、ユーロピウム、金、ゲルマニウム、ホロミウム、インジウム、イリジウム、オスミウム、白金、レニウム、ロジウム、ルテニウム、ルテチウム、ハフニウム、水銀、ツリウム、ジルコニウム

ム及びニオブ濃度を ICP-ES で測定した。マグネシウム濃度範囲は 2,940-40,000  $\mu\text{g/L}$  であった。

(Kelepertsis et al. 2006)

2001 年の 6 月から 12 月にかけて、スウェーデン南部の様々な岩盤状況を示す 20 カ所の市営水処理施設から原水及び処理水を採取してカルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、 $\text{HCO}_3^-$  などの水質を ICP 分光光度計及び ICP-MS を用いて分析した。各施設から原水及び処理水を 4 サンプルずつ採取した。処理水のカルシウム及びマグネシウムの濃度はかなりバラツキ、濃度範囲は、カルシウム ; 9.1-53.7 mg/L、マグネシウム ; 1.4-10.9 mg/L であった。原水からの鉄及びマンガン除去操作は効果的であり、水中濃度はある施設では検出限界を下回った。軟水化フィルターはカルシウム濃度をこの試験で一番軟水のものと同等にした。

(Rosborg et al. 2006)

トルコ北西部の Duzce 州にある Buyukmelen 川は約 470  $\text{km}^2$  の水域を有しており、44  $\text{m}^3/\text{秒}$  で黒海に注いでいる。2040 年までに Buyukmelen 川をイスタンブールの飲料水用貯水池の水源とする計画のため、この川の岩石、土壌、水路水、懸濁物、川床及び水路の底質、ビーチの砂を採取して、鉱物学的、地球化学的方法を用いて検討した。Kuplu 及び Guz 水路の水中  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ 、 $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{Cl}$  濃度は世界の平均値よりも極めて高かった。 $\text{Ca}^{2+}$  濃度は Abaza、Kuplu 及び Guz 水路で高く、それぞれ 80、68.6、67.3 mg/L であり、 $\text{Mg}^{2+}$  濃度は Celic、Buyukmelen、Kuplu 及び Guz 水路で高く、それぞれ 12.9、8.75、7.67、16 mg/L であった。

(Pehlivan and Yilmaz 2005)

## 7. 暴露状況

標準的な一日当たりのカルシウム及びマグネシウム摂取量の80%以上は食事由来である。このうちカルシウムは約30%、マグネシウムは35%が吸収される。牛乳及び水由来のカルシウム及びマグネシウムのバイオアベイラビリティは共に50%代である。標準的な水由来のカルシウム及びマグネシウムの寄与は5~20%である。

(WHO 2011a)

### (1) 日本

厚生労働省(2007年)から公表されている、マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーにより推定される調味嗜好飲料からのカルシウム及びマグネシウムの一日摂取量は、24.42及び29.49 mg/日であった。また、食品群全体からのカルシウム及びマグネシウムの総摂取量は、それぞれ、1995年度では383.9、154.4 mg/人/日、1998年は400、165 mg/人/日、2005年度は316.9、154.1 mg/人/日であった。

(厚生労働省 2007)

厚生労働省がまとめている「平成24年国民健康・栄養調査の結果」では、通常の食品から摂取されるカルシウム及びマグネシウムの一日摂取量の平均値は、499及び238 mg/人/日であった。カルシウム及びマグネシウムの平成24年国民健康・栄養調査報告の年齢別摂取量を、それぞれ表C-12及び表C-13に示した。

(厚生労働省 2013)

表 C-12 平成 24 年国民健康・栄養調査報告の年齢別カルシウム摂取量 (mg Ca/日・人)

年齢	男 (15,084 人)		女 (17,144 人)		男女計 (32,228 人)	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
総数	513	472	487	449	499	460
1-2 歳	372	325	332	302	353	320
3-5 歳	452	433	427	411	440	420
6-7 歳	581	555	547	528	565	541
8-9 歳	689	663	633	616	660	645
10-11 歳	723	680	635	605	679	638
12-14 歳	716	675	607	606	662	261
1-6 歳	439	414	404	392	422	398
7-14 歳	704	666	620	602	662	637
15-19 歳	550	516	456	398	508	467
20-29 歳	448	403	415	368	431	379
30-39 歳	430	391	436	407	433	403
40-49 歳	443	394	424	390	433	391
50-59 歳	489	454	494	450	492	452
60-69 歳	539	504	532	498	535	500
70 歳以上	556	519	516	474	534	493
(再掲) 20 歳以上	496	452	241	440	488	445
(再掲) 75 歳以上	537	500	495	450	513	469

(注) 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。

表 C-13 平成 24 年国民健康・栄養調査報告の年齢別マグネシウム摂取量 (mg Mg/日・人)

年齢	男 (15,084 人)		女 (17,144 人)		男女計 (32,228 人)	
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値
総数	253	242	226	215	238	228
1-2 歳	125	116	118	114	122	115
3-5 歳	154	148	150	146	152	148
6-7 歳	189	187	178	171	184	180
8-9 歳	218	221	203	195	211	204
10-11 歳	239	229	217	217	228	225
12-14 歳	263	255	227	219	245	241
1-6 歳	148	141	141	139	145	140
7-14 歳	239	232	215	209	227	221
15-19 歳	250	242	203	196	229	218
20-29 歳	229	223	198	187	212	204
30-39 歳	236	224	209	201	222	211
40-49 歳	248	239	214	208	230	222
50-59 歳	269	259	242	233	254	244
60-69 歳	285	273	260	251	272	260
70 歳以上	277	267	243	231	258	246
(再掲) 20 歳以上	262	250	233	222	246	235
(再掲) 75 歳以上	267	253	231	219	246	233

(注) 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 2013)

また、「平成 25 年国民健康・栄養調査結果の概要」では、カルシウム及びマグネシウムの摂取量の平均値はそれぞれ、504 及び 239 mg/人/日であった。カルシウム及びマグネシウムの平成 25 年国民健康・栄養調査報告の年齢別摂取量をそれぞれ表 C-14 及び表 C-15 に示した。

(厚生労働省 2014)

表 C-14 平成 25 年国民健康・栄養調査報告の年齢別カルシウム摂取量 (mg Ca/日・人)

年齢	男 (3,684 人)	女 (4,117 人)	男女計 (7,801 人)
	平均値	平均値	平均値
総数	520	489	504
1-6 歳	421	413	417
7-14 歳	667	607	638
15-19 歳	502	431	468
20-29 歳	445	405	425
30-39 歳	454	441	447
40-49 歳	443	420	431
50-59 歳	473	490	482
60-69 歳	550	540	545
70 歳以上	590	521	552
(再掲) 20 歳以上	512	486	498

(注) 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。

表 C-15 平成 25 年国民健康・栄養調査報告の年齢別マグネシウム摂取量 (mg Mg/日・人)

年齢	男 (3,684 人)	女 (4,117 人)	男女計 (7,801 人)
	平均値	平均値	平均値
総数	255	225	239
1-6 歳	146	140	143
7-14 歳	230	211	221
15-19 歳	240	197	219
20-29 歳	221	192	206
30-39 歳	243	211	226
40-49 歳	243	204	222
50-59 歳	263	239	250
60-69 歳	286	259	271
70 歳以上	288	243	264
(再掲) 20 歳以上	265	232	247

(注) 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 2014)

厚生労働省の平成 24 年国民健康・栄養調査報告によると、日本における食品からのカルシウム及びマグネシウム摂取のうち、嗜好飲料類からの摂取量は表 C-16 のとおりである。  
(厚生労働省 2012)

表 C-16 平成 25 年国民健康・栄養調査報告のカルシウム及びマグネシウム摂取量  
(mgZn/日・人)

	カルシウム	マグネシウム
嗜好飲料類	17.9	15.7
アルコール飲料	2.8	3.6
日本酒	0.3	0.1
ビール	2.3	3.3
洋酒・その他	0.2	0.2
その他の嗜好飲料	15.1	12.1
茶	7.2	4.3
コーヒー・ココア	5.4	7.6
その他の嗜好飲料	2.5	0.3

(厚生労働省 2012)

厚生労働科学研究費補助金による「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」において、2012 年 1 月～2 月の冬期調査及び同年 8 月～9 月の夏期調査により、水道水や嗜好飲料、水を使用する活動を通じた日本人の摂水量が調べられた。調査は、日本の北海道、沖縄を含む全地域に居住する 0～79 歳の男女合計 1,700 人以上に対して、水道水(非加熱、加熱)、スープ・汁物(自宅及び外食で摂取したもの)、ボトル水(氷、非加熱、加熱水を含む)、市販飲料(市販のジュース・清涼飲料水等、牛乳類、アルコール飲料全般を含む)の平日の摂水量をインターネットアンケートにより調査した。調査の名目ごとに集計した成人の結果を表 C-17 に示す。著者らは、液体の全摂取量は算術平均では 2 L 程度、95%値で 3～4 L 程度とみることができるとし、暴露評価における現在のデフォルト値 2 L/日から水道水摂取量へ変更することを提起している。

(松井ら 2012)

表 C-17 夏期調査と冬期調査の摂水量の統計値

名目	中央値 (mL)		算術平均 (mL)		95%値 (mL)	
	夏	冬	夏	冬	夏	冬
(非加熱) 水道水	390	100	542	255	1,676	950
(加熱) 水道水	300	500	424	606	1,500	1,500
水道水 (非加熱・加熱)	870	800	966	860	2,170	1,800
スープ・汁物	200	200	193	264	500	600
水道水由来 (水道水由来、スープ・汁物)	1,055	1,020	1,159	1,124	2,400	2,200
ボトル水	0	0	142	77	800	500
市販飲料	540	350	635	437	2,500	1,200
<b>液体の全摂水量</b> (水道水由来、 ボトル水、市販飲料)	1,798	1,530	1,936	1,638	3,570	2,900

(松井ら 2012)

## (2) 海外

### ①イギリス

イギリス食品基準局 (FSA) のビタミン及びミネラル専門家委員会 (EVM) で実施されたイギリスにおけるカルシウム及びマグネシウムの暴露評価は以下のとおりである。

(EVM 2003)

#### 暴露評価：カルシウム (EVM 2003)

食事 平均：830 mg/日 (NDNS 1990)  
 97.5 パーセンタイル：1,500 mg/日  
 水 最大 600 mg/日 (300 mg/L で 2L/日摂取と想定)  
 サプリメント 最大 2,400 (3×800) mg/日 (OTC 2001)  
 推定最大摂取量  $1,500 + 600 + 2,400 = 4,500$  mg/日  
 高摂取量集団は確認されていない

#### 暴露評価：マグネシウム (EVM 2003)

食事 平均：280 mg/日 (NDNS 1986/7)  
 97.5 パーセンタイル：510 mg/日  
 水 100 mg/日 (50 mg/L で 2L/日摂取と想定)  
 サプリメント 750 mg/日 (Annex 4)  
 推定最大摂取量  $510 + 100 + 750 = 1,400$  mg/日  
 高摂取量集団は確認されていない

## ②北米

WHO (2009) から公表されている米国及びカナダにおけるカルシウム及びマグネシウムの摂取量範囲を表 C-18 に示した。

表 C-18 アメリカ及びカナダにおけるカルシウム及びマグネシウムの摂取量範囲

群	カルシウム摂取量 (mg/日)		マグネシウム摂取量 (mg/日)	
	AI	一日摂取量	EAR	一日摂取量
成人 (>18 歳)	1,000~1,200	466~880	255~265 (女性) 330~350 (男性)	168~319
思春期 (9~18 歳)	1,300	685~1,390	200~340	164~185
子供 (1~8 歳)	500~800	723~857	65~110	148~187
乳幼児 (<1 歳)	210~270	372~842	30~75 (AI)	33~140

出典: Millen et al. 1997; Humphries et al. 1999; Bell et al. 2002; Heaney et al. 2002; Johnson et al. 2002; Abbott et al. 2003; IOM 2003; Mrdjenovic and Levitsky 2003; Frary et al. 2004; Lancaster et al. 2004; Lappe et al. 2004; Bounds et al. 2005; Gilmore et al. 2005; Song et al. 2005; Townsend et al. 2005; Briefel et al. 2006; Daida et al. 2006.

(WHO 2009)

推定摂取量は通常、食事アンケート調査と栄養価表から計算されるが、マグネシウムに関してはこれらの値よりも 20~30%低いと考えられる。これを考慮に入れた推定マグネシウム摂取量を表 C-19 に示す。(SCF 2001)

表 C-19 各国の推定マグネシウム摂取量 (mg Mg/日)

性別	平均	2.5 パーセンタイル	97.5 パーセンタイル
男性	323	177 (5 パーセンタイル)	516 (95 パーセンタイル)
女性	228	134 (5 パーセンタイル)	342 (95 パーセンタイル)

(FNB 1997)

(SCF 2001)

人種や居住する地域によって摂取している栄養素の量は異なる。マグネシウム及びカルシウムに関して、米国では黒人女性による食事による摂取量が白人女性に比べて低い。

(Newby et al. 2012)

## ③その他

### 推定マグネシウム摂取量

推定摂取量は通常、食事アンケート調査と栄養価表から計算されるが、マグネシウムに関してはこれらの値よりも 20~30%低いと考えられる。それを考慮に入れた推定マグネシウム摂取量を表 C-20 に示す。(SCF 2001)

表 C-20 各国の推定マグネシウム摂取量 (mg Mg/日)

国	平均	2.5 パーセンタイル	97.5 パーセンタイル
オーストラリア <sup>a</sup>	319	116	628
ドイツ <sup>b</sup>	327	148	558
男性	353	188	618
女性	282	134	499
イタリア <sup>c</sup>	208	117	350
オランダ <sup>d</sup>	312	139	558

出典：<sup>a</sup>Elmadfa et al. (1999) <sup>b</sup>Heseker et al. (1992) <sup>c</sup>Turrini et al. (1996) <sup>d</sup>Hulshof and Kruizinga (1999) (SCF 2001)

また、WHO (2009) に公表されている米国以外の各国における成人のカルシウム及びマグネシウム摂取量範囲を表 C-21 に示す。

表 C-21 米国以外の各国における成人のカルシウム及びマグネシウム摂取量範囲

国/地域	カルシウム摂取量 (mg/日)	マグネシウム摂取量 (mg/日)
カナダ	757~1,320	209~279
フランス	881~1,003	284~377
グアム	743±575	270±131
インドネシア	342	ND
イスラエル	548~733	228~270
日本	660±185	ND
マレーシア	255~333	ND
ミャンマー	498	ND
パキスタン	508±139	ND
フィリピン	390	ND
シンガポール	482	ND
南アフリカ	438~577	228~285
スペイン	1,267	366
イギリス	755~1,267	ND
ベトナム	488	ND
成人 DRI	1,000~1,200 (AI)	255~265 女性 (EAR)、330~350 男性 (EAR)

出典: Monge-Rojas 2001; Galan et al. 2002; Troppmann et al. 2002; Jodral-Segado et al. 2003; Pobocik et al. 2003; Akhter et al. 2004; Nakamura et al. 2004; Charlton et al. 2005; Reimer et al. 2005; Shahar et al. 2005; Tee and Florentino 2005.

(WHO 2009)

## 8. 現行規制等

### (1) 法令の規制値等

水道法（厚生労働省 2003）

水質基準値：カルシウム、マグネシウム（硬度）；300 mg/L 以下

水質管理目標値：10 mg/L 以下

100 mg/L 以下

環境基準値（mg/L）：なし

食品衛生法清涼飲料水の製造基準：ミネラルウォーター類（原水）：300 mg/L 以下

### (2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）：ガイドライン値なし（項目としてあり（性状）（WHO 2011a）

EU（mg/L）：なし（主に WHO の飲料水に関するガイドライン値を踏襲）（Council Directive 98/83/EC 1998）

米国環境保護庁（EPA）（mg/L）：最大許容濃度 MCL の設定なし（EPA 2009）

欧州大気質ガイドライン（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）：なし（WHO 2000）

その他基準：コーデックス委員会（CAC）：なし

カナダ保健省（Health Canada）：なし（HC 1979）

米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）：なし

仏食品環境労働衛生安全庁（ANSES）：なし

独連邦リスク評価研究所（BfR）：なし

### (3) 耐容上限摂取量（UL）等

#### A. カルシウム

##### ① 米国

米国医学研究所食品栄養委員会（IOM）は、平均カルシウム摂取量（50-70 歳、95 パーセントイル）を 2,364 mg/日とし、UL を 0-6 か月及び 6-12 か月の乳児はそれぞれ 1,000 mg/日及び 1,500 mg/日、1-8 歳の子供は 2,500 mg/日、9-18 歳の青年は 3,000 mg/日、19-50 歳の成人では 2,500 mg と設定した。また、50 歳以上では腎石症（kidney stones）への影響（Jackson et al. 2006）を基にした LOAEL 値 2,000 mg/日から、UL を 2,000 mg と設定した。

（IOM 2011）

National Health and Nutrition Examination Survey は、米国における食事やサプリメントからのカルシウムの 2003～2006 年の平均摂取量は、1 歳以上の場合、918～1,296 mg/日としている。

（NIH 2011）

CRN (Council for Responsible Nutrition) では IOM、SCF、EVM における検討結果を考慮に入れ、平均カルシウム摂取量を 830 mg/日として、成人のサプリメントから摂取する UL を 1,500 mg/日と設定している。

(CRN 2013)

## ②欧州

SCF (2003) は、カルシウムの摂取による有害影響に関する情報を検討し、摂取量 2,500 mg/人/日で有害影響が認められていないことから、NOAEL を 2,500 mg/人/日と設定し、不確実係数を 1.0 とし、UL を 2,500 mg/人/日とした。

(SCF 2003)

EFSA (2012) では、EU 内の国、世代、性別ごとの成人の食品からのカルシウム摂取量の各平均値の分布は 623~1374mg/日にあるとし、SCF (2003) での評価を再評価して、妊娠中、授乳中の女性を含めた成人の UL を 2,500 mg/日と設定した。なお、子供及び青年に関してはデータが非常に少ないことから、成人からの外挿は困難とした。

(EFSA 2012)

英国の EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals) では、カルシウムサプリメントによる臨床研究のデータから、LOAEL を 1,600 mg/人/日と設定し、UL を 1,500 mg/人/日とした。

(EVM 2003)

## ③オーストラリア

オーストラリア国立保健医療研究委員会 (NHMRC 2005) では、ミルクアルカリ症候群の発症をもとに IOM (1997) が設定した成人の LOAEL 約 5g に、腎結石がオーストラリアやニュージーランドでは比較的良好に発生していることから不確実係数を 2 とし、高カルシウム血症では腎結石が男性で 1,700 mg/日、女性で 870 mg/日程度で発生している (Burtis et al. 1974) こと、カルシウムが亜鉛や鉄等の他のミネラルの吸収を阻害するカルシウム感受性集団を考慮に入れて、成人の UL を 2,500 mg/日とした。他の集団については証拠がほとんどなく、特に亜鉛と鉄の吸収阻害を防止する必要性からこの数字を適用している。

(NHMRC 2005)

## ④厚生労働省

日本の食品摂取量基準 (2015 年版) では、2010 年版において最低健康障害発現量の決定にミルクアルカリ症候群の症例報告が参考にされたが、Patel and Goldfarb は、ミルクアルカリ症候群をカルシウムアルカリ症候群 (calcium-alkali syndrome) という名称に変えることを提案し (Patel and Goldfarb 2010)、アメリカ・カナダの食事摂取基準もこれを耐容上限量策定の根拠としている (IOM 2011)。カルシウムアルカリ症候群の症例報告では、3,000 mg/

日以上の摂取で血清カルシウムは高値を示していた (IOM 2011)。これらのことから、2010年版と同様に不確実性係数を 1.2、最低健康障害発現量を 3,000 mg とし、UL は男性及び女性共に 18 歳以上で 2,500 mg とした。なお、厚生労働省はこの値は摂取の目標とするべき値ではなく、日本人の通常の食品からの摂取でこの値を超えることはまれであるが、サプリメントなどを使用する場合に注意するべき値であるとしている。17 歳以下の耐容上限量は、十分な報告がないため設定されなかった。また、妊婦及び授乳婦に対しても耐容上限量は設定されなかった。(厚生労働省 2014)

表 C-22 カルシウムの食品摂取基準 (mg/日)

性別 年齢等	男性				女性			
	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	目安量	耐容上限量
0～5 (月)	—	—	200	—	—	—	200	—
6～11 (月)	—	—	250	—	—	—	250	—
1～2 (歳)	350	450	—	—	350	400	—	—
3～5 (歳)	500	600	—	—	450	550	—	—
6～7 (歳)	500	600	—	—	450	550	—	—
8～9 (歳)	550	650	—	—	600	750	—	—
10～11 (歳)	600	700	—	—	600	750	—	—
12～14 (歳)	850	1,000	—	—	700	800	—	—
15～17 (歳)	650	800	—	—	550	650	—	—
18～29 (歳)	650	800	—	2,500	550	650	—	2,500
30～49 (歳)	550	650	—	2,500	550	650	—	2,500
50～69 (歳)	600	700	—	2,500	550	650	—	2,500
70 以上 (歳)	600	700	—	2,500	500	650	—	2,500
妊婦					—	—	—	—
授乳婦					—	—	—	—

(厚生労働省 2014)

## B. マグネシウム

### ① 米国

米国 IOM (1997) では、うつ血性心不全及び 2 次的な冠動脈疾患を有する患者を含めた 21 名に対して行われた無作為化二重盲検並行群間比較試験における非食物源のマグネシウムが誘発する下痢 (Bashi et al. 1993) に関する LOAEL 360 mg/日を基に、不確実係数 (UF) を 1.0 とし、青年及び成人 (8 歳以上) の UL を 350 mg (14.6 mmol) /日と設定した。乳児 (0~12 か月) に関しては、マグネシウムサプリメント摂取に関するデータが存在しないため、UL の設定は不可能であった。1~8 歳の幼児に関しては、非食物源のマグネシウムの

浸透圧効果に対して大人と同等に影響を受けると仮定し、成人における UL 値を体重基準で換算し、5 mg/kg 体重/日 (0.2mmol/kg 体重/日) とした。

(IOM 1997)

CRN (2013) では、マグネシウムを制酸剤や下剤として数グラムを長期にわたって経口摂取する場合にのみ深刻な悪影響がみられ、食事以外に 400 mg/日を超える量を摂取するとまれに軽症の下痢を誘発するが容易に回復することから、悪影響は軽症なので LOAEL は必要なく、UL を設定する際の UF は 1.0 として、健康な成人のマグネシウムサプリメント摂取の UL を 400 mg/日とした。

(CRN 2013)

## ②欧州

SCF では、NOAEL 250 mg/日及び不確定係数 1.0 に基づき、サプリメント、水又は食品や飲料中のマグネシウムの UL を、250 mg/日と設定した (SCF 2001)。

また、英国の Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM 2003) は、マグネシウムサプリメントからの摂取量についてガイダンスレベルを 400 mg/日としている (EVM 2003)。

## ③厚生労働省

マグネシウムの耐容上限量を決めるための最も確かなエンドポイントを下痢の発症の有無とした。また、最低健康障害発現量については日本人における報告がないことから、欧米諸国からの報告に基づき、成人におけるサプリメント等からのマグネシウム摂取による最低健康障害発現量を 360 mg/日とした (体重換算すると 5 mg/kg 体重/日) (Bashir et al. 1993、Fine et al. 1991、Marken et al. 1989、Ricci et al. 1991)。不確実性係数は、マグネシウムの過剰摂取によって生じる下痢が穏やかなものであり、可逆的であることを考慮に入れて、例外的に 1 に近い値にしてもよいと考えられている。この方針をアメリカ・カナダの食事摂取基準でも採用している (US Food and Nutrition Board 1997) ことから、不確実性係数をほぼ 1 とした。これらの値をもとに、成人並びに小児 (ただし、8 歳以上) について、サプリメント等、通常の食品以外からの摂取量の UL を、成人の場合 350 mg/日、小児では 5 mg/kg 体重/日とした。

なお、サプリメント以外の通常の食品からのマグネシウムの過剰摂取によって好ましくない健康影響が発生したとする報告は見当たらないため、通常の食品からの摂取量の耐容上限量は設定されていない。

(厚生労働省 2014)

表 C-23 マグネシウムの食事摂取基準

性別 年齢等	男性				女性			
	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量 <sup>1</sup>	推定平均必要量	推奨量	目安量	耐容上限量 <sup>1</sup>
0～5（月）	—	—	20	—	—	—	20	—
6～11（月）	—	—	60	—	—	—	60	—
1～2（歳）	60	70	—	—	60	70	—	—
3～5（歳）	80	100	—	—	80	100	—	—
6～7（歳）	110	130	—	—	110	130	—	—
8～9（歳）	140	170	—	—	140	160	—	—
10～11（歳）	180	210	—	—	180	220	—	—
12～14（歳）	250	290	—	—	240	290	—	—
15～17（歳）	300	360	—	—	260	310	—	—
18～29（歳）	280	340	—	—	230	270	—	—
30～49（歳）	310	370	—	—	240	290	—	—
50～69（歳）	290	350	—	—	240	290	—	—
70以上（歳）	270	320	—	—	220	270	—	—
妊婦（付加量）					+30	+40	—	—
授乳婦（付加量）					—	—	—	—

<sup>1</sup> 通常の食品以外からの摂取量の耐容上限量は成人の場合 350 mg/日、小児では 5 mg/kg 体重/日とする。それ以外の通常の食品からの摂取の場合、耐容上限量は設定しない。

（厚生労働省 2014）

## 9. 受容性 (Acceptability) について

健康影響が懸念される物質の中には飲料水の受容性（例えば、臭味や外観）に影響するものがあり、通常、健康上問題となる濃度よりもはるかに低い濃度で受け入れられなくなる。これらの物質については通常、公式なガイドライン値は提案されないが、例えば、問題が発生した場合に必要な対応についての判断を支援するために、また、健康に対するリスクに関して衛生官署や消費者に安心を与えるために、健康影響に基づく値が必要であろう。

WHO においては、消費者の満足度に関わる、飲料水の外観、味や臭いに影響する物質のガイドライン値は正式には設定していないが、これらの物質やパラメーターに基準を設定することがあるとしている。この基準値を超えることは直ちに健康上の問題とはならないが、消費者の信頼を得る上で大きな問題となり、その結果消費者がより安全性の低い水を得ようとする方向に進むことにもなる可能性があるためである。係る基準は、通常、現地の許容性についての検討に基づいて設定される (WHO 2011a)。

### (1) 味<sup>8</sup>

カナダ保健省 (HC、1978) は硬度に関してではなく、カルシウムやマグネシウムを含む無機イオンや微量の有機物を表す総溶解固形分 (TDS) に関してではあるが、識者による味見 (panels of tasters) により評価している。TDS が 300 mg/L 未満であれば優、300~600 mg/L であれば良、600~900 mg/L であれば可、900~1,200 mg/L であれば不良 (poor)、1,200 mg/L 以上であれば不可 (unacceptable) としている。また、TDS の値が極端に低い場合もその風味のなさから不可とされることがある (HC 1978c)。

FDA、EPA 及び国際ミネラルウォーター協会 (IBWA) は TDS の基準値を 500 mg/L としている (Stephenson 2009)。

WHO によると Ca の味覚閾値は結合する陰イオンによって 100~300 mg/L と幅があり、Mg の場合は Ca よりも低いとされる。人によっては 500 mg/L 以上の味覚も許容される。通常 TDS が 600 mg/L 以下であれば味覚上は良好とされ、1,000 mg/L を超えると好まれない傾向が高まる (WHO 2011a)。

### (2) 臭気<sup>9</sup>

FDA、EPA 及び IBWA は硬水に関してではないが、飲料水全体として、その臭気強度 3 を超過してはならないとしている (Stephenson 2009)。

### (3) 色度<sup>10</sup>

WHO は硬水に限らず、飲料水全般についてであるが、色度は無色透明であることが望ましいとしているが、特に健康関連ガイドライン値は設けられていない。色度 (True Color unit; TCU) は 15TCU を超えると目視が可能となる。色の元となるものは主に有機物の混入や鉄といった無機物の混入によるものである (WHO 2011a)。

FDA、EPA、及び IBWA は硬水に関してではないが、飲料水全体として、FDA 及び EPA は 15TCU、IBWA は 5TCU を超過してはならないとしている (Stephenson 2009)。

---

<sup>8</sup> 水の味は、水に溶存する物質の種類・濃度によって感じ方が異なる。異常な味は不快感を与えるので飲用には適さない (日本水道協会 2011d)。水質基準値は、味は異常でないこととされている (厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d)。

<sup>9</sup> 水の臭気は水に溶解している種々の物質が原因となっている。異常な臭気は不快感を与えるので飲用には適さない (日本水道協会 2011d)。水質基準値は、臭気は異常でないこととされている (厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d)。

<sup>10</sup> 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黄褐色の程度をいう。原水においては、主に地質に由来するフミン質、フミン酸鉄による呈色と同じ色調の色について測定される。精製水 1 L 中に白金イオン 1 mg 及びコバルトイオン 0.5 mg を含むときの呈色に相当するものを 1 度としている (日本水道協会 2011d)。水質基準値では、色度は 5 度以下とされている (厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d)。

#### (4) 濁度<sup>11</sup>

濁度は nephelometric turbidity unit (NTU)で測定され、目視は 4.0 NTU から可能であるが、1 NTU を下回ることが望ましいとされる (WHO 2011a)。

硬水に関してではないが、飲料水全体として、FDA 及び EPA は 15 TCU、IBWA はそれぞれ濁度が 5、1、0.5 NTU を基準値としている (Stephenson 2009)。

#### (5) 外観等

カルシウムやマグネシウムによる硬度の一般的徴候は、石けんのスカムが析出することや、洗濯の際に石けんを多めに使わなければならないことである。硬度が変化した場合は、消費者が気付く可能性が高い。水の硬度に対する消費者の受容性はコミュニティーごとに大きく異なる (WHO 2011a)。

必ずしも陽イオン交換軟水に限らないが硬度 100 mg/L 以下の軟飲料水は緩衝能が低いことがあり、そのような場合には管に対する腐食性が高い (WHO 2011a)。

#### (6) 温度<sup>12</sup>

硬水を加熱すると炭酸カルシウムスケールの堆積物が形成される (WHO 2011a)。

(参考)

### 10. パック飲料水について

購入飲料 (缶飲料、ボトル飲料) の製造に使用される水は、製造地の水源をもとにしているか又は脱イオン化しているため、飲料水からのカルシウム摂取量の測定は一般的に困難である (COMA 1998、EVM 2000a)。ミネラルウォーターのカルシウム含量も 10 mg/L から 300 mg/L 以上まで幅広い (Guillemant et al. 2000)。

ボトル飲料水の需要は過去 30 年で増加傾向にあり、消費量は平均して 12% 年で増加している。スウェーデンでは 1992 年から 2001 年の間で 9200 万から 1 億 6100 万 L に増え (Rosborg et al. 2005)、米国では一人当たりのボトル飲料水の消費量は 1991 年から 1996 年の間で 30 L 未満から 42 L に増えた (Ferrier 2001)。最も消費量が増加しているのはアジアと太平洋地域で、1991~2001 年の間で 15% 増加していた。 (Ferrier 2001)。現在、一人当たりの年間平均ボトル飲料水消費量は 15L である。世界的に見て最も多く消費しているのは東欧で、85L/年である。ヨーロッパ内ではイタリアでの消費量が最も多く、107L/年である。アメリカで

<sup>11</sup> 濁度は、ポリスチレン系粒子 (5 種類) を濁質の標準液として、これと比較して水の濁りを測定する。水道において、原水濁度は浄水処理に大きな影響を与え、浄水管理上の指標となる (日本水道協会 2011d)。水質基準値では、濁度は 2 度以下とされている (厚生労働省 2003、日本水道協会 2011d)。

<sup>12</sup> 一般に冷たい水の方が温かい水より風味が良く、温度は、味に影響を及ぼす多くの無機成分や化学的汚染物質の受容性に影響を与える (WHO 2011)。

は 54%の人が常時ボトル飲料水を飲用する。アジア圏の消費者は 2004 年時点では一人当たり平均 11.0L/年購入していたのに対して、湾岸アラブ諸国 (GCC) はその約三倍の 36.5L であった (Ferrier 2001)。

ボトル飲料水中のミネラル含有量は採水地によって大きく異なる (WHO 2009)。Garzon and Eisenberg (1998) によると、アメリカのボトル飲料水中のマグネシウムは 1~120 mg/L、カルシウムは 1~240 mg/L、欧州のマグネシウムは 0~546mg/L、カルシウムは 1~126mg/L であった。以下の表には世界各国の水道水及びボトル飲料水中のカルシウム及びマグネシウム含有量をまとめる (WHO 2009)。

ボトル水やパック水は自然にミネラルを含み、自然に軟水であるか、又はミネラルが除去されている。したがって、飲料水や調理水からのミネラルの消費は、場所、処理及び水源に応じて、幅広く異なる。

ボトル水及び容器入りの水は、先進工業国、発展途上国を問わず広く手に入る。パック水規制の国際的な枠組みは、世界保健機関の国際食品規格委員会 (Codex Alimentarius Commission; Codex 委員会) 及び国連食糧農業機関により示されている。

Codex 委員会では、「ナチュラルミネラルウォーター基準 (Standard for natural mineral waters)」で、所定の処理、特定化学物質についての上限值、衛生、包装及びラベル表示を含めて、製品と製品の成分及び品質の要因について規定し、これに付属する作業規程を策定している。Codex 委員会では、ナチュラルミネラルウォーター以外のパック飲料水を対象とした、「ボトル水/パック水基準 (Standard for bottled/package water)」も策定している。これらの Codex 基準では、本ガイドラインが直接参照され、ボトル水/パック水に対する基準値は、本ガイドラインで設定されたガイドライン値と全く同等である。

Codex 「ナチュラルミネラルウォーター基準」及びその付属作業規程のもとでは、ナチュラルミネラルウォーターは、取水及び瓶詰めの際に、湧水又は井戸などの天然水源からの水に処理を加えないことを含めて、厳しい要件に適合しなければならない。これに対して、Codex 「ボトル水/パック水基準」では、湧水及び井戸に加えて他の水源からの水の安全性と品質の向上のための処理が含まれている。

Codex 委員会による「ナチュラルミネラルウォーター取水、加工及び販売規程 (Code of practice for collecting, processing and marketing of natural mineral waters)」では、各種の優良製造作業規範に関する手引き、ならびに、パック飲料水に適用し得る一般的な WSP が示されている。

ナチュラルミネラルウォーター中には、一般にミネラル含有量が高く、ときには、飲料水として通常許容される濃度よりもはるかに高いものがある。ある種のミネラルウォーターはカルシウムやマグネシウムなどの必須微量栄養素の補給に有用かもしれないが、本ガイドラインでは、飲料水からのミネラル栄養分の摂取を取り巻く不確実性があることを考

慮して、必須元素の最小濃度についての勧告を行わない。蒸留水や脱塩水など、ミネラル含有量が非常に少ないパック水も消費されている。ミネラル分が非常に低い水を長期にわたり摂取した場合の便益又は危害因子に関する科学的情報は、いかなる勧告をするにも不十分である（WHO 2011a）。

パック水のもう一つの形態は、飲料に加えることを目的とした氷である。その氷は未加熱で食べられる食品と接触するかもしれない。この様な形態で用意し販売される氷は、飲料用パック水と同様に取扱うべきである（WHO 2011a）。

## II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン (WHO 2003、2011a)、WHO 飲料水中のカルシウム及びマグネシウムに関する報告書 (WHO 2009)、米国医学研究所 (IOM) の食事摂取基準の評価書 (IOM 1997)、欧州委員会 (EC) の食品に関する科学委員会 (Scientific Committee on Food : SCF) の耐容上限摂取量 (UL) に関する意見書 (SCF 2001、2003)、欧州食品安全機関 (EFSA) のビタミン及び無機物の UL に関する報告書 (EFSA 2006)、EFSA による炭酸カルシウムの食品添加物としての再評価書 (EFSA 2011)、イギリス食品基準局 (FSA) のビタミン及びミネラル専門家委員会 (EVM) によるビタミン及びミネラルの安全最大摂取量に関する報告書 (EVM 2003b) 及びカルシウムに関するレビュー (EVM 2002)、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ) による微量栄養素のリスク評価書 (FSANZ 2005)、ILSI の栄養素に関する知識 (第 10 版) (ILSI 2012) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

### 1. 毒性に関する科学的知見

#### (1) 体内動態

##### A. カルシウム

###### ① 吸収

SCF (2003) では、カルシウムの吸収について以下のようにまとめている。

カルシウムは水溶性型又は水溶性の有機分子に結合した状態で吸収される。解離していない低分子量のカルシウム塩も細胞間隙経路又は飲作用 (ピノサイトーシス) によって受動的に吸収される。食事性カルシウムはその溶解度、化学形態、及びその他の要因により 10~40% が吸収される (Heaney 2002a)。

カルシウムの吸収は、フィチン酸塩、特にシュウ酸により阻害される。フィチン酸塩を含まない食物繊維の摂取では、吸収に対する悪影響はみられない。食事中のタンパク質及びナトリウムは、尿中へのカルシウム排出を促進することにより、カルシウム貯留に悪影響を及ぼす。高タンパク質摂取によるカルシウムの尿中への排出が骨に及ぼす悪影響は、カルシウム摂取が不十分である場合にのみ起こる (Heaney 2002a)。

カルシウムの吸収は、食事中的乳糖、ビタミン D、イヌリン、フラクトオリゴ糖及びいくつかのカゼインホスホペプチドにより促進される。強化食品 (補強食品) 又はサプリメントに含まれるカルシウム塩は、乳製品と同程度に吸収される。クエン酸リンゴ酸カルシウム (calcium citrate malate) の吸収率は比較的高い (Weaver 2001)。

腸におけるカルシウム輸送には、能動輸送と受動輸送の 2 種類がある。十二指腸及び空腸上部における能動輸送は飽和可能 (saturable) であり、食事摂取及び身体の必要度によって制御されている。能動輸送には 3 段階あり、それは、カルシウムチャンネル及び細胞膜

結合輸送タンパク質を經由した腸細胞の刷子縁からの侵入、カルシウム結合タンパク質 Calbindin-D9K による細胞質を通過する拡散、及び電気化学的勾配に逆らった側底膜を經由する細胞外液への分泌である。能動輸送は食事によるカルシウム摂取量と逆相関関係にある。この制御は副甲状腺ホルモン及びホルモン活性型のビタミン D である 1,25-ジヒドロキシビタミン D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) を介して行われる。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  は腎臓で生成され、血中  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の減少にともなう副甲状腺ホルモン分泌の増加により促進される。また、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  は、カルビンディン遺伝子を活性化させることにより腸内でのカルシウム吸収を増進させる。副甲状腺ホルモン及び  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  は、カルシウムの腎臓での再吸収及び骨吸収を増加させる (McCormick 2002)。

受動拡散は、腸全域で水、ナトリウム及び糖とともに、電気化学勾配に従って細胞間ジャンクション又は細胞間隙を通過するものであり、主に腸管内腔のカルシウム濃度に依存する。この過程は、ビタミン D の量及び年齢とは独立している (Bronner 1992)。受動拡散では、カルシウムが溶液中に溶けた状態で存在している必要があり、カゼインホスホペプチド (Mykkanen et al. 1980)、リジンやアルギニンといったアミノ酸とキレートされること (Bronner 1987) により増強される。また、受動拡散は高用量 (50 g/日) の乳糖摂取によっても増強される (Pansu et al. 1979)。管腔内容物の浸透圧の上昇は受動拡散を促進する。早産児を除き、カルシウムの受動吸収は総カルシウム吸収量の 8~23% を占めるに過ぎない (McCormick 2002)。

また、ビタミン D 受容体の遺伝子型の異なる小児 72 例 (7~12 歳、そのうち FF 遺伝型 (3)30 例 (平均 9.3 歳)、Ff 遺伝型 32 例 (平均 9.1 歳)、ff 遺伝型 10 例 (平均 8.6 歳) に、 $^{46}\text{Ca}$  (0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を含む牛乳 (6 オンス以下: 200 mg Ca 以下) を経口投与し、DEX 法 (Dual-energy X-ray absorptiometry: 二重エネルギー X 線吸収測定法) によりビタミン D 受容体の遺伝子多型のカルシウム吸収に対する影響が調べられた。 $^{46}\text{Ca}$  の吸収については、FF 型は ff 型より 41.5%、Ff 型より 17% 多く、骨密度 (BMD) については、FF 型は ff 型より 8.2%、Ff 型より 4.8% 高かった。著者らは、成長期の小児において、ビタミン D 受容体の遺伝子型と食事性カルシウムの吸収との間に関連性が認められたとしている。(Ames et al. 1999)

一方、健康な若年女性 99 人 (平均 16.9 歳) に対するビタミン D 受容体の遺伝子多型によるカルシウム吸収率に関する調査の結果では、差が認められなかった。(Lorentzon et al. 2001) (SCF 2003)

カルシウムの腸からの吸収経路は能動輸送と受動拡散の二つがある。能動輸送は、主として十二指腸及び上部空腸において、食事からの摂取量と生体の要求量によって調節されている。これは、食事性カルシウムの摂取量と負の相関があり、PTH-カルシトリオール (1,25 (OH)  $2\text{-D}_3$ : 活性型ビタミン D) 系によって制御されている。一方、受動拡散は主として回腸において電気化学的勾配に従って生じ、腸管内のカルシウム濃度に強く依存して、ビタミン D 及び年齢による影響を受けない。

成人のカルシウム摂取量が 900 mg/日の場合、腸管から 270 mg が吸収され、このうち 130 mg が胆汁とともに小腸内に排泄されることから、カルシウムの吸収量は 140 mg となる。尿中排泄量は通常 150 mg であることからカルシウムバランスは -10 mg となる。生体は血中カルシウム濃度の恒常性を保つ必要があるため、一日当たり -10 mg のカルシウムバランスの場合、カルシウム 390 mg が骨に沈着し、骨からは 400 mg が再吸収される。このため、成人は骨量が毎年約 0.3%減少することになる。(Guéguen and Pointillart 2000)

(EFSA 2006、SCF 2003)

カルシウムの吸収率は生涯を通して変化する。吸収率が最も高いのは乳児期(約 60%)であり、女性では思春期に再度上昇(約 25%)した後、妊娠後期を除いて加齢とともに減少する(更年期以降では約 0.21%)(Heaney et al. 1989)。男性での加齢による吸収率の低下は女性と同等である(Bullamore et al. 1970)。

(IOM 1997)。

カルシウムの真の吸収率は、摂取量がゼロの時は 70%と推定されるが、摂取量が 2,000 mg/人/日に増加すると 35%に低下する。一方、見かけの吸収率(((摂取量-排泄量)/摂取量)×100)は、摂取量が少ない時は負の値を示すが、摂取量が 400 mg/人/日の時に最大値の約 35%となり、それ以降、摂取量の増加に従って低下し、2,000 mg/人/日の時には約 15%になる。また、カルシウムは、摂取量が少ない場合には主に能動輸送により吸収され、摂取量の増加に従い、受動拡散による吸収が高まる。

(JECFA 2004)

健康な成人男女 37 名に、 $^{45}\text{Ca}$ 炭酸カルシウム又は $^{45}\text{Ca}$ クエン酸カルシウム(女性 17 人にカルシウムとして 300 mg、男女各 10 名に 1,000 mg)(炭酸カルシウムの形態不明)を単回経口投与した。その結果、カルシウムの吸収率は、300 mg 投与群においては 36.0%、1,000 mg 投与群においては 28.4%であった(Heaney et al. 1999)。(EFSA 2011)

ボランティア(9.5~14.7 歳、男児 12 名、女児 13 名、公募)におけるカルシウム及びマグネシウム排泄試験では、 $^{42}\text{Ca}$ 及び $^{26}\text{Mg}$ の静脈内投与及びこれらを含む牛乳の経口投与により、二重標識安定同位体試験(dual-tracer stable isotope study)が実施された。牛乳中のカルシウム及びマグネシウムの吸収率はそれぞれ  $25.9 \pm 10.4\%$ 及び  $44.0 \pm 13.3\%$ 、平均カルシウム摂取量  $1,310 \pm 82$  mg/日でのカルシウム保持量は平均  $193 \pm 134$  mg/日、平均マグネシウム摂取量  $261 \pm 40$  mg/日でのマグネシウム保持量は平均  $7 \pm 39$  mg/日、体内での糞便中排出量はカルシウム及びマグネシウムでそれぞれ平均  $1.6 \pm 0.8$  mg/kg/日及び  $0.4 \pm 0.2$  mg/kg/日であった(Abrams et al. 1997)。

(EFSA 2006)

分娩 2~3 か月後の授乳中 (LACT)、非授乳中 (PPNL)、及び妊娠未経験 (NP) の女性に、 $^{42}\text{Ca}$  を静脈内投与及び  $^{44}\text{Ca}$  を含む牛乳を経口投与して、二重標識安定同位体試験によりカルシウム吸収率が調べられた。LACT 及び PPNL の尿中カルシウム排出は NP の女性に比べて低く、また、LACT ではカルシウム経口摂取による母乳へのカルシウムの排出が尿中排出に比べて有意に大きかった (Moser-Veillon et al. 2001)。

妊娠中及び授乳期の女性は、妊娠していない女性と比較してカルシウム吸収が高い (Moser-Veillon et al. 2001)。

(SCF 2003)

中華系北米人の思春期の子供 (男児 15 名、女児 14 名) におけるカルシウム吸収率及び骨の代謝回転率が安定同位体を用いた動態解析により調べられた。カルシウムの最大滞留が確認されたカルシウム摂取量は男児では 1,100 mg 及び女児では 970 mg/日であり、白人女児におけるデータに基づいて設定された北米の思春期の子供における 1 日当たりのカルシウム必要量 1,300 mg/日よりも低かった (Lu et al. 2010)。

(ILSI 2012)

思春期の健康な被験者 (男児 6 名、女児 6 名) における、クエン酸リンゴ酸カルシウム (CCM) 及び炭酸カルシウムによるカルシウム吸収率が、安定同位体トレーサーとして  $^{42}\text{Ca}$  を用いて調べられた。炭酸カルシウムとして摂取したときの吸収率 (36.2%) の方が、CCM として摂取したカルシウムの吸収率 (26.4%) より高かった (Miller et al. 1988)。

(EFSA 2007)

## ②分布・蓄積

吸収されたカルシウムの 99% は骨格及び歯に蓄積され、残りの 1% は血液、細胞外液、筋肉、及びその他の組織に存在する。骨格中のカルシウムは主にヒドロキシアパタイト ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) の形態をとる。骨中へのカルシウムの滞留は遺伝、カルシウム調節ホルモン、及び体重負荷運動によって調節されるホメオスタティック制御下にある。

(IOM 1997)

細胞外液及び血液中のカルシウムは副甲状腺、腎臓、腸、肺、脳、皮膚、骨髄、骨芽細胞、及びその他の臓器の細胞表面に存在するカルシウム感知受容体によって一定の値 (2.5 nmol/L) に保たれている (Worth et al. 1981)。

遊離のカルシウムイオンは細胞質に約 0.1  $\mu\text{M}$ 、細胞外液に約 1 mM 存在する。細胞質と細胞外液のカルシウムの濃度差は、細胞膜のカルシウムポンプにより約 10,000 倍に保たれており、細胞質カルシウム濃度は一定範囲に制御されている。この制御には、骨、腎臓、腸管に作用するホルモン (副甲状腺ホルモン (PTH)、カルシトリオール及びカルシトニン

(CT)) が関わっている。また、細胞外からの流入又は細胞内の小胞体やミトコンドリア等からのカルシウム遊離による細胞質カルシウム濃度の上昇によって、ホルモンやカテコラミンのような生理活性物質の放出、筋収縮、細胞の分化等が起こるとされている。

(SCF 2003)

小児期、特に思春期 (12~14 歳) は骨塩量増加に伴うカルシウム蓄積量が生涯で最も増加する時期で、カルシウム推奨量は他の年代に比べて最も多い。12~14 歳男子、女子の推奨量それぞれ 1,000 mg/日、800 mg/日に対し、平成 22 年、23 年国民健康・栄養調査の結果におけるカルシウム摂取量の平均値はそれぞれ 725 mg/日、660 mg/日と少ない (厚生労働省 2010、2011)。また、牛乳給食のない日の 10~11 歳のカルシウム摂取量の平均値は、568±176 mg/日 (平均±S.D.) と著明に少ない (牛乳給食日は 717±156 mg/日) との報告もある (Nozue et al. 2013)。

中国人女子 92 例 (試験開始時 9.5~10.5 歳) を対象として、試験開始時及び 1~5 年後の 3 日間の食事からのカルシウム摂取量を算出し、DEX 法により全身の骨塩量を測定する試験が実施された。その結果、カルシウムの摂取量は 444.1 mg/人/日、蓄積量は 162.3 mg/人/日であり、摂取量と蓄積量から算出される蓄積率は 40.9 % と報告されている (Zhu et al. 2008)。

(厚生労働省 2014)

日本人女性 20 人 (22~43 歳、そのうち妊婦・授乳婦 10 人) の妊娠約 28~36 週、出産後約 4~12 週に、7 日間出納試験が行われた。成人女性 (非妊婦) の一日平均カルシウム摂取量は 684 mg/日で、カルシウムは糞中に 530 mg/日、尿中に 105 mg/日排泄された。この時の見かけの吸収率は 23 % であった。妊婦の一日平均カルシウム摂取量は 763 mg/日であり、カルシウムは糞中に 463 mg/日、尿中に 182 mg/日が排泄された。見かけの吸収率は 42 % であった。著者らは、妊娠期にはカルシウムの需要に合わせて吸収率が高まると報告している。(上西ら 2003)。

(厚生労働省 2014)

### ③代謝

血中のカルシウムは、遊離カルシウムイオン (45%)、タンパク質結合型 (約 45%)、及びクエン酸塩、リン酸塩、硫酸塩、及び炭酸塩等の複合体 (約 10%) として存在する。血清中のカルシウムイオンは、副甲状腺ホルモン (PTH)、1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール (活性型ビタミン D)、及びカルシトニンの 3 つの物質の作用によって約 100 mg/L の 10% 以内という狭い範囲で存在する (Worth et al. 1981)。

(SCF 2003)

更年期骨粗鬆症患者 85 人におけるカルシウム代謝が調査された。調査結果には患者と健康体とで顕著な差はなかった。一日当たりのカルシウム摂取量は、約 28 mmol（吸収量は 5.2 mmol/日）であった。血漿中のカルシウムのうち、250 mmol/日は腎臓で濾過され、約 4.2 mmol/日は腸から消化液中に排泄され、1.4 mmol/日は経皮的に、4.0 mmol/日は骨格へ能動的に取り込まれる。血漿中へのカルシウム再吸収は、尿細管から 245 mmol/日、腸から 8.8 mmol/日、骨から 4.9 mmol/日である。糞便中及び尿中には、それぞれ 23 mmol/日及び 4.6 mmol/日が排出される。この代謝の流れはホルモン又は局所調節によって制御されており、骨格の完全性及び細胞外カルシウムの恒常性を維持する働きを持つ（Charles et al. 1991）。

（厚生労働省 2014）

Sprague-Dawley ラット（雄、6 匹/群）におけるカルシウム（約 0.5%）の 20 日間又は 27 日間混餌試験により、異なるカルシウム源（牛乳、二塩基性カルシウムリン酸塩、カキの殻、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、カルシウムアミノ酸キレート、及びドロマイト）のバイオアベイラビリティ調査が実施された。カルシウム吸収率に大きな差異はみられなかった。リン酸水素カルシウム（calcium phosphate dibasic）は、腎肥大及び腎臓内カルシウム量の 20 倍以上の増加を引き起こした（Greger et al. 1987）。

（SCF 2003）

子供及び成人におけるカルシウム代謝には人種差があることが指摘されている。9 歳から 18 歳の子供において、黒人及び白人のカルシウム吸収効率は類似するが、黒人の尿中カルシウム排出は白人に比べて少ない（Bell et al. 1993）。

（IOM 1997）

思春期前の黒人及び白人の女兒及び男児においては、吸収率は類似するが、初潮を迎えた黒人女兒の吸収率は比較的高い。また、初潮後の尿中排出量に黒人と白人で違いはなかったが、初潮前の黒人女兒の排出量は比較的少なかった（Abrams et al. 1996）。これらの代謝に関する違いが、黒人の子供及び成人でみられる高い骨密度に寄与している可能性がある（Bell et al. 1991、Gilsanz et al. 1991、Cohn et al. 1977、Liel et al. 1988、Luckey et al. 1989）。

（IOM 1997）

#### ④排泄

SCF（2003）ではカルシウムの排泄について以下のように記載されている。

吸収されなかったカルシウムの大半は胆汁酸、遊離脂肪酸、シュウ酸と複合体を形成し、糞便中へと排泄される（Heaney 2002a）。

腎臓によるカルシウム排出は糸球体濾過（成人で約 8～10 g/日）及び尿細管再吸収（濾過

された量の 98%超) によるものであり、近位尿細管においては受動輸送であるが、尿細管及び連結管の末端部において 20%が能動輸送である。能動輸送は副甲状腺ホルモン、カルシトニン、及び 1,25(OH)<sub>2</sub>D の制御下にある (Hoenderop et al. 2002)。

健康人 17 名に対して、カルシウム出納試験と <sup>47</sup>Ca を用いた体内動態試験を組合せた試験を行った。平均的な 24 時間カルシウム排出量は、幼児では 40 mg、思春期前の小児では 80 mg、成人では 150~200 mg であった。健康なヒトにおいては、この値は食事によるカルシウム摂取量との強い相関関係はない (Charles et al. 1991、Matkovic 1991)。

カルシウムの皮膚からの推定排泄量は 36~96 mg/人/日であったとされている。カルシウムの皮膚からの最小不可避排泄量は 32~40 mg/人/日で、血清カルシウム濃度の上昇に伴ってその量は増加した (Charles et al. 1991)。カルシウム排出は副甲状腺機能亢進症によって増進し、治療を受けていない骨軟化症により減少する。

(SCF 2003)

尿中へのカルシウム排泄は食事によるナトリウム摂取 (食事性ナトリウム 2 g に対して 30~40 mg のカルシウムが排出) (Matkovic et al. 1995)、カフェイン摂取 (Massey and Whiting 1993)、及び慢性代謝性アシドーシス (Bushinsky 2001) により増進する。カルシウムの排出は食事による蛋白質の過剰摂取により増加する (摂取量が 47 g/日以上の場合 1g の食事による蛋白質につき 0.5 mg) (Walker and Linkswiler 1972; Whiting et al. 1998)。この効果はリンの同時摂取により弱まる (Gueguen and Pointillart 2000)。ヒトやモルモットは尿中に大量のカルシウムを排泄する一方、ブタやラットでは尿中への排泄が少なく、また、ラットでは骨格が絶えず成長を続けるため、ヒトの成人に匹敵する骨再形成段階には到達しないとされている (Gueguen and Pointillart 2000)。

(SCF 2003)

### ⑤その他

急性高カルシウム血症は、血管収縮を引き起こすことによって腎機能を阻害し、腎臓への血流及び糸球体濾過率を減少させる。高カルシウム血症では、重炭酸塩により近位尿細管における吸収が増幅されることにより、代謝性アルカローシスに陥りやすくなる。慢性の高カルシウム血症、高リン血症、及び代謝性アルカローシスは、不可逆的な腎の石灰化を促進する (EVM 2003)。

血液中のカルシウム濃度は比較的狭い範囲 (8.5~10.4 mg/dL) に保たれており、濃度が低下すると、副甲状腺ホルモンの分泌が増加し、主に骨からカルシウムが溶出し、元の濃度に戻す。したがって、副甲状腺ホルモンが高い状態が続くと、骨からのカルシウムの溶出が大きくなり、骨の粗鬆化を引き起こすこととなる。骨は吸収 (骨からのカルシウムなどの溶出) と形成 (骨へのカルシウムなどの沈着) を常に繰り返しており、成長期には骨形

成が骨吸収を上回り骨量は増加する。カルシウムの欠乏により、骨粗鬆症、高血圧、動脈硬化などを招くことがある。カルシウムの過剰摂取によって、高カルシウム血症、高カルシウム尿症、軟組織の石灰化、泌尿器系結石、前立腺がん、鉄や亜鉛の吸収障害、便秘などが生じる可能性がある。

## B. マグネシウム

### ① 吸収

食事中のマグネシウムの吸収率は約 50%である。食物繊維が豊富な食材ではその吸収率は低下する。食事中のタンパク質量もマグネシウムの腸からの吸収に影響を及ぼすことが知られている。マグネシウムは消化管の全域で吸収されるが、ヒトにおいて最も吸収が高い部位は遠位空腸及び回腸である。吸収には非飽和的な受動輸送及び飽和的な能動輸送の両方が関わっている。そのため、成人と子供のいずれにおいてもマグネシウム吸収率は摂取量と反比例する (EVM 2003)。マグネシウムは遠位空腸及び回腸において主に能動輸送及び受動拡散により吸収される (ILSI 2012)。

健康なボランティア 8 名 (男性、48~62 歳) に  $^{26}\text{MgCl}_2$  (30  $\mu\text{Ci}$ ) 又は  $^{26}\text{Mg}$  (50 mg) を経口単回投与した試験において、マグネシウムの総吸収率は約 40~60%であり、真の吸収率は 51~61%であった (Schwartz et al. 1984)。

(IOM 1997)

健康なボランティア 8 名 (男性、25~35 歳) に対する酢酸マグネシウム (0、10、20、40、80 mEq) の経口試験が行われた。マグネシウム投与量の増加に伴ってマグネシウム吸収量も増加したが、吸収率はマグネシウム摂取量を 3~80 mEq まで増加させたところ、65 から 11% まで急低下した。総吸収量と摂取量は双曲線と線形が合わさった関係にあり、吸収には非飽和的な受動輸送及び飽和的な能動輸送の両方が関わっていると考えられる (Fine et al. 1991a)。

(IOM 1997)

Sprague-Dawley ラット (雄、生後 6 週間、6~7 匹/群) において、 $^{25}\text{Mg}$  で標識された人工ミネラルウォーター (200、400、800 mg/L) からのマグネシウムの吸収量が調べられた。人工ミネラルウォーター中のマグネシウム含有量が増加するにつれ吸収量は減少したが、投与する回数を 4 回に分けることで同等の吸収量が確認された。このことから Mg を豊富に含むミネラルウォーターの摂取は、同じ分量を摂取するならば頻回で行われることが望ましいといえる (Nakamura et al. 2012)。

## ② 分布・蓄積

マグネシウムはヒトの全身に存在し、骨格中の量が最も多い。血漿中マグネシウムの半量はイオン化している。そのうち 20%はタンパク質と結合しているが、残りの 80%は遊離している。細胞内マグネシウムの大半は小胞体との結合体として検出されている (EVM 2003a)。

ウサギ及びラットに  $^{28}\text{Mg}$  を投与したところ、全ての臓器に取り込まれた。肝臓、腎臓、及び心臓においては  $^{28}\text{Mg}$  の速やかに同位体交換されたが、筋肉、脳、及び赤血球における代謝回転は比較的遅かった (Ebel and Gunther 1980)。

## ③ 代謝

マグネシウム摂取量が多い場合、腸からの吸収又は骨からの遊離による余分なマグネシウムは、腎臓から尿中に排泄される。マグネシウム摂取量が低い場合、腎臓での高マグネシウム再吸収によってマグネシウム濃度のバランスが保たれる (Ebel and Gunther 1980)。

腎臓で濾過されたマグネシウムの 65%はヘンレ係蹄で能動的に再吸収され、20~30%は近位尿細管で受動的に再吸収される (Quamme and Dirks 1986)。

(IOM 1997)

マグネシウムは腎臓において厳密に制御されているにもかかわらず、腎臓でのホメオスタシスに関与するホルモンや因子について記述している研究はない。一次性副甲状腺機能亢進症及び低下症患者における血清中マグネシウム濃度及び尿細管最大輸送量は正常であることから、フェニトイン (phenytoin、PHT) はマグネシウム恒常性において重要な調節因子ではないと考えられる (Rude et al. 1980)。

(IOM 1997)

グルコガン、カルシトニン、及び抗利尿ホルモン (Antidiuretic hormone、ADH) はヘンレ係蹄におけるマグネシウム輸送に PHT と同様に影響するが、これらの生理学的関連性は不明である (Quamme and Dirks 1986)。

(IOM 1997)

## ④ 排泄

マグネシウムは主に尿中から排出される。マグネシウムの尿中排出の程度、つまりマグネシウムの恒常性はカルシトニン、チロキシン、グルココルチコイド、グルカゴン、及びアンジオテンシンといった数々のホルモンの影響下にある。通常、腎細管は腎臓で濾過したマグネシウムの 95%を再吸収し、約 5%が尿中に排出される (EVM 2003)。

健康な男性（21~32歳、10名）にマグネシウム（336 mg/日）＋食物繊維（28g/日）（対照群）又はマグネシウム（553 mg/日）＋食物繊維（52 g/日）（高投与群：ベジタリアン食事）を5日間食事摂取させた試験が行われた。マグネシウム摂取量は、対照群及び高投与群でそれぞれ13.8 mmol/日及び22.8 mmol/日であり、その差は65%であった。一方、排泄量はそれぞれ5.09 mmol/日と5.40 mmol/日でその差は6%であった。

ヒトにおいて実験的にマグネシウム欠乏症を誘発した試験では、マグネシウムの尿中排泄は3~4日間に極微量（<20 mg（1 mmol）/日）にまで減少した（Fitzgerald and Fourman 1956、Heaton 1969、Shils 1969）。

（IOM 1997）

## ⑤ その他

血清中のマグネシウム濃度は1.8~2.3 mg/dLに維持されており（U.S. Food and Nutrition Board 1997）、マグネシウムが欠乏すると腎臓からのマグネシウムの再吸収が亢進するとともに、骨からマグネシウムが遊離し利用される。マグネシウムが欠乏すると、低マグネシウム血症となる。低マグネシウム血症の症状には、吐き気、嘔吐、眠気、脱力感、筋肉の痙攣、ふるえ、食欲不振がある。また、長期にわたるマグネシウムの不足が、骨粗鬆症、心疾患、糖尿病のような生活習慣病のリスクを上昇させることが示唆されているが、更なる科学的根拠の蓄積が必要である（Volpe et al. 2012）。（厚生労働省 2014）

## （2）疫学調査（ヒトへの影響）

IOM 1997、SCF 2003、SCF 2001、WHO 2011a、商用データベースによる検索結果情報をもとにして、情報をまとめた。

### A.カルシウム

#### ①中毒

該当データなし

#### ②職業暴露

該当データなし

### ③ミルク・アルカリ症候群

大量のカルシウム及びアルカリの摂取によって引き起こされるミルク・アルカリ症候群 (MAS) は、暴露期間及び症状によって急性、亜急性 (Cope 症候群)、慢性 (Burnet 症候群) に分けられ、その臨床兆候は高カルシウム血症、アルカローシス、及び腎不全である。MAS は炭酸カルシウム摂取量が 4,000 mg/日以上の場合に起こると報告されている。

(EVM 2003)

サプリメントとして炭酸カルシウム摂取して食事性カルシウムを含めた総カルシウム摂取量が 1.0~23 g Ca/日となり、その結果ミルクアルカリ症候群に罹患した症例が複数報告されている。

(SCF 2003)

サプリメント等からのカルシウム摂取によりミルクアルカリ症候群を発症した症例における、カルシウム摂取量に関する検討が FNB (1997) で行われた。その結果、カルシウム摂取量の中央値はサプリメントからの摂取量 4.8 g/人/日 (Kapsner et al.1986) で、これはカルシウム摂取量の LOAEL に相当するとしている。食事性カルシウムの摂取量を考慮すると、総カルシウム摂取量の LOAEL は 5 g/人/日としている。

(FNB 1997)

表 C-24 ミルクアルカリ症候群の症例報告 (単回投与量/日)

試験	カルシウム摂取量 (g/日) b	摂取期間	その他影響を及ぼすと思われる因子
Abreo ら (1993)	9.6c	3 か月以上	報告なし
	3.6 c	2 年間以上	報告なし
	10.8d	Not started	報告なし
Brandwein & Sigman (1994)	2.7 c	2 年間、8 か月	報告なし
Bullimore & Miloszewski (1987)	6.5 d	23 年間	アルカリ含有制酸剤の摂取
Cambell ら (1994)	5 d	3 か月	報告なし
Carroll & Clark (1983)	4.2 d	30 年間	報告なし
	2 c	5 年間	報告なし
	3.8 d	2 か月	ビタミン A、E の摂取
	2.8 d	10 年間	NaHCO <sub>3</sub> (5g/日) の摂取
French ら (1986)	8 c	2 年間	報告なし
	4.2 c	2 年間以上	チアジド系薬剤の摂取
Gora ら (1989)	4 c	2 年間	チアジド系薬剤の摂取
Hart ら (1982)	10.6 d	Not started	NaHCO <sub>3</sub> (2g/日) 系薬剤の摂取
Kallmeyer & Funston (1983)	8 d	10 年間	アルカリ含有制酸剤中の摂取

試験	カルシウム摂取量 (g/日) b	摂取期間	その他影響を及ぼすと 思われる因子
Kapsner ら (1986)	10 d	10 か月間	報告なし
	6.8 d	7 か月間	報告なし
	4.8 c	2 日間	制酸剤使用歴 10 年間
Kleinman ら (1991)	16.5 d	2 週間	制酸剤使用歴 10 年間
Lin ら (1996)	1.5 c	4 週間	報告なし
Muldowney & Mazbar (1996)	1.7 c	13 か月 (52 週間)	報告なし
Schuman & Jones (1985)	9.8 d	20 年間	報告なし
	4.8 d	6 週間	制酸剤使用歴 10 年間
Whiting & Wood (1997)	2.4 c	1 年間以上	報告なし
	2.3~ 4.6 c	1 年間以上	報告なし
平均値	5.9	3 年 8 か月	
中央値	4.8	13 か月間	
範囲	1.5~16.5	2 日間~23 年間	

a 腎疾患を有する症例は含まれていない。

b Whiting & Wood (1997) によって見積もられた値

c サプリメントのみからのカルシウム摂取量

d サプリメントと食事からのカルシウム摂取量

(FNB 1997)

上記の表の事例のうち、アジア人女性 (70 歳) に炭酸カルシウム (1,250 mg を 3 回/日、約 1,500 mg Ca/日) 及びカルシトリオール ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , 0.25  $\mu\text{g}$  を 2 回/日) を骨粗鬆症の治療のために 1 か月間投与し、ミルクアルカリ症候群に罹患した。この症例は、最も低いカルシウムの摂取量でミルクアルカリ症候群に罹患している。(Lin et al. 1996)

(SCF 2003、EFSA 2006)

十二指腸潰瘍の白人男性 (50 歳) は、Tums® (炭酸カルシウム 1,250 mg/1 錠 : カルシウムとして 500 mg/1 錠) 数錠、ミルク 2 ガロン (7.57 L)、炭酸水素ナトリウム 1/2 ティースプーンを 10 年間にわたり毎日服用し、ミルクアルカリ症候群に罹患した。(Carroll & Clark 1983)。

(IOM 1997、SCF 2003、EFSA 2006)

女性 (35 歳) は、骨粗鬆症を予防する目的で大量のヨーグルト及び炭酸カルシウム (最低 1.7 g Ca/日、摂取期間不明) を摂取し、ミルクアルカリ症候群を発症した。(Muldowney & Mazbar 1996)

(IOM 1997、SCF 2003、EFSA 2006)

ミルクアルカリ症候群に関する知見のレビューが行われた。著者らは、カルシウム 2 mg/kg 体重/日以下のカルシウムサプリメント摂取では健康に問題はないとする報告があったが、

一方、2 mg/kg 体重/日以下の摂取の場合も誘発因子が重なるとミルクアルカリ症候群を発症する可能性を指摘する報告が認められたとしている。

(Medarov 2009)

#### ④腎機能への影響

ミルク・アルカリ症候群の2例において典型的なMAS症状（高カルシウム血症及び腎機能障害）がみられた。著者らは、患者らがそれぞれ9,000及び6,000 mg/日の炭酸カルシウム（3,600、2,400 mg Ca/日）を、炭酸カルシウム含有ペーストでコーティングされたビンロウにより摂取したと推定した。これらの事例は食事を原因としたMASの最初の報告である。（Wu et al. 1996）

(SCF 2003)

カルシウムの過剰摂取によって起こる障害として、高カルシウム血症、高カルシウム尿症、軟組織の石灰化、泌尿器系結石、前立腺がん、鉄や亜鉛の吸収障害、便秘などが挙げられる（IOM 2011）。

高カルシウム尿症患者124人を含むシュウ酸カルシウム腎結石の患者282人（14～74歳（中央値42歳））に、カルシウム及びナトリウムを制限した食事及びカルシウムグルコネートと牛乳（1,000 mg Ca/日）を7～10日間経口摂取させる介入研究が行われた。

FNB（1997）は、本試験の結果に基づき、カルシウム尿症（ナトリウム排泄が150 mmol/日、カルシウム尿中排泄が男性で300 mg/日以上、女性250 mg/日以上）の腎結石患者におけるNOAELは、男性では1,685 mg Ca/日、女性では866 mg Ca/日と推定している。

SCF（2003）は、同様に本試験の結果に基づき、カルシウム尿症（ナトリウム排泄が100 mmol/日、カルシウム尿中排泄が男性で300 mg/日以上、女性で250 mg/日以上）発生のNOAELは男性では2,243 mg Ca/日、女性で1,422 mg Ca/日と推定している。

閉経後の女性（50～79歳）36,282人に炭酸カルシウム（1,000 mg Ca/日）及びビタミンD3（400 IU）又はプラセボを7年間摂取させ、大腿骨頸部及びその他の部位の骨折を予防する介入研究が行われた。その結果、腎結石に罹患した人は、カルシウム＋ビタミンD摂取群の449人、プラセボ投与群の381人であった。腎結石のハザード比は、プラセボ摂取群と比較した場合、カルシウム＋ビタミンD投与群で1.17（95%信頼区間（CI）=1.02～1.34）と上昇したが、介入前の食事性カルシウムの摂取量と腎結石リスクとの相関は認められなかった。著者らは、閉経後の女性へのカルシウム及びビタミンDの摂取により、腎結石リスクの増加が認められるとした。

NIHの報告書（2011）は、本知見を50歳以上の成人のNOAELの根拠としている。（NIH 2011）。

(Jackson et al. 2006)

腎結石の既往歴のない男性（40～75 歳）45,619 人に対して、4 年間のコホート研究が行われた。505 人が腎結石に罹患し、食事性カルシウムの摂取量が 1,049 mg/日以下の群と比較した腎結石の相対危険度は、年齢による調整後、6,059 mg/日以上で 0.56 (95%CI=0.43～0.73) であった。また、同じ群についてアルコール、食事性動物たん白質、カリウム、飲料水摂取の有無による調整後の相対危険度は、0.66 (95%CI=0.49～0.90) であり、カルシウムの摂取量と腎結石のリスクにわずかな負の相関が認められた。腎結石の発症には、動物性たん白質の摂取量とは正の相関がみられ、カリウムや飲料水の摂取とは負の相関がみられた。(Curhan et al. 1993)

(IOM 1997、SCF 2003、EFSA 2006、NIH 2011、ILSI 2012)

腎結石の既往歴のない女性（34～59 歳）91,731 例に対して、12 年間のコホート研究が行われた。調査対象のうち 67%がカルシウムサプリメントを摂取し、症候性腎結石に 864 人が罹患した。食事性カルシウムの摂取量が 488 mg/日以下の群と比較した腎結石の相対危険度は、可能性のある交絡因子による調整後、1,098 mg/日以上で 0.65 (95%CI=0.50～0.83) であり、食事性カルシウムの摂取量と腎結石発症に負の相関が認められた。また、カルシウムサプリメント非摂取群と比較した場合、摂取群で 1.20 (95%CI=1.02～1.41)、カルシウムサプリメント非摂取群と比較した場合、1～100 mg/日の群で 1.26 (95%CI=0.79～2.00) であった。著者らは、食事性カルシウムの摂取量と症候性腎結石リスクの増大に負の相関がみられ、カルシウムサプリメントの摂取量と腎結石リスクの増大に正の相関が認められたとしている。(Curhan et al. 1997)

(SCF 2003、EFSA 2006、NIH 2011、ILSI 2012)

米国の腎結石に罹患している女性（閉経後）1,179 人に対して、症例対照研究が行われた。カルシウムサプリメント摂取量が 500 mg/日以上で 500 mg/日以上の群において、腎結石の発症の低下がみられた。(Hall et al. 2001)

(NIH 2011)

#### ⑤胃腸への影響

患者 116 名にプラセボ又は炭酸カルシウム（カルシウム 1,600 mg/日相当）を 18 か月間投与した。投与群では 5 人に便秘がみられたが、対照群では 1 人であった。下痢の症状は、カルシウム投与群では 5 人、プラセボ群では 7 人でみられ、両群において腹部膨満が 8 名の患者でみられた (Hofstad et al. 1998)。

(EVM 2003)

ポリープの既往歴がある患者 665 人をランダムに 3 群に分け、それぞれグルコノラクトンカルシウム及び炭酸カルシウム（カルシウム 2,000 mg/日相当）、食物繊維又はプラセボを 3 年間投与した。試験後 3 年目のフォローアップ検査は 552 名が完了したが、94 名は投与を早く切り上げていた。各投与群において副作用を報告した患者数は、それぞれ 26/176、19/198、及び 12/178 であった。カルシウム投与群において、激しい腹痛又は下痢といった主要な副作用が、対照群又は食物繊維投与群に比べて多く報告された（それぞれ 6/176、3/178、3/198）が、筆者らは偶然による可能性があるとしている（Bonithon-Kopp et al. 2000）。

(EVM 2003)

#### ⑥精神への影響

高カルシウム血症の患者においては、精神状態の変化は非常によく起こるものであり、血漿中のカルシウム濃度が 14 mg/dl 以上で、進行性の嗜眠（progressive lethargy）、混乱、及び昏睡状態がみられる。これらの症状は可逆的なものであり、高カルシウム血症の程度と相関関係にある。頭痛、脳脊髄液タンパク質の上昇、及びまれではあるが痙攣も高カルシウム血症患者において起こる可能性がある（Riggs 1989）。

(EVM 2002)

#### ⑦心血管への影響

Bolland らは、閉経後の女性 732 人にクエン酸カルシウム（1,000 mg Ca/日）、739 人にプラセボを 5 年間にわたり投与して介入試験を行った。心筋梗塞の発生数はカルシウム投与群 31 人で 45 回、対照群 14 人で 19 回（相対危険度 2.24（95%CI=1.20~4.17））であり、複合型の発生数はカルシウム投与群 69 人で 101 回、対照群 42 人で 54 回（相対危険度 1.66（95%CI=1.15~2.40））であった。著者らは、カルシウムサプリメントの使用により、心血管疾患のリスクが上昇することが示唆されたとしている。（Bolland et al. 2008）

また、100 人以上（平均年齢 40 歳以上）にカルシウムサプリメント（500 mg/日以上）を 1 年間以上にわたり投与した複数の臨床試験（1966~2010）をまとめ、合計約 12,000 例を基にしたメタアナリシスが行われた。著者らは、カルシウムサプリメントは心筋梗塞のリスクを約 30%増大させるとした。（Bolland et al. 2010）

NIH（2011）は、本知見に疑問があるとの指摘している。（NIH 2011）

厚生労働省は、これらの報告に対しては様々な議論がある（Spence and Weaver 2013）が、通常の食品ではなく、サプリメントやカルシウム剤の形での摂取には注意する必要がある、また、ビタミン D との併用によってはより少ない摂取量でも血清カルシウムが高値を示すこともあり得るとしている（厚生労働省 2014）。

上記の Bolland ら (2010) の報告に、さらに新しい試験成績が加えられ、これまでの疫学調査の再分析によるカルシウム、ビタミン D の併用と心血管疾患リスクの関係の調査が行われた。著者らは、カルシウムの単独摂取又はカルシウムとビタミン D の併用と心血管疾患リスクに関連が認められたとしている。(Bolland et al. 2011)

(NIH 2011)

虚血性心疾患の既往歴のない Iowa の女性 (閉経後) 34,486 人 (55~69 歳) に対して 8 年間以上の前向きコホート研究が行われた。387 人が虚血性心疾患で死亡し、死亡の相対危険度は、カルシウムの総摂取量が 696 mg/日以下の群と比較した場合、1,425 mg/日以上群で 0.67 (95%CI=0.47~1.94) であり、サプリメントを摂取していない群間で食事由来のカルシウム摂取量が少ない (総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、食事由来のカルシウム摂取量が多い (総カルシウム摂取量の中央値が 1,312 mg/日) 群で 0.63 (95%CI=0.40~1.98)、食事由来のカルシウム摂取量が少ない群間で、サプリメント由来のカルシウム摂取量が少ない (総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、サプリメント由来のカルシウム摂取量が多い (総カルシウム摂取量の中央値が 1,400 mg/日) 群で 0.66 (95%CI=0.36~1.23) であった。著者らは、食事性又はサプリメントによるカルシウムの高用量摂取は虚血性心疾患による死亡リスクを低下させることが示唆されたとしている。(Bostick et al. 1999)

(NIH 2011)

脳卒中や冠状動脈性心臓疾患やがんの既往歴のない日本人 (40~79 歳) 110,792 人 (男性 46,465 人、女性 64,327 人) に対して、平均 9.6 年間の追跡研究が実施された。566 人が脳卒中 (くも膜下出血 : 101 人、脳内出血 : 140 人、脳梗塞 : 273 部 bb)、234 人が冠状動脈性心疾患により死亡した。また、男女ともにカルシウムの総摂取量と総脳卒中による死亡率に負の相関が認められ、冠状動脈性心疾患や総心血管疾患による死亡率に相関は認められなかった。著者らは、日本人の男女においては、乳製品由来のカルシウムは、脳卒中の死亡率を下げることを示唆されたとしている (Umesawa et al. 2006)

(AHRQ 2010)

カルシウムは DASH 食 (National Research Council 1989、Young 2001) の主要な栄養素の一つである。アメリカの古典的な疫学研究 (Welten and Kemper 1995) を始めとする多くの疫学研究 (Nakamura et al. 2009、Xu et al. 2004) で、血圧はカルシウム摂取量の増加に伴い低下することが示されている。

45 歳以上の心血管疾患やがんの既往のない女性の医療従事者 (Wang et al. 2008)、45~64 歳男性一般住民 (Ruidavets et al. 2006) で、収縮期血圧平均値はカルシウム摂取量の増加に

伴い低下することが示された。

介入試験でも軽度の降圧が指摘されており、van Mierlo らのメタ・アナリシス (Bischoff-Ferrari et al. 2007) では、平均 1,200 mg/日のカルシウム摂取量で収縮期/拡張期血圧が 1.86/0.99 mmHg の有意の低下を示した。

(厚生労働省 2014)

Dickinson らのメタ・アナリシスでは、カルシウムの収縮期血圧は 2.5 mmHg の有意の低下を認めたものの、カルシウム補給による介入試験は質のよくないものもあり、筆者らは科学的根拠は十分とは言えないと指摘している (Winzenberg 2006)。(厚生労働省 2014)

カルシウムの摂取量と骨折との関連を検討した疫学研究は多数存在するものの、その結果は必ずしも一致していない (厚生労働省 2014)。

虚血性心疾患の既往歴のない Iowa の閉経後女性 34,486 例 (55~69 歳) について 8 年間以上の前向きコホート研究が実施された。その結果、387 例が虚血性心疾患で死亡したとされている。死亡の相対危険度は、カルシウムの総摂取量が 696 mg/日以下の群と比較した場合、1,425 mg/日以上群で 0.67 (95%CI=0.47~1.94) であり、サプリメントを摂取していない群間で食事由来のカルシウム摂取量が少ない (総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、食事由来のカルシウム摂取量が多い (総カルシウム摂取量の中央値が 1,312 mg/日) 群で 0.63 (95%CI=0.40~1.98)、食事由来のカルシウム摂取量が少ない群間で、サプリメント由来のカルシウム摂取量が少ない (総カルシウム摂取量の中央値が 422 mg/日) 群と比較した場合、サプリメント由来のカルシウム摂取量が多い (総カルシウム摂取量の中央値が 1,400 mg/日) 群で 0.66 (95%CI=0.36~1.23) であった。著者らは、食事性又はサプリメントによるカルシウムの高用量摂取は虚血性心疾患による死亡リスクを低下させることが示唆されたとしている (Bostick et al. 1999)。

(NIH 2011)

脳卒中や冠状動脈性心臓疾患やがんの既往歴のない日本人 110,792 例 (40~79 歳: 男性 46,465 例、女性 64,327 例) について平均 9.6 年間の追跡研究が実施された。その結果、脳卒中 566 人 (くも膜下出血 101 人、脳内出血 140 人、脳梗塞 273 人)、冠状動脈性心疾患 234 人の死亡が報告された。また、男女共にカルシウムの総摂取量と総脳卒中による死亡率に負の相関が認められ、冠状動脈性心疾患や総心血管疾患による死亡率に相関は認められなかった。乳製品由来のカルシウム摂取量と総脳卒中、出血性、脳卒中、脳梗塞の間に負の相関が認められたとされている。著者らは、日本人の男女においては、乳製品由来のカルシウムは、脳卒中の死亡率を下げることを示唆されたとしている。(Umesawa et al. 2006)

(AHRQ 2010)

循環器疾患やがんの既往歴のない日本人（40～59 歳）41,526 人（男性 19,947 人、女性 21,579 人）に対して平均 12.9 年間の追跡研究が行われた。1,321 人が脳卒中（脳梗塞 664 人、脳内出血 425 人、くも膜下出血 217 人）、322 人が冠状動脈性心疾患を発症した。年齢、性別、BMI、高血圧や肥満の既往歴、高コレステロール血症の薬物治療、更年期、喫煙、アルコール摂取、ナトリウム摂取、カリウム摂取及び n-3 脂肪酸の摂取による調整を行った後の総脳卒中のハザード比は、食事性カルシウム摂取量が低用量の群と比較した場合、高用量の群で 0.70 (95%CI=0.56～0.88) であり、総カルシウムの摂取量と脳卒中のリスクに負の相関が認められた。著者らは、食事性カルシウム（特に乳製品（牛乳とヨーグルト）由来のカルシウム）の摂取により、中年期の日本人において脳卒中の発症が低下することが示唆されたとしている。(Umesawa et al. 2008)

(AHRQ 2010)

脳卒中ではないフィンランド人の喫煙男性（50～69 歳）26,556 人に対して 13.6 年間のコホート研究が行われた。脳梗塞 2,702 人、脳内出血 383 人、くも膜下出血 196 人の罹患が認められた。年齢、サプリメント群、一日当たりの喫煙本数、BMI、血圧、血清コレステロール、血清高密度リポたん白質 (HDL) コレステロール、肥満や冠状動脈疾患の既往歴、運動時間及びアルコールやエネルギーの摂取量による調整を行った後、各疾患の相対危険度は、カルシウムの摂取量が低い群と比較した場合、高い群で脳梗塞で 1.10 (95%CI=0.98～1.26)、脳内出血で 1.20 (95%CI=0.87～1.64)、くも膜下出血で 1.56 (95%CI=0.98～2.47) であった。著者らは、カルシウムの摂取量と全サブタイプの脳卒中のリスクとの相関は認められなかったとしている。(Larsson et al. 2008)

(AHRQ 2010)

脳卒中及びがんの既往歴のない 1,772 人（40 歳以上）に対して 10.6 年以上の追跡研究が行われた。132 人が脳梗塞に罹患した。年齢、性別、高血圧、抗高血圧薬の使用、糖尿病、発生地域、中心性肥満、アルコール摂取習慣、喫煙習慣、性別と喫煙習慣の交互作用、BMI、自己申告による心疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、運動、フィブリノーゲン、アポリポたん白質 B 及びプラスミノーゲンによる調整を行った後、脳梗塞のハザード比は、カルシウムの摂取量が 592 mg/日以上以上の群と比較した場合、451～592mg/日の群で 1.49 (95%CI=0.99～2.24)、451 mg/日以下の群で 1.52 (95%CI=0.98～2.35) であった。著者らは、カルシウムの摂取量と脳梗塞のリスクには負の相関が認められるとしている。(Weng et al. 2008)

(AHRQ 2010)

カルシウムサプリメント、ビタミン D サプリメント又はその両方の摂取量と心血管疾患

リスクの相関に関するコホート研究や無作為割付比較試験を報告した 17 文献 (1966~2009) のレビューが行われた。健常人を対象とした四つのコホート研究において、カルシウムサプリメントの摂取量と心血管疾患リスクに関連は認められなかった。(Wang et al. 2010)  
(NIH 2011)

### ⑧前立腺への影響

欧米におけるコホート研究結果に基づくメタアナリシスが行われた。その結果、カルシウムの高用量摂取は前立腺癌のリスクを 27%/g/日、進行性又は悪性度の高いタイプでは 32%/g/日上昇させ、リスクを促進させる可能性があることが指摘されている。WCRF 及び AICR は、過剰なカルシウムの摂取によって、 $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$  の生成が抑制され、前立腺細胞の増殖が亢進される可能性があるとしている。

(米国がん研究協会 WCRF/AICR 2007)

癌の既往歴のない男性 (40~75 歳) 47,781 人に対して、コホート研究が行われた。1986~1994 年の間に、前立腺癌 (stage A1 を除く) を発生した 1,369 人のうち、423 例が進行性の前立腺癌であった。総カルシウム摂取量 500 mg/日未満の群と比較した前立腺癌の相対危険度は、2,000 mg/日以上以上の群の進行性の前立腺癌では 2.97 (95%CI=1.61~5.50)、転移性の前立腺癌では 4.57 (95%CI=1.88~11.1) であった。なお、食事性のカルシウムとカルシウムサプリメントは独立して関連性を示した。(Giovannucci et al. 1998)

(NIH 2011)

アメリカ合衆国において男性 (40~75 歳) 47,750 人に対して 16 年間のコホート研究が行われた。前立腺癌に罹患した 3,544 人のうち 523 人が進行性癌、312 例が致死性癌であった。致死性の前立腺癌の相対危険度は、カルシウムの摂取量が 500~749 mg/日 (サプリメントの使用期間が 5 年未満を除く) の群と比較した場合、1,500~1,999 mg/日の群で 1.87 (95%CI=1.17~3.01)、2,000 mg/日以上以上の群で 2.43 (95%CI=1.32~4.48) であった。著者らは、カルシウム摂取量と全前立腺癌のリスク又は非進行性癌のリスクとの相関は認められないが、進行性又は致死性癌のものと相関は認められるとしている。前立腺癌のグレードごとの相対危険度の結果、著者らは、1,500 mg/日を超えるカルシウム摂取は進行性及び致死性の癌のリスクと相関があるとしている。(Giovannucci et al. 2006)

(AHRQ 2010)。

男性 65,321 人に対して、7 年間の追跡研究が行われた。前立腺癌に 3,811 人が罹患した。前立腺癌の相対危険度は、総カルシウム摂取量が 700 mg/日未満の群を比較した場合、2,000 mg/日以上以上の群で 1.2 (95%CI=1.0~1.6)、食事性のカルシウム摂取量が 700 mg/日未満の群

を比較した場合、2,000 mg/日以上で 1.6 (95%CI=1.1~2.3) であった。それ以下の食事性カルシウムの摂取量では前立腺癌のリスクの上昇と相関は認められなかった。また、1992 年以前に前立腺癌の特異的抗体テストを受けていない男性 (2,177 人) に対する相対危険度は、総カルシウム摂取量が 700 mg/日以下の摂取群と比較した場合、2,000 mg/日以上で、1.5 (95%CI=1.1~2.0)、食事性カルシウム摂取量が 2,000 mg/日以上で 2.1 (95%CI=1.3~3.4) であった。(Rodrigue et al. 2003)

(The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2010、NIH 2011)

前立腺癌に罹患した者 (40~64 歳) 697 人及び対照群 666 人に対して、症例対照研究が行われた。年齢、人種、教育、前立腺癌の家族歴、BMI、過去 5 年間の抗前立腺癌抗体の検査及び食事性脂肪の摂取についての調整後、ロジスティック回帰解析を行った。オッズ比は、カルシウムサプリメントを摂取していない群と比較した場合、1 週間につき 7 回以上カルシウムサプリメントを摂取する群で 1.04 (95%CI=0.61~1.78) であり、カルシウムに限らないサプリメントを少なくとも一種類以上使用している者に限って検討すると、カルシウムを摂取していない群と比較した場合、カルシウムサプリメント摂取群で 1.2595%CI=0.73~2.17) であった。(Kristal et al. 1999)

(NIH 2011)

米国において男性 20,885 人に対して 11 年間の追跡コホート研究が実施された。その結果、1,012 人が前立腺癌に罹患した。年齢、BMI、喫煙、運動、投与された薬剤について調整を行った前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が 0.5 杯/日以下の群と比較した場合、2.5 杯/日以上で 1.34 (95%CI=1.04~1.71) であり、乳製品からのカルシウム摂取量が 150 mg/日以下の摂取群と比較した場合、600 mg/日以上で 1.32 (95%CI=1.08~1.63) であった。著者らは、乳製品及びカルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクの上昇に強い相関があるとする仮説を支持するものとしている (Chan et al. 2001)。

(NIH 2011)

乳製品及びカルシウムの摂取と前立腺癌リスクとの相関についてのコホート研究に関する 12 文献 (1966~2005) に基づくメタアナリシスが行われた。カルシウム摂取の低用量摂取群と高用量摂取群間におけるカルシウム摂取量中間値の幅は、228~802 mg/日から 1,329~2,250 mg/日であった。前立腺癌の相対危険度は、乳製品の摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群 (男性のみ) で 1.11 (95%CI=1.00~1.22)、カルシウムの摂取量が最も少ない群と比較した場合、最も多い群で 1.39 (95%CI=1.09~1.77) であった。また、乳製品及びカルシウム摂取量と前立腺癌リスクについて用量相関性解析を行ったところ、それぞれに相関性が認められた。(Gao et al. 2005)

(NIH 2011)

日本において男性（45～74 歳）43,435 人に対して7.5 年間の多目的コホート研究が行われた。前立腺癌を罹患した329 人について、前立腺癌の相対危険度は、乳製品、牛乳、ヨーグルトの摂取量の最も少ない群と比較した場合、最も多い群でそれぞれ1.63、1.53、1.52（95%CI 不明）であり、それぞれの食品の摂取量と前立腺癌のリスクに相関が認められた。著者らは、日本における今回の研究では、WCRF/AICR（2007）の報告のようなカルシウムの摂取量と前立腺癌のリスクとの強い相関は認められなかったとしている。（Kurahashi et al. 2008）

（AHRQ 2010）

⑨ヒトにおける試験における NOAEL 等

表 C-25 ヒトにおけるカルシウムの試験の NOAEL 値

対象	摂取（総摂取/サプリメント）	エンドポイント（mg/kg 体重/日）	RDI（mg Ca/kg 体重/日）	NOAEL（mgCa/日）	LOAEL（mg Ca/日）	UL（mgCa/日）	備考	引用評価書
成人（>19 歳）、子供（1~18 歳）、乳幼児（0~12 か月児）は除く	総カルシウム摂取量	ミルク・アルカリ症候群又は腎結石症	—	確定的な値なし（1,500~2,400 mg（37.5~60 mmol）/日では高カルシウム血症症候群の所見なし）	成人：5 g <sub>e</sub> （125 mmol）/日（カルシウム総摂取量に関する値）	成人：2,500（62.5 mmol/日） 子供：2,500（62.5 mmol/日） * 不確実係数 2 及び LOAEL5g/日より算出		IOM 1997
成人（授乳、妊娠中を含む）、乳幼児、子供、及び思春期の子供は除く。	総カルシウム摂取量	ミルク・アルカリ症候群、腎結石、高カルシウム血症等の影響なし	6~14 歳：550~1,200 50~85 歳：1,200 妊娠 14~23 週目：700~1,300 健康な成人、授乳中を含む：800~1,300	—	— （IOM の値は不適切とした）	2,500（62.5 mmol/日）		SCF 2003
	サプリメント摂取	ミルク・アルカリ症候群及び大腸ポリープ患者での胃腸影響なし	RNI（reference nutrient intake） 0~1 歳：525 1~3 歳：350 4~6 歳：450 7~10 歳：550 成人：700 授乳中の女性：1,250（COMA 1991）	—	—	UL の設定なし	ガイドライン値として、1,500 mg/日	EVM 2003a
成人：>18 歳 子供：1~18 歳	総カルシウム摂取量	ミルク・アルカリ症候群、腎結石、高カルシウム血症等の影響なし	6~14 歳：550~1,200 50~85 歳：1,200 妊娠 14~23 週目：700~1,300 健康な成人、授乳中を含む：800~1,300	—	—	1~18 歳：UL 設定の必要なし、子供でのリスクなし、成人：2,500（62.5）mmol/日	* SCF 2003 の評価に準拠	FSAN Z 2005

## B. マグネシウム

### ① 中毒

35歳の女性がのエプソム塩（硫酸マグネシウム、瀉痢塩、約120g）を熱湯で溶かしたものを4オンス飲み、75分後に死亡した（Sang 1891）。

（SCF 2001）

硫酸マグネシウムを駆虫のために十二指腸内投与した例では、人工呼吸を必要とする深刻な中毒事例が時々起きた（Thurnher and Kresbach 1961）。

（SCF 2001）

1841~1909年の間に7件のエプソム塩による中毒があり、うち5件の死亡例があった（Stevenson and Wolf 1950）。

（SCF 2001）

硫化マグネシウム（32.5g、マグネシウム7g相当）を浣腸剤として慢性便秘症の25か月の幼児に処方した事例では、幼児はマグネシウム中毒を発症した。血中のマグネシウム濃度の上昇及び低カリウム血症に加えてマグネシウム循環器への異常所見もみられた。

（EVM 2001）

### ② 職業暴露

該当データなし

### ③ 胃腸への影響

マグネシウムは医薬品として下剤効果があることがよく知られている（Fine et al. 1991）が、植物又は動物由来の通常の食品中に含まれるマグネシウムは、健康な人において下痢やその他の悪影響を生じないことが示されている。一方、飲料水やサプリメントに含まれる解離性のマグネシウム塩は用量依存的に下痢作用を有する（SCF 2003）。

男性（14人）が水酸化マグネシウム（2,800、5,600、11,260 mg Mg/日、水溶液）を4回に分けて摂取した事例で、下痢がみられた。女性（18人）が1,200 mg Mg/日を2回に分けて摂取した事例では、明確な有害影響はみられなかった。400 mg Mg/日では、4週間あるいはそれ以上の反復摂取により下痢、腹痛及び血中マグネシウムレベルの上昇が起きた。

また、成人がクエン酸マグネシウム及びマグネシア乳（酸化マグネシウムの白色懸濁液）を下剤として高用量服用した例及び腎機能低下を有する患者が硫酸マグネシウムを数回服用した例では、麻痺性イレウスが発生した。

（IOM 1997）

糖尿病患者（数人）に水酸化マグネシウム（500～2,200 mg/日）を経口投与により 8 週間以上投与した。腎機能低下のある成人においては、高用量の水酸化マグネシウム投与により、赤面、口渇、昏睡、低血圧、まどろみ、反射低下、筋力低下、呼吸抑制、心拍不規則などの高マグネシウム血症の臨床症状がみられた。

また、男児（生後 6 週）に水酸化マグネシウム（734 mg Mg/日）を 2 日間、女児（生後 3 週）に水酸化マグネシウム（3,112 mg Mg/日（915 mg Mg/kg 体重））を 3 日間投与した事例では、代謝性アルカローシス、筋力低下、低血圧、呼吸停止などの高マグネシウム血症の重篤な症状が認められた。

(BIBRA 1993)

血漿/血清中のマグネシウム濃度に依存して以下の用量反応関係が認められた (Spätling et al. 2000、Woods 1991)。

(SCF 2001)

表 C-26 血漿/血清中のマグネシウム濃度に依存する影響

マグネシウム濃度	反応
0.76~1.10 mmol/L	基準値
0.80~1.10 mmol/L	最適濃度
1.10~2.50 mmol/L	治療域（注入療法）
2.50~3.50 mmol/L	神経筋伝達の減少
3.50~7.00 mmol/L	人工呼吸を必要とするクラーレ様作用
10.0~12.5 mmol/L	心停止

(SCF 2001)

下痢に関する事例は約 360/365 mg/日の経口投与でみられたが、この投与量は推定マグネシウム摂取量（推定マグネシウム摂取量の項において後述）を下回っている。軽度の下痢が、経口投与された解離性マグネシウム塩による最も軽微な悪影響であることから、最小毒性量（LOAEL）は 360/365 mg/日（360/365 mg Mg/日）とされた（SCF 2001）。

成人男性・女性並びに妊婦や乳幼児においては、最大 250 mg/日のマグネシウムでは下剤効果がみられなかったことから、無毒性量（NOAEL）は 250 mg/日とされた（SCF 2001）。

耐容上限摂取量（UL）は、NOAEL の値 250 mg/日と不確実係数 1.0 から、250 mg/日とされた。不確実係数 1.0 は、用いられたデータが多数でかつ多岐にわたるライフステージにいる被験者を対象としていることから妥当である。この UL は成人及び 4 歳以上の子供、妊娠・授乳中の女性全てに該当する。」（SCF 2001）

EVM（2001）ではマグネシウム摂取による影響について、以下の例が記載されている。

6 週間を超える前向き臨床試験において、十二指腸潰瘍の 20 人の患者に対し、最大 1,200

mg/日のアルミニウム・マグネシウム・ヒドロキシカーボネート制酸剤が投与された。その結果、悪影響の報告はなかった (Nagy et al. 1988)。

60 日間無作為二重盲検プラセボ対照交差試験において、マグネシウム 470 mg/日 (800 mg/日酸化マグネシウムとして投与) の投与を受けた被験者については、複数の下痢及びその他の胃腸への影響が報告された (Marken et al. 1989)。

(EVM 2001)

食品以外のサプリメント等からのマグネシウムの過剰摂取によって起こる初期の好ましくない影響は下痢である。多くの人では何も起こらないようなマグネシウム摂取量であっても、軽度の一過性下痢が起こることがある。下痢の発症を生体指標とすると、成人におけるサプリメント等からのマグネシウム摂取による最低健康障害発現量は360 mg/日とされている。ただし、マグネシウムの過剰摂取によって生じる下痢は軽度かつ可逆的であった (Bashir et al. 1993、Fine et al. 1991、Marken et al. 1989、Ricci et al. 1991)。

(厚生労働省 2014)

マグネシウム塩の下剤又は制酸薬の乱用により (単回投与 >100 mmol マグネシウム、約 2,500 mg)、数例の高マグネシウム血症の事例 (血漿濃度 >2.5 mmol/L) の報告があるが、これは耐容上限摂取量 (UL) の 10 倍以上の摂取においてのみである (SCF 2001)。

マグネシウムサプリメントの摂取により誘発された軽度の下痢の報告は、表 C-27 のようにまとめられた (SCF 2001)。

表 C-27 マグネシウムサプリメントの摂取により誘発された軽度の下痢 (SCF 2001)

総マグネシウム量 (mg/日)	下痢の事例 (n)	一日当たり摂取回数	剤形	対象者		塩	週数	参考文献
				平均年齢 (値域)、 (単位: 歳)	性別			
180	0/130	3	錠剤	5.3~17.4	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	3	Classen et al. 1986
245	0/112	2	粉末剤	8.1 (4-12)	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	3	Schimatschek et al. 1997
245	0/181	2	粉末剤	4-12	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	3	Schimatschek et al. 2001
250	0/31	1	錠剤	58	F	水酸化物	72	Stendig-Lindberg et al. 1993
360	1/32	3	粉末剤	37 (18-65)	M, F	ピロエイドンカルボン酸塩	4	Fehlinger et al. 1988
365	0/17	3	錠剤	52 (33-66)	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	4	Cappuccio et al. 1984
365	0/39	3	粉末剤	40 (20-59)	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	8	Plum-Wirell et al. 1994

総マグネシウム量 (mg/日)	下痢の事例 (n)	一日当たり摂取回数	剤形	対象者		塩	週数	参考文献
				平均年齢 (値域)、 (単位: 歳)	性別			
365	1/278	3	錠剤	28 (20-38)	F	アスパラギン酸・塩酸塩	26	Spätling and Spätling 1988
365	4/17	3	錠剤	71 (56-88)	nd	乳酸塩 クエン酸塩	6	Gullestad <i>et al.</i> 1991
365	4/22	Nd	錠剤	62	M, F	水酸化物	12	Rasmussen <i>et al.</i> 1989
384	1/25	6	腸溶剤	21	F	塩化物	4	Ricci <i>et al.</i> 1991
384	2/21	分割	腸溶剤	63 (42-73)	M, F	塩化物	6	Bashir <i>et al.</i> 1993
400	2/20	Nd	腸溶剤	46 (26-65)	M, F	塩化物 酸化物	8	Nadler <i>et al.</i> 1992
476	18/50	2	カプセル	30 (21-50)	M, F	酸化物	8.5	Marken <i>et al.</i> 1989
480	2/12	Nd	Nd	16 (11-21)	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	12	Rueddel <i>et al.</i> 1990
480	2/37	2	粉末剤	28.51±4.5	F	アスパラギン酸・塩酸塩	4	Spätling <i>et al.</i> 1998
500	2/20	3	カプセル	57	M, F	酸化物	12	Daly <i>et al.</i> 1990
576	0/5	3	錠剤	54 (38-75)	M, F	酸化物	6	Spencer <i>et al.</i> 1994
970	Adaptation to doses	1-3	錠剤	50	M, F	水酸化物	3x3	Widman <i>et al.</i> 1993
1,095	8/8	Nd	錠剤 粉末剤 カプセル	nd	M, F	アスパラギン酸・塩酸塩	1	Muehlbauer <i>et al.</i> 1991

\* Referred to elemental Mg; nd = 該当データなし; M = 男性; F = 女性;

#### ④心血管への影響

軽度な高血圧患者 (13 人) において、マグネシウム摂取による血圧、赤血球陽イオン代謝、及び血漿内脂肪濃度への影響が調べられた。3 週間のプラセボ馴化期間 (placebo run-in period) の後、3 か月間にわたってマグネシウム (468 mg) が 1 日 2 回経口投与されたが、悪影響の報告はなかった (Zemel *et al.* 1990)。

高齢者 (12 人) における無作為二重盲検対照交差試験において、マグネシウム 393 mg/日 (マグネシウム補給剤) が 4 週間経口投与されたが、副作用はみられなかった (Paolisso *et al.* 1992)。

冠状動脈性心臓病に続発する鬱血性心不全患者（21人）に対し、マグネシウム 384 mg/日（塩化マグネシウムとして）を 6 週間投与した無作為二重盲検プラセボ対照交差試験では、21人中 6人において下痢を含む胃腸への影響が報告された（Bashir et al. 1993）

閉経した女性（31人）に、塩化マグネシウム（750 mg/日）を 6 か月間投与した後、マグネシウム（226 mg/日）を 18 か月間投与した長期研究において、下痢や胃腸への影響の報告はなかった（Stendig-Lindberg et al. 1993）。

健康な 18~38 歳の男性（18人）に対して、マグネシウム（452 mg/日）を、酸化マグネシウムを添加したマグネシウムが豊富な食事により 6 日間与えたところ、悪影響の報告はなかった（Altura et al. 1994）。

酸化マグネシウム（30 g、マグネシウム 18 g 相当）を毎日反復摂取した成人女性は、代謝性アルカローシス及び低カリウム血症を発症した（Urkabe et al. 1975）。

(EVM 2001)

自殺未遂者の過剰投与に対処するために合計 465 g（46 g Mg 相当）の硫酸マグネシウムを投与された患者において、心肺停止が起きた（Smilkstein et al. 1998）。

(EVM 2001)

精神遅滞のある 2 歳児に、メガビタミン及びメガミネラル治療の一環として高用量の酸化マグネシウムが投与された事例において、致死性の高マグネシウム血症が起きた。この投与に先立って一日当たり 800~2,400 mg の酸化マグネシウムの投与が患者の母親により行われていた（McGuire et al. 2000）。

(EVM 2001)

母乳保育中の生後 4 週間の乳児が 7 mmol のマグネシウム（マグネシア乳として）を 1 日おきに投与された後、低血圧及び嗜眠（lethargy）を発症した（Sullivan et al. 2000）。

(EVM 2001)

厚生労働省の「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書（2014）では高血圧への影響について以下のように記述している。

55 歳以上の高齢者を対象とした Rotterdam 研究では、100 mg/日のマグネシウム摂取量増加により、収縮期/拡張期血圧が低下（1.2/1.1 mmHg）した（Geleijnse et al. 1996）。

Kass らの介入試験のメタ・アナリシスでは、平均 410 mg/日のマグネシウム補充で収縮期/拡張期血圧が  $-0.32/-0.36$  mmHg と、僅かだが有意に低下した（Kass et al. 2012）。

Dickinson らの報告では、平均 8 週間の 105 の研究を扱い、対象者の人数は 6,805 人としてマグネシウムの介入試験が行われた。筆者らは、信頼性に問題のあるものが少なくこ

とを指摘し、降圧効果を証明できなかった (Dickinson et al. 2006)。

(厚生労働省 2014)

### ⑤腎機能への影響

大用量のマグネシウムを下剤として投与された成人患者において、複数の腸閉塞の事例がみられた。そのうちの 1 例ではクエン酸マグネシウムを投与され、同時にマグネシア乳 (水酸化マグネシウム) を複数回摂取している。その他の事例では、硫酸マグネシウムを複数回投与された患者において軽度の腎臓障害がみられた (Golzarjian et al. 1994)。

(EVM 2001)

特に腎機能に障害がある患者が、硫酸マグネシウム又は酸化マグネシウムの形態で高用量のマグネシウム投与により、心停止の後、死亡した事例がある (Randall et al. 1964; Thatcher and Rock 1928)。

(EVM 2001)

低マグネシウム血症 (<1.8 mg/dL) を呈する患者では、死亡率が高く腎機能低下速度が速い (Yu et al. 2012)。

(厚生労働省 2014)

糖尿病性腎症の患者では血清マグネシウム値が低下しやすく、そのような患者では腎機能低下速度が速い (Slagman et al. 2011)。

(厚生労働省 2014)

### ⑥糖尿病

厚生労働省の「日本人の食事摂取基準 (2015年版) 策定検討会」報告書 (2014) では高血圧への影響について以下のように記述している。

マグネシウム摂取量とⅡ型糖尿病との関連について検討した13の前向きコホート研究のメタ・アナリシスでは、マグネシウムの摂取量と2型糖尿病の罹患リスクは負の相関を示し、100 mg/日のマグネシウム摂取量増加は、相対リスクを0.86 に低下させた (Dong et al. 2011)。

マグネシウムの補給摂取 (マグネシウム630 mg/日相当) で、メタボリック症候群のリスクが改善された (50歳代の2型糖尿病患者が対象)。(Rodriguez-Moran et al. 2003)

厚生労働省は、糖尿病の予防に必要なマグネシウムの摂取量を明らかにするためには、更なる縦断研究の蓄積が必要としている。

(厚生労働省 2014)

⑦ヒトにおける試験における NOAEL 等

表 C-28 ヒトにおけるマグネシウムの試験の NOAEL 値

対象	摂取(総摂取/サプリメント)	エンドポイント (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg Mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg Mg/kg 体重/日)	UL (mgMg/日)	備考 (マグネシウム塩)	引用評価書	出典
成人、授乳乳、妊娠中、乳幼児を含む	サプリメント	下痢	—	350~365	—	ピロエイドンカルボン酸塩、アスパラギン酸・塩酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、水酸化物		Fehlinger <i>et al.</i> 1988、Spätling and Spätling 1988、Gullestad <i>et al.</i> 1991 Rasmussen <i>et al.</i> 1989
成人(妊婦、授乳中の女性、乳幼児を含む)	サプリメント	浸透圧性下痢なし	250 (10.4 mmol/日)	—	—	アスパラギン酸・塩酸塩、水酸化物		Classen <i>et al.</i> 1986、Schimatschek <i>et al.</i> 1997、Schimatschek <i>et al.</i> 2001、Stendig-Lindberg <i>et al.</i> 1993
4歳児~成人(妊婦、授乳中の女性)	サプリメント	浸透圧性下痢	250	350~365	250 *不確実係数 1.0 及び NOAEL の値 250 mg/日より算出	解離性マグネシウム塩に関する(例:塩化物、硫酸塩、アスパラギン酸塩、乳酸塩)	SCF 2001	
成人:>8歳 子供:4~8歳 子供:1~3歳 乳幼児	サプリメント	浸透圧性下痢	—	成人:360 mg/日 (Bashir <i>et al.</i> 1993)	成人:350 子供(4~8):110 子供(1~3):65 乳幼児:設定なし *不確実係数約 1.0 及び LOAEL 360 mg/日より算出	食事由来以外のマグネシウム摂取に関する(サプリメントとして)	IOM 1997	
成人(乳幼児及び高齢者を除く)	サプリメント	浸透圧性下痢の報告なし	—	—	—	ガイドライン値として、400 mg/日(6.7 mg/kg 体重/日相当、体重 60kg の成人)	EVM 2001	
成人:9歳以上 子供:4~8歳 子供:1~3歳	食事由来以外	浸透圧性の下痢	—	—	成人(9歳以上):350 子供(4~8):110 子供(1~3):65 乳幼児:設定なし	*IOM が制定した値に準拠した。	FSANZ 2005	

### (3) 実験動物等に対する影響

#### ①急性毒性試験

##### A. カルシウム

Sprague-DawleyラットにおけるBiocal™の経口半数致死量 (LD<sub>50</sub>) は、雌雄それぞれ13.5 g/kg体重及び13.0 g/kg体重であり、この値はグルコン酸カルシウムのLD<sub>50</sub>値 (LD<sub>50</sub> = 10 g/kg体重、930 mg Ca/kg体重に相当) よりも高い値であった (Sarabia et al. 1999)。  
(SCF 2001)

炭酸カルシウムの半数致死量 (LD<sub>50</sub>) は6,450 mg/kg体重であり、急性毒性は弱いことが示された (Marhold 1972)。(SCF 2001)

ICR マウス (一群雄雌各 8 匹) に、炭酸カルシウム (ナノ粒子又はマイクロ粒子、0、0.013、0.13、1.3 g/kg 体重/日) 又はクエン酸カルシウム (ナノ粒子又はマイクロ粒子、0、0.023、0.23、2.3 g/kg 体重/日) をビタミン D<sub>3</sub> (261 U/kg 体重) とともに強制単回経口投与して急性毒性試験が行われ、投与後 7 日間観察された。いずれの投与群においても、呼吸困難、歩行困難、円背、同居動物との異常な相互作用 (unusual interaction) 等の異常な行動や群間の差はみられなかった。著者らは、炭酸カルシウム及びクエン酸カルシウムのNOAELを、それぞれ1.3 g/kg体重/日、及び2.3 g/kg体重/日とした (Huang et al. 2009)。

(EFSA 2011)

Sprague-Dawleyラット (雌、一群5匹) に対する炭酸カルシウム (2,000 mg/kg体重) の経口単回投与による急性毒性試験が行われた。投与に関連する影響はみられなかった。炭酸カルシウムのLD<sub>50</sub>は>2,000 mg/kg体重と推定された (SafePharm Laboratories 2008)。

(EFSA 2011)

カルシウム化合物のLD<sub>50</sub>を表C-29にまとめた。

表 C-29 カルシウム化合物の急性毒性に関する試験のまとめ

被検物質	動物種/系統	性別・動物数/群	投与方法	LD <sub>50</sub> mgCa/kg 体重	参考文献
酢酸カルシウム	ラット	性別不明	経口	4,280	Smyth et al. 1969
生石灰 (酸化カルシウム)	ラット	雄	経口	5,000 (3,530)	川原 1992
	ラット	雌	経口	5,916 (4,220)	
	マウス	雄	経口	4,226 (3,014)	
	マウス	雌	経口	4,052 (2,890)	
水酸化カルシウム	ラット	性別不明	経口	7,340 (3,962)	LSRO/FASEB 1975
塩化カルシウム	ラット	雄	経口	3,798 (1,033)	赤塚ら 1975
	ラット	雌	経口	4,179 (1,137)	
	マウス	雄	経口	2,045 (556)	
	マウス	雌	経口	1,940 (528)	
炭酸カルシウム	ラット	不明	経口	6,450 (2,577)	HCN 2003
	ラット	雌	経口	2,000 以上	SafePharm Laboratories 2008、 EFSA 2011
グルコン酸カルシウム	ラット	不明	経口	10,000 (930)	SCF 2003

## B. マグネシウム

マウス及びラットに水酸化マグネシウムが単回経口投与された試験におけるLD<sub>50</sub>値はいずれも8,500 mg/kg体重であった。イヌに1,432 mg/kg体重の用量で単回経口投与した試験では明らかな一般症状は認められていない。一方ウシ（12頭）に1,500 mg/kg体重の用量で単回経口投与した試験においては、1頭に下痢が認められた。その他、マウス及びラットの腹腔内に単回投与した試験が実施されており、LD<sub>50</sub>値はそれぞれ815 mg/kg体重、2,780 mg/kg体重であった。

(BIBRA International 1993)

(参考)

ラット（一群雌雄各5匹）及びイヌ（雌）に対して硫酸マグネシウムの単回静脈投与による急性毒性試験が実施された。ラットでは最大450 mg/kg体重、イヌでは最大1,200 mg/kg体重が投与された。ラットの雌雄で、200 mg/kg体重及びそれ以上の用量において死亡例が認められた。雄ラットと雌ラットのLD<sub>50</sub>は、それぞれ206 mg/kg体重及び

174 mg/kg 体重であった。130 mg/kg 体重投与群では痙攣や歩行異常がみられた。イヌでは死亡例はみられず、LD<sub>50</sub> は 1,200 mg/kg 体重以上とされた (Mochizuki et al. 1998)。

## ②亜急性毒性試験

### A. カルシウム

#### 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雄雌各 8 匹) に、炭酸カルシウム (ナノ粒子又はマイクロ粒子、0、0.013、0.13、1.3 g/kg 体重/日) 又はクエン酸カルシウム (ナノ粒子又はマイクロ粒子、0、0.023、0.23、2.3 g/kg 体重/日) をビタミン D<sub>3</sub> (261 U/kg 体重) とともに 28 日間強制経口投与した。いずれの投与群においても、毒性症状や死亡はみられなかった (Huang et al. 2009)。

(EFSA 2011)

#### 12 週間亜急性毒性試験 (マウス)

C57BL/6 マウス (生後 21 日、各群雄 10 匹) に炭酸カルシウム (0.5% (対照群)、1% : カルシウムとして 750、1,500 mg/kg 体重/日) を 12 週間投与した。その結果、投与に関連した変化は認められなかった (Penman et al. 2000。) (EFSA 2011)

#### 20 日間、27 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (離乳直後、雄、一群 36 匹) におけるカルシウムサプリメント (約 5 mg Ca/食餌、市販品) (リン酸水素カルシウム、カキの殻のカルシウム、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ベジタリアンカルシウムキレートアミノ酸 (vegetarian amino acid chelated calcium) 及び脱脂粉乳による 20 日間混餌投与試験が行われた。リン酸水素カルシウム (CaHPO<sub>4</sub>) の 20 日間投与群において、その他の投与群に比べて腎臓が顕著に肥大し、腎臓内カルシウム濃度が 20 倍以上上昇した。

また、ラットに炭酸カルシウムを鉄及び混合ビタミンのサプリメントと併用して、27 日間混餌投与試験が行われた。前記と同様に腎臓肥大が確認された (Greger et al. 1987)。

(SCF 2003) (EFSA 2006 にも引用されている)

表 C-30 20 日間、27 日間亜急性毒性試験（ラット）

化合物	投与群	20 日間	27 日間
塩基性カルシウム硫酸塩 (CaHPO <sub>4</sub> )	6.45 mg	腎肥大、腎臓内カルシウム濃度上昇 (20 倍以上)	—
炭酸カルシウム	約 5.0 mg (CaCO <sub>3</sub> +Fe +混合ビタミン)	—	腎肥大

28 日間及び 91 日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌雄各 50 匹、各群 5 匹）におけるクエン酸リンゴ酸カルシウム（カルシウム含量 0.5%、1.0%：約 250 mg、約 500 mg Ca/kg 体重/日相当）の混餌投与による 28 日間亜急性毒性試験が行われ、炭酸カルシウム投与による影響と比較された。

その結果、全投与群の雌雄で腎臓の石灰沈着が試験開始後 2 週間から認められた。

また、Sprague-Dawley ラット（雌雄各 100 匹、各群 10 匹）を用いて上記試験と同様の投与条件により、91 日間亜急性毒性試験が行われた。28 日間試験と同様に全投与群の雌雄において腎臓の石灰沈着が認められた。炭酸カルシウム及びクエン酸リンゴ酸カルシウム投与群の雌において、大腿骨のリン含有量の有意な増加が認められた。

EFSA はラットにおける腎臓の石灰沈着の所見はラットが尿細管上皮の石灰化に敏感な種であることから、ヒトでの安全評価とは無関係であるとした（Technical dossier 2006）。（EFSA 2007）

（EFSA 2011）

表 C-31 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

化合物	投与群 (% (mg Ca/kg 体重/日))	雌	雄
炭酸カルシウム	0.5 (250 以下)	-	-
炭酸カルシウム+クエン酸及びリンゴ酸	0.5 (250 以下)	-	-
クエン酸リンゴ酸カルシウム	0.5 (250 以下)	-	重度の腎の石灰化
炭酸カルシウム+クエン酸リンゴ酸カルシウム	1.0 (500 以下)	摂餌量の増加、大腿骨のリン含有量の増加	摂餌量の増加 重度の腎の石灰化 (3 つの 0.5% 投与群雄と比較)
炭酸カルシウム	1.0 (500 以下)	-	摂餌量の増加 重度の腎の石灰化 (3 つの 0.5% 投与群雄と比較)

### 31 週間亜急性毒性試験（ラット）

離乳した Wistar ラット（生後 5 週間、各群雄 8 匹）を用いて、炭酸カルシウム（0.2%、4%：200、4,000 mg Ca/kg 体重/日）及び鉛（0、1.0、100 mg/L 飲水）の混餌投与による 31 週間亜急性毒性試験が行われた。

その結果、4%炭酸カルシウム投与群において 10 匹/24 匹が死亡し、そのうち鉛無投与群での死亡例は 4 匹/8 匹であった。0.2%炭酸カルシウム投与群では死亡例はみられなかった。死亡した 10 匹において、剖検により腎臓及び又は膀胱結石が認められた。また、4%炭酸カルシウム投与群の鉛無投与及び 1.0 mg/L 投与群においては、0.2%炭酸カルシウム投与群の同様の鉛投与群と比較して、統計的に有意に高血圧が認められた。鉛無投与群の臓器における亜鉛、銅、鉄、カルシウム及びマグネシウム量については、4%カルシウム投与群で精巣及び肝臓の鉄含有量の有意な減少、大腿骨のマグネシウムの減少が認められた。（Bogden et al. 1991）

（SCF 2003）

### 48 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（各群雌雄 5 匹）における炭酸カルシウム（100、300、1,000 mg/kg 体重/日、ナノ粒子）の強制経口投与による反復投与毒性及び生殖・発生毒性の併合試験が OECD ガイドラインに沿って行われた。

14 日間の予備試験では投与に関連した毒性所見はみられなかった。全投与群において体重、体重増加、食餌及び飲水量、並びに飼料効率への変化はみられなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球容積の統計学的に有意な減少（それぞれ 5.4%及び 5.8%減少）がみられたが、著者らはこれらの値は用いたラットの種及び年齢における背景値の範囲にあったので、毒性ではないと判断した。その他の血液学的検査値には対照群との差はみられなかった。同様に、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において、血漿中のタンパク質の統計学的に有意な減少（5.4%）及び血漿中の塩素濃度の統計学的に有意な増加（1.9%）がみられ、全投与群の雄においても血漿中リン濃度の統計学的に有意な減少（対照群の 1.74 mmol/L から 100、300、又は 1,000 mg/kg 体重/日投与群それぞれにおいて 1.28、1.24、及び 1.22 mmol/L）がみられたが、これらの値は用いたラットの種及び年齢における背景値の範囲にあったため、著者らは毒性ではないと判断した。雌ラットには雄ラットでみられた所見はなかった。統計学的に有意な臓器重量の増加があったが、用量依存的ではなく、投与に関連したものではないと結論付けられた。著者らは全身毒性に関する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日とした。（Harlan Laboratories 2010a）

EFSA は本試験に基づき、NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日とした（EFSA 2011）。

（EFSA 2011）

表 C-32 48 日間亜急性毒性試験（ラット）

投与群（mg/kg 体重/日）	雄雌
1,000	毒性所見なし
300	毒性所見なし
100	毒性所見なし

#### 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雄、各群 10 匹）に、炭酸カルシウム（4%、8%：約 5,000 又は 10,000 mg/kg 体重/日相当）の混餌投与又は塩化カルシウム（1.5%、2%）の飲水投与が行われた。血中カルシウム濃度、摂餌量及び体重増加への影響が調べられた。

血中カルシウム濃度は投与開始後 2 日目から上昇したが、投与 14 日後にはわずかな減少が認められた。筆者らは、この結果から炭酸カルシウム及び塩化カルシウム由来のカルシウムは体内に吸収され利用され得るとした。また、全てのカルシウム投与群では摂餌量の減少による体重増加の低下が試験の全期間にわたって確認された。また、被験物質投与に関連した他の変化は認められなかった（Puerro Vicente et al. 1993）。

(EFSA 2011)

表 C-33 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

投与群（mg/kg 体重/日）	雄
10,000	摂餌量の減少による体重増加の低下
5,000	摂餌量の減少による体重増加の低下

#### 91 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄各 20 匹、各群 5 匹）における、クエン酸リンゴ酸カルシウム（カルシウム含量 1.0%、2.0%：約 250 mg、約 500 mg Ca/kg 体重/日相当）の混餌投与による 91 日間亜急性毒性試験が行われた。

投与に関連した腎の石灰沈着の兆候はみられなかった（未発表 2006）。（EFSA 2007）

表 C-34 91 日間亜急性毒性試験（イヌ）

投与群（mg/kg 体重/日）	雌雄
500	腎石灰沈着なし（毒性所見なし）
250	腎石灰沈着なし（毒性所見なし）

#### <その他>

#### 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雄、一群 5 匹）における炭酸カルシウム又はクエン酸カルシウム（0.5

(対照群)、2.5%カルシウム：250、1,250 mg/kg 体重/日相当) の4週間混餌投与試験が行われた。カルシウムの過剰摂取による摂餌量の変化を伴わない体重増加の低下、飼料効率の低下がみられた。また、2.5%クエン酸カルシウム投与群及び2.5%炭酸カルシウム投与群で、血漿中のリン含有量の減少、精巢の鉄含有量の減少、肝臓の鉄含有量の減少及び銅含有量の増加、大腿骨中の鉄含有量の減少並びに腎臓での銅含有量の減少が認められた。2.5%炭酸カルシウム投与群で、大腿骨の亜鉛含有量の増加、マグネシウムの低下が認められた。筆者らは、過剰なカルシウムはその形態に係らず無機物代謝に影響するが、炭酸カルシウムは大腿骨の亜鉛を増加させ、マグネシウムを減少させたが、クエン酸カルシウムは大腿骨の無機物に影響しなかったことから、過剰なカルシウムの無機物代謝への影響はその形態に一部依存するとした (Takasugi et al. 2005)。

(EFSA 2011)。

表 C-35 4週間亜急性毒性試験 (ラット)

化合物	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄
炭酸カルシウム 又はクエン酸カルシウム	1,250	摂餌量の変化を伴わない体重増加の低下、飼料効率の低下、血漿中のリン濃度並びに精巢、肝臓、及び大腿骨中の鉄量の減少、肝臓中の銅濃度の増加、及び腎臓中の銅濃度の減少

## B. マグネシウム

### 1、3、5週間亜急性毒性試験 (ラット)

F344 ラット (各群雄 11 匹) に結腸発がん物質 methylazoxymethanol(MAM) acetate を3回前処置した後に、水酸化マグネシウム (0、0.25、0.05、0.1、0.2 % ; 0、12.5、25、50、100 mg/kg 体重/日) を1、3、5週間混餌投与した。大腸上皮における DNA 合成能を bromodeoxyuridine (BrdU) の標識率によりみた。その結果、MAM acetate 単独投与群に比較して MAM acetate+水酸化マグネシウム投与群ではいずれも有意に BrdU 標識率が低下していた。著者らは、水酸化マグネシウムには、MAM acetate 投与による大腸上皮細胞における DNA 合成、さらには発がんを抑制する効果がある可能性が示唆されたとしている。(Mori et al. 1992)

(BIBLA International 1993)

### 90日間亜急性毒性試験（ラット）

F344/DuCrj ラット（各群雌雄各 10 匹）を用いて、塩化マグネシウム（0、0.1、0.5、2.5 % ; 0、50、250、1,250 mg/kg 体重/日）の混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が行われた。

投与群において、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量測定の結果、統計学的に有意な変化が認められた。著者らは、これらの変化は毒性学的意義が低いが、2.5 % 投与群において軟便が投与初期に一過性に認められ、また、2.5 % 投与群の雄において体重の増加抑制が投与 5 週以降に認められたことから、本試験における無毒性量（NOAEL）は 0.5%（雄：308 mg/kg 体重/日、雌：299 mg/kg 体重/日）であると報告している。

（瀧澤ら 2000）

### ③生殖・発生毒性試験

#### A. カルシウム

#### 生殖・発生毒性試験（マウス）

Swiss マウス（雌雄、4 匹/群）を用いて、炭酸カルシウム（0.34%、0.54%、0.73%、1.11% : 510、810、1,095、1,650 mg Ca/kg 体重/日）を交配一週間前から混餌投与し、生殖発生毒性試験が実施された。その結果、炭酸カルシウム 1,650 mg/kg 体重/日投与群において、生存児数及び児総重量が減少し、児動物の死亡数及び死亡率が増加した。1,650 mg/kg 体重/日投与群の児動物は、生後 21 日において肝臓には蒼白斑点が観察され、心臓肥大及び胸腺萎縮が認められた。心臓重量の増加に伴いヘモグロビン量が減少した。高カルシウム餌への鉄の追加により、心肥大は減少した（Richards and Greig 1952）。

（SCF 2003）

表 C-36 生殖・発生毒性試験（マウス）

化合物	投与群 (%炭酸カルシウム/給餌)	児動物
炭酸カルシウム	1.1	産子数及び児動物の体重減少。児動物の死亡数及び死亡率増加。生後 21 日目において肝臓の薄い斑点、心肥大、及び胸腺は小さい。
	0.7	—
	0.5	—
	0.3	—

#### 発生毒性試験（マウス）

CD-1 マウス（雌）に、カルシウム 1.2% を含有する飼料（カルシウム約 1,800 mg/kg 体重/日相当）に炭酸カルシウム（0、3% : 炭酸カルシウム重量）を加えて混餌投与し

た。飲水として対照群には蒸留水、投与群には4%乳酸カルシウム水が与えられた。投与群のカルシウム摂取量は12,200 mg/kg 体重/日相当であった。投与10日後に交配し膣栓が観察された日を妊娠1日として、妊娠18日に胎児を摘出して剖検した。

胎児発生に関して、投与群では対照群と比較して、胎児体重の顕著な減少及び骨格及び歯の石灰化の遅滞がみられた。全身的な異常は確認できなかった (Liebgot and Srebrolow 1989)。

(EFSA 2011)

表 C-37 発生毒性試験 (ラット)

投与群 (mg/kg 体重/日)	胎児
12,200	胎児体重の顕著な減少及び骨格及び歯の石灰化の遅滞
1,800	なし

#### 生殖発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各5匹) に、炭酸カルシウム (100、300、1,000 mg/kg 体重/日、ナノ粒子) の強制経口投与による反復投与毒性及び生殖/発生毒性併合試験が行われた。

親動物及び児動物への投与に関連した毒性所見はみられなかった。著者らは、生殖毒性に関する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日とした (Harlan Laboratories 2010a)。

EFSA は本試験に基づき、炭酸カルシウムの NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日とした (EFSA 2011)。

(EFSA 2011)

表 C-38 生殖発生毒性試験 (ラット)

投与群 (mg Ca/kg 体重/日)	親動物・児動物
1,000	毒性所見なし
300	毒性所見なし
100	毒性所見なし

#### 発生毒性試験 (ラット)

Charles River CD/VAF Plus ラットの交配前6週間、交配中、及び妊娠中20日間にカルシウム (0.5% (対照)、0.75、1.00、1.25% : カルシウム 375、500、625 mg/kg 体重/日相当 : 炭酸カルシウム 937.5、1,250、1,562.5 mg/kg 体重/日相当) の混餌投与による発生毒性試験が行われた。妊娠20日にと殺されて帝王切開により胎児が摘出された。

胎児体重及び体長は投与群と対照群の間で差異はみられなかった。対照群と比較した際、胎児の外見、内臓又は骨格的变化に有意な増加はなかった (Shackelford et al. 1993)。

このことから EFSA の委員会は炭酸カルシウムの生殖毒性に関する NOAEL を 1,562.5 mg/kg 体重/日とした (EFSA 2011)。

(EFSA 2011)

表 C-39 発生毒性試験（ラット）

投与群 (mg 炭酸カルシウム/日)	児動物
1,562.5	毒性所見なし
1,250	毒性所見なし
937.5	毒性所見なし

#### 発生毒性試験（ヒツジ）

Rambouillet-Columbia ヒツジ（雌、0.59%投与群：5匹、1.52%投与群：6匹）に、妊娠50日から妊娠133-135日に胎児を摘出するまで炭酸カルシウム（0.59、1.52%）の連続混餌投与した。妊娠128日～132日にカテーテルにより母動物及び胎児の血液及び尿が採取され、血液化学的検査が行われた。

1.52%投与群の児動物において、24,25-ジヒドロキシコレカルシフェロールの血中濃度が上昇した。また、児動物に骨軟化症の所見である、上腕骨近位骨端における軟骨分化の遅延及び骨端における骨幹端ならびに横の梁状突起（metaphysis as well as transverse trabeculation）がみられた。また、1.52%投与群の児動物でカルシトニンを生成する甲状腺C細胞の増加がみられた。著者らは、これらの結果から妊娠中のヒツジにおける高用量のカルシウムの混餌投与は、児動物の骨形成に異常をもたらすとしている（Corbellini et al. 1991）。

（SCF 2003、EFSA 2006）

表 C-40 発生毒性試験（ヒツジ）

投与群 (%カルシウム/給餌)	胎児
1.52	骨軟骨症及びカルシトニンを生成する甲状腺C細胞の増加
0.59	—

#### <その他の試験>

##### 発生毒性試験（ラット）

副甲状腺を摘出したアルビノ Wistar ラット（雌）に、カルシウム 0.8%を含有する飼料に炭酸カルシウム（0、3%：カルシウム 8.25 g/150 g 飼料）を加えて混餌投与し、飲水として乳酸カルシウム（カルシウム 4 g/100 mL 相当）が与えられた。対照群には飼料及び水道水（カルシウム 1.1 mg/100 mL を含有）が投与された。母動物のミルクは、7-14日に哺乳後に搾乳した。

いずれの試験群においても、副甲状腺摘出及び高カルシウム血症の母動物から生まれた児動物は、出生時に低カルシウム血症であったが、生後7日までに正常に戻った。全ての投与群の児動物は対照群と比較して成長が悪かった。低カルシウム血症の児動物の成長不良は、正常な母動物に哺育された場合には正常に戻った。高カリウム血症

の児動物の成長不良は局所脱毛を含め、毛皮の異常を伴っていたが、これらの症状は児動物に離乳食として通常の食餌を与えると改善された。高カルシウム血症の母動物の母乳中カルシウム濃度は、対照群及び副甲状腺摘出群と比較して高かった。筆者らは、母動物の血漿中及び母乳中のカルシウムレベルが、新生児の低カリウム血症及び成長に影響したと考えられるとしている (Fairney and Weir 1970)。

(EFSA 2011)

## B. マグネシウム

該当する新たな情報は得られなかった。

### ④慢性毒性試験及び発がん性試験

#### A.カルシウム

##### 1年間慢性毒性試験 (ラット)

離乳した Sprague-Dawley ラット (雄、8匹/群) を用いて、炭酸カルシウム (0.1%、0.5%、2.5% : 100、500、2,500 mg Ca/kg 体重/日) 及び鉛 (0、50、100 mg 鉛/L 飲水) の混餌投与による 1年間亜急性毒性試験が行われた。

その結果、鉛無投与群における血漿中のカルシウムイオンは用量依存的に増加し、総カルシウム濃度は 2.5%炭酸カルシウム投与群において最も高かった。血漿中のマグネシウム濃度は用量依存的に減少した。また、大腿骨及び精巣中の鉄含量、大腿骨中のマグネシウム、亜鉛及びカルシウム含量、並びに腎臓中のカルシウム及びマグネシウム含量が用量依存的に減少した (Bogden et al. 1992)。

(SCF 2003、EFSA 2006)

## B.マグネシウム

該当する新たな情報は得られなかった。

### ⑤神経毒性試験

#### A. カルシウム

該当データなし (EFSA 2011)

該当する新たな情報は得られなかった。

## B. マグネシウム

該当する新たな情報は得られなかった。

### ⑥免疫毒性試験

炭酸カルシウムに関してはデータなし (EFSA 2011)

カルシウム及びマグネシウムに関して、該当する新たな情報は本調査範囲では得られなかった。

### ⑦遺伝毒性試験

#### A. カルシウム

該当するデータなし (EVGM 2003)

#### 炭酸カルシウム

EFSA (2011) では、以下のような検討が行われた。

炭酸カルシウム (ナノ粒子) について、OECD ガイドライン及び GLP に準拠した 3 つのインビトロ試験が行われた。

炭酸カルシウム (50、150、500、1500、5,000 µg/plate、ナノ粒子、代謝活性化有無の条件下) の *S. typhimurium* TA 1535、TA 1537、TA 98、TA 100、*E. coli* WP2 uvr A を用いた試験は陰性であった。(Harlan Laboratories 2010b)。

また、炭酸カルシウムはヒト細胞の遺伝子突然変異アッセイにおいても陰性であった。(Harlan Laboratories 2010c)

ナノ粒子状の炭酸カルシウム (0.58+0.6 µm のメジアン粒径) はインビトロ染色体異常試験でヒトリンパ球における染色体異常はみられなかった。(Harlan Laboratories, 2010d)

以上の結果から、委員会は炭酸カルシウムに遺伝毒性はないと結論付けた。

(EFSA 2011)

## B. マグネシウム

### *In vitro* 遺伝毒性試験

食品添加物の変異原性を調べた研究において、塩化マグネシウム及び硫酸マグネシウムはサルモネラ菌を用いた Ames 変異原性試験 (Ishidate et al. 1984) 及びチャイニーズハムスター繊維芽細胞を用いた染色体異常試験 (Oguma et al. 1998) において陰性であった。

(NRC 2000)

⑧実験動物の毒性試験のまとめ

表 C-41 亜急性毒性試験（カルシウム）

動物種/系統	被検物質	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	投与量（mg/kg 体重/日）	NOAEL 又は LOAEL（mg/kg 体重/日）	エンドポイント	参考文献
Wistar ラット		雌雄 5/群	48 日間	強制給餌	100、300、1,000	1,000 (N)	血液学的パラメーター	EFSA 2011
	塩化カルシウム						急性膵炎の形態学的変化、高アミラーゼ血症及び異所性トリプシノーゲンの早期活性	Mithofer et al. 1995
ICR マウス	炭酸カルシウム（ナノ粒子又はマイクロ粒子）	一群雌雄各 8 匹		強制単回経口	0、0.013、0.13、1.3 g/	NOAEL : 1.3 g/kg 体重/日	投与後 7 日間観察	Huang et al. 2009
	炭酸カルシウム			ボーラス投与	50~200	6,450 mg/kg 体重	LD <sub>50</sub>	Marhold 1972

表 C-42 亜急性毒性試験 (マグネシウム)

動物種/系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL 又は LOAEL (mg/kg 体重/日)	エンドポイント	参考文献
ビーグル犬	雌	4 週間投与+2 週間回復期間	24 時間静脈投与	50、100、200	50 (N)	摂餌量減少、体重増加減少、心電図異常、腎臓の好塩基球増加症 (100 mg/kg 体重/日)	Akagi et al. 1998a

表 C-43 生殖・発生毒性試験 (カルシウム)

動物種/系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL 又は LOAEL (mg/kg 体重/日)	エンドポイント	参考文献
Wistar ラット	雌雄 5/群	48 日間	強制給餌	100、300、1,000	1,000 (N)	妊娠期間、産子数、胎児体重等への毒性所見なし	EFSA 2011

表 C-44 生殖・発生毒性試験 (マグネシウム)

動物種/系統	性別・動物数/群	投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL 又は LOAEL (mg/kg 体重/日)	エンドポイント	参考文献
CD ラット	雌 (妊娠中)	5 日間	皮下注射	250、500、1,000	母動物：250 (1 日当たり 3 回投与) 仔への発生毒性：500 (1 日当たり 3 回投与)	母動物：体重増加減少及び活動性の低下 (500、1,0000 mg/kg 体重/日) 児動物：発生遅滞 (1,0000 mg/kg 体重/日)	Katsumata et al. 1998

## 2. 国際機関等の評価

### (1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

JECFA (1985) は、塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、重炭酸マグネシウムなどについてそれまでに設定されていた「ADI を特定しない (not specified)」を確認した。また、現状におけるマグネシウムイオンの全摂取量を 180~480 mg/日と推定し、一日所要量は小児で 50~250 mg/日、成人で 200~350 mg/日とした (JECFA 1985)。

### ・コーデックス委員会 (CAC)

CAC (Codex Alimentarius Commission) はナチュラルミネラルウォーターに関する基準 (CAC 1997) 及びミネラルウォーター以外のボトル入り/パッケージ飲料水に関する基準 (CAC 2001) において、製品及びそのラベル、組成、並びに特定の化合物、衛生管理方法、及びパッケージ方法といった品質係数を設けているが、順守義務はない (WHO 2009)。

### (2) WHO 飲料水水質ガイドライン及び根拠文書 (WHO)

WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版 (WHO 2003) では、1971 年に策定された国際基準を踏襲し、硬度に関するガイドライン値は、炭酸カルシウム 500 mg/L としていた。

その後作成された飲料水中のカルシウム及びマグネシウムの健康影響に関する根拠文書 (WHO 2009) には、カルシウム及びマグネシウムについて以下のように記載されている。

カルシウム及びマグネシウムは必須ミネラルである。不十分な摂取は健康に悪影響を及ぼす。一日当たり推奨摂取量 (RDI) は国レベル、国際レベルで設定されているが、個人によって各ミネラルの必要分及び消費量は異なる。不十分なカルシウム摂取は、骨粗鬆症、腎結石、結腸直腸がん、高血圧及び脳卒中、冠動脈疾患、インシュリン抵抗及び肥満のリスクの上昇につながる。過剰なカルシウム摂取は、腎障害のない健康なヒトでは腎臓を介して排出されるが、ミルク・アルカリ症候群及び高カルシウム血症になりやすい傾向がある人においては問題となる。

カルシウムは腸内で鉄、亜鉛、マグネシウム、及びリンと反応し、吸収率を下げるが、過剰なカルシウム摂取によってこれらのミネラルが枯渇するというデータはない。

不十分なマグネシウム摂取は内皮機能不全、血管反応の上昇、C 反応性タンパク質の血中濃度の上昇、及びインシュリン感受性の低下と関連がある。低マグネシウム濃度は高血圧、冠動脈性心臓病、2 型糖尿病、及びメタボリックシンドロームに関係している。マグネシウム欠乏症とアルコール依存症及び腸の吸収不良とは関連がある。

(WHO 2009)

過剰なマグネシウム摂取は下痢を生じ、また、稀ではあるが高マグネシウム血症を引き起こす。高マグネシウム血症はマグネシウム排出が著しく低下した腎不全が主な原因である。疫学的調査において、心血管死亡率と硬度の間には反比例関係があるとの報告があるが、因果関係を明らかにする研究はない。硬度はアトピー性皮膚炎のリスク要因となるとの報告があるが、確定的なものではない。以上のことから、硬度に関するガイドライン値を設定するに足るデータは存在しないとしている。

(WHO 2009)

飲料水中の硬度に関する根拠文書 (WHO 2011b) は、硬度について以下のように記載している。

飲料水中に含まれる硬度はその水源や軟水化処理によって大きく異なる。硬度の程度は消費者による受容性 (飲料水味覚閾値は 100~300 mg カルシウムイオン/L) に重要である。それと同時に、供給側としても硬度が 200 mg/L を超えると配管に無機物の析出及び石鹸の消費量が増え、硬度が 100 mg/L を下回ると配管の腐食を招くことから、硬水には軟水化処理が施されることが多い。硬度と心臓病、脳障害、及びがん等と間には逆の相関関係を示唆する研究が複数あるが、いずれもはっきりとした根拠があるものではない。このことから健康に基づいた硬度に関するガイドライン値を設定するに足るデータは存在しないとしている。

(WHO 2011b)

改訂された WHO 飲料水水質ガイドライン第 4 版 (WHO 2011a) においては、上記の根拠文書 (WHO 2009、2011) に基づき、硬度に関する最低及び最高基準値を設定するに足る十分なデータはないとしている (WHO 2011a)。

### (3) 欧州食品安全機関 (EFSA)

EFSA (European Food Safety Authority) は SCF がまとめた食品中のカルシウム、マグネシウムを含むビタミン・ミネラルの許容上限摂取量に関する評価書 (SCF 2001、2003) をまとめている (EFSA 2006)。

カルシウムに関して、SCF (2003) は成人 (妊娠中及び授乳中の女性を含む) 耐容上限摂取量 (UL) を 2,500 mg/日とした。子供及び青年期の UL の設定に十分なデータはなかったが、報告時の摂取状況において健康被害の報告はないとしている。マグネシウムに関して、SCF (2001) は 1~3 歳の幼児を除いて UL を 250 mg/日とした。

EFSA (2011) は炭酸カルシウムの食品添加物としての ADI 設定の必要性を認めていない。SCF が 2003 年に設定したカルシウムに関する UL 値 2,500 mg/日を超えない摂取であれば、安全性に問題はないとし、推定摂取量も UL を超えていないとした。NOAEL は全身毒性に

関しては 1,000 mg/kg 体重/日、生殖毒性に関しては 1,500 mg/kg 体重/日とした。

(EFSA 2006)

#### (4) 米国食品医薬品庁 (FDA)

米国 FDA (Food and Drug Agency) は、水酸化マグネシウムは GRAS 物質として 1985 年に連邦規則集に記載し、栄養補助食品や pH 調整剤、加工助剤として GMP に準拠して必要量の使用を認めている。

(FDA 1985)

#### (5) 米国医学研究所 (IOM)

IOM (Institute of Medicine) は 1997 年に発表したカルシウム、リン、マグネシウム、ビタミン D、及びフッ素の食事摂取基準に関する評価書において、カルシウムに関してはヒトにおけるデータより、成人における UL を 2,500 mg/日、マグネシウムに関しては 350 mg/日としている。

(IOM 1997)

#### (6) 英国食品基準局 (FSA)

イギリス食品基準局 (FSA) 毒性委員会 (COT) のビタミン及びミネラル専門家委員会 (EVM) によるカルシウムに関するリスク評価 (EVM 2003) によると、ヒトにおける高用量のカルシウム摂取と関連する有害作用はミルク・アルカリ症候群 (MAS) であり、高カルシウム血症、アルカローシス、及び腎障害を引き起こす。症状には腹痛、高血圧症、頭痛、及び組織の石灰化等が含まれ、カルシウムを含有する薬剤を摂取している少数の集団にみられる。以前、MAS は吸収性のアルカリやカルシウムを摂取する男性に頻繁にみられたが、現在はカルシウムを含有する薬剤を摂取する女性において多くみられる。

動物における高用量のカルシウム投与による影響に関するデータは少ないが、組織の石灰化及び生殖毒性についての報告がある。

カルシウムの耐容上限摂取量 (UL) の設定に十分な動物及びヒトにおける研究は行われていない。高用量のカルシウム摂取は MAS を引き起こすことがあるが、これはカルシウム含有の薬剤を大量に摂取 (炭酸カルシウムで最低 4,000 mg/日、1,600 mg Ca 相当) することによることが多い。MAS の発症はたいていの場合、対象者はすでに服薬中であるか内科的疾患を抱えているため、一般集団に関係するとは考えられていない。

大腸ポリープ又はそのようなポリープができ易いヒトにおけるカルシウムサプリメントの臨床試験が複数実施されている。いくつかの研究においてはカルシウムサプリメントを 1,600~2,000 mg/日摂取した被験者の少人数において胃腸影響がみられたが、それらの研究の多くは副作用についての報告が不十分なため、限定的である。研究は大集団を対象としていたため、不確定係数の必要性はなかった。以上のことから、ガイドライン値として、

最大で 1,500 mg/日のカルシウムサプリメント摂取に副作用を生じず、それ以上の用量では胃腸への悪影響が一部の人で起こる可能性があることが示唆された。

(EVM 2003)

一方、ビタミン及びミネラル専門家委員会 (EVM) はマグネシウムの UL を設定するに足るデータは存在しないとし、ガイドライン値として 400 mg/日を設定した (EVM 2001)。

EVM のマグネシウムに関するリスク評価によると、マグネシウムの大量摂取による一般的な影響は浸透圧性下痢である。しかし、この影響は限られた試験でしか確認されていない。

動物におけるマグネシウムの経口及び毒性試験に関するデータは限られている。該当するデータは最大で 3,000 mg/kg 体重/日の用量においても発がん性がないことを示唆している。マグネシウム塩に対する変異原性試験の結果も陰性であった。

マグネシウムの UL の設定に必要なデータは不足している。いくつかの研究においては経度の下痢又は可逆的な下痢が、患者や健康な治験参加者への 384~470 mg/日の投与でみられたが、同等あるいはそれ以上の用量を摂取した研究の大部分においては、そのような症状はみられなかった。ガイドライン値として、400 mg/日 (6.7 mg/kg 体重/日に相当、体重 60kg の成人において) でのマグネシウムサプリメントの摂取による顕著な悪影響はないと考えられる。研究は大集団を対象としていたため、不確定係数の必要性はなかった。食事の中のマグネシウムには関連する副作用の報告がなかったことから、総マグネシウム摂取量に関する指針は設けられなかった。この用量が乳幼児や高齢者といった弱者に与える影響については将来取り組む必要があるとしている。

(EVM 2001)

表 C-45 カルシウム化合物の急性/亜急性毒性

対象 Subject	症状及び期間 Symptoms and Duration	病歴 History	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
60歳 男性	吐き気、嘔吐、食欲不振、倦怠感	II型糖尿病	初回入院時： 11.9 mg/dL 2回目入院時： 15.1 mg/dL	1.25 mmol/L カルシウムの血液透析	炭酸カルシウム5錠(500 mg/錠)及び重曹1日大さじ2杯	腎機能は1.5年で安定	Abreo et al. 1993
60歳 男性	左足の痛みを伴う腫脹	慢性的胸焼け及び消化不良(Chronic epigastric burning and dyspepsia)	入院時 13.3 mg/dL	ヘパリン及び生理食塩水利尿による抗凝固療法の開始	TUMS™ 36錠(炭酸カルシウム18g(カルシウム総摂取量7.2g))	9日後に退院	Abreo et al 1993
53歳 男性	脱力感、睡眠障害、吐き気、嘔吐、背中左側の痛み、うつ病	2型糖尿病、糖尿病性神経障害、冠動脈疾患、心筋梗塞、甲状腺機能低下症	入院時 13.7mg/dL	静脈内生理食塩水利尿及びループ利尿、甲状腺薬を再調整	全乳毎週3~4ガロン及び炭酸カルシウム(Roloids™、1000mg/錠)1日15錠	血清中のカルシウム及びビリンのレベルは正常	Abreo et al 1993
45歳 女性	3週間の悪心、倦怠感、食欲不振、体重減少、集中力低下	抗リン脂質症候群	19.2 mg/dL	補填 (Volume replacement) 及び強制利尿	入院前1年間に制酸剤錠(通常入院前に錠剤1日4~6,500)、入院2週間に炭酸カルシウム摂取を1日6g以上に増量及びTylenol Plus(アセトアミノフェン2,500mg及び炭酸カルシウム250mg)	患者は治療後PTH上昇を伴う低カルシウム血症になったが生存した	Beall and Scofield 1995
42歳 女性	2週間の心窩部痛、悪心、嘔吐、間欠頭痛	消化性潰瘍及び双極性障害(リチウム治療)	治療後 10.2 mg/dLに減少	生理食塩水及びH2ブロッカーの静脈内投与	大量(>1 qt/日)のミルク及び炭酸カルシウム(TUMS™)6~10g/日を摂取し始めた時は入院前2週間まで断続的に様々な制酸剤	退院後に血清中のカルシウム及びビリンのレベルは正常に戻った	Beall and Scofield 1995

対 象 Subject	症状及び期間 Symptoms and Duration	病歴 History	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
34 歳 女性	2 年の原因不明の発熱の検査入院		入院時 12.0 mg/dL 投与	炭酸カルシウムの中止及び経口での水分補給増加	消化不良のため炭酸カルシウム (Tums™) 1-2 錠、入院前月に 1 日平均 8~10 錠摂取に増量	2 年間追跡：高カルシウム血症の再発なし	Beall and Scofield 1995
47 歳 男性	吐き気、嘔吐、下痢、重度の心窩部痛	消化性潰瘍	15.4 mg/dL	高カルシウム血症のため利尿	1 日 TUMS12~15 錠(カルシウム 200 mg 含有、カルシウム総摂取 2.4~3.0 g/日)	1 年後症状なし	Brandwein & Sigman 1994
35 歳 女性	慢性の便秘、食欲不振	6 週間の履歴では吐き気及び嘔吐	16 mg/dL	水分補給及び低カルシウム食	6.5 g カルシウム/日 (milk 12 Rennie® 4 pint, Complian+大量の吸収性アルカリの形態で)	9 日で血清カルシウム正常	Bullimore and Miloszewski 1987
54 歳 男性	背中痛み、のどの渇きの亢進、多尿、吐き気、嘔吐、搔痒症	腎機能障害	14.2 mg/dL	水分補給及び制酸剤停止	カルシウム 5 g/日 (特許製品の制酸剤 4.5 g + ミルク)	3 か月後に急性症状は制酸剤の停止にまで改善された、血清カルシウム正常 (9.6 mg/dL)	Campbell et al. 1994
50 歳 男性	入院前 6 か月間疲労、多尿、多飲	十二指腸潰瘍疾患	11.8-12.8 mg/dL	水分補給及び低カルシウム食	ミルク 2 quart + TUMS 錠多数 (カルシウム 200 g/錠)	7 か月後に血清カルシウム正常値 (9.6 mg/dL)。高カルシウム血症はミルク摂取量増量により 2 年後に再発。	Carroll and Clark 1983
60 歳 男性	入院前半年間の疲労と及び脱力	逆流性食道炎	16 mg/dL まで	低カルシウム食	一日にミルク 2 quart + TUMS™36 錠 (カルシウム 200 g/錠、約 7.2 g 摂取)	5 か月後に血清カルシウム正常値 (9.0 mg/dL)	Carroll and Clark 1983

対 象 Subject	症状及び期間 Symptoms and Duration	病歴 History	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
66 歳 男性	3 週間、吐き気、食欲不振、便秘 アルカローシス及び腎不全との診断	過去にエタノール依存症	入院時 17.8 mg/dL	水分補給に続きカルシウム補給（入院 1 週間後に発症した低カルシウム血症のため）	毎日大量の下剤、Tums 及び Rolaid。期間中食事は主に Ensure™	治療後 3 週間で患者は多臓器不全、上部消化管出血、誤嚥性肺炎及び敗血症により死亡（MAS とは無関係）	Fiorino 1997
65 歳 男性	疲労増加（睡眠 20 時間日）筋力低下、便秘、上腹部痛	十二指腸潰瘍のため迷走神経切断術及び幽門形成術	14.1 mg/dL	生理食塩水の点滴	制酸剤を含む 30/40 炭酸カルシウム（カルシウム含量は不記載）を毎日+ミルク½-1 ガロン	1 か月後、血清カルシウム量正常（9.6 mg/dL）	Hart et al. 1982
56 歳 男性	吐き気を伴う重篤な消化不良、時折、嘔吐。多尿及び夜間頻尿、最近では難治性掻痒症	過去 10 年間消化性潰瘍、それ以降消化不良は治癒せず	入院時 13.6 mg/dL	極低カルシウム食及び制酸剤摂取の停止	1 日に、ミルク 1 L、Rennie®10 錠（1 剤当たり炭酸カルシウム 680 g を含む）	1 か月以内に血清カルシウム量は正常に戻ったが腎機能は依然として有意に異常	Kallmeyer and Funston 1983
32 歳 女性	吐き気、嘔吐、頭痛、便秘、筋肉痛及び puritis（訳注：掻痒症（pruritus）の誤記か）	心臓移植	19.9 mg/dL	水分補給及び強制利尿	Titralac®により 1 日当たりカルシウム 10 g 以上及びミルクの摂取	5 日を経て問題解決、1 年後に血清カルシウム量正常	Kapsner et al. 1986
24 歳 男性	多尿、夜間頻尿、疲労及びめまい	心臓移植	14.7 mg/dL	静脈内輸液及びフロセミド	Titralac®を約 6.8 g/日、毎日ミルク 1.5 L 及びヨーグルト 1.5 L	血清カルシウム量は正常値に戻った	Kapsner et al. (1986)
31 歳 女性 （妊娠）	3 日間の見当識障害、運動失調、吐き気、嘔吐	胃炎 妊娠 36 週で発症	22.5 mg/dL	通常の生理食塩水の静脈内輸液、血液透析、フルセミド	2 週間毎日、グラス 5 杯のミルク+制酸剤 30 錠（500 mg の CaCO <sub>3</sub> ）	治療 2 日後に血清カルシウム量 10 mg/dL、9 日後に退院	Kleinman et al. 1991

対 象 Subject	症状及び期間 Symptoms and Duration	病歴 History	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
70 歳 女性	食欲不振、吐き気、嗜眠、意識レベルの変化	重度の骨粗鬆症	15.9 mg/dL	生理食塩水及び 5% グルコースによる水分補給+カルシウムサプリメントの停止	CaCO <sub>3</sub> サプリメント 1,250 mg、1 日 3 回	追跡報告なし	Lin et al. 1996
35 歳 女性	重度の疲労、吐き気、便秘。24 時間の混乱。	拒食-過食症 (15 年間の慢性嘔吐)	入院時 16.0 mg/dL	通常の生理食塩水の静脈輸液、Rolaids の停止、ヨーグルト摂取	炭酸カルシウム 500 mg を含む Rolaids 調剤及び Rolaids 4 錠、少なくともカップ 2 杯のヨーグルト (1 カップ当たりカルシウム 452 mg を含む) 合計 = 毎日 1,700 mg カルシウム	患者は病院において吐き気及び嘔吐はなくなり、Rolaids 及びヨーグルト摂取の停止に合意	Muldowney and Mazbar 1996
31 歳 女性 (妊娠)	3 日間、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢。腎不全及び 膈炎と診断。	現在までの妊娠期間の過剰な嘔吐	入院時 14.3 mg/dL	静脈内輸液	大量の炭酸カルシウム、ミルク、チーズ	37 週で死産したが、母親の症候群とは関連性なし	Ullian and Linas 1988
32 歳 男性	心窩部痛、吐き気、嘔吐、衰弱、頭痛	心窩部痛	14 mg/dL	低カルシウム食、静脈内生理食塩水、フロセミド	ミルク 1 ガロン/日	3 週間後に腎機能正常、1 年後発作を繰り返した	Schuman and Jones 1985
43 歳 男性	心窩部痛、血清クレアチニン濃度の上昇	心窩部痛	13 mg/dL	低カルシウム食+フロセミド	毎日、ミルク 2 quarts + CaCO <sub>3</sub> 錠	6 か月でクレアチニンクリアランスが正常値に上昇、3 年後の追跡調査では臨床状態に変化なし	Schuman and Jones 1985

対 象 <i>Subject</i>	症 状 及 び 期 間 <i>Symptoms and Duration</i>	病 歴 <i>History</i>	血 清 カ ル シ ウ ム <i>Serum Calcium</i>	治 療 <i>Treatment</i>	摂 取 <i>Ingested</i>	影 響 <i>Outcome</i>	参 照 <i>Reference</i>
64 歳 男性	1 週間の吐き気、嘔吐、虚弱 (weakness)。3 日間混乱。	3 年前に扁桃がん歴、部分的な腎不全とアルコール依存症	入院時 14.0 mg/dL	静脈内生理食塩水、ループ利尿薬	入院前 2 週間に Rennie®10 錠 / 日 (錠剤は炭酸カルシウム 680 mg 及び炭酸マグネシウム 80 mg を含む) を摂取。これはカルシウム元素 2.7g/日に相当。	入院後 14 日に退院。2 年後に腎機能は再発することなく安定を維持	Vanpee et al. 2000

表 C-46 カルシウムの慢性毒性影響

対 象 Subject	症 状 及 び 期 間 Symptoms and Duration	病 歴 History	血 清 カ ル シ ウ ム Serum Calcium	治 療 Treatment	摂 取 Ingested	影 響 Outcome	参 照 Reference
54 歳 女性	定期的マンモグラム検査にて両乳房の石灰化が認めら、後に乳癌と診断された。	消化性潰瘍疾患、シグモイド憩室症、痛風、慢性閉塞性肺疾患、不安神経症	入院後、 14.9 mg/dL	右乳房全切除術、高カルシウム血症は生理食塩水利尿治療	数年前から毎日炭酸カルシウム錠 (TUMS™) 1~2 ロール。1 錠 500 mg 炭酸カルシウム含有、1 ロール 12~24 錠含有。したがって、摂取量=炭酸カルシウム 6~12 g (カルシウム 2.4~4.8 g 相当)	10 日後退院。	Abreo et al. 1993
65 歳 男性	吐き気、嘔吐、混乱、見当識障害	長期間高血圧 (レセルピン、マレイン酸エナラプリルとヒドロクロロチアジド投与) アルコール依存症	13.2 mg/dL	静脈内生理食塩水及びループ利尿薬。カルシウムサプリメント廃止。3 週間の血液透析を要した。	炭酸カルシウム (Titalac™) 2~3 錠 (1 錠に炭酸カルシウム 420 mg 含有)、一日 4~6 回、数年間投与。ミルク 1~1.5 pint、毎日投与	3 週間の血液透析で血清カルシウム及びビリンは正常値になり退院	Abreo et al. 1993
40 歳 女性	入院前 2 週間、排尿障害、尿道痛及び頻尿	8 年間過度の口渇、入院前 1 年間は不随意的な脚の痙攣及び皮膚の痒み	入院後 11.4 mg/100 mL	Rennie 投与停止。尿路感染の治療 (テトラサイクリン)	11 年間毎日 Rennie® 24 錠/日 1 錠中 1.1 mg リン酸カルシウム含有)。炭酸カルシウム総摂取量=16 g/日	1 か月後、臨床的脱水症状に戻った。3 年後には健康状態良好	Cameron and Spence 1967
77 歳 男性	入院前 2 週間は食欲不振、倦怠感、脱力感、混乱	消化不良	18 mg/dL	通常の生理食塩水、フルセミド、利尿薬の静脈内注入及び低カルシウム食	TUMS™ 3~5 錠を 5 年間毎日 (1 錠カルシウム 200 mg 含有、2 g 以上/日投与)	4 か月後、血清カルシウム正常 (9.5 mg/dL)	Carroll & Clark 1983
52 歳 女性	6 か月以上、吐き気、嘔吐、体重減少	心窩部痛	12 mg/dL	CaCO <sub>3</sub> 治療停止。非吸収性制酸剤処方。	CaCO <sub>3</sub> 一日 10 錠以上、8 年間投与 (1 錠当たりカルシウム 200 mg 含有、2 g Ca 以上/日摂取)	2 年 3 か月後の血清カルシウム 10 mg/dL	Dorsch 1996

対象 Subject	症状及び期間 Symptoms and Duration	病歴 History	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
49歳 男性	2時間前にけいれん大発作2回。その後2週間の多尿、多飲及び倦怠感を誘発。	腎疝痛及び軽度の両側腎癒痕化の症状発現	3.68 mmol/L	制酸剤停止。流体負荷実施。	ミルク 600 mL 及び Titalac40錠によりカルシウム約 8 g/日を8年間(炭酸カルシウム 168 mg Ca/錠)	8か月後、患者は正常血症カルシウムを維持、消化不良の唯一の原因はミルク胃炎であると判明	French et al. 1986
43歳 男性	6週間、血清クレアチニン上昇(0.46 mmol/L)及び血清カルシウム 4.0 mmol/L に上昇	高血清カルシウムレベルの持続(2.65 ~ 2.76 mmol/L)	16 mg/dL	生理食塩水輸液及びフルセミド	1パケットの Quick-eze、カルシウム約 4.2 g、毎日菓子などとして長年投与	6か月追跡=血清カルシウム低下、クレアチニン濃度は正常維持	French et al. 1986
62歳 女性	脂肪腫切除のため入院 - 9日間にわたって高カルシウム血症を発症	慢性腎盂腎炎及び鎮痛剤依存症	入院時 12 mg/dL、16 mg/dL に上昇	制酸剤の停止及びミルク摂取の低減を指導	ミルク 1 pint/日 + 1 packet の Quick-eze を数年間。一日総カルシウム推定摂取量は 5 g。	2か月後、血漿カルシウム濃度は正常。	French et al. (1986)
71歳 女性	3週間、漠然とした腹痛、倦怠感、不快感	腎結石及び軽度の慢性腎不全	14 mg/dL	制酸剤の停止指示。原発性副甲状腺機能亢進症と診断されたが検査の結果異常なし。	長年、Quick-eze を少なくとも 1.5 packet/日 及び Hardy's Indigestion Powder (投与量不明)	手術1週間後、血漿カルシウムは 2.10 mmol/L	French et al. 1986
44歳 女性	2日間、一般的な腹痛及び嘔吐	腎結石(数年前に除去)	16 mg/dL	診断は急性膀胱炎、両腎臓に水腎症の徴候。	過去 2/3 年間、Rennie®を 70錠まで/週服用(1錠当たり 680 mg 炭酸カルシウム含有)。平均約 4.5 g 炭酸カルシウム/日。	退院しランソプラゾール(20 mg/日)服用、追跡調査では症状はなく電解質及び血漿カルシウムは正常	George and Clark 1999
47歳 男性	めまいや及び脱力感、「胸焼け」	高血圧症、甲状腺機能低下症、尿路感染症、腎臓結石	13.6 mg/dL	生理食塩水の静脈投与 + フルセミド及びリン酸塩経口投与	TUMS™15~20錠を毎日2年間(1錠当たり 200 mg Ca、4 g/日投与)	5日後退院、8週間後血清カルシウム正常値	Gora et al 1989

対 象 Subject	症状及び期間 Symptoms and Duration	病歴 History	血清カルシウム Serum Calcium	治療 Treatment	摂取 Ingested	影響 Outcome	参照 Reference
67歳 女性	1週間、食欲不振、 神経過敏、無気力、 嘔気嘔吐、及び3日 間めまい及び混乱	軽度の高血圧症、 軽度の上腹部痛	10 mg/dL	生理食塩水の静脈投与+ フルセミド	1日に TUMS™ 5錠を長年、 入院前3週間は10錠/日を超 えるまで増量、その後入院前 3日間は15錠/日（3 g Ca相 当）	退院時は血清カルシ ウム 8.9 mg/dL。退院4 か月後、全ての臨床学 的パラメーターは正 常値	Hakim et al 1979
55歳 男性	5日間、吐き気、倦 怠感、脱力感、めま い、時折嘔吐及び夜 間頻尿	慢性閉塞性肺疾患、高血 圧、裂孔ヘルニア及び腎 臓結石	15.8 mg/dL	カルシウム経口投与停 止、静脈内生理食塩水に よる大量水分補給及び 静脈内フルセミドによ る利尿	30年間、大量の市販の制酸剤 を摂取、最近一日 50錠に増 加。（一錠 420 mg 炭酸カルシ ウム含有）総カルシウム摂取 量=21 g/日	退院後3か月、腎機能 及びカルシウム濃度 は正常値になった	Newmark and Nugent 1993

### (7) ヘルスカナダ (Health Canada)

カナダ保険省 (HC) の飲料水の水質基準に関するガイドライン (HC 1978a, 1978b, 1979) によると、飲料水中のカルシウム及びマグネシウムには悪影響があるという根拠がないため、最大許容濃度 (MAC) の設定は硬度、カルシウム、及びマグネシウムに関して必要性はない。また、硬度 80~100 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) は配管の腐食や無機物の析出がないとされる濃度ではあるが、どの硬度の水を嗜好するかはばらつきがあるため、規制値の設定はできないとしている。

### (8) オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ)

FSANZ (Food Standards Australia New Zealand) は 2005 年に調整飲料 (formulated beverages) における微量栄養素に関するリスク評価書を発表している。本評価書では 600 ml の飲料に一日当たり推奨摂取量 (RDI) の 25% 相当が含まれる場合についてリスク評価したが、カルシウム及びマグネシウム共にリスクがないと結論づけた。カルシウムに関する UL の設定には SCF (2003) の基準値 (2,500 mg/日) に準拠し、マグネシウムに関する UL の設定には IOM (1997) の基準値 (350 mg/日) に準拠している (FSANZ 2005)。

表 C-47 カルシウム及びマグネシウムのリスク評価

	UL (成人)	総摂取量/ サプリメントによる 摂取	UL 設定の根拠と なる悪影響	明らかにな った影 響を受け やすい群	食事摂取 評価	リスク評価	調整飲料 への添加 の提案
カルシウム	2,500 mg/日	総食事摂取	UL における悪影響はみられず、それ以上の用量においては腎臓結石及びミルク・アルカリ症候群がみられた。	—	UL 以下の摂取	安全性の懸念なし	あり
マグネシウム	350 mg/日、1~3歳 : 65 mg/日、4~8歳 : 110 mg/日	サプリメント	浸透圧性下痢	—	全ての年齢群において UL を下回る (2~3歳を除く)	UL は経度な悪影響に基づいており、モデル形成時にはワーストケースシナリオを想定しているため、幼児に対しても懸念はない。	あり。しかしリスクマネジメントを考慮する必要がある。

(FSANZ 2005)

## (9) 厚生労働省

清涼飲料水は、厚生労働省による食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の各条において規定されており、現行、成分規格、製造基準及び保存基準が定められている。

- ・ミネラルウォーター類
- ・冷凍果実飲料
- ・原料用果汁
- ・ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水

ここで、「ミネラルウォーター類」及び「ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水」は、製造基準において原水の基準が定められており、カルシウム、マグネシウム等（硬度）は 300 mg/L 以下であることとされている。

（厚生労働省 1959）

## (10) その他

- ・**国毒性物質疾病登録機関：The Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)**  
カルシウム、マグネシウム、硬度の全てに関して飲料水における基準値は設定されていない。

## 略号

AI	適切な摂取量
COT	毒性委員会
DRI	一日当たりの推奨摂取量
EAR	推定
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MAC	最大許容濃度
MAS	ミルク・アルカリ症候群
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
PHT	副甲状腺ホルモン
RDA	一日当たりの推奨量
RNI	食事摂取基準
UL	耐容上限摂取量

<参照>

- Abbott RD, Ando F, Masaki KH, Tung KH, Rodriguez BL, Petrovitch H et al.: Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program). *Am J Cardiol* 2003; 92: 665-669.
- AHRQ: Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J et al.: Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2009; 183: 1-420
- Akagi K, Ide M, Mizuno H, Ishii T, Tamura K, Inoue K et al.: A 2-week toxicity study of magnesium sulphate administered by 24-hour intravenous infusion in Beagle dogs followed by a 2-week recovery period. *J Toxicol Sci* 1998a; 23 (suppl I): 37-49.
- Akagi K, Ide M, Mizuno H, Ishii T, Tamura K, Inoue K et al.: A 4-week toxicity study of magnesium sulphate administered by 24-hour intravenous infusion in beagle dogs (article in Japanese, English abstract). *J Toxicol Sci* 1998b; 23 (suppl I) 51-65.
- Akhter P, Baloch NZ, Mohammad D, Orfi SD, Ahman N: Assessment of strontium and calcium levels in Pakistani diet. *J Environ Radioact* 2004; 73: 247-256.
- Azoulay A, Garzon P, Eisenberg MJ: Comparison of the mineral content of tap water and bottled waters. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 168-175.
- Bashir Y, Sneddon JF, Staunton A, Haywood GA, Simpson IA, McKenna WJ, Camm AJ: Effects of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 1993; 72: 1156-1162.
- Bell RA, Quandt S., Spangle, JG, Case D: Dietary calcium intake and supplement use among older African American, white and Native American women in a rural southeastern community. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 844-847.
- Bogden JD, Gertner SB, Kemp FW, McLeod R, Bruening KS, Chung HR: Dietary lead and calcium: effects on blood pressure and renal neoplasia in Wistar rats. *J Nutr* 1991; 121(5): 718-28.
- Bogden JD, Gertner SB, Christakos S Kemp FW, Yang Z, Kratz SR, Chu C: Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. *J Nutr* 1992; 122: 1351-1360.
- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al.: Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *Br Med J* 2008; 336(7638): 262-6.
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al.: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events : meta-analysis. *Br Med J* 2010; 341: 3691-9.
- Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Räthe U, Faivre J: Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. *Lancet* 2000; 356: 1300-06.
- Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA and Folsom AR: Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women.

- Am J Epidemiol. 1999; 149(2): 151-61
- Bounds W, Skinner J, Carruth BR, Ziegler P: The relationship of dietary and lifestyle factors to bone mineral indexes in children. J Am Diet Assoc 2005; 105: 735–741.
- Briefel R, Ziegler P, Novak T, Ponza M: Feeding infants and toddlers study: Characteristics and usual nutrient intake of Hispanic and non-Hispanic infants and toddlers. J Am Diet Assoc 2006; 106: 84–95.
- Bronner F: Intestinal calcium absorption: mechanisms and applications. J Nutr 1987; 117: 1347-1352.
- Bronner F: Current concepts of calcium absorption: an overview. J Nutr 1992; 122: 641-643
- Bushinsky DA: Acid-base imbalance and the skeleton. Eur J Nutr 2001; 40: 238-244.
- CAC: Codex Standard for Natural Mineral Waters. Codex Alimentarius Commission, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, and World Health Organization, Geneva 1997; Codex Standard 108–1981, Rev. 1– 1997.  
[http://www.codexalimentarius.net/web/standard\\_list.do?lang=en](http://www.codexalimentarius.net/web/standard_list.do?lang=en).
- CAC (2001) General Standard for Bottled/Packaged Drinking Waters (Other than Natural Mineral Waters). Codex Alimentarius Commission, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, and World Health Organization, Geneva (Codex Standard 227-2001; [http://www.codexalimentarius.net/web/standard\\_list.do?lang=en](http://www.codexalimentarius.net/web/standard_list.do?lang=en))
- Cappuccio FP, Markandu ND, Beynon GW, Shore AC, Sampson B, Mc Gregor GA: Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study. Br Med J 1984; 291: 235-238.
- Chan JM, Stampfer MJ, Gann PH, Gaziano JM and Giovannucci EL: Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians Health Study. Am J Clin Nutr 2001; 74: 549-54
- Charles P, Eriksen EF, Hasling C, Søndergård K, Mosekilde L: Dermal, intestinal, and renal obligatory losses of calcium: relation to skeletal calcium loss. Am J Clin Nutr 1991; 54: 266-273.
- Charlton KE, Steyn K, Levitt NS, Zulu JV, Jonathan D, Veldman FJ, Nel JH: Diet and blood pressure in South Africa: Intake of foods containing sodium, potassium, calcium, and magnesium in three ethnic groups. Nutrition 2005; 21(1): 39–50.
- Classen O, Fischer H, Classen HG: Magnesiummangel und Magnesiumtherapie bei Kindern mit funktionellen und neurovegetativen Beschwerden. Der Kinderarzt 1986; 17: 1565-1568.
- COMA (Committee on Medical Aspects of Food Policy): Nutrition and Health: With Particular Reference to Calcium and Vitamin D. Report of the Subgroup on Bone Health, Working Group on the Nutritional Status of the Population. Department of Health. HMSO, London. 1998.
- Corbellini CN, Krook L, Nathanielsz PW, Kallfelz FA: Osteochondrosis in fetuses of ewes overfed

- calcium. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 37-45.
- Daida Y, Novotny R, Grove JS, Acharya S, Vogt TM: Ethnicity and nutrition of adolescent girls in Hawaii. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 221-226.
- NDNS(1986/87) Dietary and Nutritional Survey of British Adults, 1986-1987 (SN 2836)  
Available at <http://discover.ukdataservice.ac.uk/Catalogue/?sn=2836&type=Data%20catalogue>
- Daly NM, Allen KGD, Harris M: Magnesium supplementation and blood pressure in borderline hypertensive subjects: a double blind study. *Magnesium-Bull* 1990; 12: 149-154.
- Ebel and Gunther: Magnesium Metabolism: A Review. *Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry* 1980; 18: 257-270.
- EFSA (European Food Safety Authority): Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with food (AFC) on a request from the Commission on Calcium citrate malate as source for calcium intended for use in foods for Particular Nutritional Uses (PARNUTS) and in foods for the general population (including food supplements). *The EFSA Journal* 2007; 612: 1-24.
- EFSA (European Food Safety Authority): Scientific Opinion of the Panel on re-evaluation of calcium carbonate (E 170) as a food additive. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *The EFSA Journal* 2011; 9 (7): 2318.  
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2318.pdf>
- EPA: National Secondary Drinking Water Regulations, 2009  
Available at <http://water.epa.gov/drink/contaminants/upload/mcl-2.pdf>
- EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals): Review of Calcium, 2002a EVM/01/12.REVISED MAR 2002. London.  
<http://multimedia.food.gov.uk/multimedia/pdfs/evm0112p.pdf>
- EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals): Review of Magnesium, EVM/01/13.REVISED AUG 2002. London. 2002b <http://multimedia.food.gov.uk/multimedia/pdfs/evm-01-13.pdf>
- EVM (Expert Group on Vitamins and Minerals): Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. May 2003. LONDON. <http://cot.food.gov.uk/pdfs/vitmin2003.pdf>
- Elmadfa I, Burger P, Derndorfer E, Kiefer I, Kunze M, König J, Leimüller G, Manafi M, Mecl M, Papathanasiou V, Rust P, Vojir F, Wagner K-H and Zarfl B: Austrian Study on Nutritional Status (ASNS). *Österreichischer Ernährungsbericht. Bundesministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales*, 1999.
- Fairney A, Weir AA: The effect of abnormal maternal plasma calcium levels on the offspring of rats. *Journal of Endocrinology* 1970; 48: 337-345.
- Fehlinger R, Kemnitz C, Stephan A, Frank D, Franke L, Fehlinger R, Glatzel E: Clinical study of the effectiveness of pyrrolidone carboxylic acid magnesium in the treatment of patients with chronic tetanic syndrome. *Current Therap Res* 1988; 43: 160-170.

- Ferrier C: Bottled Water: Understanding a Social Phenomenon. World Wildlife Fund, Washington, DC, 2001 April: p. 13.
- Fine KD, Santa Ana, Fordtran JS: Diagnosis of magnesium-induced diarrhea. *N Engl J Med* 1991; 324: 1012-1017.
- Frary CD, Johnson RK, Wang MQ: Children and adolescents' choices of foods and beverages high in added sugar are associated with intakes of key nutrients and food groups. *J Adolesc Health* 2004; 34: 56–63.
- FSANZ: Risk Assessment- Micronutrients, Application A470- Formulated Beverages 2005  
[http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/documents/A470%20Formulated%20bevs%20DAR%20Part%203-Attach%206\\_1.pdf](http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/documents/A470%20Formulated%20bevs%20DAR%20Part%203-Attach%206_1.pdf)
- Galan P, Arnaud MJ, Czernichow S, Delabroise AM, Prezioso P, Bertrais S, Franchisseur C, Maurel M, Favier A, Hercberg S: Contribution of mineral waters to dietary calcium and magnesium in a French adult population. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1658–1662.
- Gao X, LaValley MP and Tucker KL: Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1768-77
- Garzon P, Eisenberg MJ: Variation in the mineral content of commercially available bottled waters: implications for health and disease. *Am J of Med* 1998; 105: 125-130.
- Gilmore JME, Hong L, Broffitt B, Levy SM: Longitudinal patterns of vitamin and mineral supplement use in young white children. *J Am Diet Assoc* 2005; 105, 763–772.
- Giovannucci EL, Liu Y, Stampfer MJ and Willett WC: A Prospective study of calcium intake and incident and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2): 203-10
- Greger JL, Krzykowski CE, Khazen RR, Krashoc CL: Mineral utilization by rats fed various commercially available calcium supplements or milk. *J Nutr* 1987; 117: 717-724.
- Guéguen L and Pointillart A: The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 119-136.
- Guillemant, J., Le, H., Accarie, C., Du Montcel, S. T., Delabroise, A., Arnaud, M. J. and Guillemant, S.: Mineral Water as a Source of Dietary Calcium: Acute Effects on Parathyroid Function and Bone Resorption in Young Men. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71: 999-1002.
- Gullestad L, Dolva LO, Birkeland K, Falch D, Fagertun H, Kjekshus J: Oral versus intravenous magnesium supplementation in patients with magnesium deficiency. *Magnes Trace Elem* 1991; 10: 11-16.
- Gutierrez LR, Rubio-Arias H, Quintana R, Ortega JA, Gutierrez M: Heavy metals in water of the San Pedro River in Chihuahua, Mexico and its potential health risk. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2008; 5(2): 91-98
- Hall DD, Cromwell GL, Stahly TS: Hemorrhagic Syndrome Induced by High Dietary Calcium Levels in Growing Pigs. *Journal of Animal Science* 1985; 61, 319-320.

- Harlan TM: Calcium carbonate (nano): Oral Gavage Combined Repeat Dose Toxicity Study with Reproduction/Developmental Toxicity Screening Text in the Rat (OECD 422 1996). , 2010a. Project Number 2974/0010. Unpublished study report provided by CCA-Europe. May 2011.[EFSA 2011 から引用]
- Hartmann L, Sponholz Barbara: Spatial distribution of calcium in food, water and soil and its possible influence on rickets disease in Northern Nigeria. *Environmental Geochemistry and Health* 2012; 34(4): 503-512.
- HCN (Health Council of the Netherlands): Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a Committee of the Health Council of the Netherlands: Calcium Carbonate. Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits. Health Council of the Netherlands, No. 2000/15OSH/061, 3 March 2003
- Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality - Supporting Documents – Hardness. ;1979  
<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/hardness-durete/index-eng.php>
- Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality - Supporting Documents – Magnesium. 1978a  
<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/magnesium/index-eng.php>
- Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality - Supporting Documents – Calcium. 1978b <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/calcium/index-eng.php>
- Health Canada: Guidelines for Canadian Drinking Water Quality - Supporting Documents –Total Dissolved Solids. 1978c  
<http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/tds-mdt/index-eng.php>
- Heaney RP: Protein and calcium: antagonists or synergists? *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 609-610.
- Heaney RP, Rafferty K, Dowell S: Effect of yogurt on a urinary marker of bone resorption in postmenopausal women. *J Am Diet Assoc* 2002; 102, 1672-1674.
- Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM: Molecular mechanism of active Ca<sup>2+</sup> reabsorption in the distal nephron. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 529-549.
- Hofstad B, Vatn MH, Anderson SN, Andersen SN, Owen RW, Larsen S et al.: The relationship between faecal bile acid profile with or without supplementation with calcium and antioxidants on recurrence and growth of colorectal polyps. *European Journal of Cancer Prevention* 1998; 7: 287-294.
- Huang S, Ching Chen J, Wei Hsu C and Chang WH: Effects of Nano Calcium Carbonate and Nano Calcium Citrate on Toxicity in ICR Mice and on Bone Mineral Density in an Ovariectomised Mice Model. *Nanotechnology* 2009; 20: 1-7.
- Hulshof K and Kruizinga AG: Vitamin and Mineral Intake in The Netherlands. TNO Report 99516, Zeist 1999.

- Humphries S, Kushner H, Falkner B: Low dietary magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young, nondiabetic black Americans. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 747–756
- Ilori GE, Obahiagbon FI: Commercial groundwater in Benin City- elemental constituents and human health. *International Journal of Chemistry (Calcutta, India)* 2011; 21(1): 1-7
- ILSI: Present Knowledge of Nutrition 2012; 434-446, 459-474
- IOM (Institute of Medicine): Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Prepared by the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. National Academy Press, Washington, DC, 1997
- IOM: Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Planning. Prepared by the Institute of Medicine. National Academies Press, Washington, DC. 2003.
- IOM: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press, Washington D.C., 2011
- Iqbal J, Tirmizi SA, Shah MH: Non-carcinogenic health risk assessment and source apportionment of selected metals in source freshwater Khanpur Lake, Pakistan. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 2012; 88(2): 177-181.
- Ishidate et al: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxic.* 1984; 22: 623-636.
- Jodral-Segado AM, Navarro-Alarcon M, Lopez-G de la Serrana H, Lopez-Martinez MC: Magnesium and calcium contents in foods from SE Spain: Influencing factors and estimation of daily dietary intakes. *Sci. Total Environ.* 2003; 312: 47–58.
- Johnson RK, Frary C, Wang MQ: The nutritional consequences of flavored-milk consumption by school-aged children and adolescents in the United States. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 853–856.
- Katsumata Y, Inoue K, Shimamura K: A study for effects on pre- and postnatal development, including maternal function in rats treated subcutaneously with magnesium sulphate (article in Japanese, English abstract). *J Toxicol Sci* 1998; 23 (suppl I): 67-79.
- Kelepertsis A, Alexakis D, Skordas K: Arsenic, antimony and other toxic elements in the drinking water of Eastern Thessaly in Greece and its possible effects on human health. *Environmental Geology (Heidelberg, Germany)* 2006; 50(1): 76-84.
- Kleibeuker, J.H., Welberg, J.W.M., Mulder, N.H., van der Meer, R., Cats, A., Limburg, A.J., Kreumer, W.M.T., Hardonk, M.J., de Vries, E.G.E.: Epithelial cell proliferation in the sigmoid colon of patients with adenomatous polyps increases during oral calcium supplementation. *Br J Cancer* 1993; 67: 500-503.
- Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S and Tsugane S: Dairy product, saturated fatty acid, and calcium intake and prostate cancer in a prospective cohort of Japanese men. *Cancer*

- Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(4): 930-7
- Lai AC, Ito K, Komatsu K, Niiyama Y: Effects of various levels of dietary calcium during pregnancy on maternal calcium utilization and fetal growth in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1984; 30: 285-295.
- Lancaster KJ, Smiciklas-Wright H, Weitzel LB, Mitchell DC, Friedmann JM, Jensen GL: Hypertension-related dietary patterns of rural older adults. *Prev. Med.* 2004; 38: 812–818.
- Lappe JM, Rafferty KA, Davies KM, Lypaczewski G: Girls on a highcalcium diet gain weight at the same rate as girls on a normal diet: A pilot study. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1361–1367.
- Larsson S, Virtanen MJ, Mars M, Mannisto S, Pietinen P, Albanes D and Virtamo J: Magnesium, calcium potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch Intern Med* 2008; 168(5): 459-65
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, et al.: Trial of calcium to prevent eclampsia. *New England Journal of Medicine* 1997; 337: 69-76.
- Lieb Gott B, Srebrow G: Fetal Toxicity Caused by Excessive Maternal Dietary Calcium. *Journal of the Canadian Dental Association* 1989; 55: 129-133.
- LSRO/FASEB. Prepared for FDA: Evaluation of the Health Aspects of Calcium Oxide and Calcium Hydroxide as Food Ingredients : NTIS PB-254540, 1975
- Lu W, Martin BR, Braun MM, Wastney ME, McCabe GP, et al.: Calcium requirements and metabolism in Chinese-American boys and girls. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1842–1849
- Marhold JV: “Sbornik Vesledku Toxixologickeho VysetreniLatek A pripravku”. Institut pro Vychovu Vedoucicn Pracovniku Chemickeho Prumyclu Praha, Czechoslovakia 1972: 276.
- Mariappan P: Influence of water quality in promotion of kidney stone - a study in Trichy City, TN. *Journal of the Institution of Public Health Engineers, India* Volume Date 2008; (1): 36-40.
- Marken PA, Weart CW, Carson DS, Gums JG, Lopes-Virella MF: Effects of magnesium oxide on the lipid profile of healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1989; 77: 37-42.
- Massey LK and Whiting SJ: Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone. *J Nutr* 1993; 123: 1611-1614.
- Matkovic V: Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 245-260.
- Matkovic V, Ilich JZ, Andon MB, Hsieh LC, Tzagournis MA, Lagger BJ, Goel PK: Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females. *Am J Clin Nutr* 1991 1995; 62: 417-425.
- McCormick CC: Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. *J Nutr* 2002;132: 3428-3430.
- McGuire JK, Kulkarni MS, Baden HP: Fatal hypermagnesemia in a child treated with megavitamin/megamineral therapy. *Pediatrics.* 2000; 105(2): E18.
- Millen BE, Quatromoni PA, Franz MM, Epstein BE, Cupples LA, Copenhaver DL: Population

- nutrient intake approaches dietary recommendations: 1991 to 1995 Framingham Nutrition Studies. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 742–749.
- Mithofer K, Fernandez-del Casteillo C, Frick TW, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL: Acute Hypercalcemia Causes Acute Pancreatitis and Ectopic Trypsinogen Activation in the Rat. *Gastroenterology* 1995; 109: 239-46.
- Mochizuki M et al (1998) A single dose toxicity study of magnesium sulphate in rats and dos (article in Japanese, English abstract). *J Toxicol Sci* 1998; 23 (suppl I): 31-35.
- Monge-Rojas R: Marginal vitamin and mineral intake of Costa Rican adolescents. *Arch. Med. Res.* 2001; 32: 70–78.
- Moser-Veillon PB, Mangels AR, Vieira NE, Yergey AL, Patterson KY, Hill AD, Veillon C: Calcium fractional absorption and metabolism assessed using stable isotopes differ between postpartum and never pregnant women. *J Nutr* 2001; 131: 2295-2299.
- Muehlbauer B, Schwenk M, Coram WM, Antonin KH, Etienne P, Bieck PR, Douglas FL: Magnesium-L-aspartate-HCl and magnesium-oxide: bioavailability in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 437-438.
- Mykkänen HM and Wasserman RH: Enhanced absorption of calcium by casein phosphopeptides in rachitic and normal chicks. *J Nutr* 1980; 110: 2141-2148.
- Nadler JL, Malayan S, Luong H, Shaw S, Natarajan RD, Rude RK: Intracellular free magnesium deficiency plays a key role in increased platelet reactivity in Type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 835-841.
- Nagy L, Tarnok F, Past T, Mozsik G, Deak G, Tapsonyi Z, Fendler K, Javor T.: Human tolerability and pharmacodynamic study of Tisacid tablet in duodenal ulcer patients, a prospective, randomized, self-controlled clinicopharmacological study. *Acta Medica Hungarica* 1988; 45 (2) 231-247.
- Nakamura E, Tai H, Uozumi Y, Nakagawa K, Matsui T: Magnesium absorption from mineral water decreases with increasing quantities of magnesium per serving in rats. *Nutrition Research* 2012; 32: 59–65.
- Nakamura K, Hori Y, Nashimoto M, Okuda Y, Miyazaki H, Kasai Y, Yamamoto M: Dietary calcium, sodium, phosphorus, and protein and bone metabolism in elderly Japanese women: A pilot study using the duplicate portion sampling method. *Nutrition* 20, 340–345.
- NDNS; Gregory J, Foster K, Tyler H, Wiseman M: The dietary and nutritional survey of British adults. London: HMSO, 1990.
- NIH: Office of the dietary supplements national institute of health: Dietary Supplement Fact Sheet: calcium, reviewed: Aug 31, 2011 <http://ods.od.nih.gov/factsheets/calcium/#en1>
- NRC (Subcommittee on Flame-Retardant Chemicals, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology, National Research Council): Toxicological Risks of

Selected Flame-Retardant Chemicals. ISBN: 0-309-59232-1, 534 pages, 2000

- Oguma, Y. et al : Mutagenicity studies of magnesium sulphate reverse mutation test with bacteria and chromosomal aberration test with mammalian cells in culture. (article in Japanese, English abstract). *J Toxicol Sci* 1998; 23 (suppl I): 81-90.
- OTC Directory 2001-2002. The Proprietary Association of Great Britain, Communications International Group, London.
- Pansu D, Bellaton C, Bronner F: Effect of lactose on duodenal calcium-binding protein and calcium absorption. *J Nutr* 1979; 109: 508-512.
- Paolisso G, Sgambato S, Gambardella A, Pizza G, Tesauro P, Varricchio M, D'Onofrio F: Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. *Am J Nutr* 1992; 55: 1161-1167.
- Patel AM, Goldfarb S: Got calcium? Welcome to the calcium-alkali syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21 (9): 1440-3.
- Pehlivan R, Yilmaz Osman; Water quality and hydrogeochemical characteristics of the River Buyukmelen, Duzce, Turkey. *Hydrological Processes* 2005; 19(20): 3947-3971.
- Pinto AGN, Horbe AMC, Rocha a S, Maria do S, Miranda SAF, Pascoaloto D et al.: The human action effects on the hydrogeochemistry of Negro river at the Manaus shoreline. *Acta Amazonica* 2009; 39(3): 627-638.
- Plum-Wirell M, Stegmayr BG, Wester PO: Nutritional magnesium supplementation does not change blood pressure nor serum or muscle potassium and magnesium in untreated hypertension. A double-blind crossover study. *Magnes Res* 1994; 7: 277-283.
- Pobocik RS, Benavente JC, Boudreau NS, Spore CL: Pregnant adolescents in Guam consume diets low in calcium and other micronutrients. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 611-614.
- Puerro-Vicente M, Hernandez Garcia R. and Aleixandre de Artiñano MA: Comparative Study of Different Methods of Inducing Acute and Chronic Hypercalcemia in Rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1993; 15(5): 281-290.
- Rasmussen HS, Aurup P, Goldstein K, Mc Nair P, Mortensen PB, Larsen OG, Lawaetz H: Influence of magnesium substitution therapy on blood lipid composition in patients with ischemic heart disease. A double-blind, placebo controlled study. *Arch Int Med* 1989; 149: 1050-1053.
- Reimer RA, Debert CT, House JL, Poulin MJ: Dietary and metabolic differences in pre- versus postmenopausal women taking or not taking hormone replacement therapy. *Physiol Behav* 2005; 84: 303-312.
- Ricci JM, Hariharan S, Helfgott A, Reed K, OHuang S, Ching Chen J et al.: Oral tocolysis with magnesium chloride: a randomized controlled prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(3): 603-10.
- Richards MB and Greig WA: The effects of additions of calcium carbonate to the diet of breeding

- mice. *Br J Nutr* 1952; 6: 265-280.
- Riggs JE: Neurologic manifestations of fluid and electrolyte disturbances. *Neurologic Clinics* 1989; 7: 509-523.
- Riggs BL, O'Fallon WM, Muse J, O'Conner MK, Melton LJ: Long-term effects of calcium supplementation on serum PTH, bone turnover, and bone loss in elderly women (Abstr). *J Bone Miner Res* 1996; 11: 118.
- Rosborg I, Nihlgard B, Gerhardsson L, GernerSSon ML, Ohlin R, Olsson T: Concentrations of inorganic elements in bottled waters on the Swedish market. *Environ Geochem Health* 2005; 27: 217–227.
- Rosborg I, Nihlgard B, Gerhardsson L, Sverdrup H: Concentrations of inorganic elements in 20 municipal waters in Sweden before and after treatment - links to human health. *Environ Geochem Health* 2006; 28(3): 215-229.
- Rueddel H, Werner C, Ising H: Impact of magnesium supplementation on performance data in young swimmers. *Magnes Res* 1990; 3: 103-107.
- SafePharma Laboratories: Calcium carbonate: Acute Oral Toxicity in the Rat-Fixed Dose Method. SPL Project Number 1992/0009. Unpublished study report provided by CCA-Europe. , 2008.
- Sang W: Case of accidental poisoning with epsom salts (sulphate of magnesia). *Lancet* 1891; 1037.
- Sarabia MI, Zubillaga M Salgueiro J, Lysionek A, De Paoli T, Hager A et al.: Bioavailability, biodistribution and toxicity of Biocal™ a new calcium source. *Comparative Studies in rats. Nutr Res* 1999; 19: 1223-1231.
- SCF (Scientific Committee for Food): Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Calcium (Expressed on 4 April 2003). European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Directorate C – Scientific Opinions, C2 – Management of Scientific Committees II, Scientific Co-operation and Networks, Scientific Committee on Food, Brussels, Belgium. 2003.  
[http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out194\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out194_en.pdf)
- SCF (Scientific Committee for Food): Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium (Expressed on 26 September 2001). European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Directorate C – Scientific Opinions, C2 – Management of Scientific Committees II, Scientific Co-operation and Networks, Scientific Committee on Food, Brussels, Belgium. 2003 [http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out105\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out105_en.pdf)
- SCF (The Scientific Committee on Food): Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of calcium, 4 April 2003
- Schimatschek HF, Classen HG, Baerlocher K, Thöni H: Hypomagnesiämie und funktionell-neurovegetative Beschwerden bei Kindern: Eine Doppelblindstudie mit Magnesium-LAspartat-Hydrochlorid. *Der Kinderarzt* 1997; 28: 196-203.

- Schimatschek HF, Hipp S, Rempis R, Wiesinger W, Classen HG: Magnesiummangel bei adipösen Kindern? *Kinder- und Jugendmedizin* 2001; 1: 105-108.
- Shackelford ME, Collins TFX, Welsh JJ, Black TN, Ames MJ, Chi RK et al.: Foetal development in rats fed ain-76a diets supplemented with excess calcium. *Food and Chemical Toxicology* 1993; 31: 953-961.
- Shahar D, Shai I, Vard H, Shahar A, Fraser D: Diet and eating habits in high and low socioeconomic groups. *Nutrition* 2005; 21: 559–566.
- Smyth,H.F., Carpenter,C.P., Weil,C.S., Pozzani,U.C., Striegel,J.A., Nycum,J.S: Range-Finding Toxicity Data: List VII. *American Industrial Hygiene Association Journal* 1969; 30(5); 470-476.
- Song Y, Manson JE, Cook NR, Albert CM, Buring JE, Liu S: Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1135–1141.
- Spence LA, Weaver CM: Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease. *Nutr Rev* 2013; 71( 1): 15-22.
- Spencer H, Fuller H, Norris C, Williams D: Effect of magnesium on the intestinal absorption of calcium in man. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 485-492.
- Spätling L and Spätling G: Magnesium supplementation in pregnancy. A double-blind study. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 120-125.
- Spätling L, Bubeck J, Schulz U, Wendt B, Teubner S, Disch-Hesse G et al: Magnesium supplementation in der Stillzeit? Ergebnisse einer klinischen und experimentellen Studie. *Geburtsh U Frauenheilk* 1998; 58: 561-565.
- Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I: Trabecular bone density in a two year controlled trial of personal magnesium in osteoporosis. *Magnes Res* 1993; 6: 155-163.
- Stephenson J: Bottled Water: FDA Safety and Consumer Protections are Often Less Stringent Than Comparable EPA Protections for Tap Water: Congressional Testimony. DIANE Publishing 2009.
- Stevens AR, Wolf HG: Magnesium intoxication. *Arch Neurol Psychiat* 1950; 63: 749-759.
- Sullivan MJ: Oral tocolysis with magnesium chloride: A randomized controlled prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 603-610.
- Takasugi S, Matsui T and Yano H: Effects of Excess Calcium as a Different Form on Mineral Metabolism in Rats. *Anim Sci J* 2005; 76: 469-474.
- Technical dossier on application for the Approval of Calcium Citrate Malate as a Source of Calcium for Use in the Manufacture of Foods. December 2006. Submitted by The Procter & Gamble Company. [非公表、EFSA 2007 から引用]
- Tee E-S, Florentino RF: (eds) Recommended Dietary Allowances: Harmonization in Southeast Asia. International Life Sciences Institute, Southeast Asia Region, Singapore. 2005

- Thurnher H, Kresbach E: Beitrag zur Klinik und Behandlung der Magnesiumsulfatvergiftung. Wiener Klin Wschr 1961; 73: 356-357.
- Townsend MS, Fulgoni VL, Stern JS, Adu-Afarwuah S, McCarron D: Low mineral intake is associated with high systolic blood pressure in the Third and Dietary intakes and allowances 35 Fourth National Health and Nutrition Examination Surveys: Could we all be right? Am. J. Hypertens. 2005; 18: 261–269.
- Troppmann L, Gray-Donald, K, Johns T: Supplement use: Is there any nutritional benefit? J Am Diet Assoc 2002; 102: 818–825.
- Turrini A: Vitamin and Mineral Intake in Italy. National Survey 1994-1996, INRAN Rome 1996.
- Umesawa M, Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y et al.: Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JPHC study cohort I. Stroke 2006; 37:20-6
- Uzoekwe SA, Achudume AC: Pollution status and effect of crude oil spillage in Ughoton stream ecosystem in Niger Delta. J Ecol Nat Environ 2011; 3(15): 469-473.
- Von Wiesenberger A: The Pocket Guide to Bottled Water. Contemporary Books, Chicago, IL. Walker RM and Linkswiler HM (1972). Calcium retention in the adult human male as affected by protein intake. J Nutr 1999; 102:1297-1302.
- Wang L, Manson JE, Song Y and Sesso HD: Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. Ann Intern Med. 2010; 152(5): 315-23
- Weaver CM: Calcium. In: Present knowledge in nutrition. Bowman BA and Russell RM (Eds.). ILSI Press, Washington, DC 2001; 8th Edition: 273-280.
- Weng LC, Yeh WT, Bai CH, Chen HJ, Chuang SY, Chang HY et al.: Is ischemic stroke risk related to folate status or other nutrients correlated with folate intake?. Stroke 2008; 39: 3152-58
- Whiting SJ, Green TJ, MacKenzie EP, Weeks SJ: Effects of excess protein, sodium and potassium on acute and chronic urinary calcium excretion in young women. Nutr Res 1998; 18: 475-487.
- Widman L, Wester PO, Stegmayr DK, Wirell MM: The dose-dependent reduction in blood pressure through administration of magnesium. A double-blind placebo controlled crossover study. Am J Hypertens 1993; 6: 41-45.
- WHO: Guidelines for Drinking Water Quality, 2003; Third Edition.
- WHO Calcium and magnesium in drinking-water: public health significance. Geneva, World Health Organization 2009 [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563550\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563550_eng.pdf)
- WHO: Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth Edition. 2011a
- WHO: Hardness in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, 2011b
- Wien.Heseker H, Adolf T, Eberhardt W, Hartmann S, et al.: VERA-Schriftenreihe, Bd. III:

- Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme Erwachsener in der Bundesrepublik Deutschland. Wissensch. Fachverlag Dr. Fleck, Niederkleen 1992; 179 and 182.
- Worth GK, Retallack RW, Devlin RD, Jefferies M, Gutteridge DH: Ionized calcium:aspects of techniques and some factors affecting results. Clin Chim Acta 1981; 114: 283-286.
- Wu K D, Chuang, R-B, Wu F-L, Jan I-S, Tsai K-S: The milk-alkali syndrome caused by betelnuts in oyster shell paste. Clin Toxicol 1996; 34: 741-745.
- Zawada Jr ET, TerWee JA, McClung DE: Systemic and renal vascular responses to dietary calcium and vitamin D. Hypertension 1986; 8: 975-982.
- Zemel PC, Zemel MB, Urberg M, Douglas FL, Geiser R, Sowers JR: Metabolic and hemodynamic effects of magnesium supplementation in patients with essential hypertension. American J Nutr 1990; 51: 665-669.
- Zhu K, Greenfield H, Zhang Q, Du X, Ma G, Foo LH, Cowell CT, Fraser DR: Growth and bone mineral accretion during puberty in Chinese girls: a five-year longitudinal study. J Bone Miner Res 2008; 23: 167-72.
- 赤塚謙一、橋本孝雄、竹内幸一：メゾ酒石酸カルシウムの薬理学的研究（第 1 報）急性及び亜急性毒性試験。応用薬理 1977; 14(6): 963-75
- 飲料総研：2014 清涼飲料メーカー別シェア。飲料ビジネス 2015 年；2月号：3-12
- 宇佐美誠、酒見和枝、津田充宥、大野泰雄。塩化マグネシウム六水和物のラットを用いた催奇形性試験。Bulletin of National Institute of Health Sciences.(1996) 114: 16-20.
- 川原修一：マウス及びラットに対する生石灰の急性経口毒性の調査。Gypsum & Lime 1992; 241: 23-24
- 厚生労働省：食品、添加物等の規格基準。昭和 34 年 12 月 28 日
- 厚生労働省 1992 専門委員会報告 「水道水質に関する基準のあり方について」（生活環境審議会水道部会水質専門委員会、平成 4 年 1 2 月）資料 4 [厚生労働省 2003 から引用]
- 厚生労働省 2002 現行の水質基準の考え方について 平成 14 年 9 月 4 日  
[www.mhlw.go.jp/shingi/2002/09/dl/s0904-4f1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/09/dl/s0904-4f1.pdf)
- 厚生労働省 2003 水質基準の見直しにおける検討概要（平成 15 年 4 月） 21005 硬度（カルシウム、マグネシウム等）  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/konkyo0303.html>、  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k34.pdf> 厚生労働省：薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成 19 年 3 月 20 日開催）配布資料、報告資料 1、平成 17 年度マーケットバスケット方式による栄養強化剤、乳化剤の摂取量調査の結果について、<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0320-7.html>
- 厚生労働省 平成 24 年国民健康・栄養調査報告：平成 26 年 3 月; 54-65  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h24-houkoku.html>

厚生労働省健康局水道課 2013 水質管理目標設定項目の検査方法 (平成 15 年 10 月 10 日付健水発第 1010001 号) (最終改正 平成 25 年 3 月 28 日)

([www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/kabetten4.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/kabetten4.pdf))

厚生労働省 平成 25 年国民健康・栄養調査結果の概要：平成 26 年 12 月 9 日；28-30

<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000067890.html>

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。Ⅱ各論 1-7 ミネラル；平成 26 年 3 月、2014

シグマ・アルドリッチ・ジャパン：マグネシウム。化学物質安全データシート 2001 年

純正化学株式会社：製品安全データシート 硫酸マグネシウム七水和物。2013 年

純正化学株式会社：製品安全データシート 酢酸カルシウム一水和物。2014 年

昭和化学株式会社：安全データシート（SDS） 酸化カルシウム，粉末。改訂 平成 24 年 9 月 6 日。2012b

昭和化学株式会社：安全データシート（SDS） カルシウム。改訂 平成 24 年。2012a

昭和化学株式会社：安全データシート（SDS） 酸化カルシウム，粉末。改訂 平成 24 年。2012b

昭和化学株式会社：安全データシート（SDS） 炭酸カルシウム。改訂 平成 26 年。2014a

昭和化学株式会社：安全データシート（SDS） 塩化マグネシウム無水。改訂 平成 26 年。2014b

瀧澤保、安原加壽雄、三森国敏、小野寺博志、糀谷高敏、田村啓、高木久宜、広瀬雅雄。塩化マグネシウムの F344 ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験。Bulletin of National Institute of Health Sciences 2000; 118: 63-70.

日本水道協会 2012a、平成 24 年度 水道統計 水質分布表（原水）最高値

日本水道協会 2012b、平成 24 年度 水道統計 水質分布表（浄水場出口水）最高値

日本添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量」研究グループ：産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定，その 1 指定添加物品目（第 9 回最終報告）.第 18 章 無機化合物（カルシウム剤）第 20 章無機化合物（酸・アルカリ）、平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進事業，平成 23 年；pp. 282、284-286、295-296、298、301-3

日本食品添加物協会 食品添加物研究会編：あなたが食べている食品添加物—食品添加物 1 日摂取量の実態と傾向—，日本食品添加物協会，東京，平成 13 年 1 月 1 日；49-54

文部科学省、五訂増補日本食品標準成分表、文部科学省 科学技術・学術審議会・資源調査分科会 報告書、平成 17 年 1 月 24 日、

[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/toushin/05031802.htm)

文部科学省、日本食品標準成分表 2010、

[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/houkoku/1298713.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu3/houkoku/1298713.htm)

松井佳彦、大野浩一、浅見真理：厚生労働科学研究費補助金「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」平成24年寄与率分科会報告書、447-461