

(案)

清涼飲料水評価書

鉄

2017-6年2-9月

食品安全委員会

清涼飲料水等に関するワーキンググループ

目次

	頁
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	3
<食品安全委員会清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門委員名簿>	3
要約	4
I. 評価要請の経緯	5
II. 評価対象物質の概要	5
1. 起源・用途	5
2. 名称等	6
3. 物理化学的性状	6
4. 特性	8
5. 受容性	9
6. 現行規制等	10
(1) 国内	10
(2) 国際機関等	11
III. 安全性に係る知見の概要	11
1. 体内動態	11
(1) 吸収	11
(2) 分布	14
(3) 代謝	15
(4) 排泄	16
(5) 体内動態のまとめ	17
2. 実験動物等における影響	17
(1) 急性毒性	17
(2) 反復投与毒性	18
(3) 発がん性	20
(4) 生殖・発生毒性	21
(5) 遺伝毒性	21
(6) 実験動物等における影響のまとめ	24
3. ヒトにおける影響	25
(1) 経口ばく露（急性鉄中毒）	25
(2) 経口ばく露（介入研究）	25
(3) 経口ばく露（観察研究）	30
(4) ヒトにおける影響のまとめ	34
IV. ばく露状況	37

1	1. 水道水での鉄の検出状況	37
2	2. ミネラルウォーター類中の鉄の検出状況	38
3	(1) 国内流通製品	38
4	(2) 海外流通製品	39
5	3. 食品からの鉄の摂取状況	39
6	(1) 国民健康・栄養調査	39
7	(2) 栄養機能食品の鉄の摂取目安	40
8	4. 鉄の一日摂取量の推定	41
9	(1) 摂水量調査	41
10	(2) 日本における鉄の一日摂取量の推定	41
11	V. 国際機関等の評価	44
12	1. 国際がん研究機関 (IARC)	44
13	2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合 (JECFA)	45
14	3. 世界保健機関 (WHO)	45
15	4. 米国食品医薬品庁 (FDA)	46
16	5. 米国医学研究所 (IOM)	46
17	6. 米国栄養評議会 (CRN)	46
18	7. 欧州食品安全機関 (EFSA)	47
19	8. 厚生労働省	47
20	VI. 食品健康影響評価	49
21	<略号等>	51
22	<参照>	53
23		
24		

1 <審議の経緯>

2013年4月9日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0409第1号）、関係書類の接受
2013年4月15日 第471回食品安全委員会（要請事項説明）
2016年9月29日 第2回清涼飲料水等に関するワーキンググループ
2017年2月3日 第3回清涼飲料水等に関するワーキンググループ

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで) (201~~7~~5年71月16日 までから) (2017年1月7日から)

熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)	<u>佐藤 洋 (委員長)</u>
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)	<u>山添 康 (委員長代理)</u>
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進	<u>吉田 緑</u>
三森国敏 (委員長代理)	吉田 緑	<u>山本茂貴</u>
石井克枝	石井克枝	<u>石井克枝</u>
上安平冽子	堀口逸子	<u>堀口逸子</u>
村田容常	村田容常	<u>村田容常</u>

4

5 <食品安全委員会清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門委員名簿>

(2016年4月1日から)

長谷川 隆一 (座長)
渋谷 淳 (座長代理)

6

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

7

8 <第2回清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門参考人>

9 久保田 領志

10

11 <第3回清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門参考人>

12 久保田 領志

13

要 約

1
2 今回の食品衛生法に基づく清涼飲料水の規格基準の改正に係る評価要請は、
3 鉄について、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」の成分規格において規定
4 しないことである。清涼飲料水等に関するワーキンググループは、当該評価要請
5 について、食品健康影響評価を実施した。

6
7 本ワーキンググループとしては、ヒト介入研究の LOAEL 70 mg/人/日（0.99
8 mg/kg 体重/日）（鉄として）の根拠所見である胃腸への影響は頻度が低いこ
9 と、また、鉄が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、0.99 mg/kg
10 体重/日を 1.5 で除した 0.66 mg/kg 体重/日（鉄として）を成人について鉄の摂
11 取量に関する上限値と判断した。

12
13 本ワーキンググループにおいて、ミネラルウォーター類、水道水及び食事を
14 対象に日本における鉄の一日摂取量を推定した結果、平均的な見積もりは 0.15
15 mg/kg 体重/日、鉄を多く摂取していると仮定した場合（高摂取量）の見積もり
16 は 0.27 mg/kg 体重/日であった。これらを鉄の摂取量に関する上限値 0.66
17 mg/kg 体重/日と比較し、健康影響が生じるリスクは低いと判断した。

18
19 食品衛生法に基づく「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」の成分規格
20 に鉄の項目を規定しない場合、国内に流通しているミネラルウォーター類から
21 の鉄の推定一日摂取量（平均的な見積もり 0.0021 mg/人/日（0.000038 mg/kg
22 体重/日）、高摂取量の見積もり 0.37 mg/人/日（0.0067 mg/kg 体重/日））は、
23 上述の鉄の推定一日摂取量に比べて相当低い量であることから、ミネラルウォ
24 ーター類からの鉄摂取によって健康影響が生じる可能性は低いと考えられる。

1 I. 評価要請の経緯

2 平成25年4月9日、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第
3 1項の規定に基づき、清涼飲料水に係る規格基準の改正を行うことについて、
4 厚生労働省から食品健康影響評価の要請が行われた。鉄については、厚生労働
5 省は「耐容摂取量等が設定されているものの、水の性状の観点からの閾値のほ
6 うが十分低いため（色、味等が影響を受け、明らかに飲料水として適さな
7 い）、人の健康の保護の観点からの評価値等が算出されていないもの」であ
8 り、「現状においては、性状関連の異常で健康影響を伴う事例はないことか
9 ら、基準値を設定せず、水道水等での検出状況の把握に努めることが必要であ
10 る。」としている。改正案として、「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」
11 の成分規格（案）において鉄の項目を規定しないとしている。

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

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

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

25 II. 評価対象物質の概要

26 1. 起源・用途

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

29 鉄は生物において必須微量元素である（WHO 2003）[3]。

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

34 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
35 来することもあり、水中では種々の存在形態をとる（厚生労働省 2003a）[4]。

36 鉄は、建築用材料として特に水道管として使用されている。鉄酸化物は、塗料

1 やプラスチックの顔料として使用される。他の鉄化合物は、食品の着色やヒトの
 2 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
 3 用される (WHO 2003) [3]。

4 5 2. 名称等

6 和名：鉄

7 英名：Iron

8 CAS No. : 7439-89-6 (Merck Index 2013) [5]

9 元素記号：Fe

10 原子量：55.845 (Merck Index 2013) [5]

11 原子番号：26

12 13 3. 物理化学的性状

14 鉄には様々な化学形態がある。金属鉄及び鉄化合物の物理化学的性状を表 1-
 15 1 及び 1-2 に示す。

16
17 表 1-1 金属鉄及び鉄化合物の物理化学的性状

名称	鉄 *	酸化第一鉄 (II) (Ferrous Oxide)	酸化第二鉄 (III) (Ferric Oxide)	塩化第一鉄 (II)	塩化第二鉄 (III) 無水物	硫化第一鉄 (II)*
CAS No.	7439-89-6	1345-25-1	1309-37-1	7758-94-3	7705-08-0	1317-37-9
化学式	Fe	FeO	Fe ₂ O ₃	FeCl ₂	FeCl ₃	FeS
分子量	55.845 (原子量)	71.9	159.7	126.8	162.2	87.91
物理的性状	銀白～灰色 金属	黒色固体	赤茶～黒色 結晶、粉末	白～淡緑色 結晶	黒～茶色 結晶	無色六角結晶
融点 (°C)	1,535	1,360	1,565	674	37	1,194
沸点 (°C)	3,000	—	—	1,023	—	—
密度 (g/cm ³)	7.86	5.7	5.24	3.2	2.9	4.84
溶解性 (水)	—	不溶	不溶	62.5g/100mL (20°C) よく溶ける	92g/100mL 反応する	不溶
溶解性 (その他)	—	—	—	—	—	酸：可溶

18 (Merck Index 2013*、ICSC) [5, 6]

1

表 1-2 鉄化合物の物理化学的性状

名称	硫酸第一鉄 (II)	硫酸第二鉄 (III)	水酸化第一鉄 (II)	水酸化第二鉄 (III) (酸化水酸化鉄)	乳酸第一鉄-(II)	フマル酸 第一鉄 (II)
CAS No.	7720-78-7 (無水物) 7782-63-0 (七水和物)	10028-22-5	18624-44-7	20344-49-4	5905-52-2 (無水物) 6047-24-1 (三水和物)	141-01-5
化学式	FeSO ₄ (無水物) FeSO ₄ · 7H ₂ O (七水和物)	Fe ₂ (SO ₄) ₃	Fe(OH) ₂	FeO(OH)	C ₆ H ₁₀ FeO ₆ (無水物) — (三水和物)	C ₄ H ₂ FeO ₄
分子量	151.90 (無水物) 278.01 (七水和物)	399.86	89.86	88.85	233.99 (無水物) — (三水和物)	169.90
物理的性状	淡緑色斜方晶* (無水物) 青～緑色単斜晶無臭結晶、顆粒 (七水和物)	灰～白色粉末、斜方又は菱面体結晶	白色不定形粉末、白～薄緑六角結晶	赤～茶色粉末、結晶	— (無水物) 緑～白色粉末、結晶、僅かに特徴的な臭い、刺激が少なく、甘く鉄質の味 (三水和物)	赤みがかったオレンジ～赤茶色粒状粉
融点 (°C)	— (無水物) 64* (七水和物)	—	—	—	—	—
沸点 (°C)	—	—	—	—	—	—
密度 (g/cm ³)	3.346 (20°C)* (無水物) 1.895* (七水和物)	3.097 (18°C)	3.40*	—	—	2.435 (25°C)
溶解性 (水)	26.6g/100g (20°C)*、 37.3g/100g (100°C)* (無水物) 32.8 g/100g (0°C)*、 149 g/100g (50°C)*、 沸騰水: とてもよく溶ける (七水和物)	ゆっくり溶ける	不溶	不溶	— (無水物) 可溶 (三水和物)	僅かに可溶
溶解性 (その他)	— (無水物) アルコール: 不溶 (七水和物)	アルコール: 僅かに可溶 アセトン: 不溶 酢酸エチル: 不溶	アンモニア水: よく溶ける 水酸化ナトリウム: 可溶	アルコール: 不溶 無機酸: 可溶	— (無水物) アルカリ: 可溶 アルコール: 不溶 (三水和物)	アルコール: 非常に僅かに可溶

2

(Merck Index 2013、化学大辞典*) [5, 7]

3

1

表 1-2 鉄化合物の物理化学的性状（続き）

名称	グルコン酸 第一鉄(II)	コハク酸 第一鉄(II)	リン酸第二鉄(III) (オルトリン酸鉄)	ピロリン酸 第二鉄(III)	炭酸第一 鉄(II)*	四酸化三鉄* (酸化二鉄(III)鉄(II))
CAS No.	299-29-6	10030-90-7	10045-86-0	10058-44-3 (無水物) 10049-18-0 (九水和物)	—	—
化学式	C ₁₂ H ₂₂ FeO ₁₄	C ₄ H ₄ FeO ₄	FePO ₄	Fe ₄ O ₂₁ P ₆ (無水物) — (九水和物)	FeCO ₃	Fe ₃ O ₄
分子量	446.14	171.92	150.81	745.20 (無水物) — (九水和物)	115.86	231.54
物理的性状	黄みがかった 灰又は薄黄緑 色粉末、 僅かなカaramel 臭、ほぼ無味 (二水和物)	—	白、灰白又は薄ピン ク色斜方又は単斜結 晶、不定形粉末 (二水和物)	— (無水物) 黄白色粉末 (九水和物)	無色三方 晶系晶	黒色立方晶系晶
融点 (°C)	—	—	—	—	—	1,538°C
沸点 (°C)	—	—	—	—	—	—
密度 (g/cm ³)	—	—	2.87 (二水和物)	—	—	5.2
溶解性 (水)	可溶	やや溶けに くい (四水和物)	不溶 (二水和物)	— (無水物) 不溶 (九水和物)	0.065g/ 100g (20°C)	不溶
溶解性 (その他)	アルコール：不溶	—	硝酸： ゆっくり溶ける 塩酸：すぐ溶ける (二水和物)	— (無水物) 酢酸：不溶 無機酸：可溶 (九水和物)	—	エタノール：不溶 エーテル：不溶 過剰の塩酸：可溶 濃硝酸：可溶 王水：徐々に溶ける

(Merck Index 2013、化学大辞典*) [5, 7]

2

3

4. 特性

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

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

12

5. 受容性

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

松井先生コメント：

（「水酸化第二鉄」について）鉄源の名称を、「表 1 鉄化合物の物理化学的性状」にそろえるべきでしょう。以下同。

事務局より：

「表 1 鉄化合物の物理化学的性状」の鉄化合物の名称を修正いたしました。

嫌気性の地下水には、たとえ井戸から直接ポンプで揚水した時点で着色や濁りがなくても、最大で数 mg/L の Fe²⁺が含まれている場合がある。しかし、曝気すると Fe²⁺は酸化されて Fe³⁺となり、水を不快な赤褐色に染める。鉄は「鉄バクテリア」の成長も促す。鉄バクテリアは Fe²⁺から Fe³⁺への酸化によってエネルギーを得、その過程で管内にスライム状の被膜を堆積させる。鉄の濃度が 0.3 mg/L 以上であると洗濯物や給水用具が着色する。鉄濃度が 0.3 mg/L 以下の場合には通常は顕著な味はないが、濁度や色度が生じることがある（WHO 2011） [10, 11]。

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

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

表 2 水中の味閾値

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

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

1
2 **6. 現行規制等**

3 **(1) 国内**

4 水道法：水質基準値 ***

5 鉄及びその化合物：鉄の量に関して、**0.3 mg/L** 以下（性状）

6 味：異常でないこと

7 臭気：異常でないこと

8 色度²⁾ [14]：5 度以下

9 濁度³⁾ [15]：2 度以下

10 : 薬品基準値及び資機材基準値 *

11 鉄及びその化合物：鉄の量に関して、**0.03 mg/L** 以下

12 : 給水装置基準値 **

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

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

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

19 味：異常でないこと

20 臭気：異常でないこと

21 色度：5 度以下

22 濁度：2 度以下

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

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

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

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

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

1 鉄：0.3 mg/L 以下
2 (厚生労働省 2014b、厚生労働省 2014c*、厚生労働省 2014d**、厚生労働省
3 2015a***) [17-20]

4 5 (2) 国際機関等

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

9 ~~EU (mg/L)~~：ナチュラルミネラルウォーターについて、上限値は設定され
10 ていない (EU 2003) [21]。飲料水その他の清涼飲料水 (ナチ
11 ュラルミネラルウォーターを除く) について、0.2 mg/L (指標
12 値) (EU 1998) [22]。

13 ~~EPA (mg/L)~~：0.3 mg/L (さび色、沈殿物、金属味、着色 (赤又は橙色) に
14 基づく飲料水のガイドライン値) (EPA 2016) [23]

15 Codex：上限値は設定されていない (Codex 2011、2001) [24, 25]。
16
17

18 III. 安全性に係る知見の概要

19 食品中の鉄の主な形態はヘム鉄と非ヘム鉄であることが知られている。また、
20 ミネラルウォーターには、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム等
21 が塩化物、硫酸塩、重炭酸塩、硝酸塩、珪酸塩の形で溶解しているとされている
22 (日本ミネラルウォーター協会 2016) [26]。

23 これらを踏まえ、入手可能な鉄化合物に関する知見について評価した。
24

25 1. 体内動態

26 (1) 吸収

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

1 吸収率は高く、同時に排泄量は少なくなる（厚生労働省 2014a） [8]。

2
3 一般的に、二価の鉄（Fe²⁺）は三価の鉄（Fe³⁺）よりも生体利用能
4 （bioavailability）が高い。ヘム鉄（~~ヘモグロビン及びミオグロビンと結合して~~
5 ~~いない~~ヘム分子と結合した Fe²⁺）は非ヘム鉄よりも効率的に吸収される。Fe³⁺
6 化合物よりも Fe²⁺化合物の方が容易に吸収されるため、Fe³⁺は Fe²⁺に還元さ
7 れて吸収される。ビタミン C は、鉄と可溶性の複合体を形成し、Fe³⁺を Fe²⁺に
8 効率的に還元することにより鉄吸収を促進する。食事由来の非ヘム鉄の 4~10%
9 が吸収され、吸収量は化学形態、食事に含まれるビタミン C、アミノ酸、阻害
10 作用のあるフィチン酸などの成分や体内の鉄貯蔵量に依存する。非ヘム鉄の吸
11 収は、体内の鉄量が許容される範囲に維持されるように腸管粘膜のフェリチン
12 及びトランスフェリンによって強く制御されている。一方で、ヘム鉄の吸収は強
13 く制御されない（CRN 2014） [27]。

14
15 ヘプシジンは鉄の貯蔵に関して負の制御因子としての働きがある。体内の鉄
16 量の増加に反応し、肝臓ではヘプシジン合成が促進されることにより、吸収（十
17 二指腸の腸細胞）、貯蔵（主に肝細胞）、再利用（網内系のマクロファージ）の各
18 組織に作用し、鉄の放出を抑制する。ヘプシジンは唯一の鉄排出タンパクである
19 フェロポルチンと結合し、内在化内面化（internalization）を誘発し、フェロポ
20 ルチンを分解することによって影響を及ぼす（Rishi et al. 2015） [28]。

21 松井先生コメント：

訳としては内面化と内在化がありますが、内面化は主に心理学で使われていると思
います。細胞生物学関連では内在化が多いと思います。

事務局より：

ご指摘のとおり、修正いたしました。

22
23 健常な成人男性 31 名（平均年齢 29.4±10.8（20~59）歳）（12 名に採血を実
24 施）に、非ヘム鉄を⁵⁹Fe]塩化第二鉄-(III)-で標識し、ヘム鉄を⁵⁵Fe]ウサギヘモ
25 グロビンで標識した食事（鉄 13.9 mg/日⁶⁾）を 5 日間与え、ヘム鉄及び非ヘム
26 鉄の吸収率を調査した。採血群において血清フェリチン濃度が減少した。鉄の吸
27 収量の平均値は非採血群で 0.97 mg、採血群で 2.72 mg⁷⁾であった。ヘム鉄の吸

⁶⁾ Hulten et al.1995 の table4 より記載。

⁷⁾ 原著の table2 の数値と本文中の数値（3.00 mg）が異なっているが、table2 より記
載。

1 収率の平均値は非採血群で 23.2%、採血群で 34.9%⁸⁾ であり、非ヘム鉄の吸収率
2 の平均値は非採血群で 4.5%、採血群で 17.4%であった。また、鉄欠乏時（血清
3 中フェリチン濃度：約 10 µg/L）では、ヘム鉄及び非ヘム鉄の吸収率は同程度だ
4 が、血清中フェリチン濃度が高いと非ヘム鉄の吸収はヘム鉄より顕著に減少し
5 た（Hallberg et al. 1997） [29]。

6
7 健常な成人男性 31 名（平均年齢 44±7（32～56）歳）に鉄の生体利用能の違
8 う食事⁹⁾ を 12 週間摂取させ、そのうち試験開始 1、2、70 及び 71 日目に非
9 ヘム鉄を^[59Fe]塩化第二鉄(III)で標識し、ヘム鉄を^[55Fe]ウサギヘモグロビンで標
10 識した食事を与え、ヘム鉄及び非ヘム鉄の吸収率を調査した。その結果、高鉄生
11 体利用能食を摂取した群（14 名）において、非ヘム鉄の吸収率及び吸収量、総
12 鉄吸収量が 10 週間後に低下したが、ヘム鉄の吸収率及び吸収量は変化しなかつ
13 た。低鉄生体利用能食を摂取した群（17 名）では、非ヘム鉄の吸収率及び吸収
14 量、総鉄吸収量が 10 週間後に上昇したが、ヘム鉄の吸収率及び吸収量は変化し
15 なかった。また、高鉄生体利用能食摂取群と比較して、低鉄生体利用能食摂取群
16 では、非ヘム鉄の吸収率及び吸収量、ヘム鉄の吸収量並びに総鉄吸収量が低下し
17 たが、ヘム鉄の吸収率は差がなかった。（Hunt and Roughead 2000） [30]。

18
19 健常な妊娠女性 12 名に対し、妊娠中 3 回（12、24 及び 36 週目）及び出産後
20 1 回（16～24 週目）に硫酸で溶解した^[57Fe]（200 µg）を静脈注射した後、硫酸
21 で溶解し、アスコルビン酸を加えた^[54Fe]（2.83 mg）で標識した朝食（非ヘム
22 鉄 3.2 mg）を摂取させ、非ヘム鉄の吸収率を調査した。その結果、吸収率の幾
23 何平均値は、妊娠 24 及び 36 週目において上昇し、出産後は妊娠 12 週目程度ま
24 まで低下した（妊娠 12 週目：7.2%、妊娠 24 週目：36.3%、妊娠 36 週目：66.1%、
25 出産後：11.3%）。また、血清フェリチン濃度は妊娠 24 及び 36 週目に減少し、
26 出産後に増加した（Barrett et al. 1994） [31]。

27
28 鉄は吸収に関して、亜鉛、マンガン及びコバルトと拮抗する（Couzy et al. 1993、
29 O'Dell 1989） [32, 33]。フィチン酸、ポリフェノール、カルシウム及び動物性タ
30 ンパク質（ミルクタンパク質、卵タンパク質、アルブミン）は鉄の吸収を阻害し、
31 ビタミン C 及び動物の筋組織は鉄の吸収を促進する（Hurrell and Egli 2010）

⁸⁾ 原著の table2 の数値と本文中の数値（22.3%）が異なっているが、table2 より記載。

⁹⁾ 高鉄生体利用能食：非ヘム鉄 14.4 mg、ヘム鉄 1.8 mg、アスコルビン酸 284 mg、フ
ィチン酸 475 mg
低鉄生体利用能食：非ヘム鉄 15.3 mg、ヘム鉄 0.1 mg、アスコルビン酸 61 mg、フ
ィチン酸 1,851 mg

1 [34].

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

8 このようなラットにみられるヒトとの違いは、多かれ少なかれ、他の動物種に
9 もあてはまる。また年齢ごとに妥当な鉄出納の差異、鉄交換の速度の違い、ヘム
10 鉄と非ヘム鉄のそれぞれを吸収する能力の違いなどがあるだろうと予測される
11 (木村ら 1981)。[35]

12
13 SD ラット (雄、各群 4 匹) のうち、高铁負荷群及び中等度鉄負荷群にそれぞ
14 れ 48 mg Fe 及び 16 mg Fe の鉄デキストランを週に 2 回、2 週間 (0~13 日)
15 腹腔内投与を行った。体内の鉄量を負荷した 2 群及び対照群に、^[57Fe]硫酸第
16 一鉄及び^[58Fe]で標識したブタヘモグロビンを経口投与し、非ヘム鉄及びヘム鉄
17 の吸収率を測定した。高铁負荷群において、肝臓でのヘプシジン発現が増加した。
18 また、非ヘム鉄及びヘム鉄の吸収率は肝臓でのヘプシジン発現と逆の相関を示
19 し、その影響は非ヘム鉄に強くみられた。高铁負荷群及び中等度鉄負荷群のいず
20 れも非ヘム鉄及びヘム鉄の吸収率が抑制された (Cao et al. 2014) [36]。

21 22 (2) 分布

23 健常な成人男性 29 名 (平均年齢 43±8 (30~58) 歳)、月経のある女性 19 名
24 (平均年齢 40±5 (32~47) 歳、ホルモン避妊薬を使用していない女性 15 名)、
25 閉経後の女性 5 名 (平均年齢 50±5 (46~58) 歳) を対象に鉄の排泄量を調査
26 した試験において、試験開始時の血清中のトランスフェリンレセプター濃度、フ
27 ェリチン濃度及び体重から体内の鉄量が推定された。試験開始時の体内の鉄量
28 は、男性で 4.4 g、女性で 2.8 g と算出されている (Hunt et al. 2009) [37]。

29
30 体内にはヘモグロビンとして 2.5~3.5 g、ミオグロビンとして 0.3~0.4 g、ヘ
31 ム及び非ヘム酵素として 100 mg の鉄が分布していると推定されている。フェ
32 リチン及びヘモジデリンは合わせて 1.0 g、細胞外トランスフェリンは 3 mg、
33 細胞内輸送担体は 7 mg の鉄を含むと考えられている。細胞外及び体内循環の鉄
34 輸送は、主に肝臓で合成されるトランスフェリンによって行われる。トランスフ
35 ェリンは Fe^{3+} を含む分子と結合し、鉄を細胞表面のトランスフェリン受容体 1
36 (TfR1) に輸送する。トランスフェリンと結合した鉄の約 80%がヘモグロビン

1 合成に利用される (EFSA 2015) [1]。

2

3 腸管上皮細胞内に吸収された Fe^{2+} は、フェロポルチンによって門脈側に移出
4 され、腸管上皮細胞基底膜に存在する鉄酸化酵素によって Fe^{3+} に酸化される。
5 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
6 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
7 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
8 運ばれる (厚生労働省 2014a) [8]。

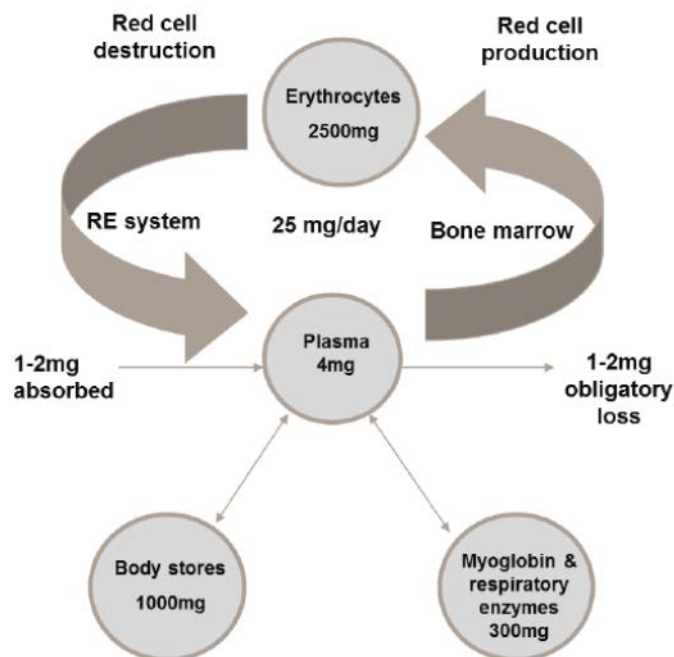
9

10 鉄はフェリチン及びヘモジデリンとして貯蔵されている。すべての細胞は鉄
11 を貯蔵することができるが、ヒトにおいては肝臓、脾臓、骨髄が主な貯蔵組織で
12 ある (IOM 2001) [38]。

13

14 (3) 代謝

15 体内の鉄の代謝のスキームを図1に示す (EFSA 2015) [1]。



16

17 注) RE : reticuloendothelial (網内系)

18

図1 鉄の代謝 (EFSA 2015)

19

20 鉄代謝は赤血球中のヘモグロビンの生成及び分解によって行われる。赤血球
21 の寿命は120日であり、老化した赤血球は網内系のマクロファージによって食
22 食され分解される。ヘモグロビンはリソソームで分解され、ヘムオキシゲナーゼ
23 によってヘムから鉄が放出され、鉄はトランスフェリンによって輸送される。ト

1 ランスフェリンと結合した鉄は、骨髄中の赤芽球に運ばれヘムと結合して新し
2 い赤血球が生成されるか、又は成長組織中の細胞やフェリチンに輸送される。網
3 内系のマクロファージは老化した赤血球から毎日約 30 mg の鉄を再利用する
4 (SACN 2010) [39]。

5
6 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
7 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
8 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
9 ージの中に留まりトランスフェリンと結合し、再度ヘモグロビン合成に利用さ
10 れる (厚生労働省 2014a) [8]。

11 12 (4) 排泄

13 体内には過剰な鉄を排泄する機能はなく、体内の鉄量は吸収によって制御され
14 ている。鉄が偶発的に体内から損失する経路として、皮膚細胞の剥離、汗、尿、
15 消化管分泌物及び毛髪がある。閉経前の女性では、月経血による鉄損失がある
16 (SACN 2010) [39]。

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

23 その他のヒトを対象とした複数の試験において、消化管からの鉄損失の平均
24 値は 0.51 mg/日であり、そのうち血液由来が 0.38 mg/日、粘膜細胞の剥離由来
25 が 0.14 mg/日であった。胆汁に含まれる鉄量の平均値は 0.24 mg/日であった。
26 尿からの損失は 0.1 mg/日であった。血漿から皮膚への鉄の取り込みは、トラン
27 スフェリン飽和度が正常な場合は 0.2~0.3 mg/日、トランスフェリン飽和度が
28 高い場合は約 0.7 mg/日であった (Green et al. 1968) [40]。

29
30 健常な成人男性 29 名 (平均年齢 43±8 (30~58) 歳)、月経のある女性 19 名
31 (平均年齢 40±5 (32~47) 歳、ホルモン避妊薬を使用していない女性 15 名)、
32 閉経後の女性 5 名 (平均年齢 50±5 (46~58) 歳) を対象に鉄の内因性排泄量¹⁰⁾
33 量を調査した。被験者は、試験開始一年以上前に^[55Fe]を静脈注射又はヘモグロ
34 ビン鉄として経口摂取により摂取した。鉄の内因性排泄量は、男性で 1.07 mg/
35 日 (算術平均値)、月経のある女性で 1.69 mg/日 (幾何平均値)、閉経後の女性

¹⁰⁾ 吸収された鉄の排泄。

1 で 1.08 mg/日 (算術平均値) であった。月経のある女性は体内の鉄貯蔵量が減
2 少した。月経のある女性では鉄の内因性排泄量は血清フェリチン濃度と負の相
3 関を示し、男性では鉄の内因性排泄量と血清フェリチン濃度 (50~350 µg/L の
4 範囲において) に関連はみられなかった。男性において、鉄の内因性排泄量は体
5 重と正の関連がみられた (Hunt et al. 2009) (再掲) [37]。

6
7 ラットは能動的な鉄排出のメカニズムとして、腸管粘膜が血漿鉄を取り込み、
8 粘膜細胞が脱落する際に鉄を喪失する作用をもっている (木村ら 1981) (再掲)
9 [35]。

10 11 (5) 体内動態のまとめ

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

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

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

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

22 ~~ヒトと動物では鉄の吸収及び排泄に相違があることが報告されている。~~

23 24 2. 実験動物等における影響

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

27 28 (1) 急性毒性

29 硫酸第一鉄を強制経口投与した試験において、LD₅₀はマウスで 305 mg Fe/kg
30 体重、ラットで 780 mg Fe/kg 体重であった。グルコン酸第一鉄を強制経口投与
31 した試験において、LD₅₀はマウスで 457.4 mg Fe/kg 体重、ラットで 865 mg
32 Fe/kg 体重であった。フマル酸第一鉄を強制経口投与した試験において、LD₅₀
33 はマウスで 516.1 mg Fe/kg 体重、ラットで 2,329 mg Fe/kg 体重以上であった
34 (Weaver et al. 1961) [41]。

35 コハク酸第一鉄、フマル酸第一鉄、グルコン酸第一鉄又は硫酸第一鉄をマウス
36 に経口投与した試験において、LD₅₀はそれぞれ、560、630、320、230 mg Fe/kg

1 体重であった。フマル酸第一鉄をラットに経口投与した試験において、LD₅₀は
2 580 mg Fe/kg 体重であった (Berenbaum et al. 1960) [42]。

3 ネコに 18 時間絶食し、硫酸第一鉄 (10~20 mg Fe/kg 体重)、コハク酸第一
4 鉄 (15~40 mg Fe/kg 体重)、グルコン酸第一鉄 (20、40 mg Fe/kg 体重) 及び
5 フマル酸第一鉄 (40~80 mg Fe/kg 体重) を経口投与した試験において、投与し
6 たネコの 50% に催吐影響がみられた用量はそれぞれ、17、21、25、69 mg Fe/kg
7 体重であった。(Berenbaum et al. 1960) [42]。

8 ウサギに硫酸第一鉄、コハク酸第一鉄、グルコン酸第一鉄及びフマル酸第一鉄
9 を 450 mg Fe/kg 体重経口投与した試験において、全ての化合物において胃粘膜
10 に炎症反応がみられた。投与 12 時間以内に硫酸第一鉄投与群で 12 匹 (25 匹中)
11 及びグルコン酸第一鉄で 3 匹 (9 匹中) 死亡した (Berenbaum et al. 1960) [42]。

12 13 (2) 反復投与毒性

14 ①12 週間毒性試験 (ラット、経口投与)

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

18 全ての化合物において、雄の 100 mg Fe/kg 体重/日投与群において体重の
19 増加抑制が認められたが、雌には影響はみられなかった。臓器の相対重量に変
20 化はみられなかった。赤血球数、白血球数及びヘモグロビン濃度に異常はみら
21 れなかった (各群 5 匹中 2 匹のみで実施)。また、組織検査 (50 mg Fe/kg 体
22 重/日投与群の各群 5 匹中 2 匹のみで実施) において、肝臓や脾臓などの臓器
23 に鉄投与による異常はみられなかった (Berenbaum et al. 1960) [42]。

24 25 ②26 週間毒性試験 (ラット、混餌投与)

26 F344/DuCrj ラット (雌雄、各群 5 匹) に乳酸鉄 (0、2%¹¹⁾、乳酸鉄中の
27 鉄の含量 17.6 %) を 26 週間混餌投与する試験が行われた。投与群の雄にお
28 いて最終体重低値がみられた。血液学的検査において、投与群の雄において
29 赤血球数 (RBC) が有意な低値、平均赤血球容積 (MCV) が有意な高値を示
30 し、貧血傾向がみられた。血清生化学的検査において、投与群の雄において
31 アルカリフォスファターゼ (ALP) が有意な低値を示した。投与群の雌雄で

11) IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health
Criteria 240 に記載されている混餌濃度 (mg/kg) から体重当たりの一日摂取量
(mg/kg 体重/日) の換算法によると、2%投与群の鉄の一日摂取量は 1,000 mg/kg 体
重/日と算出される (IPCS 2009) [44]。また、鉄としては 176 mg/kg 体重/日と算出
される。

1 脾臓の相対重量、投与群の雌で腎の相対重量の増加がみられた。また、投与
2 群の雌雄で肝臓及び腎臓におけるチオバルビツール酸反応が有意に高く、過
3 酸化脂質が高かった。病理組織学的検査において、投与群の雌雄の肝臓、腎
4 臓、脾臓及び投与群の雌の腸管粘膜に褐色色素の沈着がみられた（竹川ら
5 1995^{◆12)} [43]。—(添加物評価書「乳酸カリウム」(2013)で引用。)—

7 ③2～9年間毒性試験（ネコ、混餌投与）

8 ネコに 1,900 ppm¹³⁾ [44]の鉄（酸化鉄 0.27%に相当）を含む飼料を 2～9 年間
9 与えた。悪影響は報告されなかった（JECFA 1983 [45]（Ralston Lurina
10 1967））。

12 ④1～9年間毒性試験（イヌ、混餌投与）

13 ラブラドル犬（10 匹）に酸化鉄着色剤（570 mg/lb（推定値 428 mg/匹/
14 日¹⁴⁾）を 1～9 年間混餌投与した。1 年後に 2 匹について軟便 (loose dropping)
15 がみられたが、その他の悪影響はみられなかった（JECFA 1983 [45]
16 （Carnation Co. 1963））。

18 <参考>

19 ⑤マウス及びラット比較試験（混餌投与）—

20 —B6C3F1 マウス、C5YSF1-yellow マウス（肥満）、C5YSF1-black マウス（瘦
21 せ）、F344 ラット（雄、各群 12 匹）にカルボニル鉄（35（対照群）、1,500、
22 3,500、5,000、10,000 µg Fe/g 飼料¹⁵⁾ [44]）を 12 週間混餌投与する試験が行わ
23 れた。—

24 —10,000 µg Fe/g 飼料投与群の F344 ラットにおいて 9 匹が死亡したが、マウ

12) 添加物評価書「乳酸カリウム」(2013)において参照している文献に◆印を付記し
た。以下同じ。

13) IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health
Criteria 240 に記載されている混餌濃度 (mg/kg) から体重当たりの一日摂取量
(mg/kg 体重/日) の換算法によると、1,900 ppm 投与群の鉄の一日摂取量は 95
mg/kg 体重/日と算出される (IPCS 2009) [44]。

14) IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health
Criteria 240 に記載されているイヌの体重から、428 mg/匹/日投与群の鉄の一日摂取
量は 42.8 mg/kg 体重/日と算出される (IPCS 2009) [44]。

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

1 スには死亡はみられなかった。~~C5YSF1-yellow~~ マウス及び ~~F344~~ ラットにお
2 いて全投与群で体重増加抑制がみられた。~~10,000 µg Fe/g~~ 飼料投与群の
3 ~~B6C3F1~~ マウス及び ~~F344~~ ラットに肝細胞肥大がみられた。~~PCNA~~
4 ~~-(proliferating cell nuclear antigen : 増殖細胞核抗原)~~ アッセイでは、~~10,000~~
5 ~~µg Fe/g~~ 飼料投与群の ~~C5YSF1-yellow~~ マウス、~~C5YSF1-black~~ マウス及び ~~F344~~
6 ラットにおいて肝細胞増殖がみられた。~~F344~~ ラットにおいて、内分泌及び外
7 分泌組織の損失を伴う膵臓の萎縮がみられた。~~10,000 µg Fe/g~~ 飼料投与群の
8 ~~F344~~ ラットにおいて、腎障害が用量依存的に悪化し、鉄蓄積に関連した糸球
9 体及び尿細管上皮の変化がみられた。~~F344~~ ラットにおいて、精巣の胚上皮変
10 性、多核巨細胞形成及び成熟精子の欠乏がみられた (~~Whittaker et al. 1997~~)
11 [46]。-

12 13 (3) 発がん性

14 ①発がん性試験 (ラット、混餌投与)

15 F344/DuCrj ラット (雌雄、各群 50 匹) に乳酸鉄 (0、1、2% (雄 : 0、475.3、
16 962.8 mg/kg 体重/日、雌 : 0、524.1、1,067.0 mg/kg 体重/日、飼料中の鉄含有
17 量 : 17、167、356 mg Fe/100 g 飼料) を 104 週間混餌投与する試験が行われ
18 た。1%以上投与群の雄、2%投与群の雌において最終体重低値がみられた。乳
19 酸鉄投与に起因した腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。病理組織学検
20 査において、2%投与群の雄で膵腺房細胞の限局性過形成の発生頻度が増加し、
21 また、2%投与群の雌で子宮内膜腺の過形成の発生頻度が増加し、子宮内膜に
22 褐色色素の沈着が認められた (Imai et al. 2002^{*)} [47]。-(添加物評価書「乳酸
23 カリウム」(2013)で引用。)-

24 食品安全委員会は、添加物評価書「乳酸カリウム」(2013) [48]において、
25 Imai らの評価は妥当と考え、本試験において発がん性は認められないと判断
26 したとしている。

27 28 <参考>

29 ②発がんプロモーション試験 (マウス、混餌投与)

30 NMRI マウス (雄、各群 20 匹) に、フマル酸鉄 (0.5、1.0、2.0、3.5%) を
31 10 週間混餌投与し、同時に発がん物質である 1,2-ジメチルヒドラジン (DMH)
32 (20 mg/kg) を週に 1 回皮下投与する試験、及び DMH を週に 1 回 10 週間皮
33 下投与し、その後フマル酸鉄 (3.5%) を 10 週間混餌投与する試験が行われた。
34 それぞれの試験において、対照群には通常の飼料を投与した。いずれの試験に
35 おいても、フマル酸鉄 3.5%投与群で、結腸及び直腸における平均腫瘍数は対
36 照群と比較して増加した。結腸及び直腸の腫瘍発生頻度はフマル酸鉄濃度

1 1.0%以上で用量依存的に増加した (Siegers et al. 1991、1992) [49, 50]。

3 (4) 生殖・発生毒性

4 ①発生毒性試験 (マウス及びラット、強制経口投与)

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

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

15 硫酸第一鉄は、マウスにおいて 160 mg Fe/kg 体重/日及びラットにおいて
16 200 mg Fe/kg 体重/日まで母体毒性及び催奇形性を示さなかった。ピロリン酸
17 第二鉄ナトリウムは、マウス及びラットにおいて 160 mg Fe/kg 体重/日まで
18 母体毒性及び催奇形性を示さなかった (JECFA 1983 [45] (Food and Drug
19 Research Laboratories 1974、1975))。

21 <参考>

22 ②生殖毒性試験 (ラット、混餌投与)

23 Wistar ラットに酸化鉄 (570 mg Fe/lb (推定値 25 mg Fe/日¹⁶⁾) を混餌
24 投与する八世代生殖毒性試験において、毒性影響はみられず、生殖能は予測値
25 よりも優位であったとされている (JECFA 1983 [45] (Carnation Co. 1967))
26 が、動物数など詳細が不明である。

28 (5) 遺伝毒性

29 ① *in vitro* 試験

30 鉄の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 3 に示す。

31 細菌を用いた復帰突然変異試験は一部を除き陰性であった。マウスリンパ腫
32 細胞を用いた遺伝子突然変異試験では陽性及び陰性であった。染色体異常試験
33 において、ヒトリンパ球細胞を用いた試験は陽性であったが、チャイニーズハ

16) IPCS (International Programme on Chemical Safety) Environmental Health
Criteria 240 に記載されているラットの体重から、25 mg Fe/日投与群の鉄の一日摂取
量は 62.5 mg/kg 体重/日と算出される (IPCS 2009) [44]。

1 ムスター卵巣細胞を用いた試験は陰性であった。ヒトリンパ球細胞を用いたコ
 2 メット試験は陽性及び陰性であった。

3
 4 ② *in vivo* 試験

5 鉄の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 4 に示す。

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

11
 12 表 3 鉄化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vitro*)

試験名	試験物質	対象	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
微生物					
a. 遺伝子突然変異					
復帰突然変異	硫酸第一鉄	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA 98、TA 100、TA 102、TA1535、TA 1537、TA 1538 ^{*1})	~10,000 µg/plate	陰性	Seifried et al. 2006 [51]
復帰突然変異	フマル酸第一鉄	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA 98、TA 100、TA 102 ^{*1})	~10,000 µg/plate	陽性 (TA98のみ ^{*2})	Seifried et al. 2006 [51]
復帰突然変異	オルトリン酸第二鉄	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA 98、TA 100、TA 102、TA1535、TA 1537、TA 1538 ^{*1})	~10,000 µg/plate	陰性	Seifried et al. 2006 [51]
復帰突然変異	塩化第二鉄	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA 98、TA 100、TA 102、TA1535、TA 1537、TA 1538 ^{*1})	~10,000 µg/plate	陰性	Seifried et al. 2006 [51]
復帰突然変異	塩化第二鉄	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA102)	~1,000 nmol/plate (-S9)	陰性	Marzin and Phi 1985 [52]
復帰突然変異	塩化鉄	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA102、TA1535、TA1537)	160~200 ppm (+/-S9)	陰性	Wong 1988 [53]
培養細胞					
b. 哺乳類細胞遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	硫酸第一鉄	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	4~1,000 µg/mL ^{*3} (+/-S9)	疑陽性 (-S9) 不確定 (inconcl)	Seifried et al. 2006 [51]

				usive) (+S9)	
遺伝子突然変異	フマル酸第一鉄	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/-})	5~980 µg/mL ^{※3} (+/-S9)	陽性 ^{※4} (-S9) 陰性 (+S9)	Seifried et al. 2006 [51]
遺伝子突然変異	オルトリン酸第二鉄	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/-})	1.5~3,000 µg/mL (+/-S9)	陰性 (-S9) 疑陽性 (+S9)	Seifried et al. 2006 [51]
遺伝子突然変異	塩化第二鉄	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/-})	1~5,000 µg/mL ^{※3} (+/-S9)	陰性 (-S9) 不確定 (inconclusive) (+S9)	Seifried et al. 2006 [51]
c. 哺乳類細胞染色体異常					
染色体異常	硫酸第一鉄	ヒトリンパ球	1.25~5 µg/mL (-S9)	陽性 ^{※5}	Lima et al. 2008 [54]
染色体異常	硫酸第一鉄	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)	1.25~5 µg/mL (-S9)	陰性	Antunes et al. 2005 [55]
染色体異常	塩化第二鉄	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)	1.25~5 µg/mL (-S9)	陰性	Antunes et al. 2005 [55]
d. DNA 損傷/修復					
コメット試験	硫酸第一鉄	ヒトリンパ球	10~1,000 µM (-S9)	陽性 ^{※6}	Park and Park 2011 [56]
コメット試験	硫酸第一鉄	ヒトリンパ球	1.25 µg/mL (-S9)	陰性	Lima et al. 2008 [54]

- 1 ※1 Seifried et al. 2006 の Table 3 より引用
2 ※2 2 回行った試験の片方でのみ陽性
3 ※3 Seifried et al. 2006 の Table 4 より引用
4 ※4 980 µg/mL 以上で陽性
5 ※5 1.25 µg/mL 以上で陽性 (G₁、G₁/S 及び S phase)
6 ※6 250 µM 以上で陽性
7
8

表 4 鉄化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)

試験名	試験物質	対象	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
a. 遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	鉄-トリロ 三酢酸 (Fe=	gpt delta C57BL/6 J TG-マウス (腎臓)	3 mg Fe/kg 体重/日、 3 日間腹腔内投与、 4 日目から 5 mg Fe/kg	陽性	Jiang et al. 2006 [57]

	NTA)–		体重/日に増加し、11週 間(5日/週)腹腔内投 与		
gb. 染色体異常					
染色体異常	硫酸第一鉄	Wistar 雄ラット (骨髄)	200 mg/kg、 単回強制経口投与	陽性	Parveen et al. 2014 [58]
小核	硫酸第一鉄	CF1 雌雄マウス (骨髄)	35 mg/kg、 単回強制経口投与	陽性	Horta et al. 2016 [59]
小核	硫酸第一鉄	C3H/He 雌雄マウス (骨髄)	100、300 mg/kg 飼料/ 日、 3週間混餌投与	陽性 *1	Premkumar and Bowlus 2003 [60]
小核	硫酸第一鉄	CF1 雌雄マウス (骨髄)	33.23 mg Fe/kg 体重/ 日、 6日間強制経口投与	陽性	Pra et al. 2008 [61]
小核	硫酸第一鉄	C57BL/6J 雌マウス (胃、結腸)	13 mg Fe/kg、 単回強制経口投与	陰性	Bianchini et al. 1988 [62]
小核	塩化第二鉄	C57BL/6J 雌マウス (胃、結腸)	13 mg Fe/kg、 単回強制経口投与	陰性	Bianchini et al. 1988 [62]
be. DNA 損傷/修復					
コメット試 験	硫酸第一鉄	Swiss-Webster 雌雄マ ウス (血中細胞)	33.23 mg Fe/kg、 単回強制経口投与	陽性	Franke et al. 2006 [63]
コメット試 験	硫酸第一鉄	CF1 雌雄マウス (血中細胞)	35 mg/kg、 単回強制経口投与	陽性	Horta et al. 2016 [59]
コメット試 験	硫酸第一鉄	CF1 雌雄マウス (血中細胞)	33.23 mg Fe/kg 体重/ 日、 6日間強制経口投与	陽性	Pra et al. 2008 [61]
コメット試 験	硫酸第一鉄	Wistar 雄ラット (血中細胞)	200 mg/kg、 単回強制経口投与	陽性	Parveen et al. 2014 [58]

※1 100 mg/kg 飼料/日以上で陽性

(6) 実験動物等における影響のまとめ

鉄の急性毒性については、種々の鉄化合物を経口投与した試験において、LD₅₀はマウスで230～630 mg Fe/kg 体重、ラットで580～2,329 mg Fe/kg 体重以上であった。

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

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

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

1
2 遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験で一部を除き陰性の結
3 果が得られている。一方、*in vitro* 及び *in vivo* で実施された DNA 損傷を指標
4 とした試験、マウスリンフォーマ TK 試験、染色体異常試験及び小核試験の多く
5 で陽性が認められた。しかし、そのメカニズムは間接的な DNA 傷害に基づくも
6 のである可能性が高く、閾値が存在することが推定できる。したがって、本ワー
7 キンググループとしては、鉄には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性
8 はないと判断した。

9
増村先生コメント：

この部分（「遺伝毒性については、・・・特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。」）、他の毒性の表記にならって、改行せず1段落にまとめてください。

事務局より：

ご指摘のとおり、修正いたしました。

10 11 3. ヒトにおける影響

12 (1) 経口ばく露（急性鉄中毒）

13 元素としての鉄の致死量は 200～300 mg/kg であり、経口摂取での無毒性量
14 は 20 mg/kg 未満と報告されている。軽度から中等度の鉄中毒は 20～60 mg/kg
15 の経口摂取で起こり、60 mg/kg 以上では重度になる可能性がある（Engle et al.
16 1987） [64]。

17
18 急性鉄中毒によって二次的に肝毒性が起こると考えられており、ある病院で
19 20 年の間に急性鉄中毒を発症した患者 73 名（男性 15 名、女性 58 名、1～48
20 歳）を調査した結果、13 名に肝毒性が現れ、そのうち 9 名が重症であった。著
21 者らは、重症の肝毒性は 1,000 µg/dL を超える血清鉄濃度と関連していたとし
22 ている（Robertson and Tenenbein 2005） [65]。

23 24 (2) 経口ばく露（介入研究）

25 献血した成人 97 名（男性 46 名（34～48 歳）、女性 51 名（35～52 歳））にヘ
26 ム鉄-非ヘム鉄混合（18.4 mg Fe/人/日（豚血液由来ヘム鉄 2.4 mg Fe/人/日及び
27 フマル酸第一鉄 16 mg Fe/人/日）又は非ヘム鉄（フマル酸第一鉄 60 mg Fe/人
28 /日）を 3 か月間摂取させる二重盲検試験が行われた。本試験は、1 か月間を 1
29 期として連続した 3 期に分けて行われた。全ての被験者は無作為に後半の 2 期
30 のうちの 1 期にプラセボを摂取した。血清フェリチン及びヘモグロビン濃度に

1 有意な差はみられなかったが、非ヘム鉄摂取群はヘム鉄-非ヘム鉄混合摂取群及
2 びプラセボ群と比較して便秘の頻度及び全 4 症状（悪心、胃痛、便秘及び下痢）
3 を合わせた発生頻度が高かった（Frykman et al. 1994） [66]。

4
5 543 名（閉経前の非妊娠女性 484 名、男性 59 名（18～39 歳））に硫酸第一鉄
6（50 mg Fe/人/日）をワックスマトリックス型の錠剤（271 名）又は従来の錠剤
7（272 名）として 56 日間朝食前に摂取させる単盲検試験が行われた。ワックス
8 マトリックス型の錠剤摂取群のうち 33 名、従来の錠剤摂取群のうち 44 名が耐
9 えられない有害影響のため試験を最後まで行うことができなかった。ワックス
10 マトリックス型の錠剤摂取群のうち 51 名（19%）、従来の錠剤摂取群のうち 136
11 名（50%）に重度又は中等度の有害影響がみられた。従来の錠剤摂取群において、
12 重度又は中等度の胃腸への影響（腹部不快感、悪心、便秘、下痢及び黒色便）が
13 みられた割合が高かった。重度又は中等度の頭痛の発症数はワックスマトリッ
14 クス型の錠剤摂取群の 6 名で 12 回、従来の錠剤摂取群の 25 名で 123 回と 10
15 倍の差がみられた（Brock et al. 1985） [67]。

16
17 19 名の女性（18～20 歳）に牛の血球由来のヘム鉄 1.5g（30 mg Fe/人/日）を
18 2 か月間摂取させた結果、肝機能及びその他の生化学的指標への影響はみられな
19 かった（斉藤 1991） [68]。

20
21 献血した 1,496 名を対象に、プラセボ群と硫酸第一鉄（222 mg Fe/人/日、14
22 日間）摂取群との比較、プラセボ群と硫酸第一鉄、フマル酸第一鉄及びグルコン
23 酸第一鉄（222 mg Fe/人/日、14 日間）摂取群との比較、並びにプラセボ群と硫
24 酸第一鉄、硫酸グリシン第一鉄及びグルコン酸第一鉄（180 mg Fe/人/日、14 日
25 間）摂取群との比較をする二重盲検試験が行われた。鉄化合物の違いによる便秘、
26 下痢、胸焼け、悪心、上腹部痛などの影響の頻度に有意な差はみられなかった。い
27 ずれの試験においてもプラセボ群に対して鉄化合物摂取群の有害影響の頻度が
28 高かった（Hallberg et al. 1966） [69]。

29
30 献血した 1,166 名（男性 631 名、女性 535 名）にプラセボ、口腔内崩壊錠の
31 硫酸第一鉄（200 mg Fe/人/日）、又は徐放性製剤の硫酸第一鉄（200 mg Fe/人/
32 日）を 14 日間摂取させる二重盲検試験が行われた。そのうち、プラセボ群も含
33 め、152 名が有害影響のため研究を続けられなかった。

34 鉄摂取群において、プラセボ群と比較して、有害影響（便秘、下痢、悪心、上
35 腹部痛など）を合わせた頻度及び下痢の頻度が高かった。悪心及び上腹部痛の頻
36 度について、プラセボ群と徐放性製剤の摂取群は同程度であったが、徐放性製剤

1 の摂取群と比較して口腔内崩壊錠の摂取群は高かった (Rybo and Solvell 1971)
2 [70]。

3
4 1,095 名の鉄欠乏症及び鉄欠乏性貧血患者 (男性 119 名、女性 976 名 (15~
5 88 歳)) にサクシニル化鉄タンパク (iron protein succinylate) (120 mg Fe/
6 /日) 又は徐放性錠剤の硫酸第一鉄 (105 mg Fe/人/日) を 60 日間 (サクシニル
7 化鉄タンパクを摂取した一部の被験者は 90 日間) 摂取させる二重盲検試験が行
8 われた。サクシニル化鉄タンパク摂取群で、胸焼け、便秘及び腹痛が報告され、
9 硫酸第一鉄摂取群で胸焼け、上腹部痛、便秘、腹痛、発疹及び悪心が報告された
10 (Liguori 1993) [71]。

11
12 鉄欠乏性貧血患者の女性 26 名 (16~69 歳) にフマル酸第一鉄 (140 mg/人/
13 日) を 12 週間摂取させた結果、副作用はみられなかった (川越 1990) [72]。

14
15 妊娠女性 110 名に硫酸第一鉄 (60、120、240 mg Fe/人/日) を 15 週間摂取さ
16 せる試験が行われた。悪心、嘔吐、腹痛などの影響が用量依存的 (それぞれの摂
17 取群で 32.43%、40.54%、72.22%) にみられた (Reddaiah et al. 1989) [73]。

18
19 健常な生後 1 か月の乳児 44 名 (男児 23 名、女児 21 名) にピロリン酸第二鉄
20 (0 (プラセボ)、5 mg Fe/人/日 (0.7 mg Fe/kg 体重/日¹⁷⁾) を 1 年間摂取さ
21 せる二重盲検試験が行われた。体重及び身長への影響はみられなかった
22 (Farquhar 1963) [74]。

23
24 健常な生後 1 か月の乳児 246 名に硫酸第一鉄 (0 (プラセボ)、30 mg Fe/人/
25 日 (3.0 mg Fe/kg 体重/日¹⁸⁾) を 21 年間摂取させ、さらに 1 年間追跡する 二
26 重盲検試験が行われた。ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、体重増加量、疾
27 病発症数等に有意な差はみられなかった (Fuerth 1972) [75]。

28
29 健常な生後 1 か月の乳児 77 名に硫酸第一鉄 (0 (プラセボ)、7.5 mg Fe/人/日
30 (1.2 mg Fe/kg 体重/日¹⁷⁾) を 5 か月間摂取させる二重盲検試験が行われた。
31 身体計測結果 (身長、体重等)、生化学的検査結果等に影響はみられなかった
32 (Friel et al. 2003) [76]。

17) 原著に記載されている被験者の試験開始時及び終了時の平均体重を算術平均し、その
値を用いて体重当たりの平均摂取量を算出した。

18) IOM (2001) に記載されている参照体重 (2~6 か月齢 : 7 kg、1~3 歳 : 13 kg) を算
術平均し、その値を用いて体重当たりの平均摂取量を算出した。

1
2 生後 4 か月の乳児（スウェーデン 96 名、ホンジュラス 118 名）に鉄サプリメントとして硫酸第一鉄（1 mg Fe/kg 体重/日）を生後 4～9 か月間摂取する群、
3 生後 4～6 か月間はプラセボを摂取して 6～9 か月間に硫酸第一鉄を摂取する
4 群、プラセボを生後 4～9 か月間摂取する群に分け、二重盲検試験が行われた。
5 スウェーデンの乳児において、硫酸第一鉄を生後 4～9 か月間摂取した群ではプ
6 ラセボ群と比較して身長増加量及び頭囲増加量が低値であった。試験開始
7 時のヘモグロビン濃度が 110 g/L 未満の乳児では、硫酸第一鉄を生後 4～9 か月
8 間摂取した群ではプラセボ群と比較して下痢発症のオッズ比 (OR) は 0.21 (95%
9 CI : 0.04～0.95) であったが、ヘモグロビン濃度が 110 g/L 以上の乳児では、下
10 痢発症の OR は 2.4 (95%CI : 1.0～5.8) であった (Dewey et al. 2002) [77]。
11

12
13 生後 4～6 か月の乳児 306 名に硫酸第一鉄 (0 (プラセボ)、10 mg Fe/人/日
14 (1.4 mg Fe/kg 体重/日¹⁷⁾) を 6 か月間摂取させる二重盲検試験が行われた。
15 鉄摂取群において、ヘモグロビン濃度、血清フェリチン濃度及び血清亜鉛濃度が
16 増加した。体重及び身長別体重 (weight-for-length) z スコアは改善し、その他
17 の成長 (身長等) への影響はみられなかった (Wasantwisut et al. 2006) [78]。
18

19 生後 4～7 か月の乳児 399 名 (男児 188 名、女児 211 名、プラセボ群の 56.1%
20 及び鉄摂取群の 56.7%が貧血) に硫酸第一鉄 (0 (プラセボ)、10 mg Fe/人/日
21 (1.3 mg Fe/kg 体重/日¹⁷⁾) を 6 か月間摂取させる二重盲検試験が行われた。
22 鉄摂取群において、ヘモグロビン濃度及び血清フェリチン濃度が増加した。成長
23 (身長、体重等) への影響はみられなかった。下痢等の発生頻度に差はみられな
24 かった (Berger et al. 2006) [79]。
25

26 体内の鉄量が不足していない生後 6 か月の乳児 154 名に硫酸第一鉄 (0 (プラ
27 セボ)、10 mg Fe/人/日) を 6 か月間摂取させた結果、鉄摂取群において、血清
28 フェリチン濃度が増加し、血清亜鉛濃度が減少した。12 か月齢での年齢別体重
29 (weight-for-age) z スコア、6 か月間の年齢別体重 z スコアの変化率及び身長
30 別体重 z スコアが低下した。また、体内の鉄量が不足している生後 6 か月の乳
31 児 452 名に同様の試験を行った結果、鉄摂取群のヘモグロビン濃度及び血清フ
32 ェリチン濃度が増加した。成長への影響はみられなかった。いずれの群において
33 も下痢及び呼吸器感染症の発生頻度、嘔吐などの有害影響の報告数に違いはみ
34 られなかった (Lind et al. 2008) [80]。
35

36 体内の鉄量が不足していない 100 名の小児 (6～24 か月齢) に鉄サプリメント

1 ト (0 (プラセボ)、2 mg/kg 体重/日) を 4 か月間摂取させる二重盲検試験が行
2 われた。鉄摂取群の体重増加率及び線形成長率 (linear growth rate) が低下し
3 た。また、体内の鉄量が不足している 50 名の小児 (6~24 か月齢) に鉄サプリ
4 メント (6 mg/kg 体重/日) を 4 か月間摂取させた結果、プラセボ群と比較して、
5 体重増加率及び線形成長率が上昇した (Majumdar et al. 2003) [81]。

6
7 健康な生後 11~14 か月の乳幼児 179 名に硫酸第一鉄 (0 (プラセボ)、3 mg
8 Fe/kg 体重/日) を 3 か月間摂取させた結果、胃腸への影響 (嘔吐、下痢、便秘
9 等) はみられなかった (Reeves and Yip 1985) [82]。

10
11 体内の鉄量が不足していない 47 名の小児 (男児 20 名、女児 27 名 (12~18
12 か月齢)) に硫酸第一鉄 (0 (プラセボ)、3 mg/kg 体重/日) を 4 か月間摂取させ
13 た結果、鉄摂取群の体重増加率が低下した。呼吸器感染症及び胃腸炎の発生頻度
14 に違いはみられなかった (Idjradinata et al. 1994) [83]。

15
16 生後約 28 か月の小児 108 名に硫酸第一鉄 (0 (プラセボ)、20 mg Fe/人/日
17 (1.7 mg Fe/kg 体重/日¹⁷⁾) を 12 か月間 (5 日/週) 摂取させる二重盲検試験
18 が行われた。鉄摂取群において、血漿フェリチン濃度が増加した。成長 (身長、
19 体重等) への影響はみられなかった。下痢等の発生数に差はみられなかった
20 (Rosado et al. 1997) [84]。

21
22 年齢別体重 z スコアが低く、貧血の 2~5 歳の小児 76 名 (男児 39 名、女児
23 37 名) に硫酸第一鉄 (0 (プラセボ)、30 mg Fe/人/日 (2.8 mg Fe/kg 体重/日¹⁷⁾)
24 及びビタミン C 20 mg/人/日を 2 か月間摂取させる二重盲検試験が行われた。鉄
25 摂取群において、ヘモグロビン濃度、血清フェリチン濃度及び MCV が増加し
26 た。成長 (身長、体重等) への影響はみられなかった。下痢等の発生頻度は鉄摂
27 取群の方が少なかった (研究開始前の発生頻度は不明) (Angeles et al. 1993)
28 [85]。

29
30 貧血でない 3~5 歳の小児 51 名に鉄サプリメント (0 (プラセボ)、40 mg Fe/
31 人/日 (2.8 mg Fe/kg 体重/日¹⁷⁾) を 6 か月間摂取させた結果、鉄摂取群にお
32 いて、ヘモグロビン濃度が増加した。体重への影響はみられなかった (Bhatia
33 and Seshadri 1993) [86]。

34
35 3~5 歳の小児 68 名 (そのうち 58%が発育不良、76%が貧血) に硫酸第一鉄
36 (0 (プラセボ)、60 mg Fe/人/日 (4.5 mg Fe/kg 体重/日¹⁷⁾) を 3 か月間摂取

1 させる二重盲検試験が行われた。鉄摂取群において、ヘモグロビン濃度が増加し
2 た。成長（身長、体重等）への影響はみられなかった (Dossa et al. 2001) [87]。

3
4 小児（1～48 か月齢）を対象に鉄サプリメント（最も多く用いられた用量は 10
5 mg/日であり、より高い用量（20～60 mg/日）は 15 か月齢以上の小児に対して
6 用いられた。摂取期間 8～52 週間）と成長との関連が調査された 27 の介入研究
7 についてメタアナリシスが行われた。そのうち体重変化についてのみ報告され
8 ている 18 の研究を解析すると体重増加に対する影響がみられたが、全ての研究
9 を解析すると成長（身長、体重等）への影響はみられなかった (Ramakrishnan
10 et al. 2009) [88]。

11 松井先生コメント：

ただし、36 報告中で体重変化のみが示されている 18 報告をまとめると、体重増加に
対する影響は有意であった。これを追加したほうがよいでしょう。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、追記いたしました。

12 13 (3) 経口ばく露（観察研究追跡コホート研究）

14 ①がん

15 a. 米国前向きコホート研究（結腸直腸癌）

16 米国の NHANES 1 (National Health and Nutrition Examination Survey
17 1) に参加した 14,407 名（25～74 歳）を対象に鉄の摂取量と結腸直腸癌と
18 の関連が調査された。15 年の追跡期間中に 118 名の結腸癌及び 38 名の直腸
19 癌が確認された。24 時間思い出し法及び食物摂取頻度調査（FFQ）により
20 鉄摂取量が推定された。鉄摂取量により四分位群に分け、比例ハザードモデ
21 ルを用いて年齢及び性別で調整し解析を行ったところ、第 1 四分位（摂取量
22 不明）に対する第 4 四分位（摂取量不明）の相対リスク（RR）は、近位結
23 腸癌で 1.44（95%CI：1.23～1.69）であった。また、血清鉄濃度により四分
24 位群に分け、解析を行ったところ、第 1 四分位（血清濃度不明）に対する第
25 4 四分位（血清濃度不明）の RR は、直腸癌で 1.57（95%CI：1.08～2.30）
26 であった。性別にみると、女性に鉄摂取量増加と近位結腸癌のリスク増加に
27 関連がみられ（RR：1.51（95%CI：1.41～1.60））、血清鉄濃度の増加と直腸
28 癌のリスク増加に関連がみられた（RR：1.73（95%CI：1.03～2.92））
29 （Wurzelmann et al. 1996）[89]。

1 **b. 米国前向きコホート研究（結腸癌）**

2 米国の Iowa Women's Health Study に参加した 34,708 名（55～69 歳）
3 の閉経後の女性を対象にヘム鉄及び亜鉛の摂取量と結腸癌との関連が調査
4 された。15 年の追跡期間中に 438 名の近位結腸癌及び 303 名の遠位結腸癌
5 が確認された。FFQ によりヘム鉄（全ての肉類に含まれる鉄量の 40%とし
6 て算出）摂取量を推定した。ヘム鉄摂取量により五分位群に分け、比例ハザ
7 ードモデルを用いて年齢等で調整し解析を行ったところ、第 1 五分位（0.76
8 mg/人/日以下）に対する第 5 五分位（2.05 mg/人/日以上）の相対リスク（RR）
9 は、ヘム鉄と亜鉛を分けて解析した場合には有意な増加はみられなかったが、
10 ヘム鉄及び亜鉛を 1 つのモデルで解析した場合には、近位結腸癌で RR は
11 2.18（95%CI：1.24～3.86、 $P_{\text{trend}}=0.01$ ）であった（Lee et al. 2004）[90]。
12

13 **c. カナダ前向きコホート研究（結腸直腸癌）**

14 カナダの Canadian National Breast Screening Study に参加した 49,654
15 名（40～59 歳）の女性を対象に鉄の摂取量と結腸直腸癌との関連が調査さ
16 れた。16.4 年の追跡期間中に 617 名の結腸直腸癌が確認された。FFQ によ
17 り総鉄摂取量及びヘム鉄摂取量（肉類及び魚に含まれる鉄量の 21～69 %と
18 して算出）を推定した。鉄摂取量及びヘム鉄摂取量により五分位群に分け、
19 Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し解析を行ったところ、結腸
20 直腸癌のリスク増加に関連はみられなかった（Kabat et al. 2007）[91]。
21

22 **d. オランダ前向きコホート研究（結腸直腸癌）**

23 オランダの Netherlands Cohort Study に参加した 120,852 名（55～69
24 歳）を対象にヘム鉄の摂取量と結腸直腸癌との関連が調査された。58,279 名
25 の男性及び 62,573 名の女性からケースコホート研究のために 2,156 名の男
26 性及び 2,215 名の女性をサブコホートとして無作為に選択した。9.3 年の追
27 跡期間中に男性では 869 名及び女性では 666 名の結腸直腸癌が確認された。
28 FFQ により鉄摂取量（ヘムを含む食品）及びヘム鉄摂取量（肉類及び魚に含
29 まれる鉄量の 26～65 %として算出）を推定した。鉄摂取量及びヘム鉄摂取
30 量により五分位群に分け、Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し
31 男女別に解析を行ったところ、結腸直腸癌のリスク増加に関連はみられなか
32 った（Balder et al. 2006）[92]。
33

34 **e. 米国コホート内症例対照研究（結腸直腸癌）**

35 米国の New York University Women's Health Study に参加していた
36 15,785 名（34～65 歳）の女性において、平均 4.7 年の追跡期間中に 105 名

1 の結腸直腸癌が確認された。コホート内症例対照研究のため、1名の症例者
2 に対し対照群を可能な限り5名までとし、年齢等をマッチさせ対照群として
3 523名を選択した。質問票を用いた方法により総鉄摂取量を推定した。総鉄
4 摂取量により四分位群に分け、ロジスティック回帰モデルを用いて家族の既
5 往歴等で調整し解析を行ったところ、第1四分位（摂取量不明）に対する第
6 4四分位（摂取量不明）のORは、近位結腸癌で3.29（95%CI：0.7～14.6、
7 $P_{\text{trend}}=0.04$ ）であり増加傾向がみられた。血清鉄濃度、総鉄結合能、トラン
8 スフェリン飽和度及び血清フェリチン濃度と結腸直腸癌のリスク増加に正
9 の関連はみられなかった（Kato et al. 1999）[93]。

10 11 f. イタリア症例対照研究（肝細胞癌）

12 イタリアでの病院ベースの症例対照研究では、185名（43～84歳（中央
13 値66歳）の肝細胞癌患者と、同じ病院に急性的な症状で入院しており、年
14 齢及び性別をマッチした412名の対照群について調査された。FFQにより
15 鉄摂取量を推定した。鉄摂取量により三分位群に分け、ロジスティック回帰
16 モデルを用いて性別や年齢等で調整し解析を行ったところ、第1三分位（摂
17 取量不明）に対する第3三分位（摂取量不明）のORは3.00（95%CI：1.25
18 ～7.23、 $P_{\text{trend}}=0.01$ ）であり鉄摂取量と肝細胞癌との関連がみられた。しか
19 し、ワインからの鉄摂取量を除くとORは1.61（95%CI：0.78～3.30）とな
20 り関連性は低下した（Polesel et al. 2007^{◆◆19)}） [94]。

21 22 <参考>

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

27 28 ②その他

29 a. 米国前向きコホート研究（メタボリックシンドローム・2型糖尿病・心 30 血管疾患）

31 米国のMulti-Ethnic Study of Atherosclerosisに参加した6,814名（45～
32 84歳）を対象にヘム鉄及び非ヘム鉄の摂取量とメタボリックシンドローム、
33 2型糖尿病及び心血管疾患との関連が調査された。メタボリックシンドローム
34 及び2型糖尿病は平均4.8年の追跡期間中にそれぞれ46.7例/1,000人・年

19) 「いわゆる「健康食品」に関する報告書」（2015）において参照している文献に◆◆
印を付記した。以下同じ。

1 (3,828 名を対象) 及び 16.7 例/1,000 人-年 (4,982 名を対象) が確認され
2 た。心血管疾患は平均 6.2 年の追跡期間中に 8.5 例/1,000 人-年 (5,285 名を
3 対象) が確認された。FFQ によりヘム鉄摂取量 (牛肉、家禽の肉、魚からの
4 鉄摂取量の 40%として算出) 及び非ヘム鉄摂取量 (鉄摂取量からヘム鉄摂取
5 量を差し引いて算出) を推定した。ヘム鉄摂取量により五分位群に分け、Cox
6 比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し解析を行ったところ、ヘム鉄摂
7 取量の第 1 五分位 (0.44 mg/人/日以下) に対する第 5 五分位 (1.07 mg/人/
8 日以上) のハザード比 (HR) は心血管疾患で 1.45 (95%CI : 0.96~2.18、
9 $P_{\text{trend}}=0.02$) であった。また、解析の対象を赤肉由来のヘム鉄にしたところ、
10 ヘム鉄摂取量の第 1 五分位 (0.18 mg/人/日以下) に対する第 5 五分位 (0.59
11 mg/人/日以上) の HR はメタボリックシンドロームで 1.25 (95%CI : 0.99~
12 1.56、 $P_{\text{trend}}=0.03$) 及び心血管疾患で 1.65 (95%CI : 1.10~2.47、 $P_{\text{trend}}=0.01$)
13 であった。2 型糖尿病との関連はみられなかった (de Oliveira Otto et al.
14 2012) [95]。

15 16 b. フィンランド前向きコホート研究 (急性心筋梗塞)

17 フィンランドの Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study に
18 参加した 1,931 名 (42~60 歳) の男性を対象に体内の鉄量と急性心筋梗塞
19 との関連が調査された。平均 3 年の追跡期間中に 51 名が急性心筋梗塞を発
20 症した。4 日間の食事記録により鉄摂取量を推定した。Cox 比例ハザードモ
21 デルを用いて年齢等で調整し解析を行ったところ、血清フェリチン濃度が
22 200 $\mu\text{g/L}$ 以上の男性では 200 $\mu\text{g/L}$ 未満の男性と比較して急性心筋梗塞のリ
23 スクが 2.2 倍 (95%CI : 1.2~4.0、 $P<0.01$) に増加した。血清フェリチン濃
24 度が 200 $\mu\text{g/L}$ 以上で、さらに LDL コレステロール値が 5.0 mmol/L (193
25 mg/dL) 以上では、急性心筋梗塞の相対ハザード (relative hazard) が 4.7
26 (95%CI : 1.4~16.3、 $P<0.05$) であった。また、鉄摂取量 1 mg/日増加当
27 たり相対ハザードは 1.05 (95%CI : 1.01~1.09) であった (Salonen et al.
28 1992) [96]。

29
30 上述の Salonen ら (1992) と同じ集団を対象に、追跡期間を 5 年に延長
31 した結果、83 名が急性心筋梗塞を発症した。Cox 比例ハザードモデルを用
32 いて年齢等で調整し解析を行ったところ、血清フェリチン濃度が 200 $\mu\text{g/L}$
33 以上の男性では 200 $\mu\text{g/L}$ 未満の男性と比較して急性心筋梗塞のリスクが 2.0
34 倍 (95%CI : 1.2~3.1、 $P=0.004$) に増加した (Salonen et al. 1994) [97]。

35
36

1 c. 米国前向きコホート研究（死亡率）

2 上述の Lee ら（2004）と同じ米国の Iowa Women's Health Study に参加
3 した 38,772 名（55～69 歳）の女性を対象にビタミン及びミネラルのサプ
4 レメントの摂取と総死亡率との関連が調査された。19.0 年の追跡期間中に
5 15,594 名（40.2%）が死亡した。鉄について、Cox 比例ハザードモデルを用
6 いて年齢等で調整し解析を行ったところ、鉄のサプリメントを摂取していた
7 人では鉄のサプリメントを摂取していなかった人と比較して HR は 1.10
8 （95%CI：1.03～1.17、絶対リスク増加率（absolute risk increase）=3.9%）
9 であった。また、サプリメントからの鉄摂取量により五分位群に分けて解析
10 を行ったところ、鉄のサプリメントを摂取していない人に対する第 5 五分位
11 （400 mg/人/日以上）の HR は 1.57（95%CI：1.17～2.11）であり、用量反
12 応関係がみられた（Mursu et al. 2011^{◆◆}） [98]。

13 14 （4）ヒトにおける影響のまとめ

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

18
19 食事からの鉄の摂取量と結腸直腸癌の発生率との関連については一貫した傾
20 向はみられていない。メタボリックシンドローム、糖尿病、心血管疾患等との
21 関連に関する報告については、文献数が限られており、また、個人の鉄の経口
22 摂取量や鉄の摂取とこれらの健康影響との因果関係は不明である。したがっ
23 て、本ワーキンググループとしては、これらの健康影響に関する報告を基に
24 NOAEL 又は LOAEL を決定することは困難であると判断した。

25
26 ヒトに鉄を経口摂取させた試験に関する複数の報告において、共通して便
27 秘、下痢、悪心などの胃腸への影響が認められた。このため、本ワーキンググ
28 ループとしては、胃腸への影響をエンドポイントとして用いることとした。

29 胃腸への影響が認められた報告のうち、Frykman ら（1994）、Hallberg ら
30 （1966）及び Rybo and Solvell（1971）の報告はプラセボ群を設定した試験で
31 あり、これら 3 つの報告のうち、最も低い摂取量で影響が認められたのは
32 Frykman ら（1994）の報告であることから、本ワーキンググループとして
33 は、当該報告を基に LOAEL の判断を行うこととした。

34 Frykman ら（1994）の報告については、IOM/FNB（2001）における耐容
35 上限量の評価において、欧州における食品由来の鉄摂取量の平均値を 11 mg/人
36 /日とし、サプリメント（フマル酸第一鉄）からの鉄摂取量 60 mg/人/日を合計

1 した約 70 mg/人/日を、鉄の摂取の LOAEL と判断している。本ワーキンググ
 2 ループとしては、この判断を是認することが適当と考えた。試験が実施された
 3 スウェーデンにおける 16～84 歳の男性及び女性の平均体重（1988～1989 年）
 4 は 70.4 kg とする報告（Statistics Sweden 2005）[99]を用いて 70 mg/人/日を
 5 体重あたりに換算し、0.99 mg/kg 体重/日と算出した。

6
 7 また、小児及び乳児については、鉄を経口摂取させた試験において体重や身
 8 長などに影響がみられたとする報告があるが、影響がみられなかったとする報
 9 告もある。また、鉄の摂取との因果関係は不明であることから、このた
 10 め、本ワーキンググループとしては、小児及び乳児については、NOAEL 又は
 11 LOAEL を決定することは困難であるが、と判断した。

12 また、本ワーキンググループとしては、小児及び乳児について、
 13 NOAEL/LOAEL の設定には十分な知見が認められないが、成人を対象とした
 14 研究より高い鉄の摂取量において胃腸への影響は認められなかったとする報告
 15 もあることから、小児及び乳児が成人より感受性が高いとは言えない 考えられ
 16 ないと判断した。

事務局より：

乳児・小児における鉄摂取に関する知見（体重当たりの用量が原著に記載されている文献）

文献	月齢	被験者数	摂取期間	用量 (mg Fe/kg 体重/日)	胃腸への影響 (便秘、下痢等)
①	4 m	214 名	6 m	1	高 Hb 群で下痢
②	6-24 m	100 名	4 m	2	—
③	11-14 m	179 名	3 m	3	なし
④	12-18 m	47 名	4 m	3	—

①Dewey et al. 2002

②Majumdar et al. 2003

③Reeves and Yip 1985

④Idjradinata et al. 1994

これらの知見を踏まえ、「小児及び乳児について成人より感受性が高いとは考えられな
 い」と記載しましたが、よろしいでしょうか。

松井先生コメント：

IOM(2001)や食事摂取基準（2015）ではこの内容のとおりですが

以下の点を検討する必要があると思います。

乳児におけるエンドポイントを胃腸への影響のみとしてよいか？

Dewey et al. 2002 の報告をどのように取り扱うのか？

知見が少なすぎると思います（体重当たりの用量が記載されていなくても、推定できる試験も多いです。）

乳児における鉄補給試験では、成長抑制が健康被害として示されている報告も多く認められます。Ramakrishnan et al. (2009) らのメタアナリシスでも、体重に対する悪影響が示されています。

したがって、エンドポイントとして成長抑制も考慮すべきでしょう。

「乳児が成人より感受性が高いとは考えられない」に関して

IOM (2001) や食事摂取基準 (2015) の UL を体重当たりで示すと、「小児及び乳児」の UL は成人よりかなり高値です。

Dewey et al. (2002) は、被験者も多く論文の質は低くないと思います。IOM(2001)では、当然ながら Dewey et al. (2002) は考慮されていません。一方、食事摂取基準 (2015) では、この論文を考慮したため、「乳児に 鉄を投与した場合の結果は一定しておらず、健康障害非発現量、最低健康障害発現量ともに決定することが困難である。」とされています。

本評価書案の「小児及び乳児については、鉄を経口摂取させた試験において体重や身長などに影響がみられたとする報告があるが、影響がみられなかったとする報告もあり、また、鉄の摂取との因果関係は不明であることから、NOAEL 又は LOAEL を決定することは困難であると判断した。」は、やはり Dewey et al. (2002) の結果を考慮した結果でしょう。

比較的低い用量で健康被害が生じていない Farquhar (1963) や Friel et al (2003) を参照し、Dewey et al. (2002) の結果から LOAEL は 1 mg/kgBW/d と考えられるが、他の試験において、ほぼ同量またはより高い用量で健康被害が生じていないこと報告も多いので、LOAEL/NOAEL 設定は困難であるが、「乳児が成人 (LOAEL、0.99 mg/kg 体重/日) より感受性が高いとは考えられない」と判断できると思います。

今回、表としてお示しになった論文では数が少なすぎます。乳児に関する情報を追加提供します。なお、多くの場合、体重およびその変化が示されている報告ですので、平均的な用量が解ります。

結論は、「乳児が成人より感受性が高いとは考えられない」でよいと思います。

幼児・子供における論文の情報提供もします。

これらは、主に鉄欠乏性貧血予防のための試験であり、補給期間が短いものが多いです。

なおこの用量設定は、WHO（1989）が年 30-60 mg/d の無機鉄を体重や年齢に応じて補給することを推奨していることと関連があります。（上記のいくつかの論文では、WHO（1989）を参照して補給量を決めたとの記述がありました。）

しかし、1年間の補給試験（Rosado et al (1997)）もあります。

幼児・子供の場合も、「知見が少ないので、LOAEL/NOAEL 設定は困難であるが、幼児・子供が成人より感受性が高いとは考えられない」としても良いでしょう。

ここで、体重当たりの用量を算出した場合は、各論文の引用部分で、体重当たりの用量を示す必要があります。

福島先生コメント：

「また、本ワーキンググループとしては、小児及び乳児について、NOAEL/LOAEL の設定には十分な知見が認められないが、成人を対象とした研究より高い鉄の摂取量において胃腸への影響は認められなかったとする報告もあることから、小児及び乳児が成人より感受性が高いとは考えられないと判断した。」

以上の文章の最後、「考えられないと判断した」では、全否定のように受け取れます。「言えないと判断した」ではいけませんでしょうか？

事務局より：

松井先生コメントにつきまして、ご議論をお願いいたします。

福島先生コメントにつきまして、修正いたしました。

1

2

3 IV. ばく露状況

4 1. 水道水での鉄の検出状況

5 平成 26 年度の水道統計における鉄及びその化合物の水道の原水及び浄水（給
6 水栓水等）での検出状況（表 5、~~表 6~~）から、各測定地点における最高値別でみ
7 ると、原水においては、~~全 5,478 測定地点中、水道法の水質基準値（0.3 mg/L）~~
8 ~~を超えた地点が 692 箇所あったが、3,623 地点で 0.03 mg/L 以下であった（日~~
9 ~~本水道協会 平成 26 年度調査結果（原水））~~ [100]。

10 また、~~浄水においては、全 5,770 測定地点中、水質基準値を超えた地点が 2 箇~~
11 ~~所あったが、5,446 地点で 0.03 mg/L 以下であった（日本水道協会 平成 26 年~~
12 ~~度調査結果（浄水））~~ [101]。

13

14

表 5—水道の原水での鉄の検出状況

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

①実数、②測定地点数

表 56 浄水（給水栓水等）での鉄の検出状況

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

①実数、②測定地点数

2. ミネラルウォーター類中の鉄の検出状況

(1) 国内流通製品

2014年3月から2015年2月の間に、国内に流通している国産ミネラルウォーター類 53 試料（国産ミネラルウォーター類の生産量の62%）の鉄濃度を測定した結果、全て不検出（検出限界値 0.03 mg/L 未満）であった。

2015年のミネラルウォーター類の国内生産量は 3,038,504 kL、輸入量は 348,896 kL であり、輸入ミネラルウォーター類の割合は 10.3%であった（厚生労働省 2016a）[102]。

1986年から1998年の間に国内で収集した国産ミネラルウォーター類 259 銘柄（259 試料）を測定した結果、鉄濃度は平均値 0.01 mg/L（検出範囲 0～0.29 mg/L）であった（菅原ら 1999）[103]。

神奈川県内に流通している国産及び輸入のミネラルウォーター 53 試料を測定した結果、1つの試料において水道水の鉄の水質基準値（0.3 mg/L—）を超過

1 しており、鉄濃度は 0.46 mg/L であった (岩淵ら 2008) [104]。

3 <参考>

4 (2) 海外流通製品

5 日本、米国、フランス等 28 か国に流通しているボトル入りウォーター132
6 銘柄を測定した結果、鉄濃度は中央値 0.75 µg/L (検出範囲 0.070~104 µg/L)
7 であった (Krachler and Shotyk 2009) [105]。

9 欧州に流通しているボトル入りミネラルウォーター56 試料を測定した結果、
10 鉄濃度は中央値 40.85 µg/L (検出範囲<1~403 µg/L) (検出限界値 1 µg/L) で
11 あった (Misund et al. 1999) [106]。

13 ドイツに流通しているボトル入りミネラルウォーター908 試料を測定した結
14 果、鉄濃度は中央値 1.96 µg/L (検出範囲 0.109~166 µg/L) であった (Birke
15 et al. 2010) [107]。

17 イタリアに流通しているボトル入りミネラルウォーター158 銘柄 (186 試
18 料) を測定した結果、鉄濃度は平均値 0.8 µg/L、中央値 0.2 µg/L (検出範囲<
19 0.1~15.9 µg/L) (検出限界値 0.1 µg/L) であった (Cicchella et al. 2010)
20 [108]。

22 クロアチアに流通しているボトル入りウォーター24 試料 (湧水 16 試料及び
23 ミネラルウォーター8 試料) を測定した結果、湧水中の鉄濃度は<0.100~
24 4.571 µg/L、ミネラルウォーター中の鉄濃度は<0.100~3.999 µg/L であった
25 (Fiket et al. 2007) [109]。また、クロアチアに流通しているボトル入りナチ
26 ュラルウォーター14 試料 (ミネラルウォーター4 試料及び湧水 10 試料) を測
27 定した結果、ミネラルウォーター中の鉄濃度 (検出範囲) は 0.388~3.710
28 µg/L、湧水中の鉄濃度 (検出範囲) は 0.261~15.800 µg/L であった (Peh et
29 al. 2010) [110]。

31 3. 食品からの鉄の摂取状況

32 (1) 国民健康・栄養調査

33 平成 26 年国民健康・栄養調査において、鉄の 1 日摂取量が報告されている。
34 総数 (8,047 名)、男性 (3,786 名)、女性 (4,261 名) の調査結果を表 7-6 に示す
35 (厚生労働省 2016b) [111]。

表 76 鉄の 1 日摂取量（平成 26 年国民健康・栄養調査）

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

※強化食品及び補助食品からの摂取については把握しなかった。

平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計において、鉄の 1 日摂取量の分布が報告されている。総数（11,207 名）の調査結果を表 87 に示す（厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計結果）[112]。平成 22 及び 23 年国民健康・栄養調査[113, 114]において、鉄については、通常の食品からの摂取量に加え、強化食品²⁰⁾及び補助食品²¹⁾からの摂取量も含まれている。

表 87 鉄の 1 日摂取量の分布（平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計結果）

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

※妊婦、授乳婦除外。

（2）栄養機能食品由来の鉄の摂取目安量

食品表示基準（平成 27 年内閣府令第 10 号）において、栄養機能食品の 1 日当たりの摂取目安量に含まれる鉄の上限値として 10 mg が設定されている。また、鉄の機能として「鉄は、赤血球を作るのに必要な栄養素です。」、摂取する上での注意事項として「本品は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。一日の摂取目安量を守ってください。」と表示することとされている（消費者庁 2015）[115]。

²⁰⁾ 通常の食品に強化されている部分からの摂取（例：カルシウム強化牛乳、鉄強化ヨーグルトなどの強化分）（厚生労働省 2012a,2012b）[113,114]

²¹⁾ 顆粒、錠剤、カプセル、ドリンク状の製品からの摂取（厚生労働省 2012a,2012b）[113,114]

4. 鉄の一日摂取量の推定

(1) 摂水量調査

夏期及び冬期の日本人の摂水量について、2012年にインターネット調査により平日2日、休日1日の摂水量アンケート調査が実施されている。成人男女1,278名の平日1日目の調査の結果、水道水由来の摂水量は、平均値で夏1,159 mL、冬1,124 mL、中央値で夏1,055 mL、冬1,020 mL、95パーセンタイル値で夏2,400 mL、冬2,200 mLであった。結果を表98に示す(松井ら 2013) [116]。

表 98 夏期と冬期の摂水量調査結果
(平日1日目の調査結果に基づく統計値)

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

(2) 日本における鉄の一日摂取量の推定

本ワーキンググループにおいて、上記1.～4.(1)に記載した調査データ等を用い、日本における飲料水(ミネラルウォーター類及び水道水)及び食事からの鉄の一日摂取量を推定した。

①鉄の推定一日摂取量(平均的な見積もり)

ミネラルウォーター類については、2014～2015年に国内に流通しているミネラルウォーター類の鉄濃度を測定した結果、鉄は検出されなかったため、検出下限値(0.03 mg/L)(厚生労働省 2016a)の50%の鉄を含むと仮定し、検出下限値の1/2である0.015 mg/Lを用いた。また、ミネラルウォーター類の摂水量を摂水量調査におけるボトル水の夏期の摂水量の平均値である0.142 L(松井ら 2013)を用いた。

水道水については、浄水での鉄の検出濃度のうち中央値である0.03 mg/L(日本水道協会 平成26年度調査結果)を用いた。また、水道水の摂水量を摂水量調査における水道水の夏期の摂水量の平均値である0.966 L(松井ら 2013)

を用いた。

食事については、後述の高摂取量の見積もりと同様に、平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計における鉄摂取量を用いることとし、平均値の 8.1 mg/人/日（厚生労働省平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計）を用いた。

以上より、日本における鉄の一日摂取量は平均的な見積もりで 0.15 mg/kg 体重/日であった。本推定結果を表 9 に示す。

表 9 鉄の推定一日摂取量（平均的な見積もり）

	鉄濃度	一日摂水量	一人当たりの鉄の推定一日摂取量 (mg/人/日)	体重 1 kg 当たりの鉄の推定一日摂取量 (mg/kg 体重/日)
ミネラルウォーター類	0.015 mg/L ¹⁾	0.142 L ²⁾	0.0021	
水道水	0.03 mg/L ³⁾	0.966 L ²⁾	0.029	
食事			8.1 ⁴⁾	
その他の食品				
合計			8.1	0.15

1) 厚生労働省 2016 のデータにおける鉄の検出限界値の 1/2

2) 松井ら 2013

3) 日本水道協会 平成 26 年度調査結果

4) 厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計

5) 体重は日本人の国民平均 55.1 kg と仮定。

②鉄の推定一日摂取量（高摂取量の見積もり）

ミネラルウォーター類については、国内に流通している国産及び外国産ミネラルウォーター類の鉄濃度を測定した最近のデータのうち最高値である 0.46 mg/L（岩淵ら 2008）を用いた。また、ミネラルウォーター類の摂水量を摂水量調査におけるボトル水の夏期の摂水量の 95 パーセンタイル値である 0.8 L（松井ら 2013）を用いた。

水道水については、水道法の水質基準値である 0.3 mg/L を用いた。また、水道水の摂水量を摂水量調査における水道水の夏期の摂水量の 95 パーセンタイル値である 2.17 L（松井ら 2013）を用いた。

食事については、平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計における鉄摂取量の 95 パーセンタイル値である 13.9 mg/人/日（厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計）を用いた。

1 その他の食品栄養機能食品については、栄養機能食品の鉄の一日当たりの撰
 2 取目安量の上限值である 10 mg (消費者庁 2015) を摂取すると仮定し、10
 3 mg/人/日を用いた。

4 以上より、鉄を多く摂取していると仮定した場合の日本における鉄の推定一
 5 日摂取量は 0.27 mg/kg 体重/日であった。本推定結果を表 10 に示す。

6
7
事務局より：

水道水については、浄水での鉄の検出濃度(表 5)には 0.31 mg/L 以上の地点がありました (日本水道協会 平成 26 年度調査結果) が、水質基準値 0.3 mg/L が設定されているため、0.3 mg/L を用いました。

8
9 **表 10 鉄の推定一日摂取量 (高摂取量の見積もり)**

	<u>鉄濃度</u>	<u>一日摂水量</u>	<u>一人当たりの鉄の推定一日摂取量 (mg/人/日)</u>	<u>体重 1 kg 当たりの鉄の推定一日摂取量 (mg/kg 体重/日) ⁵⁶⁾</u>
<u>ミネラルウォーター類</u>	<u>0.46 mg/L¹⁾</u>	<u>0.8 L²⁾</u>	<u>0.37</u>	
<u>水道水</u>	<u>0.3 mg/L³⁾</u>	<u>2.17 L²⁾</u>	<u>0.65</u>	
<u>食事</u>			<u>13.9⁴⁾</u>	
<u>その他の食品</u>			<u>10⁵⁾</u>	
<u>合計</u>			<u>1525</u>	<u>0.270.45</u>

10 1) 岩淵ら 2008

11 2) 松井ら 2013

12 3) 水道法の水質基準値

13 4) 厚生労働省 平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計結果

14 5) 消費者庁 2015

15 56) 体重は日本人の国民平均 55.1 kg と仮定。

16
事務局より：

3. 食品からの鉄の摂取状況 (1) 国民健康・栄養調査に記載しましたとおり、平成 22 及び 23 年国民健康・栄養調査において、鉄については、通常の商品からの摂取量に加え、強化食品²⁰⁾ 及び補助食品²¹⁾ からの摂取量も含まれており、平成 23 年国民健康・栄養調査においては、調査対象食品に次の食品が含まれているとされていることから、平均的な見積もり (表 9) において、「その他の食品」の項目を削除しました。

- ・「減塩しょうゆ」「低エネルギー甘味料」などの栄養素等調整調味料
- ・特定保健用食品
- ・いわゆる「スポーツ飲料」や「栄養ドリンク」
- ・特定の栄養素が強化されている食品
(例：カルシウムを強化したヨーグルト、ビタミンCが強化されたキャンディなど)
- ・錠剤・カプセル・顆粒状のビタミン・ミネラル
(薬品・食品問わない。また、以下の栄養素を含むものに限る。)

ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンC、ビタミンE、カルシウム、鉄
(出典：「栄養摂取状況調査の進め方」(平成23年度、国立健康・栄養研究所栄養疫学研
究部国民健康・栄養調査研究室))

また、高摂取量の見積もり(表10)において、平均的な見積もりと同様に、「その他の食品」の項目を削除し、栄養機能食品の鉄の一日当たりの摂取目安量の上限値10mg(消費者庁2015)を加算しませんでした。

事務局より：

食事については、平成22、23年国民健康・栄養調査における鉄摂取量の95パーセン
タイル値(13.9mg/人/日)を用いました。

V. 国際機関等の評価

1. 国際がん研究機関(IARC)

IARCは以下に示す鉄の化合物について発がん性分類を行っている(IARC
2016)[117]。

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

※IARCによる発がん物質の分類(食品安全委員会2015)

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

2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合 (JECFA)

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

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

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

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

この評価は、着色剤として使用される酸化鉄、妊娠中及び授乳中に摂取する鉄サプリメント及び特定の臨床上必要とされる鉄サプリメントを除き、全ての摂取源の鉄に適用される（JECFA 1983）[45]。

3. 世界保健機関 (WHO)

2008 年の飲料水水質ガイドライン第 3 版、2011 年の第 4 版において、飲料水中の鉄に関して健康に基づくガイドライン値は提示されていない。

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

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

体内に過剰な鉄が蓄積されるのを防ぐために、JECFA では 1983 年に PMTDI 0.8 mg/kg 体重/日を設定した。この値は、着色剤として使用される酸化鉄及び妊娠期や授乳期に、又は、臨床上必要なために摂取する鉄のサプリメントを除く、あらゆる摂取源からの鉄に対して適用される。この PMTDI の 10%を飲料水に割り当てると約 2 mg/L という値が得られるが、この値は健康に対する危害因子

1 となるものではない。通常は、この濃度以下で、飲料水の味や外観に影響を与える
2 する (WHO 2011、2008) [10, 11, 118, 119]。

3 4 4. 米国食品医薬品庁 (FDA)

5 FDA は、幼児について 25 mg/kg 体重の鉄を急性摂取することで中毒症状が
6 起こる可能性があり、60 mg/kg 体重の鉄では臨床的に重大な鉄中毒が引き起こ
7 される可能性があるとしている。また、250 mg/kg 体重の鉄では死に至ること
8 があるとしている (FDA 1997) [120]。

9 10 5. 米国医学研究所 (IOM)

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

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

20 また、乳児に 18 か月間非ヘム鉄 (30 mg/人/日) を摂取させる Farquhar ら
21 (1963)²²⁾ の研究、及び 11~14 か月の乳児に 3 か月間非ヘム鉄 (3 mg/kg 体
22 重/日 (約 30 mg/人/日)) を摂取させる Reeves and Yip (1985) の研究におい
23 て、胃腸への有害な影響がみられなかったことから、サプリメントによる摂取量
24 30 mg/人/日と 11~14 か月の乳児の鉄摂取量約 10 mg/日 (中央値) の合算によ
25 り乳児及び幼児の鉄の NOAEL を 40 mg/人/日としている。乳児及び幼児におい
26 て、胃腸への影響が誘発される可能性のある鉄摂取量に関して不確実性がほと
27 んどないことから不確実係数を 1 とし、乳児及び幼児の UL を 40 mg/人/日とし
28 ている。また、4~18 歳において非ヘム鉄を過剰摂取したことによる安全性を調
29 査した研究データがないことから、4~13 歳には幼児の UL (40 mg/人/日)、青
30 年 (14~18 歳) には成人の UL (45 mg/人/日) を推奨するとしている (IOM
31 2001) [38]。

32 33 6. 米国栄養評議会 (CRN)

34 CRN は 2014 年、鉄の ULS²³⁾ を評価している。

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

23) サプリメントとしての UL。通常の食事以外からの摂取量の上限值。

1 Frykman ら (1994) の研究において胃腸への軽度な影響 (病理学的検査の結果
2 果ではなく、参加者が自覚した症状) が低頻度にみられている。この軽度な影響
3 の頻度は危険 (hazard) というよりも不快 (nuisance) であると考えられること
4 ことから、胃腸への影響がある可能性があることを消費者に注意喚起する表示を
5 商品に行う場合に限り、鉄のサプリメントとしての NOAEL を 60 mg としてい
6 る。多くのデータベースがこの結論を支持しており、より低用量のサプリメント
7 摂取による同様の影響を示すデータは存在しない。少なくとも鉄を空腹時に摂
8 取しない場合には、不確実係数 1.0 を適用することは妥当である。CRN は鉄の
9 ULS を 60 mg/日としている。鉄が含有されたサプリメントは食品とともに摂取
10 すべきであるという表示を行うことが適切である。なお、この ULS は第一鉄及
11 び第二鉄に適用されるものであり、ヘム鉄には適用されない (CRN 2014) [27]。
12

13 7. 欧州食品安全機関 (EFSA)

14 EFSA は 2006 年、鉄について評価を行っている。

15 50~60 mg/日の非ヘム鉄製剤を短期間経口摂取した後の有害な胃腸への影響
16 (悪心、上腹部の不快感、便秘等) が報告されているが、全ての摂取源の鉄に対
17 する UL の設定根拠にするのは適していないとしている。鉄摂取と鉄状態の生
18 化学的指標、生化学的指標と実際の体内鉄貯蔵量、又は体内鉄貯蔵量と有害影響
19 との相関性が乏しいため、鉄過剰に基づいて UL を設定することはできないと
20 している。また、鉄摂取又は貯蔵量と慢性疾患との因果関係を示す確かな証拠が
21 ないため、心血管疾患、糖尿病及びがん等の慢性疾患のリスク増加に基づいて鉄
22 (ヘム鉄を含む) の UL を設定することはできないとしている。これまでも鉄
23 状態の生化学的指標を用いた多くの研究が行われてきたが、今後も食事からの
24 鉄摂取と鉄状態との関係及び鉄状態と異なる年代での鉄貯蔵量との関係を示す
25 データが必要である。また、現在利用可能な鉄状態と疾病との関連を示すデータ
26 には一貫性がなく複雑であることから、食事からの鉄摂取とがんや心血管疾患
27 との関係性を明らかにする研究が必要であるとしている (EFSA 2006) [121]。
28

29 8. 厚生労働省

30 「水道基準の見直しにおける検討概要」(平成 15 年 4 月厚生科学審議会生活
31 環境水道部会水質管理専門委員会)によれば、WHO の飲料水水質ガイドライン
32 第 2 版 (1996) では、嫌気状態の地下水ではポンプで揚水した直後は変色や濁
33 りもなく数 mg/L 以上の鉄 (II) が含まれていることがある。鉄の濃度が 0.3
34 mg/L 以下では、通常、味が変わることは気がつかないが、鉄の濃度が 0.05~0.1
35 mg/L 以上では配水管中で濁度や色度が高くなることもあり、鉄の濃度が 0.3
36 mg/L 以上では洗濯物や便器にしみが付くとしている。1992 年の生活環境審議

1 会水道部会水質専門委員会では、味覚及び洗濯物への着色の観点から水質基準
2 として 0.3 mg/L 以下の評価値が設定されている。

3 2003 年、1992 年以降新たに追加すべき知見はないことから、味覚及び洗濯物
4 の着色の観点から、当該評価値 0.3 mg/L を維持するとしている（厚生労働省
5 2003a）[4]。

6
7 日本人の食事摂取基準（2015 年版）において、過剰摂取による健康障害の回
8 避を目的として、耐容上限量が設定されている。

9 「日本人の食事摂取基準（2015 年版）策定検討会」報告書によれば、鉄の場合、
10 通常の食品において過剰摂取が生じる可能性はない。サプリメント、鉄強化食品
11 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
12 る。

13 成人及び小児については、FAO/WHO において、着色剤用酸化鉄、妊娠及び
14 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
15 日摂取量を 0.8 mg/kg 体重/日と定められていることを踏まえ、この 0.8 mg/kg
16 体重/日と性別及び年齢階級ごとの参照体重を用いて 15 歳以上の耐容上限量を
17 算定している。

18 また、米国 FDA において、およそ 6 歳以下の小児で問題となるのは鉄剤や鉄
19 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
20 mg/kg 体重を設定していることを踏まえ、1～2 歳の耐容上限量において、この
21 値を最低健康障害発現量とみなし、最低健康障害発現量を用いたことに対する
22 係数 10 と感受性者の保護のための係数 3 を乗じた 30 を不確実性因子として、
23 2 mg/kg 体重/日を算定に用いている。小児（3～14 歳）については、15 歳以上
24 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
25 重/日、8～9 歳は 1.2 mg/kg 体重/日、10～14 歳は 1.0 mg/kg 体重/日を用いて耐
26 容上限量を算定したとしている。

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

30 妊婦・授乳婦については、鉄の投与によって亜鉛の利用が低下するという報告
31 は多いが、耐容上限量を定めるには不十分と判断したとしている（厚生労働省
32 2014a）[8]。

33 鉄の食事摂取基準を表 4011 に示す（厚生労働省 2015b）[122]。

34
35
36

表 1011 鉄の食事摂取基準※ (mg/日)

性別	男性				女性					
	推定 平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量	月経なし		月経あり		目安量	耐容 上限量
					推定 平均 必要量	推奨量	推定 平均 必要量	推奨量		
0～5(月)	—	—	0.5	—	—	—	—	—	0.5	—
6～11(月)	3.5	5.0	—	—	3.5	4.5	—	—	—	—
1～2(歳)	3.0	4.5	—	25	3.0	4.5	—	—	—	20
3～5(歳)	4.0	5.5	—	25	3.5	5.0	—	—	—	25
6～7(歳)	4.5	6.5	—	30	4.5	6.5	—	—	—	30
8～9(歳)	6.0	8.0	—	35	6.0	8.5	—	—	—	35
10～11(歳)	7.0	10.0	—	35	7.0	10.0	10.0	14.0	—	35
12～14(歳)	8.5	11.5	—	50	7.0	10.0	10.0	14.0	—	50
15～17(歳)	8.0	9.5	—	50	5.5	7.0	8.5	10.5	—	40
18～29(歳)	6.0	7.0	—	50	5.0	6.0	8.5	10.5	—	40
30～49(歳)	6.5	7.5	—	55	5.5	6.5	9.0	10.5	—	40
50～69(歳)	6.0	7.5	—	50	5.5	6.5	9.0	10.5	—	40
70以上(歳)	6.0	7.0	—	50	5.0	6.0	—	—	—	40
妊婦(付加量)										
初期					+2.0	+2.5	—	—	—	—
中期・後期					+12.5	+15.0	—	—	—	—
授乳婦(付加量)					+2.0	+2.5	—	—	—	—

2 ※過多月経(月経出血量が80 mL/回以上)の人を除外して策定。

3

4

5 VI. 食品健康影響評価

6 鉄は自然水に多く含まれ、水中では種々の存在形態をとる。食品中の鉄の主
7 な形態は、タンパク質と結合したヘム鉄と無機鉄である非ヘム鉄に分けられ
8 る。鉄は必須元素であり、日本人の食事摂取基準(2015年版)において、成人
9 に対する鉄の推奨量は、6.0～7.5 mg/人/日(国民の平均体重を55.1 kgとすると
10 0.11～0.14 mg/kg 体重/日)とされている。

11

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

1 について、食品健康影響評価を実施した。

2
3 ~~鉄については、ヒトと動物では吸収及び排泄に相違があることが報告されて~~
4 ~~いる。また、実験動物等を用いた試験では、急性毒性、反復投与毒性、発がん~~
5 ~~性、生殖・発生毒性及び遺伝毒性の各種試験成績を検討した結果、反復投与毒~~
6 ~~性については、ラットに種々の鉄化合物を経口投与した試験において、100 mg~~
7 ~~Fe/kg 体重/日以上用量で体重増加抑制が認められたが、特定の臓器に対する~~
8 ~~毒性は認められなかった。発がん性及び発生毒性を示す知見は認められなかつ~~
9 ~~た。生殖毒性を判断できる知見は得られなかった。遺伝毒性については、鉄に~~
10 ~~は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。~~

11 ヒトにおける知見を検討した結果、ヒト介入研究において鉄として 70 mg/人
12 /日で便秘等胃腸への影響が認められたことから、鉄として 70 mg/人/日 (0.99
13 mg/kg 体重/日) を LOAEL と考えた。

14
長谷川先生コメント：

書き出しの“鉄については、ヒトと動物では吸収及び排泄に相違があることが報告され
ている。”と記載されています。このままでは動物実験の結果を評価の対象とするのは適
切ではないということになりますので、削除しては如何でしょうか。

事務局より：

ご指摘のとおり、削除いたしました。

15
16 本ワーキンググループとしては、ヒトにおける知見を重視し、ヒトにおける
17 知見に基づき鉄の摂取量に関する上限値を設定することが適切であると判断し
18 た。

19
20 本ワーキンググループとしては、ヒト介入研究の LOAEL 70 mg/人/日 (0.99
21 mg/kg 体重/日) (鉄として) の根拠所見である胃腸への影響は頻度が低いこ
22 と、また、鉄が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、0.99 mg/kg
23 体重/日を 1.5 で除した 0.66 mg/kg 体重/日 (鉄として) を成人について鉄の摂
24 取量に関する上限値と判断した。

25
26 ~~なお、現在入手可能な知見においては、ミネラルウォーター類の鉄の濃度が~~
27 ~~一定濃度以下であることを性状 (味、臭気、色度及び濁度) で確認できること~~
28 ~~を判断するための科学的データが不足している。~~

1 本ワーキンググループにおいて、ミネラルウォーター類、水道水及び食事を
2 対象に日本における鉄の一日摂取量を推定した結果、平均的な見積もりは0.15
3 mg/kg 体重/日、鉄を多く摂取していると仮定した場合（高摂取量）の見積もり
4 は0.27 mg/kg 体重/日であった。これらを鉄の摂取量に関する上限値0.66
5 mg/kg 体重/日と比較し、健康影響が生じるリスクは低いと判断した。

6
7 食品衛生法に基づく「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」の成分規格
8 に鉄の項目を規定しない場合、国内に流通しているミネラルウォーター類から
9 の鉄の推定一日摂取量（平均的な見積もり0.0021 mg/人/日（0.000038 mg/kg
10 体重/日）、高摂取量の見積もり0.37 mg/人/日（0.0067 mg/kg 体重/日）は、
11 上述の鉄の推定一日摂取量に比べて相当低い量であることから、ミネラルウォ
12 ーター類からの鉄摂取によって健康影響が生じる可能性は低いと考えられる。

13
事務局より：

「ヒトにおける影響のまとめ」において、小児及び乳児が成人より感受性が高いとは言えないと判断したと記載したことも踏まえ、7行～12行の記載としました。

14
15
事務局より：

（評価書全体について）

桑村先生、田中先生、福島先生、増村先生、村山先生より修正ない旨のコメントをいただきました。

1 <略号等>

ALP	<u>Alkaline Phosphatase</u> : アルカリフォスファターゼ
CI	<u>Confidence Interval</u> : 信頼区間
Codex	<u>Codex Alimentarius Commission</u> : 国際食品規格委員会
CRN	<u>Council for Responsible Nutrition</u> : 米国栄養評議会
EFSA	<u>European Food Safety Authority</u> : 欧州食品安全機関
EPA	<u>Environmental Protection Agency</u> : 米国環境保護庁
EU	<u>European Union</u> : 欧州連合
FAO	<u>Food and Agriculture Organization of the United Nation</u> : 国際連合食糧農業機関
FFQ	<u>Food Frequency Questionnaire</u> : 食物摂取頻度調査
FNB	<u>Food and Nutrition Board</u> : 食品栄養委員会
HR	<u>Hazard Ratio</u> : ハザード比
IARC	<u>International Agency for Research on Cancer</u> : 国際がん研究機関
ICSC	<u>International Chemical Safety Cards</u> : 国際科学物質安全性カード
IOM	<u>Institute of Medicine</u> : 米国医学研究所
IPCS	<u>International Programme on Chemical Safety</u> : 国際化学物質安全性計画
JECFA	<u>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</u> : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LDL	<u>Low Density Lipoprotein</u> : 低密度リポタンパク
LOAEL	<u>Lowest Observed Adverse Effect Level</u> : 最小毒性量
MCV	<u>Mean Corpuscular Volume</u> : 平均赤血球容積
NOAEL	<u>No Observed Adverse Effect Level</u> : 無毒性量
OR	<u>Odds Ratio</u> : オッズ比
PMTDI	<u>Provisional Maximum Tolerable Daily Intake</u> : 暫定最大耐容一日摂取量
RBC	<u>Red Blood Cell Counts</u> : 赤血球数
RR	<u>Relative Risk</u> : 相対リスク
UL	<u>Tolerable Upper level of Intake Level</u> : 耐容上限摂取量
WHO	<u>World Health Organization</u> : 世界保健機関

2

3

4

1 <参照>

- 2 1. EFSA: (European Food Safety Authority): Scientific Opinion.
3 Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron. EFSA Panel
4 on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Parma, Italy.
5 2015
6 (<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4254>) (2016年9月
7 20日時点) .
- 8 2. Handbook on the Toxicology of Metals. Fourth Edition. Volume II:
9 Specific Metals. Chapter 41. Iron.
- 10 3. WHO: (World Health Organization): Iron in Drinking-water.
11 Background document for development of WHO Guidelines for
12 Drinking-water Quality. 2003
13 (http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/iron.pdf)
14 (2016年9月20日時点) .
- 15 4. 厚生労働省: 基 35 鉄。水質基準の見直しにおける検討概要 (平成 15 年
16 4 月) . 2003a
17 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k35.pdf>)
18 (2016年9月20日時点) .
- 19 5. Merck Index: The Merck Index fifteen edition, Merck & Co. Inc.
20 Whitehouse Station, NJ. 2013
- 21 6. ICSC: (International Chemical Safety Cards). 国際化学物質安全性カ
22 ード.
23 (<http://www.nihs.go.jp/ICSC/>) (2016年9月20日時点) .
- 24 7. 化学大辞典: 東京化学同人. 1989
- 25 8. 厚生労働省: 「日本人の食事摂取基準 (2015年版)」策定検討会報告書
26 (平成 26 年 3 月) . 2014a
27 ([http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf)
28 [Soumuka/0000114399.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf)) (2016年3月25日時点) .
- 29 9. 日本水道新聞社: 水道水質ハンドブック. 1994
- 30 10. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-Water
31 Quality. Fourth edition. 2011
32 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng.pdf)
33 [.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng.pdf)) (2016年3月25日時点) .
- 34 11. WHO: 飲料水水質ガイドライン第4版. Japanese version (国立保健医
35 療科学院). 2012
36 (http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/who_g

- 1 dwq_japanese_4thed.pdf?ua=1) (2016年3月25日時点) .
- 2 12. (公益社団法人) 日本水道協会: 上水試験方法. 2011
- 3 13. Cohen J M, Kamphake L, Harris E, and Woodward R L: Taste
4 threshold concentrations of metals in drinking water. Journal
5 (American Water Works Association) 1960; 52: 660-670
- 6 14. 厚生労働省: 基 46 色度。水質基準の見直しにおける検討概要 (平成 15
7 年 4 月) . 2003b
8 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k46.pdf>)
9 (2016年9月20日時点) .
- 10 15. 厚生労働省: 基 49/目 25 濁度。水質基準の見直しにおける検討概要 (平
11 成 15 年 4 月) . 2003c
12 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k49.pdf>)
13 (2016年9月20日時点) .
- 14 16. 厚生労働省: 食品衛生法施行規則及び食品、添加物等の規格基準の一部
15 改正について (昭和 6 1 年 6 月 2 1 日衛食第 1 1 6 号) . 1986
16 (http://www.whoirei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%95%69%89%71%90%b6%96%40%8e%7b%8d%73%8b%4b%91%a5%8b%79%82%d1%90%48%95%69%81%41%93%59%89%c1%95%a8%93%99%82%cc%8b%4b%8a%69%8a%ee%8f%80%82%cc%88%ea%95%94%89%fc%90%b3%82%c9%82%c2%82%a2%82%c4&EFSNO=8246&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=0)
23 (2016年9月21日時点) .
- 24 17. 厚生労働省: 食安発 1222 第 2 号「乳及び製品の成分規格等に関する省
25 令 及び食品、添加物等の規格基準の一部改正について」 (平成 26 年 12
26 月 22 日) . 2014b
27 (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenu/0000069713.pdf>) (2016年9月20日時点) .
- 29 18. 厚生労働省: 水道施設の技術的基準を定める省令 (平成 1 2 年 2 月 2 3
30 日厚生省令第 1 5 号) 最終改正平成 2 6 年 2 月 2 8 日厚生労働省令第 1
31 5 号. 2014c
32 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H12/H12F03601000015.html>) (2016
33 年 9 月 20 日時点) .
- 34 19. 厚生労働省: 給水装置の構造及び材質の基準に関する省令 (平成 9 年 3
35 月 1 9 日厚生省令第 1 4 号) 最終改正平成 2 6 年 2 月 2 8 日厚生労働省
36 令第 1 5 号. 2014d

- 1 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000014.html>) (2016
2 年 9 月 20 日時点) .
- 3 20. 厚生労働省: 水質基準に関する省令 (平成 1 5 年 5 月 3 0 日厚生労働省
4 令第 1 0 1 号) 最終改正平成 2 7 年 3 月 2 日厚生労働省令第 2 9 号.
5 2015a
6 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15F19001000101.html>) (2016
7 年 9 月 20 日時点) .
- 8 21. EU: (European Union). Commission Directive 2003/40/EC of 16 May
9 2003 establishing the list, concentration limits and labelling
10 requirements for the constituents of natural mineral waters and the
11 conditions for using ozone-enriched air for the treatment of natural
12 mineral waters and spring waters. 2003
13 ([http://eur-lex.europa.eu/legal-](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0040&from=en)
14 [content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0040&from=en](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0040&from=en)) (2016 年
15 10 月 17 日時点) .
- 16 22. EU: (European Union). Council Directive 98/83/EC of 3 November
17 1998 on the quality of water intended for human consumption.
18 Official Journal of the European Communities. Amended by 2015.
19 1998
20 ([http://eur-lex.europa.eu/legal-](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0083-20151027&from=EN)
21 [content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0083-20151027&from=EN](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0083-20151027&from=EN))
22 (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 23 23. EPA: (Environmental Protection Agency). Secondary Drinking Water
24 Standards: Guidance for Nuisance Chemicals. 2016
25 ([http://water.epa.gov/drink/contaminants/secondarystandards.cfm#co](http://water.epa.gov/drink/contaminants/secondarystandards.cfm#content)
26 [ntent](http://water.epa.gov/drink/contaminants/secondarystandards.cfm#content)) (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 27 24. Codex: (Codex Alimentarius Commission). Codex standard for natural
28 mineral waters. Codex Standard 108-1981. Adopted 1981.
29 Amendment 2001, 2011. 2011
30 (www.fao.org/input/download/standards/223/CXS_108e.pdf) (2016 年
31 9 月 20 日時点) .
- 32 25. Codex: (Codex Alimentarius Commission). General standard for
33 bottled/packageged drinking waters (other than natural mineral
34 waters). Codex Standard 227-2001
35 (www.fao.org/input/download/standards/369/CXS_227e.pdf) (2016 年
36 9 月 20 日時点) .

- 1 26. (一般社団法人) 日本ミネラルウォーター協会: Q&A. 2016
2 (<http://minekyo.net/publics/index/7/>) (2016年9月20日時点) .
- 3 27. CRN: (Council for Responsible Nutrition). Vitamin and Mineral
4 Safety 3rd Edition. 2014
5 ([http://www.crnusa.org/safety/CRN-SafetyBook-3rdEdition-2014-](http://www.crnusa.org/safety/CRN-SafetyBook-3rdEdition-2014-fullbook.pdf)
6 [fullbook.pdf](http://www.crnusa.org/safety/CRN-SafetyBook-3rdEdition-2014-fullbook.pdf)) (2016年9月20日時点) .
- 7 28. Rishi G, Wallace D F, and Subramaniam V N: Hepcidin: Regulation of
8 the master iron regulator. Biosci Rep 2015
- 9 29. Hallberg L, Hulthen L, and Gramatkovski E: Iron absorption from the
10 whole diet in men: how effective is the regulation of iron absorption?
11 Am J Clin Nutr 1997; 66: 347-356
- 12 30. Hunt J R and Roughead Z K: Adaptation of iron absorption in men
13 consuming diets with high or low iron bioavailability. Am J Clin Nutr
14 2000; 71: 94-102
- 15 31. Barrett J F, Whittaker P G, Williams J G, and Lind T: Absorption of
16 non-haem iron from food during normal pregnancy. Bmj 1994; 309:
17 79-82
- 18 32. Couzy F, Keen C, Gershwin M E, and Mareschi J P: Nutritional
19 implications of the interactions between minerals. Prog Food Nutr Sci
20 1993; 17: 65-87
- 21 33. O'Dell B L: Mineral interactions relevant to nutrient requirements. J
22 Nutr 1989; 119: 1832-1838
- 23 34. Hurrell R and Egli I: Iron bioavailability and dietary reference
24 values. Am J Clin Nutr 2010; 91: 1461s-1467s
- 25 35. 木村 正己, 荒記 俊一, 他: 環境汚染物質の生体への影響. 12. 銅・鉄.
26 National Research Council 編. 東京化学同人 1981
- 27 36. Cao C, Thomas C E, Insogna K L, and O'Brien K O: Duodenal
28 absorption and tissue utilization of dietary heme and nonheme iron
29 differ in rats. J Nutr 2014; 144: 1710-1717
- 30 37. Hunt J R, Zito C A, and Johnson L K: Body iron excretion by healthy
31 men and women. Am J Clin Nutr 2009; 89: 1792-1798
- 32 38. IOM: (Institute of Medicine). Food and Nutrition Board (FNB).
33 Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron,
34 Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel,
35 Silicon, Vanadium, and Zinc. A Report of the panel on micronutrients,
36 subcommittees on upper reference levels of nutrients and of

- 1 interpretation and use of dietary reference intakes, and the standing
2 committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes.
3 2001
4 (<http://www.nap.edu/catalog/10026.html>) (2016年9月20日時点) .
- 5 39. SACN: (Scientific Advisory Committee on Nutrition): Iron and
6 Health. 2010
7 (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/339309/SACN_Iron_and_Health_Report.pdf) (2016年9月
8 20日時点) .
- 10 40. Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, et al.:
11 Body iron excretion in man: a collaborative study. *Am J Med* 1968; 45:
12 336-353
- 13 41. Weaver L C, Gardier R W, Robinson V B, and Bunde C A:
14 Comparative toxicology of iron compounds. *Am J Med Sci* 1961; 241:
15 296-302
- 16 42. Berenbaum M C, Child K J, Davis B, Sharpe H M, and Tomich E G:
17 Animal and human studies on ferrous fumarate, an oral hematinic.
18 *Blood* 1960; 15: 540-550
- 19 43. 竹川 潔, 安原 加壽雄, 三森 国敏, 小野寺 博志, 下 武男, 高橋 道人:
20 乳酸鉄 26 週間混餌投与ラットにおける毒性. *衛生試験所報告* 1995; 第
21 113 号: 58-63
- 22 44. IPCS: (International Programme on Chemical Safety). *Environmental*
23 *Health Criteria* 240. Principles and Methods for the Risk Assessment
24 of Chemicals in Food. Annex 2: Dose conversion table. 2009
25 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44065/14/WHO_EHC_240_14_eng_Annex2.pdf?ua=1) (2016年9月20日時点) .
- 27 45. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): 571.
28 Iron. WHO Food Additives Series 18. 1983
29 (<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je18.htm>)
30 (2016年9月20日時点) .
- 31 46. Whittaker P, Dunkel V C, Bucci T J, Kusewitt D F, Thurman J D,
32 Warbritton A, et al.: Genome-linked toxic responses to dietary iron
33 overload. *Toxicol Pathol* 1997; 25: 556-564
- 34 47. Imai T, Yasuhara K, Matsui H, Maruyama S, Fujimoto N, Mitsumori
35 K, et al.: Iron lactate induction of pancreatic and endometrial
36 proliferative lesions and a lack of increased tumors in a 104-week

- 1 carcinogenicity study in F344 rats. *Food Chem Toxicol* 2002; 40: 1441-
2 1448
- 3 48. 食品安全委員会: 添加物評価書 乳酸カリウム 2013年1月. 2013
4 (<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya2007020600>
5 2) (2016年9月20日時点) .
- 6 49. Siegers C P, Bumann D, Trepkau H D, Schadwinkel B, and Baretton
7 G: Role of iron in cell proliferation and tumorigenesis. *Prog Clin Biol*
8 *Res* 1991; 369: 439-444
- 9 50. Siegers C P, Bumann D, Trepkau H D, Schadwinkel B, and Baretton
10 G: Influence of dietary iron overload on cell proliferation and
11 intestinal tumorigenesis in mice. *Cancer Lett* 1992; 65: 245-249
- 12 51. Seifried H E, Seifried R M, Clarke J J, Junghans T B, and San R H: A
13 compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames
14 *Salmonella typhimurium* and L5178Y mouse lymphoma cell mutation
15 assays. *Chem Res Toxicol* 2006; 19: 627-644
- 16 52. Marzin D R and Phi H V: Study of the mutagenicity of metal
17 derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat Res* 1985;
18 155: 49-51
- 19 53. Wong P K: Mutagenicity of heavy metals. *Bull Environ Contam*
20 *Toxicol* 1988; 40: 597-603
- 21 54. Lima P D, Vasconcellos M C, Montenegro R A, Sombra C M, Bahia M
22 O, Costa-Lotufo L V, et al.: Genotoxic and cytotoxic effects of iron
23 sulfate in cultured human lymphocytes treated in different phases of
24 cell cycle. *Toxicol In Vitro* 2008; 22: 723-729
- 25 55. Antunes L M G, Araújo M C P, Dias F D L, and Takahashi C S:
26 Effects of H₂O₂, Fe²⁺ and Fe³⁺ on curcumin-induced chromosomal
27 aberrations in CHO cells. *Genetics and Molecular Biology* 2005; 28:
28 161-164
- 29 56. Park J H and Park E: Influence of iron-overload on DNA damage and
30 its repair in human leukocytes in vitro. *Mutat Res* 2011; 718: 56-61
- 31 57. Jiang L, Zhong Y, Akatsuka S, Liu Y T, Dutta K K, Lee W H, et al.:
32 Deletion and single nucleotide substitution at G:C in the kidney of gpt
33 delta transgenic mice after ferric nitrilotriacetate treatment. *Cancer*
34 *Sci* 2006; 97: 1159-1167
- 35 58. Parveen N, Ahmad S, and Shadab G G: Iron induced genotoxicity:
36 attenuation by vitamin C and its optimization. *Interdiscip Toxicol*

- 1 2014; 7: 154-158
- 2 59. Horta R N, Kahl V F, Sarmiento Mda S, Nunes M F, Porto C R,
3 Andrade V M, et al.: Protective effects of acerola juice on genotoxicity
4 induced by iron in vivo. *Genet Mol Biol* 2016; 39: 122-128
- 5 60. Premkumar K and Bowlus C L: Ascorbic acid reduces the frequency of
6 iron induced micronuclei in bone marrow cells of mice. *Mutat Res*
7 2003; 542: 99-103
- 8 61. Pra D, Franke S I, Giulian R, Yoneama M L, Dias J F, Erdtmann B, et
9 al.: Genotoxicity and mutagenicity of iron and copper in mice.
10 *Biometals* 2008; 21: 289-297
- 11 62. Bianchini F, Caderni G, Dolara P, and Tanganelli E: Nuclear
12 aberrations and micronuclei induction in the digestive tract of mice
13 treated with different iron salts. *J Appl Toxicol* 1988; 8: 179-183
- 14 63. Franke S I, Pra D, Giulian R, Dias J F, Yoneama M L, da Silva J, et
15 al.: Influence of orange juice in the levels and in the genotoxicity of
16 iron and copper. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 425-435
- 17 64. Engle J P, Polin K S, and Stile I L: Acute iron intoxication: treatment
18 controversies. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 153-159
- 19 65. Robertson A and Tenenbein M: Hepatotoxicity in acute iron poisoning.
20 *Hum Exp Toxicol* 2005; 24: 559-562
- 21 66. Frykman E, Bystrom M, Jansson U, Edberg A, and Hansen T: Side
22 effects of iron supplements in blood donors: superior tolerance of
23 heme iron. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 561-564
- 24 67. Brock C, Curry H, Hanna C, Knipfer M, and Taylor L: Adverse effects
25 of iron supplementation: a comparative trial of a wax-matrix iron
26 preparation and conventional ferrous sulfate tablets. *Clin Ther* 1985;
27 7: 568-573
- 28 68. 齊藤 宏: 栄養補助としてのヘム鉄の効果. Effect of heme iron as a
29 nutritional assistance. *新薬と臨床* 1991; 40: 243-249
- 30 69. Hallberg L, Ryttinger L, and Solvell L: Side-effects of oral iron
31 therapy. A double-blind study of different iron compounds in tablet
32 form. *Acta Med Scand Suppl* 1966; 459: 3-10
- 33 70. Rybo G and Solvell L: Side-effect studies on a new sustained release
34 iron preparation. *Scand J Haematol* 1971; 8: 257-264
- 35 71. Liguori L: Iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency:
36 controlled, double-blind, multicenter clinical trial on over 1,000

- 1 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 103-123
- 2 72. 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*
3 *学* 1990; 23: 815-823
- 4 73. Reddaiah V P, Raj P P, Ramachandran K, Nath L M, Sood S K,
5 Madan N, et al.: Supplementary iron dose in pregnancy anemia
6 prophylaxis. *Indian J Pediatr* 1989; 56: 109-114
- 7 74. Farquhar J D: Iron supplementation during first year of life. *Am J*
8 *Dis Child* 1963; 106: 201-206
- 9 75. Fuerth J H: Iron supplementation of the diet in full-term infants: a
10 controlled study. *J Pediatr* 1972; 80: 974-979
- 11 76. Friel J K, Aziz K, Andrews W L, Harding S V, Courage M L, and
12 Adams R J: A double-masked, randomized control trial of iron
13 supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J*
14 *Pediatr* 2003; 143: 582-586
- 15 77. Dewey K G, Domellof M, Cohen R J, Landa Rivera L, Hernell O, and
16 Lonnerdal B: Iron supplementation affects growth and morbidity of
17 breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and
18 Honduras. *J Nutr* 2002; 132: 3249-3255
- 19 78. Wasantwisut E, Winichagoon P, Chitchumroonchokchai C,
20 Yamborisut U, Boonpradern A, Pongcharoen T, et al.: Iron and zinc
21 supplementation improved iron and zinc status, but not physical
22 growth, of apparently healthy, breast-fed infants in rural
23 communities of northeast Thailand. *J Nutr* 2006; 136: 2405-2411
- 24 79. Berger J, Ninh N X, Khan N C, Nhien N V, Lien D K, Trung N Q, et
25 al.: Efficacy of combined iron and zinc supplementation on
26 micronutrient status and growth in Vietnamese infants. *Eur J Clin*
27 *Nutr* 2006; 60: 443-454
- 28 80. Lind T, Seswandhana R, Persson L A, and Lonnerdal B: Iron
29 supplementation of iron-replete Indonesian infants is associated with
30 reduced weight-for-age. *Acta Paediatr* 2008; 97: 770-775
- 31 81. Majumdar I, Paul P, Talib V H, and Ranga S: The effect of iron
32 therapy on the growth of iron-replete and iron-deplete children. *J*
33 *Trop Pediatr* 2003; 49: 84-88
- 34 82. Reeves J D and Yip R: Lack of adverse side effects of oral ferrous
35 sulfate therapy in 1-year-old infants. *Pediatrics* 1985; 75: 352-355
- 36 83. Idjradinata P, Watkins W E, and Pollitt E: Adverse effect of iron

- 1 supplementation on weight gain of iron-replete young children.
2 Lancet 1994; 343: 1252-1254
- 3 84. Rosado J L, Lopez P, Munoz E, Martinez H, and Allen L H: Zinc
4 supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron
5 supplementation affected growth or body composition of Mexican
6 preschoolers. Am J Clin Nutr 1997; 65: 13-19
- 7 85. Angeles I T, Schultink W J, Matulesi P, Gross R, and Sastroamidjojo
8 S: Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool
9 children through iron supplementation. Am J Clin Nutr 1993; 58:
10 339-342
- 11 86. Bhatia D and Seshadri S: Growth performance in anemia and
12 following iron supplementation. Indian Pediatr 1993; 30: 195-200
- 13 87. Dossa R A, Ategbro E A, de Koning F L, van Raaij J M, and Hautvast J
14 G: Impact of iron supplementation and deworming on growth
15 performance in preschool Beninese children. Eur J Clin Nutr 2001;
16 55: 223-228
- 17 88. Ramakrishnan U, Nguyen P, and Martorell R: Effects of
18 micronutrients on growth of children under 5 y of age: meta-analyses
19 of single and multiple nutrient interventions. Am J Clin Nutr 2009;
20 89: 191-203
- 21 89. Wurzelmann J I, Silver A, Schreinemachers D M, Sandler R S, and
22 Everson R B: Iron intake and the risk of colorectal cancer. Cancer
23 Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 503-507
- 24 90. Lee D H, Anderson K E, Harnack L J, Folsom A R, and Jacobs D R,
25 Jr.: Heme iron, zinc, alcohol consumption, and colon cancer: Iowa
26 Women's Health Study. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 403-407
- 27 91. Kabat G C, Miller A B, Jain M, and Rohan T E: A cohort study of
28 dietary iron and heme iron intake and risk of colorectal cancer in
29 women. Br J Cancer 2007; 97: 118-122
- 30 92. Balder H F, Vogel J, Jansen M C, Weijenberg M P, van den Brandt P
31 A, Westenbrink S, et al.: Heme and chlorophyll intake and risk of
32 colorectal cancer in the Netherlands cohort study. Cancer Epidemiol
33 Biomarkers Prev 2006; 15: 717-725
- 34 93. Kato I, Dnistrian A M, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore R E, et
35 al.: Iron intake, body iron stores and colorectal cancer risk in women:
36 a nested case-control study. Int J Cancer 1999; 80: 693-698

- 1 94. Polesel J, Talamini R, Montella M, Maso L D, Crovatto M, Parpinel
2 M, et al.: Nutrients intake and the risk of hepatocellular carcinoma in
3 Italy. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2381-2387
- 4 95. de Oliveira Otto M C, Alonso A, Lee D H, Delclos G L, Bertoni A G,
5 Jiang R, et al.: Dietary intakes of zinc and heme iron from red meat,
6 but not from other sources, are associated with greater risk of
7 metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Nutr* 2012; 142:
8 526-533
- 9 96. Salonen J T, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, and
10 Salonen R: High stored iron levels are associated with excess risk of
11 myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992; 86:
12 803-811
- 13 97. Salonen J T, Nyyssonen K, and Salonen R: Body iron stores and the
14 risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 1159; author
15 reply 1160
- 16 98. Mursu J, Robien K, Harnack L J, Park K, and Jacobs D R, Jr.:
17 Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa
18 Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1625-1633
- 19 99. Statistics sweden: (Statistiska centralbyran). 6 kilo mer man och 4
20 kilo mer kvinna. 2005
- 21 100. (公益社団法人) 日本水道協会: 水道水質データベース。平成 26 年度水
22 道統計水質分布表 (原水) 最高値
23 (<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2014-b-01gen-01max.pdf>) (2016 年
24 9 月 20 日時点) .
- 25 101. (公益社団法人) 日本水道協会: 水道水質データベース。平成 26 年度水
26 道統計水質分布表 (浄水 (給水栓水等)) 最高値
27 (<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2014-b-04Jyo-01max.pdf>) (2016 年 9
28 月 20 日時点) .
- 29 102. 厚生労働省: 生食基発 1012 第 1 号. 平成 28 年 10 月 12 日. 厚生労働省
30 医薬・生活衛生局 生活衛生・食品安全部基準審査課長. ミネラルウオー
31 ター類の亜鉛、鉄及び硬度の食品健康影響評価に係る補足資料の提供依
32 頼について (回答) . 2016a
- 33 103. 菅原 龍幸, 崔 榮美, 佐々木 弘子: 日本市場に見られるミネラルウオー
34 ター類の性状について. *日本食生活学会誌* 1999; 10: 34-48
- 35 104. 岩淵 真樹, 長谷川 一夫: 誘導結合プラズマ質量分析装置(ICP-MS)によ
36 るミネラルウォーター中の金属の分析方法の検討. 神奈川県衛生研究所

- 1 研究報告 2008; 38: 44-46
- 2 105. Krachler M and Shotyk W: Trace and ultratrace metals in bottled
3 waters: survey of sources worldwide and comparison with refillable
4 metal bottles. *Sci Total Environ* 2009; 407: 1089-1096
- 5 106. Misund A, Frengstad B, Siewers U, and Reimann C: Variation of 66
6 elements in European bottled mineral waters. *Sci Total Environ* 1999;
7 243-244: 21-41
- 8 107. Birke M, Rauch U, Harazim B, Lorenz H, and Glatte W: Major and
9 trace elements in German bottled water, their regional distribution,
10 and accordance with national and international standards. *Journal of*
11 *Geochemical Exploration* 2010; 107: 245-271
- 12 108. Cicchella D, Albanese S, De Vivo B, Dinelli E, Giaccio L, Lima A, et
13 al.: Trace elements and ions in Italian bottled mineral waters:
14 Identification of anomalous values and human health related effects.
15 *Journal of Geochemical Exploration* 2010; 107: 336-349
- 16 109. Fiket Z, Roje V, Mikac N, and Kniewald G: Determination of Arsenic
17 and Other Trace Elements in Bottled Waters by High Resolution
18 Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Croat Chem Acta*
19 2007; 80: 91-100
- 20 110. Peh Z, Šorša A, and Halamić J: Composition and variation of major
21 and trace elements in Croatian bottled waters. *Journal of*
22 *Geochemical Exploration* 2010; 107: 227-237
- 23 111. 厚生労働省: 平成 26 年国民健康・栄養調査報告. 平成 28 年 3 月. 2016b
24 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h26-houkoku.html>)
25 (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 26 112. 厚生労働省: 平成 22、23 年国民健康・栄養調査結果. 特別集計
27 (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkou_eiyou_chousa_tokubetsushuukei_h22.pdf) (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 28 113. 厚生労働省: 平成 22 年国民健康・栄養調査結果の概要. 平成 24 年 1 月.
29 2012a
30 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb-att/2r98520000021c0o.pdf>) (2016 年 12 月 5 日時点) .
- 31 114. 厚生労働省: 平成 23 年国民健康・栄養調査結果の概要. 平成 24 年 12
32 月. 2012b
33 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002q1st-att/2r9852000002q1wo.pdf>) (2016 年 12 月 5 日時点) .
- 34
35
36

- 1 115. 消費者庁: 平成 27 年内閣府令第 10 号. 食品表示基準. 2015
2 (http://www.caa.go.jp/foods/pdf/150320_kijyun.pdf) (2016 年 9 月 20
3 日時点) .
- 4 116. 松井 佳彦, 浅見 真理, 伊藤 禎彦, 広瀬 明彦, 平田 睦子, 西村 哲治,
5 他: 水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究. 飲料水の
6 水質リスク管理に関する総合的研究—寄与率分科会—. 平成 24 年度総
7 括・分担研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対
8 策総合研究事業. 2013
- 9 117. IARC: (International Agency for Research on Cancer). List of
10 classifications, Volumes 1-116. Last update: 16 September 2016. 2016
11 ([http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications.](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications.pdf)
12 [pdf](http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications.pdf)) (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 13 118. WHO: (World Health Organization). Guidelines for drinking-water
14 quality - Volume 1: Recommendations. Third edition, incorporating
15 first and second addenda. 2008
16 (http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf?ua=1)
17 (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 18 119. WHO: 飲料水水質ガイドライン第 3 版 (第 1 巻). Japanese version (国
19 立保健医療科学院). 2004
20 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42852/3/9241546387_jpn.pdf
21) (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 22 120. FDA: (Food and Drug Administration). Iron-Containing Supplements
23 and Drugs: Label Warning Statements and Unit-Dose Packaging
24 Requirements. Department of health and human services. 21 CFR
25 Parts 101, 111, and 310. [Docket Nos. 91P-0186 and 93P-0306].
26 Federal Register / Vol. 62, No. 10 / Wednesday, January 15, 1997 /
27 Rules and Regulations . 1997
28 (<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1997-01-15/pdf/97-947.pdf>) (2016
29 年 9 月 20 日時点) .
- 30 121. EFSA: (European Food Safety Authority). Tolerable upper intake
31 levels for vitamins and minerals. Scientific Committee on Food
32 Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006
33 ([http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_asse](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf)
34 [ts/ndatolerableuil.pdf](http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf)) (2016 年 9 月 20 日時点) .
- 35 122. 厚生労働省: 食事による栄養摂取量の基準. (平成二十七年三月三十一日
36 厚生労働省告示第百九十九号). 2015b

1 ([http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-](http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=horei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3)
2 [bin/t_docframe2.cgi?MODE=horei&DMODE=SEARCH&SMODE=N](http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=horei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3)
3 [ORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89](http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=horei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3)
4 [%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSN](http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=horei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3)
5 [O=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3](http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=horei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3)) (2016年9月21日時
6 点) .
7