府　食　第２９９号
平成 29 年 4 月 25 日

厚生労働大臣
　塩崎　恭久　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成２５年４月９日付け厚生労働省発食安０４０９第１号をもって貴省から当委員会に意見を求められた、清涼飲料水中の鉄の規格基準改正に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

食品衛生法に基づく「ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有）」の成分規格に鉄の項目を規定しない場合、ミネラルウォ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。

清涼飲料水評価書

鉄

２０１７年４月

食品安全委員会

目　次

頁
＜審議の経緯＞ 3
＜食品安全委員会委員名簿＞ 3
＜食品安全委員会清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門委員名簿＞ 3
要　約 5
Ⅰ．評価要請の経緯 6
Ⅱ．評価対象物質の概要 6
　１．起源・用途 6
　２．名称等 7
　３．物理化学的性状 7
　４．特性 9
　５．受容性 10
　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 12
　１．体内動態 12
　　（１）吸収 12
　　（２）分布 15
　　（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 18
　　（１）急性毒性 18
　　（２）反復投与毒性 18
　　（３）発がん性 20
　　（４）生殖・発生毒性 20
　　（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 24
　　（１）経口ばく露（急性鉄中毒） 24
　　（２）経口ばく露（介入研究） 25
　　（３）経口ばく露（観察研究） 29
　　（４）ヒトにおける影響のまとめ 33
Ⅳ．ばく露状況 34

１．水道水での鉄の検出状況..... 34
２．ミネラルウォーター類中の鉄の検出状況..... 35
（１）国内流通製品..... 35
（２）海外流通製品..... 35
３．食品からの鉄の摂取状況..... 36
（１）国民健康・栄養調査..... 36
（２）栄養機能食品の鉄の摂取目安量..... 37
４．鉄の一日摂取量の推定..... 37
（１）摂水量調査..... 37
（２）日本における鉄の一日摂取量の推定..... 37
Ⅴ．国際機関等の評価 39
１．国際がん研究機関（IARC）..... 39
２．FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合（JECFA）..... 40
３．世界保健機関（WHO）..... 40
４．米国食品医薬品庁（FDA）..... 41
５．米国医学研究所（IOM）..... 41
６．米国栄養評議会（CRN）..... 42
７．欧州食品安全機関（EFSA）..... 42
８．厚生労働省..... 43
Ⅵ．食品健康影響評価 44
＜略号等＞ 47
＜参照＞ 48

＜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
2017 年 2 月 28 日	第 640 回食品安全委員会（報告）
2017 年 3 月 1 日	から 3 月 30 日まで　国民からの意見・情報の募集
2017 年 4 月 19 日	清涼飲料水等に関するワーキンググループ座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017 年 4 月 25 日	第 647 回食品安全委員会（報告） （同日付けで厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2015 年 6 月 30 日まで）	（2017 年 1 月 6 日まで）	（2017 年 1 月 7 日から）
熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）	佐藤　洋（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
山添　康（委員長代理）	熊谷　進	吉田　緑
三森国敏（委員長代理）	吉田　緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

＜食品安全委員会清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門委員名簿＞

（2016 年 4 月 1 日から）

長谷川　隆一	（座長）
渋谷　淳	（座長代理）

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

＜第 2 回清涼飲料水等に関するワーキンググループ専門参考人＞

久保田　領志（国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部第二室主任研究官）

＜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＞

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二室主任研究官）

要　約

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

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

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 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 mg/kg 体重/日と比較し、ミネラルウォーター類、水道水及び食事からの鉄摂取によって健康影響が生じるリスクは低いと判断した。

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 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、上述のミネラルウォーター類、水道水及び食事から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。

Ⅰ．評価要請の経緯

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

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

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

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

Ⅱ．評価対象物質の概要

１．起源・用途

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

鉄は、生物において必須微量元素である（WHO 2003）[3]。

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

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

鉄は、建築用材料として特に水道管として使用されている。鉄酸化物は、塗料やプラスチックの顔料として使用される。他の鉄化合物は、食品の着色やヒトの鉄欠乏症の治療に使われる。また、様々な鉄塩は水処理において凝集剤として使用される（WHO 2003）[3]。

２．名称等

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

３．物理化学的性状

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

表 1-1　金属鉄及び鉄化合物の物理化学的性状

名称	鉄*	酸化第一鉄 (Ferrous Oxide)	酸化第二鉄 (Ferric Oxide)	塩化第一鉄	塩化第二鉄 無水物	硫化第一鉄*
CAS No.	7439-89-6	1345-25-1	1309-37-1	7758-94-3	7705-08-0	1317-37-9
化学式	Fe	FeO	Fe_2O_3	$FeCl_2$	$FeCl_3$	FeS
分子量	55.845（原子量）	71.9	159.7	126.8	162.2	87.91
物理的性状	銀白～灰色金属	黒色固体	赤茶～黒色結晶、粉末	白～淡緑色結晶	黒～茶色結晶	無色六角結晶
融点（°C）	1,535	1,360	1,565	674	37	1,194
沸点（°C）	3,000	－	－	1,023	－	－
密度（g/cm^3）	7.86	5.7	5.24	3.2	2.9	4.84
溶解性（水）	－	不溶	不溶	62.5g/100mL (20°C) よく溶ける	92g/100mL 反応する	不溶
溶解性（その他）	－	－	－	－	－	酸：可溶

（Merck Index 2013*、ICSC）[5, 6]

表 1-2　鉄化合物の物理化学的性状

名称	硫酸第一鉄	硫酸第二鉄	水酸化第一鉄	水酸化第二鉄 （酸化水酸化鉄）	乳酸第一鉄	フマル酸 第一鉄
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） $FeSO_4・7H_2O$ （七水和物）	$Fe_2(SO_4)_3$	$Fe(OH)_2$	FeO(OH)	$C_6H_{10}FeO_6$ （無水物） － （三水和物）	$C_4H_2FeO_4$
分子量	151.90 （無水物） 278.01 （七水和物）	399.86	89.86	88.85	233.99 （無水物） － （三水和物）	169.90
物理的性状	淡緑色斜方晶* （無水物） 青～緑色単斜晶無臭結晶、顆粒 （七水和物）	灰～白色粉末、斜方又は菱面体結晶	白色不定形粉末、白～薄緑六角結晶	赤～茶色 粉末、結晶	－ （無水物） 緑～白色 粉末、結晶、僅かに特徴的な臭い、刺激が少なく、甘く鉄質の味 （三水和物）	赤みがかったオレンジ～赤茶色 粒状粉
融点（°C）	－ （無水物） 64* （七水和物）	－	－	－	－	－
沸点（°C）	－	－	－	－	－	－
密度（g/cm^3）	3.346 (20°C)* （無水物） 1.895* （七水和物）	3.097（18°C）	3.40*	－	－	2.435（25°C）
溶解性 （水）	26.6g/100g (20°C)*、 37.3g/100g (100°C)* （無水物） 32.8 g/100g (0°C)*、 149 g/100g (50°C)*、 沸騰水：とてもよく溶ける （七水和物）	ゆっくり溶ける	不溶	不溶	－ （無水物） 可溶 （三水和物）	僅かに可溶
溶解性 （その他）	－ （無水物） ｱﾙｺｰﾙ：不溶 （七水和物）	ｱﾙｺｰﾙ： 僅かに可溶 ｱｾﾄﾝ：不溶 酢酸ｴﾁﾙ： 不溶	ｱﾝﾓﾆｱ水： よく溶ける 水酸化ﾅﾄﾘｳﾑ： 可溶	ｱﾙｺｰﾙ：不溶 無機酸：可溶	－ （無水物） ｱﾙｶﾘ：可溶 ｱﾙｺｰﾙ：不溶 （三水和物）	ｱﾙｺｰﾙ： 非常に僅かに可溶

（Merck Index 2013、化学大辞典*）[5, 7]

表 1-2　鉄化合物の物理化学的性状（続き）

名称	グルコン酸 第一鉄	コハク酸 第一鉄	リン酸第二鉄 （オルトリン酸鉄）	ピロリン酸 第二鉄	炭酸 第一鉄*	四酸化三鉄* (酸化二鉄(Ⅲ)鉄(Ⅱ))
CAS No.	299-29-6	10030-90-7	10045-86-0	10058-44-3 （無水物） 10049-18-0 （九水和物）	－	－
化学式	$C_{12}H_{22}FeO_{14}$	$C_4H_4FeO_4$	$FePO_4$	$Fe_4O_{21}P_6$ （無水物） － （九水和物）	$FeCO_3$	Fe_3O_4
分子量	446.14	171.92	150.81	745.20 （無水物） － （九水和物）	115.86	231.54
物理的性状	黄みがかった灰又は薄黄緑色粉末、僅かなカラメル臭、ほぼ無味（二水和物）	－	白、灰白又は薄ピンク色斜方又は単斜結晶、不定形粉末（二水和物）	－ （無水物） 黄白色粉末 （九水和物）	無色三方晶系晶	黒色立方晶系晶
融点（℃）	－	－	－	－		1,538°C
沸点（℃）	－	－	－	－		
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]

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である。鉄の欠乏は貧血や運動機能、認知機能等の低下を招く。鉄欠乏症として、貧血、無力感、食欲不振などが起こる（厚生労働省 2014a）[8]。

５．受容性

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

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

また、鉄が溶解してくると、水が着色し（0.3 mg/L 以上）、布地や器物等を黄褐色に着色したり、臭気や苦味を与えたりする（0.5～1.0 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	－	－

６．現行規制等

（１）国内

水道法：水質基準値***

鉄及びその化合物：鉄の量に関して、0.3 mg/L 以下（性状）

味：異常でないこと

臭気：異常でないこと

---

1) 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]

色度[2)] [14]：5 度以下

濁度[3)] [15]：2 度以下

：薬品基準値及び資機材基準値*

鉄及びその化合物：鉄の量に関して、0.03 mg/L 以下

：給水装置基準値**

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

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

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

味：異常でないこと

臭気：異常でないこと

色度：5 度以下

濁度：2 度以下

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

鉄：0.3 mg/L 以下

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

（２）国際機関等

WHO：飲料水中では健康に対する問題となる濃度で存在しないことから、

---

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

3) 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。

飲料水中の鉄について健康に基づくガイドライン値は提示されていない（WHO 2011）[10, 11]。

EU：ナチュラルミネラルウォーターについて、上限値は設定されていない（EU 2003）[21]。飲料水（ナチュラルミネラルウォーターを除く）について、0.2 mg/L（指標値）（EU 1998）[22]。

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

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

Ⅲ．安全性に係る知見の概要

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

これらを踏まえ、入手可能な鉄化合物に関する知見について評価した。

１．体内動態

（１）吸収

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

一般的に、Fe^{2+} は Fe^{3+} よりも生体利用能（bioavailability）が高い。ヘム鉄（ヘム分子と結合した Fe^{2+}）は非ヘム鉄よりも効率的に吸収される。Fe^{3+} 化合物よりも Fe^{2+} 化合物の方が容易に吸収されるため、Fe^{3+} は Fe^{2+} に還元されて吸収される。ビタミン C は、鉄と可溶性の複合体を形成し、Fe^{3+} を Fe^{2+} に効率的

に還元することにより鉄吸収を促進する。食事由来の非ヘム鉄の 4～10%が吸収され、吸収量は化学形態、食事中に含まれるビタミン C、アミノ酸、阻害作用のあるフィチン酸などの成分や体内の鉄貯蔵量に依存する。非ヘム鉄の吸収は、体内の鉄量が許容される範囲に維持されるように腸管粘膜のフェリチン及びトランスフェリンによって強く制御されている。一方で、ヘム鉄の吸収は強く制御されない（CRN 2014）[27]。

ヘプシジンは鉄の貯蔵に関して負の制御因子としての働きがある。体内の鉄量の増加に反応し、肝臓ではヘプシジン合成が促進されることにより、吸収（十二指腸の腸細胞）、貯蔵（主に肝細胞）及び再利用（網内系のマクロファージ）の各組織に作用し、鉄の放出を抑制する。ヘプシジンは唯一の鉄排出タンパクであるフェロポルチンと結合し、内在化（internalization）を誘発し、フェロポルチンを分解することによって影響を及ぼす（Rishi et al. 2015）[28]。

健常な成人男性 31 名（平均年齢 29.4±10.8（20～59）歳）（12 名に採血を実施）に、非ヘム鉄を[^{59}Fe]塩化第二鉄で標識し、ヘム鉄を[^{55}Fe]ウサギヘモグロビンで標識した食事（鉄 13.9 mg/日 [6)]）を 5 日間与え、ヘム鉄及び非ヘム鉄の吸収率を調査した。採血群において血清フェリチン濃度が減少した。鉄の吸収量の平均値は非採血群で 0.97 mg、採血群で 2.72 mg[7)] であった。ヘム鉄の吸収率の平均値は非採血群で 23.2%、採血群で 34.9%[8)] であり、非ヘム鉄の吸収率の平均値は非採血群で 4.5%、採血群で 17.4%であった。また、鉄欠乏時（血清中フェリチン濃度：約 10 μg/L）では、ヘム鉄及び非ヘム鉄の吸収率は同程度だが、血清中フェリチン濃度が高いと非ヘム鉄の吸収はヘム鉄より顕著に減少した（Hallberg et al. 1997）[29]。

健常な成人男性 31 名（平均年齢 44±7（32～56）歳）に鉄の生体利用能の違う食事 [9)] を 12 週間摂取させ、そのうち試験開始 1、2、70 及び 71 日目に非ヘム鉄を[^{59}Fe]塩化第二鉄で標識し、ヘム鉄を[^{55}Fe]ウサギヘモグロビンで標識した食事を与え、ヘム鉄及び非ヘム鉄の吸収率を調査した。その結果、高鉄生体利

---

6) Hulten et al.1995 の table4 から記載。

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 から記載。

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

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

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並びに総鉄吸収量が 10 週間後に低下したが、ヘム鉄の吸収率及び吸収量は変化しなかった。低鉄生体利用能食を摂取した群（17 名）では、非ヘム鉄の吸収率及び吸収量並びに総鉄吸収量が 10 週間後に上昇したが、ヘム鉄の吸収率及び吸収量は変化しなかった。また、高鉄生体利用能食摂取群と比較して、低鉄生体利用能食摂取群では、非ヘム鉄の吸収率及び吸収量、ヘム鉄の吸収量並びに総鉄吸収量が低下したが、ヘム鉄の吸収率は差がなかった。（Hunt and Roughead 2000）[30]。

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

鉄は吸収に関して、亜鉛、マンガン及びコバルトと拮抗する（Couzy et al. 1993、O'Dell 1989）[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ンパク質（ミルクタンパク質、卵タンパク質及びアルブミン）は鉄の吸収を阻害し、ビタミン C 及び動物の筋組織は鉄の吸収を促進する（Hurrell and Egli 2010）[34]。

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

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

SD ラット（雄、各群 4 匹）のうち、高鉄負荷群及び中等度鉄負荷群にそれぞれ 48 mg Fe 及び 16 mg Fe の鉄デキストランを週に 2 回、2 週間（0～13 日）腹腔内投与を行った。体内の鉄量を負荷した 2 群及び対照群に、 [^{57}Fe]硫酸第

一鉄及び[^{58}Fe]で標識したブタヘモグロビンを経口投与し、非ヘム鉄及びヘム鉄の吸収率を測定した。高鉄負荷群において、肝臓でのヘプシジン発現が増加した。また、非ヘム鉄及びヘム鉄の吸収率は肝臓でのヘプシジン発現と逆の相関を示し、その影響は非ヘム鉄に強くみられた。高鉄負荷群及び中等度鉄負荷群のいずれも非ヘム鉄及びヘム鉄の吸収率が抑制された（Cao et al. 2014）[36]。

（２）分布

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

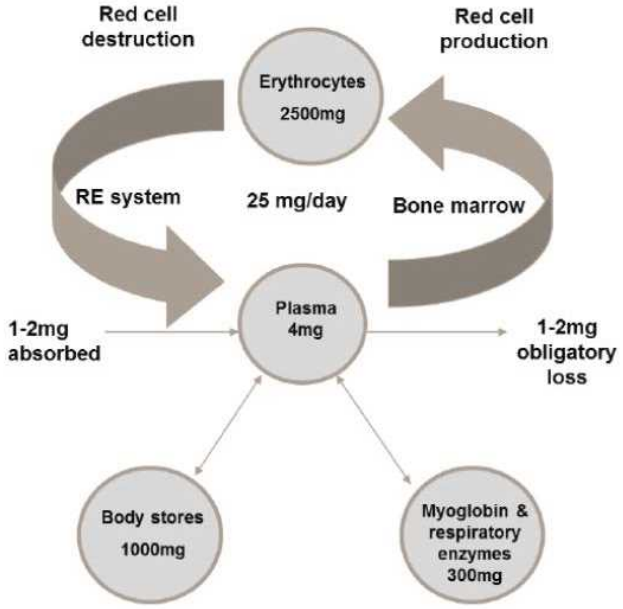
体内にはヘモグロビンとして 2.5～3.5 g、ミオグロビンとして 0.3～0.4 g、ヘム及び非ヘム酵素として 100 mg の鉄が分布していると推定されている。フェリチン及びヘモジデリンは合わせて 1.0 g、細胞外トランスフェリンは 3 mg、細胞内輸送担体は 7 mg の鉄を含むと考えられている。細胞外及び体内循環の鉄輸送は、主に肝臓で合成されるトランスフェリンによって行われる。トランスフェリンは Fe^{3+} と結合し、鉄を細胞表面のトランスフェリン受容体 1（TfR1）に輸送する。トランスフェリンと結合した鉄の約 80%がヘモグロビン合成に利用される（EFSA 2015）[1]。

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

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

（３）代謝

体内の鉄の代謝のスキームを図 1 に示す（EFSA 2015）[1]。



注）RE：reticuloendothelial（網内系）

図１　鉄の代謝（EFSA 2015）

鉄代謝は赤血球中のヘモグロビンの生成及び分解によって行われる。赤血球の寿命は 120 日であり、老化した赤血球は網内系のマクロファージによって貪食され分解される。ヘモグロビンはリソソームで分解され、ヘムオキシゲナーゼによってヘムから鉄が放出され、鉄はトランスフェリンによって輸送される。トランスフェリンと結合した鉄は、骨髄中の赤芽球に運ばれヘムと結合して新しい赤血球を生成するか、又は成長組織中の細胞やフェリチンに輸送される。網内系のマクロファージは老化した赤血球から毎日約 30 mg の鉄を再利用する（SACN 2010）[39]。

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（厚生労働省 2014a）[8]。

（４）排泄

体内には過剰な鉄を排泄する機能はなく、体内の鉄量は吸収によって制御されている。鉄が不可避的に体内から損失する経路として、皮膚細胞及び消化管粘膜細胞の剥離、汗、尿並びに毛髪がある。閉経前の女性では、月経血による鉄損失がある（SACN 2010）[39]。

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

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

健常な成人男性 29 名（平均年齢 43±8（30～58）歳）、月経のある女性 19 名（平均年齢 40±5（32～47）歳、ホルモン避妊薬を使用していない女性 15 名）、閉経後の女性 5 名（平均年齢 50±5（46～58）歳）を対象に鉄の内因性排泄[10)]量を調査した。被験者は、試験開始 1 年以上前に[^{55}Fe]を静脈注射又はヘモグロビン鉄として経口摂取により摂取した。鉄の内因性排泄量は、男性で 1.07 mg/日（算術平均値）、月経のある女性で 1.69 mg/日（幾何平均値）、閉経後の女性で 1.08 mg/日（算術平均値）であった。月経のある女性は体内の鉄貯蔵量が減少した。月経のある女性では鉄の内因性排泄量は血清フェリチン濃度と負の相関を示し、男性では鉄の内因性排泄量と血清フェリチン濃度（50～350 μg/L の範囲において）に関連はみられなかった。男性において、鉄の内因性排泄量は体重と正の関連がみられた（Hunt et al. 2009）（再掲）[37]。

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

（５）体内動態のまとめ

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

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

---

10) 吸収された鉄の排泄。

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

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

２．実験動物等における影響

（１）急性毒性

硫酸第一鉄を強制経口投与した試験において、LD_{50} はマウスで 305 mg Fe/kg 体重、ラットで 780 mg Fe/kg 体重であった。グルコン酸第一鉄を強制経口投与した試験において、LD_{50} はマウスで 457.4 mg Fe/kg 体重、ラットで 865 mg Fe/kg 体重であった。フマル酸第一鉄を強制経口投与した試験において、LD_{50} はマウスで 516.1 mg Fe/kg 体重、ラットで 2,329 mg Fe/kg 体重以上であった（Weaver et al. 1961）[41]。

コハク酸第一鉄、フマル酸第一鉄、グルコン酸第一鉄及び硫酸第一鉄をマウスに経口投与した試験において、LD_{50} はそれぞれ、560、630、320 及び 230 mg Fe/kg 体重であった。フマル酸第一鉄をラットに経口投与した試験において、LD_{50} は 580 mg Fe/kg 体重であった（Berenbaum et al. 1960）[42]。

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

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

（２）反復投与毒性

①12 週間毒性試験（ラット、経口投与）

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

全ての化合物において、雄の 100 mg Fe/kg 体重/日投与群において体重の増加抑制が認められたが、雌には影響はみられなかった。臓器の相対重量に変化はみられなかった。赤血球数、白血球数及びヘモグロビン濃度に異常はみら

れなかった（各群 5 匹中 2 匹のみで実施）。また、組織検査（50 mg Fe/kg 体重/日投与群の各群 5 匹中 2 匹のみで実施）において、肝臓や脾臓などの臓器に鉄投与による異常はみられなかった（Berenbaum et al. 1960）[42]。

②26 週間毒性試験（ラット、混餌投与）

F344/DuCrj ラット（雌雄、各群 5 匹）に乳酸鉄（0 又は 2%[11]、乳酸鉄中の鉄の含量 17.6%）を 26 週間混餌投与する試験が行われた。投与群の雄にお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。投与群の雌雄において脾臓の相対重量、投与群の雌において腎の相対重量の増加がみられた。また、投与群の雌雄において肝臓及び腎臓におけるチオバルビツール酸反応が有意に高く、過酸化脂質が高かった。病理組織学的検査において、投与群の雌雄の肝臓、腎臓、脾臓及び投与群の雌の腸管粘膜に褐色色素の沈着がみられた（竹川ら 1995◆[12]）[43]。

③2～9 年間毒性試験（ネコ、混餌投与）

ネコに 1,900 ppm[13] [44]の鉄（酸化鉄 0.27%に相当）を含む飼料を 2～9 年間与えた。悪影響は報告されなかった（JECFA 1983 [45]（Ralston Lurina 1967））。

④1～9 年間毒性試験（イヌ、混餌投与）

ラブラドール犬（10 匹）に酸化鉄着色剤（570 mg/lb（推定値 428 mg/匹/日[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）

---

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。

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 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 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]。

がみられたが、その他の悪影響はみられなかった（JECFA 1983 [45]（Carnation Co. 1963））。

（３）発がん性

①発がん性試験（ラット、混餌投与）

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

食品安全委員会は、添加物評価書「乳酸カリウム」（2013）[47]において、Imai らの評価は妥当と考え、本試験において発がん性は認められないと判断したとしている。

＜参考＞

②発がんプロモーション試験（マウス、混餌投与）

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

（４）生殖・発生毒性

①発生毒性試験（マウス及びラット、強制経口投与）

CD-1 マウス（雌、各群約 24 匹）に硫酸第一鉄及びピロリン酸第二鉄ナトリウムを妊娠 6～16 日まで強制経口投与する試験が行われた。妊娠 17 日目に全ての母動物を帝王切開し、着床数、胚吸収数、生存胎児数及び死亡胎児数を記録し、母動物の泌尿生殖器を詳細に調べた。生存している児動物の体重測定

を行った。また、全ての胎児に対して外部的な先天異常の有無を観察し、1/3の胎児に対して内臓異常の有無、2/3の胎児に対して骨格異常の有無を観察した。

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

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

＜参考＞

②生殖毒性試験（ラット、混餌投与）

Wistarラットに酸化鉄（570 mg Fe/lb（推定値25 mg Fe/日[15)]））を混餌投与する八世代生殖毒性試験において、毒性影響はみられず、生殖能は予測値よりも優位であったとされている（JECFA 1983 [45]（Carnation Co. 1967））が、動物数など詳細が不明である。

（５）遺伝毒性

①*in vitro*試験

鉄の*in vitro*遺伝毒性試験の結果を表3に示す。

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

②*in vivo*試験

鉄の*in vivo*遺伝毒性試験の結果を表4に示す。

ラットに強制経口投与した染色体異常試験は陽性であった。マウスに強制経口投与及び混餌投与した小核試験は、陽性及び陰性であった。マウス及びラッ

---

15) IPCS 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]。

トに強制経口投与したコメット試験は陽性であった。

表 3　鉄化合物に関する遺伝毒性の試験成績（*in vitro*）

試験名	試験物質	対象	試験結果		著者名、発行年
			用量	結果	
微生物					
a．遺伝子突然変異					
復帰突然変異	硫酸第一鉄	細菌（*S. typhimurium* TA 98、TA 100、TA 102、TA1535、TA 1537、TA 1538※1)	～10,000 μg/plate	陰性	Seifried et al. 2006 [50]
復帰突然変異	フマル酸第一鉄	細菌（*S. typhimurium* TA 98、TA 100、TA 102※1)	～10,000 μg/plate	陽性（TA98 のみ※2)	Seifried et al. 2006 [50]
復帰突然変異	オルトリン酸第二鉄	細菌（*S. typhimurium* TA 98、TA 100、TA 102、TA1535、TA 1537、TA 1538※1)	～10,000 μg/plate	陰性	Seifried et al. 2006 [50]
復帰突然変異	塩化第二鉄	細菌（*S. typhimurium* TA 98、TA 100、TA 102、TA1535、TA 1537、TA 1538※1)	～10,000 μg/plate	陰性	Seifried et al. 2006 [50]
復帰突然変異	塩化第二鉄	細菌（*S. typhimurium* TA102）	～1,000 nmol/plate（-S9）	陰性	Marzin and Phi 1985 [51]
復帰突然変異	塩化鉄	細菌（*S. typhimurium* TA98、TA102、TA1535、TA1537）	160～200 ppm（+/-S9）	陰性	Wong 1988 [52]
培養細胞					
b．哺乳類細胞遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	硫酸第一鉄	マウスリンパ腫細胞（L5178Y TK+/−）	4～1,000 μg/mL※3（+/-S9）	疑陽性（-S9）不確定（inconclusive）（+S9）	Seifried et al. 2006 [50]
遺伝子突然変異	フマル酸第一鉄	マウスリンパ腫細胞（L5178Y TK+/−）	5～980 μg/mL※3（+/-S9）	陽性※4（-S9）陰性（+S9）	Seifried et al. 2006 [50]
遺伝子突然変異	オルトリン酸第二鉄	マウスリンパ腫細胞（L5178Y $TK^{+/-}$）	1.5～3,000 μg/mL（+/-S9）	陰性（-S9）疑陽性	Seifried et al. 2006 [50]

				(+S9)	
遺伝子突然変異	塩化第二鉄	マウスリンパ腫細胞（L5178Y $TK^{+/-}$）	1～5,000 μg/mL※3（+/-S9）	陰性（-S9） 不確定（inconclusive）（+S9）	Seifried et al. 2006 [50]
c. 哺乳類細胞染色体異常					
染色体異常	硫酸第一鉄	ヒトリンパ球	1.25～5 μg/mL（-S9）	陽性※5	Lima et al. 2008 [53]
染色体異常	硫酸第一鉄	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）	1.25～5 μg/mL（-S9）	陰性	Antunes et al. 2005 [54]
染色体異常	塩化第二鉄	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）	1.25～5 μg/mL（-S9）	陰性	Antunes et al. 2005 [54]
d. DNA 損傷/修復					
コメット試験	硫酸第一鉄	ヒトリンパ球	10～1,000 μM（-S9）	陽性※6	Park and Park 2011 [55]
コメット試験	硫酸第一鉄	ヒトリンパ球	1.25 μg/mL（-S9）	陰性	Lima et al. 2008 [53]

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

表 4　鉄化合物に関する遺伝毒性の試験成績（*in vivo*）

試験名	試験物質	対象	試験結果		著者名、発行年
			用量	結果	
a. 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 [56]
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 [57]
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 [58]
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 [59]
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 [60]
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 [60]
b. 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 [61]
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 [57]
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 [59]
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 [56]

※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、LD_{50} はマウスで 230～630 mg Fe/kg 体重、ラットで 580～2,329 mg Fe/kg 体重以上であった。

反復投与毒性については、ラットに種々の鉄化合物を経口投与した試験において、100 mg Fe/kg 体重/日以上の用量で体重増加抑制が認められたが、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。

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

３．ヒトにおける影響

（１）経口ばく露（急性鉄中毒）

元素としての鉄の致死量は 200～300 mg/kg であり、経口摂取での無毒性量は 20 mg/kg 未満と報告されている。軽度から中等度の鉄中毒は 20～60 mg/kg の経口摂取で起こり、60 mg/kg 以上では重度になる可能性がある（Engle et al. 1987）[62]。

急性鉄中毒によって二次的に肝毒性が起こると考えられており、ある病院で20年の間に急性鉄中毒を発症した患者73名（男性15名、女性58名、1～48歳）を調査した結果、13名に肝毒性が現れ、そのうち9名が重症であった。著者らは、重症の肝毒性は1,000 μg/dLを超える血清鉄濃度と関連していたとしている（Robertson and Tenenbein 2005）[63]。

（２）経口ばく露（介入研究）

献血した成人97名（男性46名（34～48歳）、女性51名（35～52歳））にヘム鉄–非ヘム鉄混合（18.4 mg Fe/人/日（豚血液由来ヘム鉄2.4 mg Fe /人/日及びフマル酸第一鉄16 mg Fe/人/日））又は非ヘム鉄（フマル酸第一鉄60 mg Fe/人/日）を3か月間摂取させる二重盲検試験が行われた。本試験は、1か月間を1期として連続した3期に分けて行われた。全ての被験者は無作為に後半の2期のうちの1期にプラセボを摂取した。血清フェリチン及びヘモグロビン濃度に有意な差はみられなかったが、非ヘム鉄摂取群はヘム鉄–非ヘム鉄混合摂取群及びプラセボ群と比較して便秘の頻度及び全4症状（悪心、胃痛、便秘及び下痢）を合わせた発生頻度が高かった（Frykman et al. 1994）[64]。

543名（閉経前の非妊娠女性484名、男性59名（18～39歳））に硫酸第一鉄（50 mg Fe/人/日）をワックスマトリックス型の錠剤（271名）又は従来の錠剤（272名）として56日間朝食前に摂取させる単盲検試験が行われた。ワックスマトリックス型の錠剤摂取群のうち33名、従来の錠剤摂取群のうち44名が耐えられない有害影響のため試験を最後まで行うことができなかった。ワックスマトリックス型の錠剤摂取群のうち51名（19%）、従来の錠剤摂取群のうち136名（50%）に重度又は中等度の有害影響がみられた。従来の錠剤摂取群において、重度又は中等度の胃腸への影響（腹部不快感、悪心、便秘、下痢及び黒色便）がみられた割合が高かった。重度又は中等度の頭痛の発症数はワックスマトリックス型の錠剤摂取群の6名で12回、従来の錠剤摂取群の25名で123回と10倍の差がみられた（Brock et al. 1985）[65]。

19名の女性（18～20歳）に牛の血球由来のヘム鉄1.5g（30 mg Fe/人/日）を2か月間摂取させた結果、肝機能及びその他の生化学的指標への影響はみられなかった（斉藤 1991）[66]。

献血した1,496名を対象に、プラセボ群と硫酸第一鉄（222 mg Fe/人/日、14日間）摂取群との比較、プラセボ群と硫酸第一鉄、フマル酸第一鉄及びグルコン酸第一鉄（222 mg Fe/人/日、14日間）摂取群との比較、並びにプラセボ群と硫

酸第一鉄、硫酸グリシン第一鉄及びグルコン酸第一鉄（180 mg Fe/人/日、14 日間）摂取群との比較をする二重盲検試験が行われた。鉄化合物の違いによる便秘、下痢、胸焼け、悪心、上腹部痛等の影響の頻度に有意な差はみられかった。いずれの試験においてもプラセボ群に対して鉄化合物摂取群の有害影響の頻度が高かった（Hallberg et al. 1966）[67]。

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

鉄摂取群において、プラセボ群と比較して、有害影響（便秘、下痢、悪心、上腹部痛等）を合わせた頻度及び下痢の頻度が高かった。悪心及び上腹部痛の頻度について、プラセボ群と徐放性製剤の摂取群は同程度であったが、徐放性製剤の摂取群と比較して口腔内崩壊錠の摂取群は高かった（Rybo and Solvell 1971）[68]。

1,095 名の鉄欠乏症及び鉄欠乏性貧血患者（男性 119 名、女性 976 名（15～88 歳））にサクシニル化鉄タンパク（iron protein succinylate）（120 mg Fe/人/日）又は徐放性錠剤の硫酸第一鉄（105 mg Fe/人/日）を 60 日間（サクシニル化鉄タンパクを摂取した一部の被験者は 90 日間）摂取させる二重盲検試験が行われた。サクシニル化鉄タンパク摂取群で胸焼け、便秘及び腹痛が報告され、硫酸第一鉄摂取群で胸焼け、上腹部痛、便秘、腹痛、発疹及び悪心が報告された（Liguori 1993）[69]。

鉄欠乏性貧血患者の女性 26 名（16～69 歳）にフマル酸第一鉄（140 mg/人/日）を 12 週間摂取させた結果、副作用はみられなかった（川越 1990）[70]。

妊娠女性 110 名に硫酸第一鉄（60、120 又は 240 mg Fe/人/日）を 15 週間摂取させる試験が行われた。悪心、嘔吐、腹痛等の影響が用量依存的（それぞれの摂取群で 32.43%、40.54%及び 72.22%）にみられた（Reddaiah et al. 1989）[71]。

健常な生後 1 か月の乳児 44 名（男児 23 名、女児 21 名）にピロリン酸第二鉄（0（プラセボ）又は 5 mg Fe/人/日（0.7 mg Fe/kg 体重/日[16)]））を 1 年間摂取

16) 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。

させる二重盲検試験が行われた。体重及び身長への影響はみられなかった（Farquhar 1963）[72]。

健常な生後 1 か月の乳児 246 名に硫酸第一鉄（0（プラセボ）又は 30 mg Fe/人/日（3.0 mg Fe/kg 体重/日 [17]））を 1 年間摂取させ、更に 1 年間追跡する二重盲検試験が行われた。ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、体重増加量、疾病発症数等に有意な差はみられなかった（Fuerth 1972）[73]。

健常な生後 1 か月の乳児 77 名に硫酸第一鉄（0（プラセボ）又は 7.5 mg Fe/人/日（1.2 mg Fe/kg 体重/日 [16]））を 5 か月間摂取させる二重盲検試験が行われた。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（Friel et al. 2003）[74]。

生後 4 か月の乳児（スウェーデン 96 名、ホンジュラス 118 名）に鉄サプリメントとして硫酸第一鉄（1 mg Fe/kg 体重/日）を生後 4～9 か月間摂取する群、生後 4～6 か月間はプラセボを摂取して 6～9 か月間に硫酸第一鉄を摂取する群又はプラセボを生後 4～9 か月間摂取する群に分け、二重盲検試験が行われた。スウェーデンの乳児において、硫酸第一鉄を生後 4～9 か月間摂取した群ではプラセボ群と比較して身長の増加量及び頭囲の増加量が低値であった。試験開始時のヘモグロビン濃度が 110 g/L 未満の乳児では、硫酸第一鉄を生後 4～9 か月間摂取した群では、プラセボ群と比較して下痢発症のオッズ比（OR）は 0.21（95%CI：0.04～0.95）であったが、ヘモグロビン濃度が 110 g/L 以上の乳児では下痢発症の OR は 2.4（95%CI：1.0～5.8）であった（Dewey et al. 2002）[75]。

生後 4～6 か月の乳児 306 名に硫酸第一鉄（0（プラセボ）又は 10 mg Fe/人/日（1.4 mg Fe/kg 体重/日 [16]））を 6 か月間摂取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、血清フェリチン濃度及び血清亜鉛濃度が増加した。体重及び身長別体重（weight-for-length）z スコアは改善し、その他の成長（身長等）への影響はみられなかった（Wasantwisut et al. 2006）[76]。

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%及び鉄摂取群の 56.7%が貧血）に硫酸第一鉄（0（プラセボ）又は 10 mg Fe/人/日（1.3 mg Fe/kg 体重/日 [16]））を 6 か月間摂取させる二重盲検試験が行われた。鉄摂取群において、ヘモグロビン濃度及び血清フェリチン濃度が増加した。

---

[17] 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。

成長（身長、体重等）への影響はみられなかった。下痢等の発生頻度に差はみられなかった（Berger et al. 2006）[77]。

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（プラセボ）又は 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（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られなかった（Lind et al. 2008）[78]。

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（0（プラセボ）又は 2 mg/kg 体重/日）を 4 か月間摂取させる二重盲検試験が行われた。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、体重増加率及び線形成長率が上昇した（Majumdar et al. 2003）[79]。

健常な生後 11～14 か月の乳幼児 179 名に硫酸第一鉄（0（プラセボ）又は 3 mg Fe/kg 体重/日）を 3 か月間摂取させた結果、胃腸への影響（嘔吐、下痢、便秘等）はみられなかった（Reeves and Yip 1985）[80]。

体内の鉄量が不足していない 47 名の小児（男児 20 名、女児 27 名（12～18 か月齢)）に硫酸第一鉄（0（プラセボ）又は 3 mg/kg 体重/日）を 4 か月間摂取させた結果、鉄摂取群の体重増加率が低下した。呼吸器感染症及び胃腸炎の発生頻度に違いはみられなかった（Idjradinata et al. 1994）[81]。

生後約 28 か月の小児 108 名に硫酸第一鉄（0（プラセボ）又は 20 mg Fe/人/日（1.7 mg Fe/kg 体重/日 [16)]））を 12 か月間（5 日/週）摂取させる二重盲検試験が行われた。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、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（Rosado et al. 1997）[82]。

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

37 名）に硫酸第一鉄（0（プラセボ）又は 30 mg Fe/人/日（2.8 mg Fe/kg 体重/日 [16]））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）[83]。

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）又は 40 mg Fe/人/日（2.8 mg Fe/kg 体重/日 [16]））を 6 か月間摂取させた結果、鉄摂取群において、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 and Seshadri 1993）[84]。

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（0（プラセボ）又は 60 mg Fe/人/日（4.5 mg Fe/kg 体重/日 [16]））を 3 か月間摂取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た。成長（身長、体重等）への影響はみられなかった（Dossa et al. 2001）[85]。

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 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 et al. 2009）[86]。

（３）経口ばく露（観察研究）

①がん

a. 米国前向きコホート研究（結腸直腸癌）

米国の NHANES 1（National Health and Nutrition Examination Survey 1）に参加した 14,407 名（25～74 歳）を対象に鉄の摂取量と結腸直腸癌との関連が調査された。15 年の追跡期間中に 118 名の結腸癌及び 38 名の直腸癌が確認された。24 時間思い出し法及び食物摂取頻度調査（FFQ）により鉄摂取量が推定された。鉄摂取量により四分位群に分け、比例ハザードモデルを用いて年齢及び性別で調整し解析を行ったところ、第 1 四分位（摂取量不明）に対する第 4 四分位（摂取量不明）の相対リスク（RR）は、近位結

腸癌で 1.44（95%CI：1.23～1.69）であった。また、血清鉄濃度により四分位群に分け、解析を行ったところ、第 1 四分位（血清濃度不明）に対する第 4 四分位（血清濃度不明）の RR は、直腸癌で 1.57（95%CI：1.08～2.30）であった。性別にみると、女性に鉄摂取量増加と近位結腸癌のリスク増加とに関連がみられ（RR：1.51（95%CI：1.41～1.60））、血清鉄濃度の増加と直腸癌のリスク増加とに関連がみられた（RR：1.73（95%CI：1.03～2.92））（Wurzelmann et al. 1996）[87]。

b. 米国前向きコホート研究（結腸癌）

米国の Iowa Women's Health Study に参加した 34,708 名（55～69 歳）の閉経後の女性を対象にヘム鉄及び亜鉛の摂取量と結腸癌との関連が調査された。15 年の追跡期間中に 438 名の近位結腸癌及び 303 名の遠位結腸癌が確認された。FFQ によりヘム鉄（全ての肉類に含まれる鉄量の 40%として算出）摂取量を推定した。ヘム鉄摂取量により五分位群に分け、比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し解析を行ったところ、第 1 五分位（0.76 mg/人/日以下）に対する第 5 五分位（2.05 mg/人/日以上）の相対リスク（RR）は、ヘム鉄と亜鉛を分けて解析した場合には有意な増加はみられなかったが、ヘム鉄及び亜鉛を 1 つのモデルで解析した場合には、近位結腸癌で RR は 2.18（95%CI：1.24～3.86、P_{trend}=0.01）であった（Lee et al. 2004）[88]。

c. カナダ前向きコホート研究（結腸直腸癌）

カナダの Canadian National Breast Screening Study に参加した 49,654 名（40～59 歳）の女性を対象に鉄の摂取量と結腸直腸癌との関連が調査された。16.4 年の追跡期間中に 617 名の結腸直腸癌が確認された。FFQ により総鉄摂取量及びヘム鉄摂取量（肉類及び魚に含まれる鉄量の 21～69 %として算出）を推定した。鉄摂取量及びヘム鉄摂取量により五分位群に分け、Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し解析を行ったところ、結腸直腸癌のリスク増加に関連はみられなかった（Kabat et al. 2007）[89]。

d. オランダ前向きコホート研究（結腸直腸癌）

オランダの Netherlands Cohort Study に参加した 120,852 名（55～69 歳）を対象にヘム鉄の摂取量と結腸直腸癌との関連が調査された。58,279 名の男性及び 62,573 名の女性からケースコホート研究のために 2,156 名の男性及び 2,215 名の女性をサブコホートとして無作為に選択した。9.3 年の追跡期間中に男性では 869 名及び女性では 666 名の結腸直腸癌が確認された。FFQ により鉄摂取量（ヘムを含む食品）及びヘム鉄摂取量（肉類及び魚に含

まれる鉄量の 26～65 %として算出）を推定した。鉄摂取量及びヘム鉄摂取量により五分位群に分け、Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し男女別に解析を行ったところ、結腸直腸癌のリスク増加に関連はみられなかった（Balder et al. 2006）[90]。

e. 米国コホート内症例対照研究（結腸直腸癌）

米国の New York University Women's Health Study に参加していた 15,785 名（34～65 歳）の女性において、平均 4.7 年の追跡期間中に 105 名の結腸直腸癌が確認された。コホート内症例対照研究のため、1 名の症例者に対し対照群を可能な限り 5 名までとし、年齢等をマッチさせ対照群として 523 名を選択した。質問票を用いた方法により総鉄摂取量を推定した。総鉄摂取量により四分位群に分け、ロジスティック回帰モデルを用いて家族の既往歴等で調整し解析を行ったところ、第 1 四分位（摂取量不明）に対する第 4 四分位（摂取量不明）の OR は、近位結腸癌で 3.29（95%CI : 0.7～14.6、P_{trend}=0.04）であり増加傾向がみられた。血清鉄濃度、総鉄結合能、トランスフェリン飽和度及び血清フェリチン濃度と結腸直腸癌のリスク増加とに正の関連はみられなかった（Kato et al. 1999）[91]。

f. イタリア症例対照研究（肝細胞癌）

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 : 1.25～7.23、P_{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）となり関連性は低下した（Polesel et al. 2007◆◆[18)]）[92]。

＜参考＞

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

---

18) 「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。

②その他

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

米国の Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis に参加した 6,814 名（45～84 歳）を対象にヘム鉄及び非ヘム鉄の摂取量とメタボリックシンドローム、2 型糖尿病及び心血管疾患との関連が調査された。メタボリックシンドローム及び 2 型糖尿病は平均 4.8 年の追跡期間中にそれぞれ 46.7 例/1,000 人-年（3,828 名を対象）及び 16.7 例/1,000 人-年（4,982 名を対象）が確認された。心血管疾患は平均 6.2 年の追跡期間中に 8.5 例/1,000 人-年（5,285 名を対象）が確認された。FFQ によりヘム鉄摂取量（牛肉、家禽の肉、魚からの鉄摂取量の 40%として算出）及び非ヘム鉄摂取量（鉄摂取量からヘム鉄摂取量を差し引いて算出）を推定した。ヘム鉄摂取量により五分位群に分け、Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し解析を行ったところ、ヘム鉄摂取量の第 1 五分位（0.44 mg/人/日以下）に対する第 5 五分位（1.07 mg/人/日以上）のハザード比（HR）は心血管疾患で 1.45（95%CI：0.96～2.18、P_{trend}=0.02）であった。また、解析の対象を赤肉由来のヘム鉄にしたところ、ヘム鉄摂取量の第 1 五分位（0.18 mg/人/日以下）に対する第 5 五分位（0.59 mg/人/日以上）の HR はメタボリックシンドロームで 1.25（95%CI：0.99～1.56、P_{trend}=0.03）及び心血管疾患で 1.65（95%CI：1.10～2.47、P_{trend}=0.01）であった。2 型糖尿病との関連はみられなかった（de Oliveira Otto et al. 2012）[93]。

b. フィンランド前向きコホート研究（急性心筋梗塞）

フィンランドの Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study に参加した 1,931 名（42～60 歳）の男性を対象に体内の鉄量と急性心筋梗塞との関連が調査された。平均 3 年の追跡期間中に 51 名が急性心筋梗塞を発症した。4 日間の食事記録により鉄摂取量を推定した。Cox 比例ハザードモデルを用いて年齢等で調整し解析を行ったところ、血清フェリチン濃度が 200 μg/L 以上の男性では 200 μg/L 未満の男性と比較して急性心筋梗塞のリスクが 2.2 倍（95%CI：1.2～4.0、P＜0.01）に増加した。血清フェリチン濃度が 200 μg/L 以上で、さらに LDL コレステロール値が 5.0 mmol/L（193 mg/dL）以上では、急性心筋梗塞の相対ハザード（relative hazard）が 4.7（95%CI：1.4～16.3、P＜0.05）であった。また、鉄摂取量 1 mg/日増加当たりの相対ハザードは 1.05（95%CI：1.01～1.09）であった（Salonen et al. 1992）[94]。

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

c. 米国前向きコホート研究（死亡率）

上述の Lee ら（2004）と同じ米国の Iowa Women's Health Study に参加した 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リ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 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（95%CI：1.03～1.17、絶対リスク増加率（absolute risk increase）=3.9%）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（400 mg/人/日以上）の HR は 1.57（95%CI：1.17～2.11）であり、用量反応関係がみられた（Mursu et al. 2011◆◆）[96]。

（４）ヒトにおける影響のまとめ

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、鉄を経口摂取させた試験について報告されている。

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

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

胃腸への影響が認められた報告のうち、Frykman ら（1994）、Hallberg ら（1966）及び Rybo and Solvell（1971）の報告はプラセボ群を設定した試験であり、これら 3 つの報告のうち、最も低い摂取量で影響が認められたのは

Frykman ら（1994）の報告であることから、本ワーキンググループとしては、当該報告を基に LOAEL の判断を行うこととした。

Frykman ら（1994）の報告については、IOM/FNB（2001）における耐容上限量の評価において、欧州における食品由来の鉄摂取量の平均値を 11 mg/人/日とし、サプリメント（フマル酸第一鉄）からの鉄摂取量 60 mg/人/日を合計した約 70 mg/人/日を、鉄の摂取の LOAEL と判断している。本ワーキンググループとしては、この判断を是認することが適当と考えた。試験が実施されたスウェーデンにおける 16～84 歳の男性及び女性の平均体重（1988～1989 年）は 70.4 kg とする報告（Statistics Sweden 2005）[97]を用いて 70 mg/人/日を体重当たりに換算し、0.99 mg/kg 体重/日と算出した。

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る。したがって、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 LOAEL を決定することは困難であるが、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、体重当たりの鉄摂取量で比較すると、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。

Ⅳ．ばく露状況

１．水道水での鉄の検出状況

平成 26 年度の水道統計における鉄及びその化合物の浄水（給水栓水等）での検出状況（表 5）から、各測定地点における最高値別でみると、全 5,770 測定地点中、水質基準値を超えた地点が 2 箇所あったが、5,446 地点で 0.03 mg/L 以下であった（日本水道協会 平成 26 年度調査結果（浄水））[98]。

表 5　浄水（給水栓水等）での鉄の検出状況

		検出濃度分布										
水源種別	① ②	～0.03 (mg/L)	～0.06 (mg/L)	～0.09 (mg/L)	～0.12 (mg/L)	～0.15 (mg/L)	～0.18 (mg/L)	～0.21 (mg/L)	～0.24 (mg/L)	～0.27 (mg/L)	～0.30 (mg/L)	0.31 (mg/L)～
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 月までの間に、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）[99]。

1986 年から 1998 年まで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）の鉄濃度を測定した結果、平均値 0.01 mg/L（検出範囲 0～0.29 mg/L）であった（菅原ら 1999）[100]。

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 試料の鉄濃度を測定した結果、1 つの試料において水道水の鉄の水質基準値（0.3 mg/L）を超過しており、0.46 mg/L であった（岩淵ら 2008）[101]。

＜参考＞

（２）海外流通製品

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 銘柄の鉄濃度を測定した結果、中央値 0.75 μg/L（検出範囲 0.070～104 μg/L）であった（Krachler and Shotyk 2009）[102]。

欧州に流通しているボトル入りミネラルウォーター56 試料の鉄濃度を測定した結果、中央値 40.85 μg/L（検出範囲＜1～403 μg/L）（検出限界値 1 μg/L）であった（Misund et al. 1999）[103]。

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 試料の鉄濃度を測定した結果、中央値 1.96 μg/L（検出範囲 0.109～166 μg/L）であった（Birke et al. 2010）[104]。

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 試料）の鉄濃度を測定した結果、平均値 0.8 μg/L、中央値 0.2 μg/L（検出範囲＜0.1～15.9 μg/L）（検出限界値 0.1 μg/L）であった（Cicchella et al. 2010）[105]。

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（ミネラルウォーター8 試料及び湧水 16 試料）の鉄濃度を測定した結果、ミネラルウォーター中の鉄濃度は＜0.100～3.999 μg/L、湧水中の鉄濃度は＜0.100～4.571 μg/L であった（Fiket et al. 2007）[106]。また、クロアチアに流通しているボトル入りナチュラルウォーター14 試料（ミネラルウォーター4 試料及び湧水 10 試料）の鉄濃度を測定した結果、ミネラルウォーター中の鉄濃度（検出範囲）は 0.388～3.710 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 al. 2010）[107]。

３．食品からの鉄の摂取状況

（１）国民健康・栄養調査

平成 26 年国民健康・栄養調査において、鉄の一日摂取量が報告されている。総数（8,047 名）、男性（3,786 名）、女性（4,261 名）の調査結果を表 6 に示す（厚生労働省 2016b）[108]。

表 6　鉄の一日摂取量（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[19)] [109, 110]において、鉄の一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 7 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）[111]。

表 7　鉄の一日摂取量の分布（平成 22、23 年国民健康・栄養調査特別集計）

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。

19) 平成 22 年国民健康・栄養調査及び平成 23 年国民健康・栄養調査において、鉄について、通常の食品からの摂取量に加え、強化食品（通常の食品に強化されている部分からの摂取）及び補助食品（顆粒、錠剤、カプセル及びドリンク状の製品からの摂取）からの摂取量も含まれている[109,110]。

（２）栄養機能食品の鉄の摂取目安量

食品表示基準（平成 27 年内閣府令第 10 号）において、栄養機能食品の一日当たりの摂取目安量に含まれる鉄の上限値として 10 mg が設定されている。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）[112]。

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 日及び休日 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 8 に示す（松井ら 2013）[113]。

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

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

（２）日本における鉄の一日摂取量の推定

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に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、水道水の摂水量に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[20)]。

以上から、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）[5)]
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)]	
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。

20) 平成 22 年国民健康・栄養調査及び平成 23 年国民健康・栄養調査において、通常の食品からの摂取量に加え、強化食品及び補助食品からの摂取量も含まれていることから、栄養機能食品の鉄の一日当たりの摂取目安量の上限値 10 mg（消費者庁 2015）を加算しなかった。

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に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、水道水の摂水量に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[20]。

以上から、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。

表 10　鉄の推定一日摂取量（高摂取量の見積もり）

	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）[5]
ミネラルウォーター類	0.46 mg/L[1]	0.8 L[2]	0.37	
水道水	0.3 mg/L[3]	2.17 L[2]	0.65	
食事			13.9[4]	
合計			15	0.27

1）岩淵ら 2008
2）松井ら 2013
3）水道法の水質基準値
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。

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）[114]。

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

※IARC による発がん物質の分類（食品安全委員会 2015）

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

２．FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合（JECFA）

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

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

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

JECFA は、暫定最大耐容一日摂取量（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並びに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 年の同第 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、配水時の鋼管及び鋳鉄管の腐食の結果として飲料水中に存在することもある。

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

体内に過剰な鉄が蓄積されるのを防ぐために、JECFA では 1983 年に PMTDI を 0.8 mg/kg 体重/日と設定した。この値は、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並びに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。この PMTDI の 10%を飲料水に割り当てると約 2 mg/L という値が得られるが、この値は健康に対する危害因子となるものではない。通常は、この濃度以下で、飲料水の味や外観に影響を与える（WHO 2011、2008）[10, 11, 115, 116]。

４．米国食品医薬品庁（FDA）

FDA は、幼児について 25 mg/kg 体重の鉄を急性摂取することで中毒症状が起こる可能性があり、60 mg/kg 体重の鉄では臨床的に重大な鉄中毒が引き起こされる可能性があるとしている。また、250 mg/kg 体重の鉄では死に至ることがあるとしている（FDA 1997）[117]。

５．米国医学研究所（IOM）

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

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

また、乳児に 18 か月間非ヘム鉄（30 mg/人/日）を摂取させる Farquhar ら（1963）[21] の研究、及び 11～14 か月の乳児に 3 か月間非ヘム鉄（3 mg/kg 体重/日（約 30 mg/人/日））を摂取させる Reeves and Yip（1985）の研究において、胃腸への有害な影響がみられなかったことから、サプリメントによる摂取量 30 mg/人/日と 11～14 か月の乳児の鉄摂取量約 10 mg/日（中央値）の合算により乳児及び幼児の鉄の NOAEL を 40 mg/人/日としている。乳児及び幼児におい

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

て、胃腸への影響が誘発される可能性のある鉄摂取量に関して不確実性がほとんどないことから不確実係数を 1 とし、乳児及び幼児の UL を 40 mg/人/日としている。また、4～18 歳において非ヘム鉄を過剰摂取したことによる安全性を調査した研究データがないことから、4～13 歳には幼児の UL（40 mg/人/日）、青年（14～18 歳）には成人の UL（45 mg/人/日）を推奨するとしている（IOM 2001）[38]。

６．米国栄養評議会（CRN）

CRN は 2014 年、鉄の ULS[22] を評価している。

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

７．欧州食品安全機関（EFSA）

EFSA は 2006 年、鉄について評価を行っている。

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

[22] サプリメントとしての UL。通常の食事以外からの摂取量の上限値。

との関係を明らかにする研究が必要であるとしている（EFSA 2006）[118]。

８．厚生労働省

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

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

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

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

成人及び小児については、FAO/WHO において、着色剤用酸化鉄、妊娠及び授乳中の鉄サプリメント、治療用鉄剤を除く、全ての鉄に対する暫定耐容最大一日摂取量を 0.8 mg/kg 体重/日と定められていることを踏まえ、この 0.8 mg/kg 体重/日と性別及び年齢階級ごとの参照体重を用いて 15 歳以上の耐容上限量を算定している。

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

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

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

鉄の食事摂取基準を表 11 に示す（厚生労働省 2015b）[119]。

表 11　鉄の食事摂取基準※（mg/日）

性　別	男　性				女　性					
年齢等	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	—	—	—	—

※過多月経（月経出血量が 80 mL/回以上）の人を除外して策定。

Ⅵ. 食品健康影響評価

鉄は自然水に多く含まれ、水中では種々の存在形態をとる。鉄は必須元素で

あり、日本人の食事摂取基準（2015年版）において、成人に対する鉄の推奨量は、6.0～7.5 mg/人/日（国民の平均体重を55.1 kgとすると0.11～0.14 mg/kg 体重/日）とされている。

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

実験動物等を用いた試験では、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖・発生毒性及び遺伝毒性の各種試験成績を検討した結果、反復投与毒性については、ラットに種々の鉄化合物を経口投与した試験において、100 mg Fe/kg 体重/日以上の用量で体重増加抑制が認められたが、特定の臓器に対する毒性は認められなかった。発がん性及び発生毒性を示す知見は認められなかった。生殖毒性を判断できる知見は得られなかった。遺伝毒性については、鉄には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと判断した。

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

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

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

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 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 mg/kg 体重/日と比較し、ミネラルウォーター類、水道水及び食事からの鉄摂取によって健康影響が生じるリスクは低いと判断した。

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 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、上述のミネラルウォーター類、水道水及び食事から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。

＜略号等＞

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

＜参照＞

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

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

(http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000014.html)（2016年9月20日時点）.
20. 厚生労働省: 水質基準に関する省令（平成15年5月30日厚生労働省令第101号）最終改正平成27年3月2日厚生労働省令第29号. 2015a (http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15F19001000101.html)（2016年9月20日時点）.
21. EU: (European Union). Commission Directive 2003/40/EC of 16 May 2003 establishing the list, concentration limits and labelling requirements for the constituents of natural mineral waters and the conditions for using ozone-enriched air for the treatment of natural mineral waters and spring waters. 2003 (http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0040&from=en)（2016年10月17日時点）.
22. EU: (European Union). Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption. Official Journal of the European Communities. Amended by 2015. 1998 (http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0083-20151027&from=EN)（2016年9月20日時点）.
23. EPA: (Environmental Protection Agency). Secondary Drinking Water Standards: Guidance for Nuisance Chemicals. 2016 (http://water.epa.gov/drink/contaminants/secondarystandards.cfm#content)（2016年9月20日時点）.
24. Codex: (Codex Alimentarius Commission). Codex standard for natural mineral waters. Codex Standard 108-1981. Adopted 1981. Amendment 2001, 2011. 2011 (www.fao.org/input/download/standards/223/CXS_108e.pdf)（2016年9月20日時点）.
25. Codex: (Codex Alimentarius Commission). General standard for bottled/packaged drinking waters (other than natural mineral waters). Codex Standard 227-2001 (www.fao.org/input/download/standards/369/CXS_227e.pdf)（2016年9月20日時点）.
26. （一般社団法人）日本ミネラルウォーター協会: Q&A. 2016

(http://minekyo.net/publics/index/7/) （2016 年 9 月 20 日時点）.
27. CRN: (Council for Responsible Nutrition). Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition. 2014 (http://www.crnusa.org/safety/CRN-SafetyBook-3rdEdition-2014-fullbook.pdf)（2016 年 9 月 20 日時点）.
28. Rishi G, Wallace D F, and Subramaniam V N: Hepcidin: Regulation of the master iron regulator. Biosci Rep 2015
29. Hallberg L, Hulten L, and Gramatkovski E: Iron absorption from the whole diet in men: how effective is the regulation of iron absorption? Am J Clin Nutr 1997; 66: 347-356
30. Hunt J R and Roughead Z K: Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. Am J Clin Nutr 2000; 71: 94-102
31. Barrett J F, Whittaker P G, Williams J G, and Lind T: Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. Bmj 1994; 309: 79-82
32. Couzy F, Keen C, Gershwin M E, and Mareschi J P: Nutritional implications of the interactions between minerals. Prog Food Nutr Sci 1993; 17: 65-87
33. O'Dell B L: Mineral interactions relevant to nutrient requirements. J Nutr 1989; 119: 1832-1838
34. Hurrell R and Egli I: Iron bioavailability and dietary reference values. Am J Clin Nutr 2010; 91: 1461s-1467s
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. National Reseach Council 編. 東京化学同人 1981
36. Cao C, Thomas C E, Insogna K L, and O'Brien K O: Duodenal absorption and tissue utilization of dietary heme and nonheme iron differ in rats. J Nutr 2014; 144: 1710-1717
37. Hunt J R, Zito C A, and Johnson L K: Body iron excretion by healthy men and women. Am J Clin Nutr 2009; 89: 1792-1798
38. IOM: (Institute of Medicine). Food and Nutrition Board (FNB). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. A Report of the panel on micronutrients, subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and use of dietary reference intakes, and the standing

committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes. 2001 (http://www.nap.edu/catalog/10026.html) （2016 年 9 月 20 日時点）.

39. SACN: (Scientific Advisory Committee on Nutrition): Iron and Health. 2010 (https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/339309/SACN_Iron_and_Health_Report.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）.
40. Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, et al.: Body iron excretion in man: a collaborative study. Am J Med 1968; 45: 336-353
41. Weaver L C, Gardier R W, Robinson V B, and Bunde C A: Comparative toxicology of iron compounds. Am J Med Sci 1961; 241: 296-302
42. Berenbaum M C, Child K J, Davis B, Sharpe H M, and Tomich E G: Animal and human studies on ferrous fumarate, an oral hematinic. Blood 1960; 15: 540-550
43. 竹川 潔, 安原 加壽雄, 三森 国敏, 小野寺 博志, 下 武男, 髙橋 道人: 乳酸鉄 26 週間混餌投与ラットにおける毒性. 衛生試験所報告 1995; 第 113 号: 58-63
44. IPCS: (International Programme on Chemical Safety). Environmental Health Criteria 240. Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food. Annex 2: Dose conversion table. 2009 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44065/14/WHO_EHC_240_14_eng_Annex2.pdf?ua=1) （2016 年 9 月 20 日時点）.
45. JECFA: (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): 571. Iron. WHO Food Additives Series 18. 1983 (http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je18.htm) （2016 年 9 月 20 日時点）.
46. Imai T, Yasuhara K, Matsui H, Maruyama S, Fujimoto N, Mitsumori K, et al.: Iron lactate induction of pancreatic and endometrial proliferative lesions and a lack of increased tumors in a 104-week carcinogenicity study in F344 rats. Food Chem Toxicol 2002; 40: 1441-1448
47. 食品安全委員会: 添加物評価書 乳酸カリウム　2013 年 1 月. 2013 (http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya2007020600

2) （2016 年 9 月 20 日時点）.
48. Siegers C P, Bumann D, Trepkau H D, Schadwinkel B, and Baretton G: Role of iron in cell proliferation and tumorigenesis. Prog Clin Biol Res 1991; 369: 439-444
49. Siegers C P, Bumann D, Trepkau H D, Schadwinkel B, and Baretton G: Influence of dietary iron overload on cell proliferation and intestinal tumorigenesis in mice. Cancer Lett 1992; 65: 245-249
50. Seifried H E, Seifried R M, Clarke J J, Junghans T B, and San R H: A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. Chem Res Toxicol 2006; 19: 627-644
51. Marzin D R and Phi H V: Study of the mutagenicity of metal derivatives with Salmonella typhimurium TA102. Mutat Res 1985; 155: 49-51
52. Wong P K: Mutagenicity of heavy metals. Bull Environ Contam Toxicol 1988; 40: 597-603
53. Lima P D, Vasconcellos M C, Montenegro R A, Sombra C M, Bahia M O, Costa-Lotufo L V, et al.: Genotoxic and cytotoxic effects of iron sulfate in cultured human lymphocytes treated in different phases of cell cycle. Toxicol In Vitro 2008; 22: 723-729
54. Antunes L M G, Araújo M C P, Dias F D L, and Takahashi C S: Effects of H2O2, Fe2+ and Fe3+ on curcumin-induced chromosomal aberrations in CHO cells. Genetics and Molecular Biology 2005; 28: 161-164
55. Park J H and Park E: Influence of iron-overload on DNA damage and its repair in human leukocytes in vitro. Mutat Res 2011; 718: 56-61
56. Parveen N, Ahmad S, and Shadab G G: Iron induced genotoxicity: attenuation by vitamin C and its optimization. Interdiscip Toxicol 2014; 7: 154-158
57. Horta R N, Kahl V F, Sarmento Mda S, Nunes M F, Porto C R, Andrade V M, et al.: Protective effects of acerola juice on genotoxicity induced by iron in vivo. Genet Mol Biol 2016; 39: 122-128
58. Premkumar K and Bowlus C L: Ascorbic acid reduces the frequency of iron induced micronuclei in bone marrow cells of mice. Mutat Res 2003; 542: 99-103
59. Pra D, Franke S I, Giulian R, Yoneama M L, Dias J F, Erdtmann B, et

al.: Genotoxicity and mutagenicity of iron and copper in mice. Biometals 2008; 21: 289-297
60. Bianchini F, Caderni G, Dolara P, and Tanganelli E: Nuclear aberrations and micronuclei induction in the digestive tract of mice treated with different iron salts. J Appl Toxicol 1988; 8: 179-183
61. Franke S I, Pra D, Giulian R, Dias J F, Yoneama M L, da Silva J, et al.: Influence of orange juice in the levels and in the genotoxicity of iron and copper. Food Chem Toxicol 2006; 44: 425-435
62. Engle J P, Polin K S, and Stile I L: Acute iron intoxication: treatment controversies. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 153-159
63. Robertson A and Tenenbein M: Hepatotoxicity in acute iron poisoning. Hum Exp Toxicol 2005; 24: 559-562
64. Frykman E, Bystrom M, Jansson U, Edberg A, and Hansen T: Side effects of iron supplements in blood donors: superior tolerance of heme iron. J Lab Clin Med 1994; 123: 561-564
65. Brock C, Curry H, Hanna C, Knipfer M, and Taylor L: Adverse effects of iron supplementation: a comparative trial of a wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets. Clin Ther 1985; 7: 568-573
66. 斉藤 宏: 栄養補助としてのヘム鉄の効果. Effect of heme iron as a nutritional assistance. 新薬と臨床 1991; 40: 243-249
67. Hallberg L, Ryttinger L, and Solvell L: Side-effects of oral iron therapy. A double-blind study of different iron compounds in tablet form. Acta Med Scand Suppl 1966; 459: 3-10
68. Rybo G and Solvell L: Side-effect studies on a new sustained release iron preparation. Scand J Haematol 1971; 8: 257-264
69. Liguori L: Iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency: controlled, double-blind, multicenter clinical trial on over 1,000 patients. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1993; 31: 103-123
70. 川越 裕也: 鉄欠乏性貧血に対するマスチゲン S 錠の臨床効果. 医学と薬学 1990; 23: 815-823
71. Reddaiah V P, Raj P P, Ramachandran K, Nath L M, Sood S K, Madan N, et al.: Supplementary iron dose in pregnancy anemia prophylaxis. Indian J Pediatr 1989; 56: 109-114
72. Farquhar J D: Iron supplementation during first year of life. Am J Dis Child 1963; 106: 201-206

73. Fuerth J H: Iron supplementation of the diet in full-term infants: a controlled study. J Pediatr 1972; 80: 974-979
74. Friel J K, Aziz K, Andrews W L, Harding S V, Courage M L, and Adams R J: A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. J Pediatr 2003; 143: 582-586
75. Dewey K G, Domellof M, Cohen R J, Landa Rivera L, Hernell O, and Lonnerdal B: Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. J Nutr 2002; 132: 3249-3255
76. Wasantwisut E, Winichagoon P, Chitchumroonchokchai C, Yamborisut U, Boonpraderm A, Pongcharoen T, et al.: Iron and zinc supplementation improved iron and zinc status, but not physical growth, of apparently healthy, breast-fed infants in rural communities of northeast Thailand. J Nutr 2006; 136: 2405-2411
77. Berger J, Ninh N X, Khan N C, Nhien N V, Lien D K, Trung N Q, et al.: Efficacy of combined iron and zinc supplementation on micronutrient status and growth in Vietnamese infants. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 443-454
78. Lind T, Seswandhana R, Persson L A, and Lonnerdal B: Iron supplementation of iron-replete Indonesian infants is associated with reduced weight-for-age. Acta Paediatr 2008; 97: 770-775
79. Majumdar I, Paul P, Talib V H, and Ranga S: The effect of iron therapy on the growth of iron-replete and iron-deplete children. J Trop Pediatr 2003; 49: 84-88
80. Reeves J D and Yip R: Lack of adverse side effects of oral ferrous sulfate therapy in 1-year-old infants. Pediatrics 1985; 75: 352-355
81. Idjradinata P, Watkins W E, and Pollitt E: Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. Lancet 1994; 343: 1252-1254
82. Rosado J L, Lopez P, Munoz E, Martinez H, and Allen L H: Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affected growth or body composition of Mexican preschoolers. Am J Clin Nutr 1997; 65: 13-19
83. Angeles I T, Schultink W J, Matulessi P, Gross R, and Sastroamidjojo S: Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool

children through iron supplementation. Am J Clin Nutr 1993; 58: 339-342
84. Bhatia D and Seshadri S: Growth performance in anemia and following iron supplementation. Indian Pediatr 1993; 30: 195-200
85. Dossa R A, Ategbo E A, de Koning F L, van Raaij J M, and Hautvast J G: Impact of iron supplementation and deworming on growth performance in preschool Beninese children. Eur J Clin Nutr 2001; 55: 223-228
86. Ramakrishnan U, Nguyen P, and Martorell R: Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. Am J Clin Nutr 2009; 89: 191-203
87. Wurzelmann J I, Silver A, Schreinemachers D M, Sandler R S, and Everson R B: Iron intake and the risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 503-507
88. Lee D H, Anderson K E, Harnack L J, Folsom A R, and Jacobs D R, Jr.: Heme iron, zinc, alcohol consumption, and colon cancer: Iowa Women's Health Study. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 403-407
89. Kabat G C, Miller A B, Jain M, and Rohan T E: A cohort study of dietary iron and heme iron intake and risk of colorectal cancer in women. Br J Cancer 2007; 97: 118-122
90. Balder H F, Vogel J, Jansen M C, Weijenberg M P, van den Brandt P A, Westenbrink S, et al.: Heme and chlorophyll intake and risk of colorectal cancer in the Netherlands cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 717-725
91. Kato I, Dnistrian A M, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore R E, et al.: Iron intake, body iron stores and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. Int J Cancer 1999; 80: 693-698
92. Polesel J, Talamini R, Montella M, Maso L D, Crovatto M, Parpinel M, et al.: Nutrients intake and the risk of hepatocellular carcinoma in Italy. Eur J Cancer 2007; 43: 2381-2387
93. de Oliveira Otto M C, Alonso A, Lee D H, Delclos G L, Bertoni A G, Jiang R, et al.: Dietary intakes of zinc and heme iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease. J Nutr 2012; 142: 526-533

94. Salonen J T, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, and Salonen R: High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. Circulation 1992; 86: 803-811
95. Salonen J T, Nyyssonen K, and Salonen R: Body iron stores and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 1994; 331: 1159; author reply 1160
96. Mursu J, Robien K, Harnack L J, Park K, and Jacobs D R, Jr.: Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study. Arch Intern Med 2011; 171: 1625-1633
97. Statisticssweden: (Statistiska centralbyran). 6 kilo mer man och 4 kilo mer kvinna. 2005
98. （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 年度水道統計水質分布表（浄水（給水栓水等））最高値 (http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2014-b-04Jyo-01max.pdf)（2016 年 9 月 20 日時点）.
99. 厚生労働省: ミネラルウォーター類の亜鉛、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頼について（回答）（平成 28 年 10 月 12 日生食基発 1012 第 1 号）. 2016a
100. 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ォーター類の性状について. 日本食生活学会誌 1999; 10: 34-48
101. 岩淵 真樹, 長谷川 一夫: 誘導結合プラズマ質量分析装置(ICP-MS)によるミネラルウォーター中の金属の分析方法の検討. 神奈川県衛生研究所研究報告 2008; 38: 44-46
102. Krachler M and Shotyk W: Trace and ultratrace metals in bottled waters: survey of sources worldwide and comparison with refillable metal bottles. Sci Total Environ 2009; 407: 1089-1096
103. Misund A, Frengstad B, Siewers U, and Reimann C: Variation of 66 elements in European bottled mineral waters. Sci Total Environ 1999; 243-244: 21-41
104. Birke M, Rauch U, Harazim B, Lorenz H, and Glatte W: Major and trace elements in German bottled water, their regional distribution, and accordance with national and international standards. Journal of Geochemical Exploration 2010; 107: 245-271
105. Cicchella D, Albanese S, De Vivo B, Dinelli E, Giaccio L, Lima A, et al.: Trace elements and ions in Italian bottled mineral waters:

Identification of anomalous values and human health related effects. Journal of Geochemical Exploration 2010; 107: 336-349
106. Fiket Z, Roje V, Mikac N, and Kniewald G: Determination of Arsenic and Other Trace Elements in Bottled Waters by High Resolution Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. Croat Chem Acta 2007; 80: 91-100
107. Peh Z, Šorša A, and Halamić J: Composition and variation of major and trace elements in Croatian bottled waters. Journal of Geochemical Exploration 2010; 107: 227-237
108. 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 (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h26-houkoku.html) （2016 年 9 月 20 日時点）.
109. 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. 2012a (http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000020qbb-att/2r98520000021c0o.pdf) （2016 年 12 月 5 日時点）.
110. 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 月. 2012b (http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002q1st-att/2r9852000002q1wo.pdf) （2016 年 12 月 5 日時点）.
111. 厚生労働省: 平成 22、23 年国民健康・栄養調査結果. 特別集計 (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkou_eiyou_chousa_tokubetsushuukei_h22.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）.
112. 消費者庁: 食品表示基準（平成 27 年内閣府令第 10 号） . 2015 (http://www.caa.go.jp/foods/pdf/150320_kijyun.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）.
113. 松井 佳彦, 浅見 真理, 伊藤 禎彦, 広瀬 明彦, 平田 睦子, 西村 哲治, 他: 水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究. 飲料水の水質リスク管理に関する総合的研究－寄与率分科会－. 平成 24 年度総括・分担研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合研究事業. 2013
114. IARC: (International Agency for Research on Cancer). List of classifications, Volumes 1-116. Last update: 16 September 2016. 2016 (http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/List_of_Classifications.pdf) （2016 年 9 月 20 日時点）.
115. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water

Quality - Volume 1: Recommendations. Third edition, incorporating first and second addenda. 2008 (http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/fulltext.pdf?ua=1)（2016 年 9 月 20 日時点）.

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

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

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

119. 厚生労働省: 食事による栄養摂取量の基準（平成 27 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 199 号）. 2015b (http://wwwhourei.mhlw.go.jp/cgibin/t_docframe2.cgi?MODE=hourei&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%90%48%8e%96%82%c9%82%e6%82%e9%89%68%97%7b%90%db%8e%e6%97%ca%82%cc%8a%ee%8f%80&EFSNO=386&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3)（2016 年 9 月 21 日時点）.