

(案)

## 添加物評価書

アルミノケイ酸ナトリウム、  
ケイ酸カルシウムアルミニウム、  
酸性リン酸アルミニウムナトリウム

2013年7月

食品安全委員会添加物専門調査会

## 目次

	頁
<審議の経緯> .....	3
<食品安全委員会委員名簿> .....	3
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿> .....	4
要 約 .....	6
I. 評価対象品目の概要 .....	7
1. 用途.....	7
(1) アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム .....	7
(2) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム .....	7
2. 主成分の名称 .....	7
(1) アルミノケイ酸ナトリウム .....	7
(2) ケイ酸カルシウムアルミニウム .....	7
(3) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム .....	7
3. 化学式及び分子量 .....	7
(1) アルミノケイ酸ナトリウム .....	7
(2) ケイ酸カルシウムアルミニウム .....	7
(3) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム・4水和物 .....	8
(4) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム・無水物 .....	8
4. 性状等 .....	8
(1) アルミノケイ酸ナトリウム .....	8
(2) ケイ酸カルシウムアルミニウム .....	8
(3) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム .....	8
5. 同種の添加物について .....	8
6. 評価要請の経緯 .....	10
7. 添加物指定の概要 .....	12
II. 安全性に係る知見の概要 .....	12
1. 体内動態 .....	12
(1) アルミノケイ酸ナトリウム .....	13
(2) ケイ酸カルシウムアルミニウム .....	14
(3) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム .....	14
(4) アルミニウムイオン .....	14
2. 毒性.....	22
(1) 遺伝毒性 .....	23
① アルミノケイ酸ナトリウム .....	23
② ケイ酸カルシウムアルミニウム .....	24
③ 酸性リン酸アルミニウムナトリウム .....	25
④ その他のアルミニウム塩.....	25

(2) 急性毒性 .....	27
① アルミノケイ酸ナトリウム .....	27
② ケイ酸カルシウムアルミニウム .....	28
③ 酸性リン酸アルミニウムナトリウム .....	28
④ その他のアルミニウム塩 .....	28
(3) 反復投与毒性/発がん性 .....	28
① アルミノケイ酸ナトリウム .....	28
② ケイ酸カルシウムアルミニウム .....	28
③ 酸性リン酸アルミニウムナトリウム .....	28
④ その他のアルミニウム塩 .....	29
(4) 生殖発生毒性 .....	<del>37</del> 36
① アルミノケイ酸ナトリウム .....	36
② ケイ酸カルシウムアルミニウム .....	37
③ 酸性リン酸アルミニウムナトリウム .....	37
④ その他のアルミニウム塩 .....	37
(5) 一般薬理試験 .....	46
(6) ヒトにおける知見 .....	48
① 骨への影響 .....	48
② アルツハイマー病を含む神経疾患 .....	49
③ 死亡 .....	58
④ 職業暴露による影響 .....	58
⑤ 透析脳症症候群 (DES) .....	59
III. 一日摂取量の推計等 .....	60
IV. 国際機関等における評価 .....	60
1. JECFA における評価 .....	60
2. 米国における評価 .....	63
3. 欧州における評価 .....	63
V. 食品健康影響評価 .....	64
<別紙 1 : 略称> .....	65
<参照> .....	66

- 1 <審議の経緯>
- 2 2005年 8月15日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に  
3 ついて要請（アルミノケイ酸ナトリウム：厚生労働省発食  
4 安第 0815001 号、ケイ酸カルシウムアルミニウム：同第  
5 0815003 号）、関係書類の接受
- 6 2005年 8月18日 第 107 回食品安全委員会（アルミノケイ酸ナトリウム、ケ  
7 イ酸カルシウムアルミニウムの要請事項説明）
- 8 2007年 2月28日 第 41 回添加物専門調査会
- 9 2007年 3月 8日 補足資料の提出依頼
- 10 2011年 4月19日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に  
11 ついて要請（酸性リン酸アルミニウムナトリウム：厚生労  
12 働省発食安 0419 第 4 号）~~関係書類の接受~~
- 13 2011年 4月28日 第 380 回食品安全委員会（酸性リン酸アルミニウムナトリ  
14 ウムの要請事項説明）
- 15 2011年 5月 2日 補足資料の提出依頼
- 16 2012年 5月 1日 関係書類及び補足資料の接受
- 17 2012年 5月30日 第 106 回添加物専門調査会
- 18 2012年 6月 1日 補足資料の提出依頼
- 19 2013年 5月16日 第 118 回添加物専門調査会
- 20 2013年 6月28日 第 119 回添加物専門調査会
- 21 2013年 7月30日 第 120 回添加物専門調査会

22

23 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)  
寺尾 允男 (委員長代理)  
小泉 直子  
坂本 元子  
中村 靖彦  
本間 清一  
見上 彪

(2006年12月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
小泉 直子  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)  
小泉 直子 (委員長代理)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
本間 清一

(2011年1月6日まで)

小泉 直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

(2012年6月30日まで)

小泉 直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森 国敏 (委員長代理)  
石井 克枝  
上安平 冽子  
村田 容常

1

2 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2007年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)  
山添 康 (座長代理)  
石塚 真由美  
井上 和秀  
今井田 克己  
江馬 眞  
大野 泰雄  
久保田 紀久枝  
中島 恵美  
西川 秋佳  
林 眞  
三森 国敏  
吉池 信男

(2009年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)  
山添 康 (座長代理)  
石塚 真由美  
井上 和秀  
今井田 克己  
梅村 隆志  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
頭金 正博  
中江 大  
中島 恵美  
林 眞  
三森 国敏  
吉池 信男

(2010年12月20日まで)

今井田 克己 (座長)  
山添 康 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
井上 和秀  
梅村 隆志  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
林 眞  
三森 国敏  
森田 明美  
山田 雅巳

(2011年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
井上 和秀  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
林 眞  
三森 国敏  
森田 明美  
山添 康  
山田 雅巳

1

(2012年6月30日まで)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
三森 国敏  
森田 明美  
山添 康  
山田 雅巳

(2012年9月30日から)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
森田 明美  
山田 雅巳

(2012年10月1日から)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石井 邦雄  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
江馬 眞  
久保田 紀久枝  
高橋 智  
塚本 徹哉  
頭金 正博  
中江 大  
森田 明美  
山田 雅巳

2

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

## 要 約

固結防止剤として使用される添加物「アルミノケイ酸ナトリウム」(CAS 登録番号：1344-00-9)、「ケイ酸カルシウムアルミニウム」(CAS 登録番号：1327-39-5)、膨張剤として使用される添加物「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」(CAS 登録番号：10305-76-7 (酸性リン酸アルミニウムナトリウム・4 水和物として) 又は 10279-59-1 (酸性リン酸アルミニウムナトリウム (無水物) として) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウム、二酸化ケイ素及びケイ酸塩類並びにアルミニウム塩類を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 (1) アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム  
4 固結防止剤、賦形剤 (参照 1) 【ケイ酸塩本体】

5

6 (2) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム  
7 膨張剤 (参照 2) 【リン酸塩本体】

8

9 2. 主成分の名称

10 (1) アルミノケイ酸ナトリウム

11 和名：アルミノケイ酸ナトリウム

12 英名：Sodium aluminosilicate

13 CAS 登録番号：1344-00-9 (参照 1) 【ケイ酸塩本体】

14

15 (2) ケイ酸カルシウムアルミニウム

16 和名：ケイ酸カルシウムアルミニウム

17 英名：Aluminium calcium silicate

18 CAS 登録番号：1327-39-5 (参照 1) 【ケイ酸塩本体】

19

20 (3) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム

21 和名：酸性リン酸アルミニウムナトリウム・4水和物

22 及び

23 酸性リン酸アルミニウムナトリウム・無水物

24 英名：Sodium aluminium phosphate, acidic

25 CAS 登録番号：10305-76-7 (酸性リン酸アルミニウムナトリウム・4水和物  
26 として)

27 10279-59-1 (酸性リン酸アルミニウムナトリウム・無水物と  
28 して) (参照 2) 【リン酸塩本体】

29

30 3. 化学式及び分子量

31 (1) アルミノケイ酸ナトリウム

32  $x\text{Na}_2\text{O} \cdot y\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot z\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  ( $x : y : z =$  約  $1 : 1 : 13$ )

33 分子量は特定されていない。(参照 1) 【ケイ酸塩本体】

34

35 (2) ケイ酸カルシウムアルミニウム

36  $w\text{Na}_2\text{O} \cdot x\text{CaO} \cdot y\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot z\text{SiO}$  ( $w : x : y : z = 0.50 \sim 4.0 : 32.0 \sim 38.0 :$   
37  $3.0 \sim 5.0 : 44.0 \sim 50.0$ )

38 分子量は特定されていない。(参照 1) 【ケイ酸塩本体】

1  
2 (3) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム・4水和物



4 949.88 (参照 1) 【ケイ酸塩本体】

5  
6 (4) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム・無水物



8 897.82 (参照 2) 【リン酸塩本体】

9  
10 4. 性状等

11 (1) アルミノケイ酸ナトリウム

12 評価要請者による添加物「アルミノケイ酸ナトリウム」の成分規格案では、  
13 含量として「本品を乾燥したものは、二酸化ケイ素  $\text{SiO}_2$  として 66.0～76.0%、  
14 酸化アルミニウム  $\text{Al}_2\text{O}_3$  として 9.0～13.0%、酸化ナトリウム  $\text{Na}_2\text{O}$  として  
15 4.0～7.0%を含む。」、性状として「本品は、白色の微粉末又は顆粒である。」  
16 とされている。また、評価要請者によれば、水、エタノールに不溶であり、  
17 一部、強酸、強アルカリ溶液に溶解するとされている。(参照 1) 【ケイ酸塩  
18 本体】

19  
20 (2) ケイ酸カルシウムアルミニウム

21 評価要請者による添加物「ケイ酸カルシウムアルミニウム」の成分規格案  
22 では、含量として「本品は、二酸化ケイ素 ( $\text{SiO}_2$ ) 44.0～50.0%、酸化アル  
23 ミニウム ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) 3.0～5.0%及び酸化カルシウム ( $\text{CaO}$ ) 32.0～38.0%及び  
24 酸化ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{O}$ ) 0.50～4.0%を含む。」、性状として「本品は、細  
25 かい白色の流動性がある粉末である。」とされている。評価要請者によれば、  
26 水、エタノールに不溶であり、粉末は鉱酸に徐々に分解され、粘土のような  
27 白色粉末と雲母状の物質になるとされている。(参照 1) 【ケイ酸塩本体】

28  
29 (3) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム

30 評価要請者による添加物「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」の成分規  
31 格案では、含量として「本品は、酸性リン酸アルミニウムナトリウム  
32 ( $\text{NaAl}_3\text{H}_{14}(\text{PO}_4)_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ =949.88 または  $\text{Na}_3\text{Al}_2\text{H}_{15}(\text{PO}_4)_8$ =897.82) として  
33 95.0%以上を含む。」、性状として「本品は、無～白色の粉末で、においは  
34 ない」とされている。また、評価要請者によれば、水に溶けにくく、塩基溶  
35 液には溶けるとされている。(参照 2) 【リン酸塩本体】

36  
37 5. 同種の添加物について

38 現在、我が国で添加物として使用が認められているケイ酸化合物、アルミニ

1 ウム化合物及びリン酸化合物及びその使用基準は表1のとおりである。このう  
 2 ち、使用基準が定められているものは表2のとおりである。（参照3、4）  
 3

表1 我が国で添加物として使用が認められているケイ酸化合物、アルミニウム化合物及びリン酸化合物

《ケイ酸アルミニウム化合物》 タルク カオリン	酸性白土 活性白土
《ケイ酸化合物》 二酸化ケイ素 ケイ酸カルシウム	ケイ酸マグネシウム
《アルミニウム化合物》 アルミニウム 食用赤色二号アルミニウムレーキ 食用赤色三号アルミニウムレーキ 食用赤色四〇号そのアルミニウムレーキ 食用黄色四号アルミニウムレーキ 食用黄色五号アルミニウムレーキ	食用緑色三号アルミニウムレーキ 食用青色一号アルミニウムレーキ 食用青色二号アルミニウムレーキ 硫酸アルミニウムアンモニウム 硫酸アルミニウムカリウム
《リン酸化合物》 リン酸 リン酸水素二ナトリウム リン酸二水素ナトリウム リン酸三ナトリウム リン酸水素二カリウム リン酸二水素カリウム リン酸三カリウム リン酸一水素カルシウム リン酸二水素カルシウム リン酸三カルシウム リン酸水素二アンモニウム	リン酸二水素アンモニウム リン酸三マグネシウム リン酸一水素マグネシウム ピロリン酸第二鉄 ピロリン酸二水素二ナトリウム ピロリン酸四ナトリウム ピロリン酸四カリウム ピロリン酸二水素カルシウム ポリリン酸ナトリウム ポリリン酸カリウム メタリン酸ナトリウム メタリン酸カリウム

4

表2 添加物であるケイ酸化合物、アルミニウム化合物及びリン酸化合物の使用基準一覧

添加物	使用基準
タルク カオリン 酸性白土	酸性白土、カオリン、ベントナイト、タルク、砂、ケイソウ土及びパーライト並びにこれらに類似する不溶性の鉱物性物質は、食品の製造又は加工上必要不可欠な場合以外は食品に使用してはならない。 酸性白土、カオリン、ベントナイト、タルク、砂、ケイソウ土及びパーライト並びにこれらに類似する不溶性の鉱物性物質の食品中の残存量は、2物質以上使用する場合であっても、食品の0.50%(チューインガムにタルクのみを使用する場合には、5.0%)以下でなければならない。
二酸化ケイ素	二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素は除く）は、ろ過助剤の目的で使用するとき以外は使用してはならない。二酸化ケイ素（微粒二酸化ケイ素は除く。）は、最終食品の完成前に除去しなければならない。微粒二酸化ケイ素は、母乳代替食品及び離乳食品に使用してはならない。微粒

	二酸化ケイ素の使用量は、二酸化ケイ素として、食品の2.0%以下でなければならない。但し、と併用する場合は、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。
ケイ酸カルシウム	ケイ酸カルシウムは、母乳代替食品及び離乳食品に使用してはならない。ケイ酸カルシウムの使用量は、食品の2.0%以下でなければならない。ただし、微粒二酸化ケイ素と併用する場合は、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。
ケイ酸マグネシウム	ケイ酸マグネシウムは、油脂のろ過助剤以外の用途に使用してはならない。また、ケイ酸マグネシウムは、最終食品の完成前にこれを除去しなければならない
アルミニウム 食用赤色二号アルミニウムレーキ 食用赤色三号アルミニウムレーキ 食用赤色四〇号そのアルミニウムレーキ 食用黄色四号アルミニウムレーキ 食用黄色五号アルミニウムレーキ 食用緑色三号アルミニウムレーキ 食用青色一号アルミニウムレーキ 食用青色二号アルミニウムレーキ	カステラ、きなこ、魚肉漬物、鯨肉漬物、こんぶ類、しょう油、食肉、食肉漬物、スポンジケーキ、鮮魚介類(鯨肉を含む。)、茶、のり類、マーマレード、豆類、みそ、めん類(ワンタンを含む。)、野菜及びわかめ類に使用してはならない。
硫酸アルミニウムアンモニウム 硫酸アルミニウムカリウム	みそに使用してはならない。
ピロリン酸二水素カルシウム リン酸一水素カルシウム リン酸二水素カルシウム リン酸三カルシウム	食品の製造又は加工上必要不可欠な場合及び栄養の目的で使用する場合以外は使用してはならない。カルシウムとして、食品の1.0%以下でなければならない。ただし、特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

## 6. 評価要請の経緯

アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカルシウムは、ケイ酸化合物、アルミニウム化合物の1つである。

酸性リン酸アルミニウムナトリウムは、リン酸化合物、アルミニウム化合物の一つである。

FAO/WHO：合同食品添加物専門家会議（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：JECFA<sup>(1)</sup>）（1969）の報告における引用によれば、Bauman（1960）は、ケイ素、ケイ酸、ケイ酸塩類（カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩）は環境中に広く存在するものであるとしている。二酸化ケイ素は、じゃがいも、牛乳、飲料水、ミネラルウォーター、ビール等に含まれているとされている。（参照5）【追加1】

<sup>1</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙1に名称等を示す。

1 JECFA (1970) の報告によれば、リン酸は人体に不可欠な構成成分であり、  
2 骨、歯に分布し、細胞内で代謝に寄与しているとされている。(参照 6)【追加  
3 2】  
4

5 Environmental Health Criteria : 環境保健クライテリア (EHC) (1997) に  
6 よれば、アルミニウムは、地殻の中で 3 番目に多い元素であり、主たる構成成  
7 分であるとしている。地殻において、アルミニウムは  $Al^{3+}$  として、酸素、フッ  
8 素、ケイ素その他と化合物を形成しており、金属元素状態では存在していない  
9 とされている。環境中に、自然的及び人為的に放出され、多くの食品中に、様々  
10 な形態で存在しているとされている。食品中の濃度は、その産地によって変わ  
11 り、食品の製造、包装、貯蔵や飲料水の処理に使用されるアルミニウムやアル  
12 ミニウム化合物もある程度食品中の濃度に寄与しているとされている。多くの  
13 アルミニウム塩が食品添加物として使用されており、一般的に、最もアルミニ  
14 ウムが高濃度に存在する食品は、アルミニウム添加物を含むものであるとされ  
15 ている。(参照 7)【リン酸 14】  
16

17 米国では、添加物「アルミノケイ酸ナトリウム」、「ケイ酸カルシウムアル  
18 ミニウム」、「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」は、一般に安全とみなさ  
19 れる (GRAS) 物質の一つとして指定されており、そのうち添加物「アルミノ  
20 ケイ酸ナトリウム」及び「ケイ酸カルシウムアルミニウム」は固結防止等の目  
21 的で適正使用規範 (GMP) の下で卓上塩に対し 2%以下、ベーキングパウダー  
22 に対し 5%以下等の基準に基づき、使用が認められており、添加物「酸性リン酸  
23 アルミニウムナトリウム」は GMP のもと使用が認められている。(参照 8、9)  
24 【ケイ酸塩類 40、リン酸塩 6】  
25

26 欧州連合 (EU) では、添加物「アルミノケイ酸ナトリウム」及び「ケイ酸  
27 カルシウムアルミニウム」は、スライス又は裁断したプロセスチーズ、プロセ  
28 スチーズ類似品及びチーズ類似品に対して 10 g/kg 以下、食塩及び代替塩に対  
29 して 10 g/kg 以下、dietary food supplement に対して必要量等の基準に基づき、  
30 使用が認められている。添加物「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」は、ベ  
31 ーカリー製品に対して 1 g/kg (アルミニウムとして) までの使用が認められて  
32 いる。(参照 10、11)【ケイ酸塩類 4、リン酸塩 7】  
33

34 厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了  
35 承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安  
36 全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められて  
37 いて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの  
38 指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示して

1 いる。今般、厚生労働省において添加物「アルミノケイ酸ナトリウム」、添加物  
2 「ケイ酸カルシウムアルミニウム」及び添加物「酸性リン酸アルミニウムナト  
3 リウム」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第  
4 24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評  
5 価の依頼がなされたものである。(参照1、2、12、13) 【ケイ酸塩本体、  
6 リン酸塩本体】

## 7 7. 添加物指定の概要

9 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、  
10 添加物「アルミノケイ酸ナトリウム」、添加物「ケイ酸カルシウムアルミニウ  
11 ム」及び添加物「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」について、表3のと  
12 おり使用基準を設定し、添加物としての指定の可否及び規格基準の設定について  
13 検討するとしている。(参照12、13)

14 表3 使用基準案

添加物名	使用基準案
アルミノケイ酸ナトリウム	固結防止若しくは食品の成型に必要な場合(錠剤、カプセル食品の賦形剤等)以外は食品に使用してはならない。食品中2%以下。但し、微粒二酸化ケイ素を併用する場合は、併せて2%以下。母乳代替品及び離乳食品に使用してはならない。
ケイ酸カルシウムアルミニウム	
酸性リン酸アルミニウムナトリウム	みそに使用してはならない。

## 15 II. 安全性に係る知見の概要

### 16 1. 体内動態

17 アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカルシウムは、 $\text{Na}_2\text{O}$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、  
18  $\text{SiO}_2$ (二酸化ケイ素)、 $\text{CaO}$ (酸化カルシウム)で構成される化合物であり、  
19 酸性リン酸アルミニウムナトリウムは、ナトリウムイオン、アルミニウムイ  
20 オン及びリン酸イオンで構成される化合物である。  
21

22  
23  
24 ここでは、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカルシウム及び  
25 酸性リン酸アルミニウムナトリウムに加え、アルミニウムイオンで構成される  
26 物質を被験物質とした体内動態に関する知見もあわせ、総合的に添加物「アル  
27 ミノケイ酸ナトリウム」、添加物「ケイ酸アルミニウムカルシウム」及び添加物  
28 「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」の体内動態に関する検討を行うことと  
29 した。

30  
31 二酸化ケイ素については、添加物「ケイ酸マグネシウム」の評価書(2010)  
32 で体内動態に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念を生じさせ

1 　　るようなものは認められていないため、本評価書案では体内動態の検討は行っ  
2 ていない。(参照 1 4)

3  
4 　　リン酸イオンについては、添加物「リン酸一水素マグネシウム」の評価書  
5 (2011) で体内動態に係る知見が検討されており、その結果、安全性に懸念を  
6 生じさせるようなものは認められていないため、本評価書案では体内動態の検  
7 討は行っていない。(参照 1 5)

8  
9 　　酸化カルシウムについては、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カル  
10 ルシウム」の評価書(2013) で体内動態に係る知見が検討されており、その結  
11 果、安全性に懸念を生じさせるようなものは認められていないため、本評価書  
12 案では体内動態の検討は行っていない。(参照 1 6)

13  
14 　　ナトリウムイオンについては、日本人の食事摂取基準において、今後 5 年間  
15 の食塩摂取の目標量が男性 9.0 g/日未満、女性は 7.5 g/日未満と設定されている  
16 ことから、添加物「アルミノケイ酸ナトリウム」及び添加物「酸性リン酸アル  
17 ミニウムナトリウム」が添加物として適切に使用された場合、後述する一日推  
18 計摂取量も踏まえ (P)、安全性に懸念が生じるとは考えられず、個別の知見  
19 に基づく体内動態の検討は行っていない。(参照 1 7)【追加 4】

#### 20 21 (1) アルミノケイ酸ナトリウム

22 　　Cefali (1995) らの報告によれば、ビーグル犬 (各群雌 12 匹) にアルミ  
23 ノケイ酸ナトリウム (16 mg/kg 体重) 及びゼオライト A (合成アルミノケイ  
24 酸ナトリウム) (30 mg/kg 体重) を単回経口投与する試験が実施されている。  
25 その結果、ケイ素の AUC について、ゼオライト A 投与群で増加が認められ  
26 たとされている。ケイ素のその他の吸収に係る測定値 (Cmax、Tmax)、アル  
27 ミニウムの吸収に係る測定値について被験物質投与に関連する影響は認め  
28 られなかったとされている。(参照 1 8)【ケイ酸塩類 64】

29  
30 　　Benke & Osborn (1979) の報告によれば、ラット (各群雄 4 匹) にアル  
31 ミノケイ酸ナトリウム又はゼオライト A (それぞれ 40、200、1,000 mg/kg  
32 体重/日) を三日間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、尿中  
33 ケイ素濃度は投与後速やかに上昇し、最大濃度到達時間は 24 時間以内であ  
34 ったとされている。尿中アルミニウム濃度の上昇は認められなかったとされ  
35 ている。Benke & Osborn は、アルミノケイ酸ナトリウム及びゼオライト A  
36 は、消化管でアルミニウムの部分とケイ酸の部分に分解された後にケイ酸部  
37 分のみが吸収されると判断されるとしている。(参照 1 9)【ケイ酸塩類 65】

1 (2) ケイ酸カルシウムアルミニウム

2 ケイ酸カルシウムアルミニウムの体内動態に関する知見は認められていな  
3 い。

4  
5 (3) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム

6 Yokel & Florence (2006) の報告によれば、F344 ラット (雄 13 匹) に <sup>26</sup>Al-  
7 酸性リン酸アルミニウムナトリウム (1、2%) を含むビスケットを単回投与  
8 する試験を実施している。その結果、バイオアベイラビリティは、1%投与群  
9 で 0.11%以下、2%投与群で 0.13%であったとされている。総放射能濃度は  
10 1%投与群で投与 4.2 時間後、2%投与群で投与 6.0 時間後に最大になったとさ  
11 れている。(参照 20) 【リン酸塩 36】

12  
13 (4) アルミニウムイオン

14 ① 吸収

15 JECFA (2006) の報告における引用による Reiber ら (1995)、JECFA  
16 (2006) の報告でも引用されている Yokel & Mcnamara (2001) の報告  
17 によれば、アルミニウムの吸収率は、腸管内腔、血中、組織液中の化学種  
18 の量、アルミニウムイオンと対になる酸 (乳酸、クエン酸など) や、競合  
19 するイオン (鉄、ケイ酸等) に影響されるとされている。吸収前に消化管  
20 において化学種が変更されることもあるとされている。胃酸によって大部  
21 分のアルミニウムは単量体まで分解されるとする知見もある。十二指腸に  
22 において pH が中性になれば、アルミニウム水和物になると考えられる。ア  
23 ルミニウムイオンの水溶性は、pH が中性で最も低いとされている。よっ  
24 て、ほとんどの化合物は小腸において、アルミニウム水和物として沈降し、  
25 取り込まれず糞中に排泄されると考えられる。クエン酸などの有機酸は、  
26 アルミニウムイオンと錯体を形成することによって水溶性を高くし、小腸  
27 における吸収率も高くすると考えられている。(参照 21、22) 【リン酸  
28 塩 13 (p121-122)、追加 1】

29  
30 JECFA (2006) の報告でも引用されている Provan & Yokel (1988) の  
31 報告によれば、ラットの小腸を用いた灌流試験が実施されており、その結  
32 果、傍細胞経路やナトリウムトランスポーターの阻害薬の添加によるアル  
33 ミニウム取込の減少、カルシウム欠損培地の使用によるアルミニウムの取  
34 込増加が認められたとされている。Provan & Yokel は、カルシウム補充培  
35 地によるアルミニウム取込の増加は、カルシウムの欠乏による傍細胞流の  
36 抵抗減少によるものとしている。また、同報告において、追加試験が実施  
37 されており、その結果、カルシウムチャネル阻害薬によるアルミニウム取  
38 込の阻害、カルシウムチャネル活性剤によるアルミニウム取込の増加が認

1 められたとされている。以上の結果から、Provan & Yokel は、アルミニウム  
2 がカルシウム取込経路と競合することを示唆している。(参照 2 1、2 3)  
3 【リン酸塩 13 (p123)、追加 13】

4  
5 JECFA (2006) の報告でも引用されている Froment ら (1989) の報告  
6 によれば、SD ラットにアルミニウム化合物 (1.2 mmol/kg 体重/日 (アル  
7 ミニウムとして 35mg/kg 体重/日)) を投与する試験が実施されている。そ  
8 の結果、尿中排泄率から推定されたアルミニウムの吸収率と、アルミニウ  
9 ムの溶解性に相関が認められたとされている。アルミニウム水和物の尿中  
10 排泄率は 0.015% であり、塩化アルミニウム、乳酸アルミニウムの 2 倍で  
11 あったとされている。クエン酸アルミニウムの尿中排泄率は 50~100 倍で  
12 あったとされている。(参照 2 1、2 4) 【リン酸塩 13、リン酸塩 39】

13  
14 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Van der Voet & de Wolff  
15 (1998) は、ラットの小腸に塩化アルミニウム (20 mmol/L)、塩化ナト  
16 リウム、塩化カルシウムを灌流させる試験を実施している。その結果、ア  
17 ルミニウムの吸収は塩化ナトリウム (0~120 mmol/L) の添加に影響され  
18 ず、塩化カルシウム (0~10 mmol/L) の添加により減少が認められたとさ  
19 れている。(参照 2 1) 【リン酸塩 13 (p123)】

20  
21 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Orihuela ら (2005) は、  
22 トリの腸細胞にアルミニウム、<sup>45</sup>Ca、カルシウムチャネル活性剤を添加す  
23 る試験を実施している。その結果、乳酸アルミニウム (0~150 μmol/L)  
24 の添加により、<sup>45</sup>Ca の取込は約 50% 減少したが、アルミニウムの添加によ  
25 る影響は認められなかったとされている。同報告において、ラットの小腸  
26 に同様の操作を行う灌流試験が実施されており、その結果、カルシウムの  
27 取込は塩化アルミニウム (50 mg/kg 体重) の添加により減少したとされて  
28 いる。(参照 2 1) 【リン酸塩 13 (p123)】

29  
30 JECFA (2006) の報告でも引用されている Jouhannau ら (1997) の  
31 報告によれば、ラット (雌雄不明、20 匹) に <sup>26</sup>Al (3.8 ng) 及び <sup>27</sup>Al (63  
32 ng) を含む脱イオン水 (400 μl) を投与する試験が実施されている。その  
33 結果、<sup>26</sup>Al は投与 1 時間後に最大血中濃度に達し、吸収率は 0.01% であ  
34 ったとされている。また、クエン酸 (20 mg) を併せて投与すると、アルミ  
35 ニウムの吸収が増加したとされている。(参照 2 1、2 5) 【リン酸塩 13  
36 (p124)、リン酸塩 40】

37  
38 JECFA (2006) の報告でも引用されている Schonholzer ら (1997) の

1 報告によれば、絶食したラットに  $^{26}\text{Al}$ -水酸化アルミニウム又は  $^{26}\text{Al}$ -クエン酸アルミニウムを投与する試験が実施されている。その結果、 $^{26}\text{Al}$ -水酸化アルミニウムの吸収率は 0.1%、 $^{26}\text{Al}$ -クエン酸アルミニウムの吸収率は 5%であったとされている。(参照 2 1、2 6)【リン酸塩 13 (p124)、リン酸塩 41】

7 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Priest ら (1995) および Priest (2004) は、ボランティア 1 例に  $^{26}\text{Al}$  (1.1  $\mu\text{g}$ ) 及びクエン酸ナトリウムを単回経口摂取させる試験を実施している。その結果、投与 6 時間後のアルミニウムの吸収率は、投与量の 1%であったとされている。(参照 2 1)【リン酸塩 13 (p125)】

13 JECFA (2006) の報告でも引用されている Priest ら (1998) の報告によれば、ヒトにクエン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム又は両者の混合物 (アルミニウムとして 100 mg) を経口チューブから摂取させる試験が実施されている。その結果、各アルミニウム塩の吸収率は、クエン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム及び混合物でそれぞれ 0.5、0.01、0.136% であったとされている。Priest は、クエン酸にはアルミニウム塩のバイオアベイラビリティを増加させる作用があるとしている。また、吸収率の差は、腸管内での  $^{26}\text{Al}$  の滞留時間の差によるものと示唆している。(参照 2 1、2 7)【リン酸塩 13、追加 2】

23 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Taylor (1998 は、ヒト (男性 3 例) を一晩絶食させ、水酸化アルミニウム (アルミニウムとして 280 mg ; 104 mmol) 及びクエン酸 (3.2 g ; 1.67 mmol) を含むフルーツジュース (100 ml) を摂取させる試験を実施している。その結果、血中クエン酸の最高濃度到達時間は、アルミニウムの最高濃度到達時間より 45 ~60 分早いものであったとされている。Taylor は、このことから、アルミニウムはクエン酸アルミニウムとして吸収されるのではなく、クエン酸は腸管上皮に作用してアルミニウムの吸収を促進すると示唆している。(参照 2 1)【リン酸塩 13 (p126)】

33 JECFA (2011) の報告でも引用されている Sunaga (2010a) の報告によれば、SD ラット (各群雌雄各 4 匹) に硫酸アルミニウムアンモニウム (アルミニウムとして 33、110 mg/kg 体重 (JECFA による換算)) を単回飲水投与する試験が実施されている。その結果、110 mg/kg 体重投与群の雄 1 匹、雌 3 匹が死亡し、動物を追加したとされている。死亡の原因は明らかにされていない。投与 24 時間後のバイオアベイラビリティは 33

1 mg/kg 体重投与群の雄で 0.039%、雌で 0.061%、110 mg/kg 体重投与群の  
2 雄で 0.048%、雌で 0.067%であったとされている。(参照 28、29)【追  
3 加 4、追加 5】  
4

5 JECFA (2011) の報告でも引用されている Sunaga (2010b) の報告に  
6 よれば、SD ラット (各群雌雄各 4 匹) に硫酸アルミニウムアンモニウム  
7 (アルミニウムとして 33、110mg/kg 体重/日 (JECFA による換算)) を  
8 14 日間、飲水投与する試験が実施されている。その結果、バイオアベイラ  
9 ビリティは 33 mg/kg 体重投与群の雄で 0.008%、雌で 0.003%、110 mg/kg  
10 体重投与群の雄で 0.006%、雌で 0.023%であったとされている。Cmax と  
11 AUC は用量に応じて上昇し、蓄積は認められなかったとされている。  
12 Sunaga は、前述の Sunaga (2010a) の結果と比較し、反復投与により硫  
13 酸アルミニウムアンモニウムの吸収が減少するとしている。(参照 28、  
14 30)【追加 4、追加 5】  
15

16 JECFA (2011) の報告でも引用されている Sunaga (2010c) の報告に  
17 よれば、SD ラット (各群雌雄各 4 匹) に乳酸アルミニウム (アルミニウ  
18 ムとして 27、91 mg/kg 体重 (JECFA による換算)) を単回飲水投与又は  
19 静脈内投与 (2 mg/kg 体重) する試験が実施されている。その結果、投与  
20 24 時間後のバイオアベイラビリティは 27 mg/kg 体重投与群の雄で  
21 0.067%、雌で 0.164%、91 mg/kg 体重投与群の雄で 0.161%、雌で 0.175%  
22 であったとされている。(参照 28、31)【追加 4、追加 6】  
23

24 JECFA (2011) の報告でも引用されている Sunaga (2010d) の報告に  
25 よれば、SD ラット (各群雌雄各 4 匹) に乳酸アルミニウム (アルミニウ  
26 ムとして 27、91 mg/kg 体重/日 (JECFA による換算)) を 14 日間、飲水  
27 投与する試験が実施されている。その結果、バイオアベイラビリティは 27  
28 mg/kg 体重投与群の雄で 0.009%、雌で 0.007%、91 mg/kg 体重投与群の  
29 雄で 0.043%、雌で 0.044%であったとされている。蓄積は認められなかつ  
30 たとされている。Sunaga は、前述の Sunaga (2010c) の結果と比較し、  
31 反復投与により乳酸アルミニウムの吸収が減少するとしている。AUC は、  
32 91 mg/kg 体重投与群で 27 mg/kg 体重投与群より 10~15 倍高かったとさ  
33 れている。Sunaga は、用量比を超えた AUC 比について、血中アルミニウ  
34 ムが 27 mg/kg 体重投与群では早期に消失し、91 mg/kg 体重投与群では二  
35 峰性の推移を示していることによるとしている。(参照 28、32)【追加  
36 4、追加 7】  
37

38 JECFA (2011) の報告でも引用されている Sunaga (2010e) の報告に

よれば、SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に硫酸アルミニウム（アルミニウムとして 98、158 mg/kg 体重（JECFA による換算）、硫酸アルミニウムとして 2,000 mg/kg 体重）を単回飲水投与する試験が実施されている。その結果、2,000 mg/kg 体重投与群の雌 1 匹を除く他全ての動物が死亡したとされている。投与 24 時間後のバイオアベイラビリティは 98 mg/kg 体重投与群の雄で 0.046%、雌で 0.064%、158 mg/kg 体重投与群の雄で 0.053%、雌で 0.069%であったとされている。（参照 2 8、3 3）【追加 4、追加 8】

JECFA（2011）の報告でも引用されている Sunaga（2010f）の報告によれば、SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に硫酸アルミニウム（アルミニウムとして 98、158 mg/kg 体重（JECFA による換算）、硫酸アルミニウムとして 2,000 mg/kg 体重）を 14 日間、飲水投与する試験が実施されている。その結果、バイオアベイラビリティは 98 mg/kg 体重投与群の雄で 0.012%、雌で 0.035%、158 mg/kg 体重投与群の雄で 0.012%、雌で 0.052%であったとされている。Cmax と AUC は用量に応じて上昇し、蓄積は認められなかったとされている。Sunaga は、前述の Sunara（2010e）の結果と比較し、雄で反復投与により硫酸アルミニウムの吸収が減少するとしている。（参照 2 8、3 4）【追加 4、追加 9】

JECFA（2011）の報告における引用によれば、Yokel&Florence（2008）は、F344 ラット（雄、匹数不明）に  $^{26}\text{Al}$ -クエン酸アルミニウム（0.65 mg）を含む茶葉の浸潤液（ $^{26}\text{Al}$  50 Bq（71.3 ng）/mL）を強制経口投与試験し、同時に  $^{27}\text{Al}$  を静脈内投与する試験を実施している。その結果、バイオアベイラビリティは  $0.37 \pm 0.26\%$  であったとされている。この結果はこれまで報告されてきた飲水投与によるアルミニウムのバイオアベイラビリティ（0.28%）と同等だが、ビスケットに添加した混餌投与によるアルミニウムのバイオアベイラビリティ（0.12%）より大きいとしている。（参照 2 8）【追加 4（p9）】

JECFA（2011）の報告でも引用されている Yokel ら（2008）の報告によれば、F344 ラット（各群雄 6 匹）に  $^{26}\text{Al}$ -塩基性リン酸アルミニウムナトリウム（1.5、3%）をチーズに添加して混餌投与し、同時にうち 1 匹に  $^{27}\text{Al}$  を静脈内投与（100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/時間）して血中アルミニウム濃度を 500  $\mu\text{g}/\text{L}$  に調整する試験が実施されている。その結果、 $^{26}\text{Al}$  の Cmax は、投与前の平均濃度の少なくとも 200 倍に上昇し、最高濃度到達時間は 1.5% 投与群で 8.0 時間後、2% 投与群で 8.6 時間後であったとされている。バイオアベイラビリティは、1.5% 投与群で  $0.10 \pm 0.07\%$ 、3% 投与群で  $0.29 \pm 0.18\%$  であったとされている。（参照 2 8、3 5）【追加 4、追加 10】

1  
2 JECFA (2011) の報告における引用によれば、Priest (2010) の報告  
3 によれば、SD ラット (各群雌 6 匹) にクエン酸アルミニウム ( $^{26}\text{Al}$  含有  
4 量 : 1.47 ng、 $^{27}\text{Al}$  含有量 : 50 mg)、塩化アルミニウム ( $^{26}\text{Al}$  含有量 : 1.24  
5 ng、 $^{27}\text{Al}$  含有量 : 50 mg)、硝酸アルミニウム ( $^{26}\text{Al}$  含有量 : 1.77 ng、 $^{27}\text{Al}$   
6 含有量 : 50 mg)、硫酸アルミニウム水溶液 ( $^{26}\text{Al}$  含有量 : 2.44 ng、 $^{27}\text{Al}$   
7 含有量 : 50 mg)、水酸化アルミニウム ( $^{26}\text{Al}$  含有量 : 12.2 ng、 $^{27}\text{Al}$  含有  
8 量 : 17 mg)、酸化アルミニウム ( $^{26}\text{Al}$  含有量 : 17.9 ng、 $^{27}\text{Al}$  含有量 : 23 mg)、  
9 酸性リン酸アルミニウムナトリウム ( $^{26}\text{Al}$  含有量 : 0.46 ng、 $^{27}\text{Al}$  含有量 :  
10 10 mg)、塩基性リン酸アルミニウムナトリウム ( $^{26}\text{Al}$  含有量 : 0.31 ng、  
11  $^{27}\text{Al}$  含有量 : 10 mg)、アルミノケイ酸ナトリウム (1%カルボキシメチル  
12 セルロース溶液として、 $^{26}\text{Al}$  含有量 : 0.60 ng、 $^{27}\text{Al}$  含有量 : 10 mg)、食  
13 用赤色 40 号アルミニウムレーキ (414 mg、 $^{26}\text{Al}$  含有量 : 0.96 ng)、Powdered  
14 pot entrolyte ( $^{26}\text{Al}$  含有量 : 2.4 ng、 $^{27}\text{Al}$  含有量 : 26 mg) 又はアルミニ  
15 ウム金属 (蜂蜜と混合し、舌下に投与。 $^{26}\text{Al}$  含有量 : 1.4 ng、 $^{27}\text{Al}$  含有量 :  
16 6.9 mg) を投与する試験が実施されている。その結果、各アルミニウム化  
17 合物の吸収率は 0.3%以下であったとされている。可溶性のアルミニウム化  
18 合物については、吸収率は 0.05~0.2% (硝酸アルミニウム : 0.045%、塩  
19 化アルミニウム : 0.054%、クエン酸アルミニウム : 0.078%、硫酸アルミ  
20 ニウム : 0.21%) であったとされている。アルミノケイ酸ナトリウムと食  
21 用赤色 40 号の吸収率はそれぞれ 0.12%、0.093%で同等であったとされて  
22 いる。非可溶性のアルミニウム化合物については、吸収率はやや小さかつ  
23 た (Powdered pot entrolyte : 0.042%、水酸化アルミニウム : 0.025%、酸  
24 化アルミニウム : 0.018%) とされている。酸性リン酸アルミニウムナトリ  
25 ウム、塩基性リン酸アルミニウム、アルミニウム金属の吸収率は、検出限  
26 界以下であり測定されなかったが、検出限界の 50%とすると、吸収率は、  
27 それぞれ 0.024%以下、0.015%以下、0.015%以下と考えられるとされて  
28 いる。Priest は、これらの試験結果はヒトによる知見と一致するとしている  
29 とされている。(参照 2 8) 【追加 4 (p9)】  
30

## 31 ② 分布

32 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Somova ら (1995) は、  
33 Wistar ラット (各群雄各 20 匹) に塩化アルミニウム (アルミニウムとし  
34 て 5 mg/kg 体重/日) を連続した 3 日間腹腔内投与し、4、22 日後にと殺す  
35 る試験を実施している。その結果、臓器中のアルミニウム濃度について、  
36 投与 4 日後で脳、骨及び腎臓での蓄積が認められたとされている。投与 22  
37 日後で脳、骨及び腎臓の蓄積は正常値に戻っていたが、肝臓で蓄積量の増  
38 加が認められたとされている。(参照 2 1) 【リン酸塩 13 (p126)】

1  
2 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Somova & Khan (1996)  
3 は、Wistar ラット (各群雄各 10 匹) に塩化アルミニウム (アルミニウム  
4 として 5、20 mg /kg 体重/日) 又は脱イオン水を 6 ヶ月間投与する試験を  
5 実施している。その結果、血漿、脳、肝臓、骨及び腎臓のアルミニウム量  
6 について、用量依存的な増加が認められたとされている。(参照 2 1) 【リ  
7 ン酸塩 13 (p126)】  
8

9 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Fulton (1989) の報告  
10 によれば、ラット (各群 6 匹) に水酸化アルミニウム又は塩化アルミニウ  
11 ム (それぞれアルミニウムとして 0.1、2.0、100 mg/l (0、0.01、0.2、5.5  
12 mg /kg 体重/日)) 並びにクエン酸又は酢酸を 10 週間飲水投与する試験が  
13 実施されている。その結果、アルミニウム濃度について、投与群の腸管細  
14 胞で、クエン酸の投与量依存的な増加が認められたが、腸管以外の臓器で  
15 クエン酸又は酢酸の投与による影響は認められなかったとされている。(参  
16 照 2 1、3 6) 【リン酸塩 13、リン酸塩 43】  
17

18 JECFA (2006) の報告でも引用されている Jouhanneau ら (1997) の  
19 報告によれば、ラット (雌雄不明、20 匹) に <sup>26</sup>Al (3.8 ng) 及び <sup>27</sup>Al (63  
20 ng) を含む脱イオン水 (400 µl) を投与する試験の結果、放射活性は約 1  
21 時間で骨に分布し、30 日以上保持されたとされている。Jouhanneau らは、  
22 アルミニウムの貯留期間は約 500 日であると示唆している。(参照 2 1、  
23 2 5) 【リン酸塩 13、リン酸塩 40】  
24

25 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Yokel (2005) は、ラッ  
26 ト (系統不明) にクエン酸アルミニウム (0.5 mmol/kg 体重) を急速静脈  
27 内投与し、前頭葉、側脳室、血液中のアルミニウム濃度を測定する試験を  
28 実施している。その結果、前頭葉透析液のアルミニウム濃度は、5 分以内  
29 に最高定常状態に達したとされている。脊髄液と比較して、前頭葉で高い  
30 アルミニウム濃度及び高い対血中濃度比が認められたとされていたことか  
31 ら、Yokel は、アルミニウムは血液脳関門から脳内に移行するとしている。  
32 定常状態において、脳細胞外液中アルミニウム濃度の対血中濃度比は 0.15  
33 であったことから、Yokel は、クエン酸アルミニウムの血液脳関門通過は、  
34 担体輸送であるとしている。マウス由来の内皮細胞のクエン酸アルミニウ  
35 ムの取り込みは、ナトリウムや pH から独立し、エネルギーに依存してい  
36 るようであるとされている。取り込みは、基質および/あるいはモノカルボ  
37 ン酸トランスポーター阻害剤や有機酸アニオン輸送ファミリーによって阻  
38 害されるとされている。アルミニウムのラットの脳における半減期は約

1 150 日であったとされている。Yokel らは、ラットとヒトにおける取込機  
2 序の差異について見識が不十分であり、ヒトへの外挿は難しいとしている。  
3 (参照 2 1) 【リン酸塩 13 (p127-128)】  
4

5 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Struys-Ponsar ら (1997)  
6 は、2 ヶ月齢のラットにグルコン酸アルミニウム (アルミニウムとして  
7 0.667 mg/250  $\mu$ l) を週に 3 回、2 ヶ月間腹腔内投与し、脳と肝臓のアルミ  
8 ニウム濃度を測定する試験を実施している。その結果、アルミニウム濃度  
9 について、対照群と比べ投与群で、肝臓では 44 倍、脳では 3.5 倍高く、  
10 側頭葉、海馬や前嗅核で最も高濃度の蓄積が認められたとされている。ま  
11 た、同報告において、アルミニウムの曝露によるグルタミン酸塩、アスパ  
12 ラギン酸塩及びグルタミンの分布への影響が調査されており、その結果、  
13 グルタミンの分布に影響が認められたとされている。(参照 2 1) 【リン酸  
14 塩 13 (p128)】  
15

16 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Yumoto ら (2003) は、  
17 授乳ラットに  $^{26}\text{AlCl}_3$  (20 dpm/日) と  $^{27}\text{AlCl}_3$  ( $^{27}\text{Al}$  として 0.009 mg/日)  
18 を含む試料を出生 1~20 日まで皮下投与し、各臓器における  $^{26}\text{Al}$  の濃度を  
19 測定する試験を実施している。その結果、 $^{26}\text{Al}$  について、投与開始 5~20  
20 日後に増加が認められたとされている。離乳後、肝臓や腎臓で減少が認め  
21 られたが、脳では離乳 140 日まで、わずかな減少が認められたのみであっ  
22 たとされている。(参照 2 1) 【リン酸塩 13 (p128)】  
23

24 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Day ら (1981) は、ヒ  
25 ト 1 例に  $^{26}\text{Al}$  (100 ng、70 Bq)、 $^{27}\text{Al}$  (1  $\mu$ g) 及びクエン酸ナトリウムを  
26 摂取させる試験を実施している。その結果、血中の  $^{26}\text{Al}$  濃度は 6 時間後に  
27 最大 (0.3 ng/L) となったとされている。Martin ら (1987) は、血漿容積  
28 を 3L と仮定し、投与量の 1%にあたる 1 ng が体内で循環していると推定  
29 している。このうち、低分子画分に 5%、トランスフェリンに 80%、アル  
30 ブミンに 10%、その他に 5%が認められたとされている。Ohman & Martin  
31 (1994) は、アルミニウムの結合試験を実施しており、血中アルミニウム  
32 の 90%がトランスフェリンと結合し、残りの 10%がクエン酸アルミニウム  
33 として存在していたとされている。Martin ら (1987) はトランスフェリ  
34 ンは血中で最も強力にアルミニウムと結合するたんぱく質であり、鉄と競  
35 合しないとしている。(参照 2 1) 【リン酸塩 13 (p129)】  
36

37 JECFA (2011) の報告における引用によれば、Sharma & Mishra (2006)  
38 は、妊娠 Wistar ラット (各群 8 匹) に塩化アルミニウム (345 mg/kg 体

1 重/日：アルミニウムとして 70 mg/kg 体重/日) を妊娠後 16 日間経口投与  
2 する試験を実施している。その結果、母動物の血液、脳、胎盤及び胎児の  
3 脳に高濃度のアルミニウム分布が認められたとされている。また、授乳中  
4 のラット (各群 5 匹) に塩化アルミニウム (345 mg/kg 体重/日：アルミニ  
5 ウムとして 70 mg/kg 体重/日) を分娩後 16 日間経口投与する試験が実施  
6 されている。その結果、児動物の脳にアルミニウムの高い分布が認められ  
7 たとされ、母乳を通したアルミニウムの輸送が認められたとされている。  
8 (参照 2 8) 【追加 4 (p11)】  
9

### 10 ③ 排泄

11 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Talbot ら (1995) は、  
12 男性 (6 例) に  $^{26}\text{Al}$  (84 ng、60 Bq) 溶液及びクエン酸 (25 mg) を静脈  
13 内投与する試験を実施している。その結果、投与 24 時間後までに  $59 \pm 10\%$ 、  
14 5 日後までに  $72 \pm 7\%$  が尿中に排泄されたとされている。 $^{26}\text{Al}$  の尿排泄と  
15 尿量、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン酸の排泄  
16 との関連は認められなかったとされている。また、投与 5 日後までに  $1.2$   
17  $\pm 0.3\%$  が糞中に排泄されたとされている。投与 5 日後の生体における残存  
18 量は  $16 \sim 36\%$  (平均  $27 \pm 7\%$ ) であったとされている。(参照 2 1) 【リン  
19 酸塩 13 (p129~130)】  
20

21 本専門調査会としては、アルミニウムイオンで構成される物質を被験物質  
22 とした体内動態に関する知見を検討した結果、以下のように考えた。アルミ  
23 ニウムの吸収率は、腸管内腔、血中、組織液中の化学種の量、アルミニウム  
24 イオンと対になる酸 (乳酸、クエン酸など) や、競合するイオン (カルシウ  
25 ム、鉄、ケイ酸等) に影響されるが、溶解度の低い化学種では吸収率は極め  
26 て低く、クエン酸等の有機酸と錯体を形成し溶解度が上昇した場合でも、吸  
27 収率は  $0.078 \sim 5\%$  であると報告されている。吸収されたアルミニウムは骨、  
28 腎臓、肝臓、脳等に分布するとされている。また、塩化アルミニウムを高濃  
29 度で妊娠動物に投与した場合、胎盤や母乳を介して児動物にアルミニウムが  
30 暴露する可能性が示唆されている。  
31

## 32 2. 毒性

33 アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム又は酸性リン酸  
34 アルミニウムナトリウムを被験物質とした毒性試験成績は非常に限られてい  
35 る。ここでは、体内動態の項と同様に、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸ナ  
36 トリウムカルシウム及び酸性リン酸アルミニウムナトリウムに加え、アルミニ  
37 ウムで構成される物質を被験物質とした毒性に係る知見も併せて総合的に添加  
38 物「アルミノケイ酸ナトリウム」、添加物「ケイ酸アルミニウムカルシウム」及

1 び添加物「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」の毒性に関する検討を行うこと  
2 ととした。

3  
4 二酸化ケイ素については、添加物「ケイ酸マグネシウム」の評価書（2010）  
5 で毒性に係る知見が検討されており、その結果、遺伝毒性、急性毒性、反復投  
6 与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はなく、安全性に懸念を生じさせる  
7 ヒトにおける知見も認められていないため、本評価書案では毒性の検討は行っ  
8 ていない。（参照 1 4）

9  
10 リン酸イオンについては、添加物「リン酸一水素マグネシウム」の評価書  
11 （2011）で毒性に係る知見が検討されており、その結果、遺伝毒性、急性毒性、  
12 反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はなく、安全性に懸念を生じ  
13 させるヒトにおける知見も認められていないため、本評価書案では毒性の検討  
14 は行っていない。（参照 1 5）

15  
16 酸化カルシウムについては、添加物「酢酸カルシウム」及び添加物「酸化カル  
17 シウム」の評価書（2013）で添加物「酸化カルシウム」のADIを特定しない  
18 ことと評価していることから、本評価書案では毒性の検討は行っていない。（参  
19 照 1 6）

20  
21 ナトリウムイオンについては、日本人の食事摂取基準において、今後 5 年間  
22 の食塩摂取の目標量が男性 9.0 g/日未満、女性は 7.5 g/日未満と設定されている  
23 ことから、添加物「アルミノケイ酸ナトリウム」及び添加物「酸性リン酸アル  
24 ミニウムナトリウム」が添加物として適切に使用された場合、後述する一日推  
25 計摂取量も踏まえ（P）、安全性に懸念が生じるとは考えられず、個別の知見  
26 に基づく毒性の検討は行っていない。（参照 1 7）【追加 4】

## 27 28 (1) 遺伝毒性

### 29 ① アルミノケイ酸ナトリウム

#### 30 a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

##### 31 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

32 Prival (1991) らの報告によれば、アルミノケイ酸ナトリウムにつ  
33 いての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、  
34 TA1537、TA1538、*Escherichia coli* WP2) を用いた復帰突然変異試  
35 験 (最高用量 10 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無  
36 にかかわらず陰性であったとされている。(参照 3 7)【ケイ酸塩類 14】

##### 37 38 (b) 微生物を用いる宿主経路試験

1 Litton Bionetics (1974) の報告によれば、アルミノケイ酸ナトリ  
2 ウムについての細菌 (*S. typhimurium* TA1530 及び G46 並びに  
3 *Saccharomyces cerevisiae* D3) の組換え頻度をみるマウス宿主経由試  
4 験を実施しており、陰性であったとされている。(参照 3 8) 【ケイ酸  
5 塩類 37】

## 6 7 b. 染色体異常を指標とする試験

### 8 (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

9 上述の Litton Bionetics (1974) の報告によれば、アルミノケイ酸  
10 ナトリウムについてのヒト組織由来の培養細胞 (WI-38) を用いた染  
11 色体異常試験 (最高用量 100.0 µg/ml) が実施されている。その結果、  
12 有意な染色体異常の誘発は認められなかったとされている。(参照 3  
13 8) 【ケイ酸塩類 37】

### 14 15 (b) げっ歯類を用いる小核試験

16 上述の Litton Bionetics (1974) の報告によれば、ラット (各群雄  
17 5 匹) にアルミノケイ酸ナトリウム (最高用量 5,000 mg/kg 体重) を  
18 単回投与又は 5 連続投与し、最終投与 6、24、48 時間後に骨髄の分裂  
19 中期像を検索する試験が実施されている。その結果、いずれも有意な  
20 染色体異常の誘発は認められなかったとされている。(参照 3 8) 【ケ  
21 イ酸塩類 37】

### 22 23 (c) げっ歯類を用いる優性致死試験

24 上述の Litton Bionetics (1974) の報告によれば、ラット (各群雄  
25 10 匹) にアルミノケイ酸ナトリウム (最高用量 5,000 mg/kg 体重) を  
26 交配前単回及び 5 連続胃内投与する優性致死試験が実施されている。  
27 その結果、いずれも有意な優性致死の誘発は認められなかったとされ  
28 ている。(参照 3 8) 【ケイ酸塩類 37】

## 29 30 ② ケイ酸カルシウムアルミニウム

### 31 a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

#### 32 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

33 上述の Prival (1991) らの報告によれば、ケイ酸カルシウムアルミ  
34 ニウムについての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、  
35 TA1537、TA1538 及び *E. coli* WP2) を用いた復帰突然変異試験 (最  
36 高用量 10 mg/plate) が実施されており、代謝活性化系の有無にかか  
37 わらず、陰性であったとされている。(参照 3 7) 【ケイ酸塩類 14】

1 ~~b. 染色体異常を指標とする試験~~

2 ~~ケイ酸カルシウムアルミニウムについて、染色体異常を指標とする試~~  
3 ~~験成績は認められていない。~~

4  
5 ③ 酸性リン酸アルミニウムナトリウム

6 酸性リン酸アルミニウムナトリウムについて、遺伝毒性の試験成績は認  
7 められていない。

8  
9 ④ その他のアルミニウム塩

10 a. DNA 損傷を指標とする試験

11 (a) 微生物を用いる DNA 修復試験

12 Kanematsu ら (1980) の報告によれば、塩化アルミニウム、酸化  
13 アルミニウム、硫酸アルミニウム、リン酸アルミニウムについての細  
14 菌 (*Bacillus subtilis* (H17 (Rec<sup>+</sup>, arg<sup>-</sup>, try<sup>-</sup>), M45 (Rec<sup>-</sup>, arg<sup>-</sup>,  
15 try<sup>-</sup>)) を用いた DNA 修復試験 (最高用量 0.5 M) が実施されており、  
16 いずれの化合物も陰性であったとされている。(参照 3 9) 【リン酸塩  
17 51】

18  
19 (b) 微生物を用いる SOS クロモテスト

20 Olivier & Marzin (1987) の報告によれば、塩化アルミニウム、硫  
21 酸アルミニウムについて、細菌 (*E. Coli* PQ37, PQ35) を用いた  
22 SOS クロモテスト (最高用量 3 μM/mL) が実施されており、いずれ  
23 の化合物も代謝活性化系の有無に関わらず陰性であったとされている。  
24 (参照 4 0) 【リン酸塩 53】

25  
26 ~~b-a.~~ 遺伝子突然変異を指標とする試験

27 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

28 石館ら (1991) の報告によれば、硫酸アルミニウムカリウムについ  
29 て、細菌 (*S. typhimurium* TA100, TA1535, TA1537, TA92, TA94,  
30 TA98) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10,000 μg/plate) が実  
31 施されており、代謝活性化系の有無に関わらず陰性であったとされて  
32 いる。(参照 4 1) 【リン酸塩 56】

33  
34 JECFA (2011) の報告における引用によれば、Utesch (2006) は、  
35 ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料についての細菌 (*S.*  
36 *typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535及びTA1537並びに  
37 *E. coli* WP2 *uvrA*) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量5,000  
38 μg/plate) を実施しており、代謝活性化系の有無に関わらず陰性であ

1 ったとされている。(参照 2 8)【追加4 (p17-18)】

2  
3 (b) マウスリンフォーマ TK 試験

4 Oberly ら (1982) の報告によれば、塩化アルミニウムについて、  
5 L5178Y を用いたマウスリンフォーマ TK 試験 (最高用量 625 µg/ml)  
6 が実施されており、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。  
7 (参照 4 2)【リン酸塩 58】

8  
9 c-b. 染色体異常を指標とする試験

10 (a) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

11 石館ら (1998) の報告によれば、硫酸アルミニウムカリウムについ  
12 て、チャイニーズハムスター繊維芽細胞株 (CHL/IU 細胞) を用いた  
13 染色体異常試験 (最高用量 1.0 mg/ml) が実施されており、代謝活性  
14 化系非存在下で陰性であったとされている。(参照 4 3)【リン酸塩 60】

15  
16 (b) in vitro 小核試験

17 Migliore ら (1999) の報告によれば、硫酸アルミニウムについて、  
18 ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験 (最高用量 4,000 µM) が実施さ  
19 れており、500、1,000、2,000 µM で小核の増加が認められたが、用量  
20 相関性は認められなかったとされている。(参照 4 4)【リン酸塩 64】

21  
22 (c-a) げっ歯類を用いる小核試験

23 JECFA (2011) の報告における引用によれば、Utesch (2000) は、  
24 雄 Wistar ラットにケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料を経口  
25 投与する小核試験 (2,000 mg/kg 体重) を実施しており、その結果、  
26 陰性であったとされている。(参照 2 8)【追加 4 (p17-18)】

27  
28 e-d. その他の試験

29 JECFA (2006) の報告でも引用されている Banasik ら (2005) の報  
30 告によれば、ヒト末梢血リンパ球に塩化アルミニウム (1、2、5、10、  
31 25 µg/mL) を細胞周期の各段階に添加する試験が実施されている。その  
32 結果、低用量群で小核形成頻度の増加が認められたが、10、25 µg/mL  
33 群で、アポトーシスの増加、小核形成頻度の減少が認められたとされて  
34 いる。細胞周期 S/G2 群と比較すると、G0/G1 群でより高い感受性が認  
35 められたとされている。Banasik らは、アルミニウムによって誘導され  
36 る DNA 損傷の原因について、酸化ストレスや DNase の遊離を示唆して  
37 いる。(参照 2 1、4 5)【リン酸塩 13 (p135)、61】

1 JECFA (2006) の報告でも引用されている Lankoff ら (2006) の報  
2 告によれば、ヒト末梢血リンパ球に塩化アルミニウム (1、2、5、10、  
3 25 µg/mL : 4、8、21、40、104 µmol/L) を添加し、72 時間処理する試  
4 験が実施されている。その結果、10 µg/mL 以下の添加群で、添加濃度  
5 依存的な DNA 損傷が認められたが、25 µg/mL 添加群では、DNA 損傷  
6 の程度は抑制され、高レベルのアポトーシスが認められたとされている。  
7 Lankoff らは、損傷をうけた細胞が選択的に排除されていることが示さ  
8 れたとしている。また、同報告において、ヒト末梢血リンパ球を塩化ア  
9 ルミニウム (10 µg/ml、72 時間処理) で前処理した後、2 Gy の放射線  
10 照射を行う試験が実施されている。その結果、塩化アルミニウムによる  
11 前処理群で、DNA 修復能の低下が認められたとされている。(参照 2 1、  
12 4 6) 【リン酸塩 13 (p135)、62】

13  
14 JECFA (2006) の報告でも引用されている Trippi ら (2001) の報告  
15 によれば、散发性アルツハイマー病患者 (14 例) 及び家族性アルツハイ  
16 マー病患者 (8 例) のリンパ球や皮膚線維芽細胞の分析試験が実施され  
17 ている。その結果、小核形成頻度について、対照群と比べた場合、両ア  
18 ルツハイマー病の患者群で増加が認められたとされている。また、同報  
19 告において、各細胞を硫酸アルミニウム ( $Al_2(SO_4)_3$ ) で処理する試験が  
20 実施されており、その結果、小核形成の頻度について、両アルツハイマ  
21 ー病の患者群で増加は認められず、対照群で増加が認められたとされて  
22 いる。(参照 2 1、4 7) 【リン酸塩 13 (p135)、65】

23 ~~本専門調査会としては、~~以上の結果から、アルミノケイ酸ナトリウム  
24 については、遺伝子突然変異誘発性、染色体異常誘発性のいずれも認め  
25 られなかった。~~いことから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はな~~  
26 ~~いものと考えた。~~酸性リン酸アルミニウムナトリウムについては特記す  
27 べき報告がなく、ケイ酸カルシウムアルミニウムについては陰性の報告  
28 が 1 件あるのみであった。その他のアルミニウム塩については、各種遺  
29 伝毒性試験の報告が散見されるのみで、それらはほとんど陰性であり、  
30 一部、*in vitro* で小核形成頻度の増加や、特殊な条件で DNA 修復能の低  
31 下に関係する可能性を示唆する報告はあるが、いずれも軽微であった。  
32 したがって、本専門調査会としては、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ  
33 酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウムについ  
34 ては、酸性リン酸アルミニウムナトリウムについては、生体にとって特  
35 段問題となる遺伝毒性はないものと考えた。

## 36 (2) 急性毒性

### 37 ① アルミノケイ酸ナトリウム

1 FASEB (1979) の報告による引用によれば、アルミノケイ酸ナトリウム  
2 の単回経口投与による LD<sub>50</sub> 値は、ラットで 1,050 mg/kg 体重であるとさ  
3 れている。(参照 4 8) 【ケイ酸塩類 27】

4  
5 ② ケイ酸カルシウムアルミニウム

6 ケイ酸カルシウムアルミニウムの急性毒性に関する知見は認められな  
7 かった。

8  
9 ③ 酸性リン酸アルミニウムナトリウム

10 酸性リン酸アルミニウムナトリウムの急性毒性に関する知見は認めら  
11 れなかった。

12  
13 ④ その他のアルミニウム塩

14 JECFA (2006) の報告でも引用されている Kumar (2001) は、雄の  
15 Wistar ラットに塩化アルミニウムを経口投与する試験を実施しており、そ  
16 の結果、LD<sub>50</sub> は 3,630±400 mg/kg 体重 (アルミニウムとして 737±81  
17 mg/kg 体重) であるとされている。また、2,560 mg/kg 体重 (アルミニウ  
18 ムとして 520 mg/kg 体重) を超える用量の投与により昏睡、自発運動の低  
19 下、流涙が認められ、2,560 mg/kg 体重 (アルミニウムとして 520 mg/kg  
20 体重) 以上の投与により死に至る呼吸困難が認められ、最低用量である  
21 1,600 mg/kg 体重 (アルミニウムとして 325 mg/kg 体重) の投与では、被  
22 験物質投与に関連した影響が認められなかったとされている。(参照 2 1、  
23 4 9) 【リン酸塩 13 (p132)、追加 14】

24  
25 (3) 反復投与毒性/発がん性

26 ① アルミノケイ酸ナトリウム

27 アルミノケイ酸ナトリウムの反復投与毒性及び発がん性に関する知見は  
28 認められなかった。

29  
30 ② ケイ酸カルシウムアルミニウム

31 ケイ酸カルシウムアルミニウムの反復投与毒性及び発がん性に関  
32 する知見は認められなかった。

33  
34 ③ 酸性リン酸アルミニウムナトリウム

35 JECFA (2006) の報告でも引用されている Katz ら (1984) の報告によ  
36 れば、ビーグル犬 (各群雌雄各 6 匹) に酸性リン酸アルミニウムナトリウ  
37 ム (0、0.3、1.0、3.0 % : アルミニウムとして雄 10、27、88 mg/kg 体重/  
38 日、雌 9、31、93 mg/kg 体重/日) を 6 か月間混餌投与する試験が実施さ

1 れている。なお、食餌中のアルミニウム含有量は報告されていない。その  
2 結果、摂餌量について、投与群の雌雄で投与期間を通じた減少傾向が認め  
3 られ、雌で散発的に有意な減少が認められたとされている。Katzらは、体  
4 重減少が認められなかったことから、摂餌量の変化は毒性学的に意義があ  
5 るものとは考えられないとしている。また、一般状態について所見が認め  
6 られたが、性質や頻度を考慮すると、被験物質の投与に関連したものであ  
7 るとは考えられないとしている。血液学的検査及び血液生化学的検査にお  
8 いて、被験物質投与に関連した影響は認められず、背景データの範囲内で  
9 あったとされている。眼科学的検査、尿検査、糞便潜血検査、器官重量（絶  
10 対重量及び相対重量）、病理組織学的検査において、被験物質投与に関連し  
11 た影響は認められなかったとされている。以上より、JECFAは、本試験に  
12 おけるNOAELを3.0%（アルミニウムとして110 mg/kg 体重/日<sup>2)</sup>）とし、  
13 これを基に1988年の第33回会合<sup>3)</sup>においてPTWIを7.0 mg/kg 体重/週と  
14 している（参照21、50）【リン酸塩13（p134-5）、19】。本専門調査会  
15 としても、本試験におけるNOAELを最高用量の3.0%（アルミニウムとし  
16 て雄で88110 mg/kg 体重/日、雌で93 mg/kg 体重/日）と考えた。

17  
18 酸性リン酸アルミニウムナトリウムの発がん性に関する知見は認めら  
19 れなかった。

#### 20 21 ④ その他のアルミニウム塩

22 JECFA（2006）の報告及びEHC（1997）における引用によれば、Roy  
23 ら（1991）は、系統不明のアルビノラット（各群雄各15匹）に硫酸アル  
24 ミニウム（アルミニウムとして0、17、22、29、43、86、172 mg/kg 体重  
25 /日）又は硫酸カリウムアルミニウム（アルミニウムとして29、43 mg/kg  
26 体重/日）を21日間強制経口する試験を実施している。なお、食餌中のア  
27 ルミニウム量については報告されていない。その結果、病理組織学的検査  
28 において、硫酸アルミニウム投与群と硫酸カリウムアルミニウム投与群の  
29 うち、アルミニウムとしての投与量が同じ群で比較すると、所見に差は認  
30 められなかったとされている。アルミニウムとして17～29 mg/kg 体重/日  
31 の投与群で肝細胞の変性像が認められ、より高い用量の投与群で当該変性  
32 所見の多発化と線維増生を観察したとされている。アルミニウムとして17  
33 mg/kg 体重/日の投与群で軽度の尿細管腫大が認められ、用量依存的な尿細  
34 管の腫大と変性の増悪を観察したとされている。アルミニウムとして29  
35 及び43 mg/kg 体重/日以上投与群で神経細胞の変性、アルミニウムとし  
36 て43 mg/kg 体重/日以上投与群で精細胞の減少、アルミニウムとして43

<sup>2)</sup> JECFAによる換算値

<sup>3)</sup> 第33回会合においては、Katz（1981）による類似の未公表論文を引用している。

1 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で骨に用量依存性に増悪する多発性の変性と  
2 脱灰が認められ、硫酸アルミニウムの最高 2 用量投与群で石灰化骨の変性  
3 と骨芽細胞の不規則化が認められたとされている。最高用量投与群で、胃  
4 の過形成と潰瘍が認められたとされている。EHC (1997) は、現存するデ  
5 ータでは報告されている影響を実証するに不十分であるとしている（参照  
6 7、21）【リン酸塩 13 (p132-3)、14】。本専門調査会としては、本知見  
7 について詳細が確認できないため、EHC (1997) が全用量で用量依存性の  
8 様々な影響が観察されたと記載しながら不十分な報告であると判断し、  
9 JECFA がそれを追認した根拠が不明であることから、NOAEL を求めるこ  
10 とが適当でないと考えた。

11  
12 JECFA (2006) の報告でも引用されている Somova & Khan (1996) 及  
13 び Somova ら (1997) の報告によれば、Wistar ラット (各群雄各 10 匹)  
14 に塩化アルミニウム (アルミニウムとして 0、5、20 mg/kg 体重/日) を 6  
15 か月間飲水投与する試験を実施している。なお、投与飲料の調製方法と食  
16 餌中のアルミニウム含有量は明らかにされていない。その結果、体重につ  
17 いて、5、20 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) 投与群で増加抑制が認  
18 められ、赤血球数、ヘモグロビン、赤血球グルコース-6-リン酸脱水素酵素、  
19 赤血球アセチルコリンエステラーゼ、赤血球容積画分について減少が認め  
20 られたとされている。白血球数については、いずれの投与群でも被験物質  
21 投与に関連した変化は認められなかったとされている。また、20 mg/kg 体  
22 重/日 (アルミニウムとして) 投与群で、脳の海馬の海綿状変性や神経原線  
23 維変性、腎臓の近位尿細管の腫大と拡張、また、尿細管の損傷と周囲の間  
24 質線維化を伴う萎縮が認められたとされている (参照 21、51、52)  
25 【リン酸塩 13 (p133)、追加 15、16】。本専門調査会としては、本試験が  
26 単性で投与群が 2 用量のみで実施されていることと、JECFA が指摘して  
27 いるように投与飲料の調製方法が不明確であることから、NOAEL を求め  
28 ることが適当でないと考えた。

29  
30 JECFA (2006) の報告及び EHC (1997) における引用によれば、Greger  
31 & Powers (1992) は、SD ラット (各群雄各 16 匹) に水酸化アルミニウ  
32 ム (1079、1012 (+クエン酸 4%)、2688 (+クエン酸 4%) mg/kg : アル  
33 ミニウムとして約 100、100、200 mg/kg 体重/日) を 29 日間混餌投与する  
34 試験を実施している。その結果、脛骨、肝臓、血清のアルミニウム含有量  
35 及び尿中のアルミニウム排泄量について、投与用量との相関が認められた  
36 とされている。各臓器のアルミニウム含有量について、クエン酸の併用投  
37 与では、わずかながら統計学的に有意なアルミニウムの保持が認められた  
38 とされている。赤血球容積画分と組織中のアルミニウムの濃度について、

1 逆相関が認められたとされている。(参照 7、21)【リン酸塩 13 (p133)、  
2 14】本専門調査会としては、本試験が反復投与毒性試験としての要件を満  
3 たしておらず、また、本来その目的で行われたものでないと判断されるこ  
4 とから、NOAEL を求めることが適切でないと考えた。

5  
6 JECFA (2006) の報告及び EHC (1997) における引用によれば、  
7 Ecelbarger & Greger (1991) は、ラット (各群 6 匹) に表 4-1 のような  
8 投与群を設定して、30 日間投与する試験、ラット (各群 7 匹) に表 4-2  
9 のような投与群を設定して、28 日間投与する試験、ラット (各群 7 匹) に  
10 表 4-3 のような投与群を設定して、28 日間投与する試験が実施されてい  
11 る。その結果、クエン酸の投与により、骨でのアルミニウムの蓄積、亜鉛  
12 の吸収に増加が認められたとされている。カルシウム投与量の増加により、  
13 骨でのアルミニウム蓄積の減少が認められたとされている。腎臓の切除に  
14 より、骨でのアルミニウム蓄積に 13% の増加が認められたとされている。  
15 アルミニウムの蓄積は、投与量の 0.01~0.5% 程度であったとされている  
16 (参照 7、21)【リン酸塩 13 (p133)、14】。本専門調査会としては、本  
17 試験が反復投与毒性試験としての要件を満たしておらず、また、本来その  
18 目的で行われたものでないと判断されることから、NOAEL を求めること  
19 が適切でないと考えた。

20  
21 表 4-1 Ecelbarger & Greger (1991) の試験における群設定 1

群	被験物質
1	水酸化アルミニウム (13 mg/kg) +カルシウム (2.7 g/kg)
2	水酸化アルミニウム (13 mg/kg) +カルシウム (10 g/kg)
3	水酸化アルミニウム (1,100 mg/kg) +カルシウム (2.7 g/kg)
4	水酸化アルミニウム (1,100 mg/kg) +カルシウム (10 g/kg)
5	クエン酸アルミニウム (13 mg/kg) +カルシウム (2.7 g/kg)
6	クエン酸アルミニウム (13 mg/kg) +カルシウム (10 g/kg)
7	クエン酸アルミニウム (1,100 mg/kg) +カルシウム (2.7 g/kg)
8	クエン酸アルミニウム (1,100 mg/kg) +カルシウム (10 g/kg)

22 表 4-2 Ecelbarger & Greger (1991) の試験における群設定 2

群	被験物質
1	アルミニウム (14 mg/kg) +クエン酸 (0 mmol/kg)
2	アルミニウム (14 mg/kg) +クエン酸 (10 mmol/kg)
3	アルミニウム (14 mg/kg) +クエン酸 (21 mmol/kg)
4	アルミニウム (14 mg/kg) +クエン酸 (31 mmol/kg)
5	アルミニウム (904 mg/kg) +クエン酸 (0 mmol/kg)
6	アルミニウム (904 mg/kg) +クエン酸 (10 mmol/kg)
7	アルミニウム (904 mg/kg) +クエン酸 (21 mmol/kg)
8	アルミニウム (904 mg/kg) +クエン酸 (31 mmol/kg)

表 4 - 3 Ecelbarger & Greger (1991) の試験における群設定 3

群	被験物質
1	アルミニウム (9 mg/kg) +クエン酸 (0 mmol/kg) +sham
2	アルミニウム (9 mg/kg) +クエン酸 (0 mmol/kg) +腎臓一つ切除
3	アルミニウム (9 mg/kg) +クエン酸 (21 mmol/kg) +sham
4	アルミニウム (9 mg/kg) +クエン酸 (21 mmol/kg) +腎臓一つ切除
5	アルミニウム (1,044 mg/kg) +クエン酸 (0 mmol/kg) +sham
6	アルミニウム (1,044 mg/kg) +クエン酸 (0 mmol/kg) +腎臓一つ切除
7	アルミニウム (1,044 mg/kg) +クエン酸 (21 mmol/kg) +sham
8	アルミニウム (1,044 mg/kg) +クエン酸 (21 mmol/kg) +腎臓一つ切除

1  
 2 JECFA (2006) の報告、EHC (1997) でも引用されている Pettersen  
 3 ら (1990) は、ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に塩基性リン酸アルミニウ  
 4 ムナトリウム (0、0.3、1.0、3.0% : アルミニウムとして雄で 4、10、27、  
 5 75 mg/kg 体重/日、雌で 3、10、22、80 mg/kg 体重/日) を 26 週間混餌投  
 6 与する試験を実施している。その結果、75 mg/kg 体重/日投与群の雄で、  
 7 一時的な摂餌量の減少と、それに伴う体重の減少が認められたとされてい  
 8 る。血液生化学的検査、血液検査、尿検査において、被験物質の投与に関  
 9 連した影響は認められなかったとされている。剖検及び病理組織学的検査  
 10 において、75 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣重量の減少が認められ、そ  
 11 のうち 2 匹で軽度な輸精管の発芽と精細管胚上皮細胞の変性や萎縮、肥大  
 12 を伴う肝細胞空胞化や軽度な胆汁鬱滞、軽度な管状尿細管糸球体腎炎が認  
 13 められたとされている。Pettersen らは、精巣や肝臓に認められた影響に  
 14 ついて、摂餌量の減少に起因する可能性を示唆している。80 mg/kg 体重/  
 15 日投与群の雌で、脳のアルミニウム濃度の増加が認められたとされている。  
 16 EHC では、本試験における LOAEL を、アルミニウムとして 75~80 mg/kg  
 17 体重/日であるとしている (参照 7、21、53) 【リン酸塩 13 (p134)、  
 18 14、46】。本専門調査会としては、摂餌量の減少とそれに伴うとされる体  
 19 重減少の程度や精巣・肝臓・腎臓の病理組織学的変化に関する具体的なデ  
 20 ータが原著論文に認められないため、精巣と肝臓の変化が摂餌量の減少に  
 21 起因するものとする Pettersen らの考察の当否を判断することができない  
 22 ものと考えた。腎臓の変化については、Pettersen らでさえ、摂餌量・体  
 23 重の減少との関連について判断を保留しているため、本調査会としても判  
 24 断することができないものと考えた。本専門調査会としては、本試験は詳  
 25 細が確認できないことから、NOAEL を求めることが適切でないと考えた。  
 26 最高用量投与群雌にみられた脳へのアルミニウム蓄積が被験物質投与によ  
 27 る変化であるものと判断し、本試験の NOAEL を 1.0% (アルミニウムと  
 28 して 22 mg/kg 体重/日) と考えた。  
 29

1 JECFA (2011) の報告における引用によれば、Jochmann (1972)、  
2 Kramer & Broshard (2000a) は、ラット (各群雌雄各 15 匹) にケイ酸  
3 アルミニウムカリウムを含有する着色料 (0、5,000、10,000、20,000 mg/kg  
4 体重/日 : アルミニウムとして 0、75、150、300 mg/kg 体重/日) を 14 週  
5 間混餌投与する試験を実施している。その結果、病理組織学的検査におい  
6 て、投与群の肝臓で脂肪変性、Kupffer 細胞過形成が観察され、Kupffer  
7 細胞さらに腎臓に鉄の沈着が認められたとされている。その他、被験物質  
8 の投与に関連した影響は認められなかったとされている。Jochmann 及び  
9 Kramer & Broshard らは、被験物質に鉄が含まれておらず、血液学的に  
10 鉄の沈着が老化または障害を受けた赤血球の貪食に基づくものと認められ  
11 なかったことから、鉄の沈着と被験物質の投与との間に関連が認められ  
12 ないとしている。Jochmann 及び Kramer & Broshard らは、本試験におけ  
13 る NOAEL を最高用量である 20,000 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして  
14 300 mg/kg 体重/日) としている。(参照 2 8) 【追加 4 (p15)】本専門調査  
15 会としては、本知見について詳細が確認できないため、Jochmann 及び  
16 Kramer & Broshard の結論および JECFA によるその追認の可否を判断で  
17 きないことから、本試験が純粋なケイ酸アルミニウムカリウムでなく、そ  
18 れを含んだ着色料を用いたものであることを考慮し、NOAEL を求めるこ  
19 とが適切でないと考えた。

21 JECFA (2011) の報告における引用によれば、Kieser (1982)、Kramer  
22 & Broschard (2000b) らは、ラット (各群雌雄各 20 匹) にケイ酸アルミ  
23 ニウムを含有する 4 種類の着色料 (3,856~4,466 mg/kg 体重/日 : アルミ  
24 ニウムとして 371~875 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与する試験を実  
25 施している。その結果、投与群の数匹の動物で投与 1 週目に下痢が認めら  
26 れ、投与期間を通して軟便が認められたが、投与終了後に寛解したとされ  
27 ている。摂餌量について、全ての投与群で増加が認められたとされている。  
28 Kieser 及び Kramer & Broschard らは、これらの影響について、餌中の栄  
29 養成分の減少によるものとしている。体重について、全投与群で投与に関  
30 連した影響は認められなかったとされている。いくつかの投与群の雌でわ  
31 ずかな体重増加抑制が認められたが、生物学的に有意なものではないとさ  
32 れている。その他、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったと  
33 されている。Kieser 及び Kramer & Broschard らは、本試験におけるケイ  
34 酸アルミニウムを含有する着色料の NOAEL を本試験の最高用量付近の約  
35 4,000 mg/kg 体重/日としている。また、Hellmann & Broschard (2005)  
36 は本試験の再評価を行っており、NOAEL をアルミニウムとして 400  
37 mg/kg 体重/日としている。(参照 2 8) 【追加 4 (15-6)】本専門調査会とし  
38 ては、本知見について詳細が確認できないため、Kieser 及び Kramer &

1 Broschard の結論および JECFA によるその追認の可否を判断できないこ  
2 とから、本試験が純粋なケイ酸アルミニウムでなく、それを含んだ着色料  
3 を用いたものであることを考慮し、NOAEL を求めることが適切でない  
4 と考えた。

5  
6 JECFA (2011) の報告によれば、Pence & Osheroff (1987) は、F344  
7 ラット (各群雌雄各 10 匹) に二酸化チタニウムでコートしたケイ酸アルミ  
8 ニウムカリウムを含む着色料 (最高用量を 2,500 mg/kg 体重/日 (アルミニ  
9 ウムとして 360 mg/kg 体重/日) とする三段階の用量設定) を 52 週間投与  
10 する試験を実施しており、Bernard ら (1990) の報告によれば、F344 ラ  
11 ット (各群雌雄各 50 匹) にケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料 (52  
12 週間投与試験と同量) を 130 週間投与する発がん性試験が実施されている。  
13 52 週間投与試験の結果、最高用量投与群で糞に呈色が認められたとされて  
14 いる。その他、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされ  
15 ている。発がん性試験の結果、死亡率について、投与 102 週後までに被験  
16 物質の投与に関連した影響は認められず、試験終了時に低用量投与群で低  
17 下が認められたとされている。体重について、高用量投与群の雌雄、中用  
18 量投与量の雄で投与 25 週後に増加抑制が認められたが、試験終了時には差  
19 は認められなかったとされている。全群の雄に単球性白血病が認められ、  
20 対照群で 17 匹中 10 匹、低用量投与群で 16 匹中 10 匹、中用量投与群で  
21 16 匹中 13 匹、高用量投与群で 25 匹中 22 匹であったとされている。Bernard  
22 らは、高用量群で他群と比べて単球性白血病が多く認められたことについ  
23 て、高用量群の生存率が高かったことによるものとしている。その他、被  
24 験物質の投与に関連する変化は認められなかったとされている。Pence &  
25 Osheroff 及び Bernard らは、被験物質に毒性や発がん性は認められないと  
26 し、本試験における NOAEL を最高用量の 2,500 mg/kg 体重/日 (アルミニ  
27 ウムとして 360 mg/kg 体重/日) としている。(参照 28、54)【追加 4  
28 (16-7)、29】本専門調査会としては、Pence & Osheroff の結論および  
29 JECFA によるその追認を妥当なものとして判断するが、本試験が純粋なケイ酸  
30 アルミニウムカリウムでなく、それを二酸化チタニウムでコートしたもの  
31 を含んだ着色料を用いたものであることを考慮し、NOAEL を求めること  
32 が適切でないと考えた。

33  
34 JECFA (2011) の報告でも引用されている Abd-Elghaffar ら (2007) の  
35 報告によれば、ウサギ (各群雄各 10 匹、対照群 5 匹) に塩化アルミニウム (20  
36 mg/L、5~6.6 mg/日 : アルミニウムとして約 1~1.3 mg/kg 体重/日) を 3 か  
37 月間飲水投与し、併せてメラトニンにを皮下投与する群を設定する試験が  
38 実施されている。なお、食餌や飲水中のアルミニウム量は報告されていな

1 いとされている。その結果、神経組織学的試験において、アルミニウム投  
2 与群で神経原線維変性や好銀性封入体を伴う大脳皮質と海馬でニューロン  
3 の萎縮とアポトーシス、シュワン細胞の変性や神経線維の脱髄が認められ  
4 たとされている。これらの影響は、抗酸化剤でラジカル捕捉剤であるメラ  
5 トニンの併用投与群で非投与群と比べて抑制されていたとされている。(参  
6 照28、55)【追加4 (p27)、21】本専門調査会としては、本試験がアル  
7 ミニウムの中樞神経毒性について重要な情報を与えるものである一方で、  
8 単用量で実施されていることからNOAELを求めることが適切でないと考  
9 えた。

10  
11 JECFA (2011) の報告でも引用されている Sethi ら (2008) の報告に  
12 よれば、4 か月齢、18 か月齢の Wistar ラット (各群雄各 10 匹) に、塩化  
13 アルミニウム (アルミニウムとして 0、50 mg/kg/体重/日) を 6 か月間飲水  
14 投与した試験を実施している。なお、食餌中アルミニウム量は報告されて  
15 いない。認知能力については、オープンフィールド試験において、月齢の  
16 違いによる成績の差が認められたが、アルミニウム投与による影響は認め  
17 られなかったとされている。一般状態について、投与群で、いずれの週齢  
18 も排便の増加が認められ、4 か月齢群で顕著であったとされている。病理  
19 組織学的試験において、いずれの月齢でも、投与群で海馬の神経細胞数の  
20 減少、錐体ニューロンにおける細胞収縮、細胞質への高密度な色素沈着に  
21 よる錐体細胞構築の乱れが認められたとされている。Morris 水迷路試験に  
22 において、1 日目では 4 か月齢投与群で隠された踏み台への到着時間の遅れ  
23 が認められたが 10 か月齢投与群で対照群と同様の成績を示したのに対し、  
24 4 日目では 4 か月齢投与群でも遅れが認められなかったとされている。一  
25 方、10 か月齢投与群では日ごとに遅れの増加が認められ、4 日間の間に学  
26 習能力が低下したとされている。(参照28、56)【追加4、22】本専門  
27 調査会としては、本試験がアルミニウムの中樞神経毒性について重要な情  
28 報を与えるものである一方で、単用量で実施されていることから NOAEL  
29 を求めることが適切でないと考えた。

30  
31 Sun ら (2011) の報告によれば、Wistar ラット (各群雄 10 匹) に塩化  
32 アルミニウム (0、64.18、128.36、256.72 mg/kg 体重/日) を 120 日間飲  
33 水投与する試験が実施されている。その結果、128.36、256.72 mg/kg 体重  
34 /日投与群で血中テストステロン、黄体形成ホルモン発現並びに精巣アンド  
35 ロゲンレセプター発現の減少が認められ、精巣アンドロゲンレセプター発  
36 現については用量依存性が認められたとされている。また、全投与群で精  
37 巣アンドロゲンレセプター mRNA の発現減少が認められたとされている。  
38 Sun らは、アルミニウムは内分泌系異常の原因になり得るとしている。(参

1 照 5 7) 【追加 24】。本専門調査会としては、本試験がアルミニウムの内  
2 分泌毒性について重要な情報を与えるものである一方で、病理組織学的検  
3 査を含む各種検査が実施されていないことから、NOAEL を求めることが  
4 適切でないと考えた。~~最低用量でも影響がみられることから、内分泌毒性~~  
5 ~~に関する NOAEL を求めることができず、LOAEL を 64.18 mg/kg 体重/~~  
6 ~~日と考えた。~~

7  
8 Wang ら (2012) の報告によれば、Wistar ラット (各群雌 10 匹) に塩  
9 化アルミニウム (0、64.18、128.36、256.72 mg/kg 体重/日) を 120 日間  
10 飲水投与する試験が実施されている。その結果、全投与群で体重、血中エ  
11 ストロゲン、~~プロゲステロン~~プロゲステロン、卵胞刺激ホルモン、黄体形  
12 成ホルモンの減少及び血中アルミニウム濃度の増加が認められたとされて  
13 いる。64.18、128.36 mg/kg 体重/日投与群でテストステロンの増加が認め  
14 られたが、用量相関性は認められなかったとされている。Wang らは、雌  
15 ラットの生殖機能が、長期間のアルミニウム曝露によりアルミニウムの用  
16 量依存的に阻害されたとしている (参照 5 8) 【追加 25】。本専門調査会  
17 としては、本試験がアルミニウムの内分泌毒性について重要な情報を与  
18 えるものである一方で、最低用量でも影響がみられることから、病理組織学  
19 的検査を含む各種検査が実施されていないことから、NOAEL を求めるこ  
20 とが適切でないと考えた。~~内分泌毒性に関する NOAEL を求めることがで~~  
21 ~~きず、LOAEL を 64.18 mg/kg 体重/日と考えた。~~

22  
23 Moselhy ら (2012) の報告によれば、アルビノラット (系統不明) (各  
24 群雄 15 匹) に表 5 のような投与群を設定して、各群 5 匹ずつ 30、45、60  
25 日間投与する試験が実施されている。その結果、投与群でテストステロン  
26 の減少、精巣ホモジネート中のマロンジアルデヒドの増加、精子の活動低  
27 下、生存率低下、異常増加、精巣における DNA 断片の増加が認められた  
28 とされている。病理組織学的検査において、輸精管の縮小、精子形成細胞  
29 の壊死、精巣上体上皮剥離、前立腺の石灰化が認められたとされている。2  
30 群と比べ、3 群で検査した全ての項目の改善が認められたとされている。  
31 Moselhy らは、塩化アルミニウムの投与により生殖機能に影響が認められ  
32 るが、ショウガの投与により改善するものとしている。(参照 5 9) 【追  
33 加 26】本専門調査会としては、本試験がアルミニウムの精巣毒性について  
34 重要な情報を与えるものである一方で、単用量で実施されていることから  
35 NOAEL を求めることが適切でないと考えた。

表5 Moselhy ら (2012) の試験における群設定

群	被験物質
1	対照群
2	塩化アルミニウム (34 mg/kg 体重/日)
3	塩化アルミニウム (34 mg/kg 体重/日) + ショウガ (40 mg/kg 体重/日 : 塩化アルミニウムの投与 2 週間前から投与開始)

1  
2 (5.4) 生殖発生毒性

3 ① アルミノケイ酸ナトリウム

4 FASEB (1979) の報告による引用によれば、妊娠ラット及びマウスにアル  
5 ミノケイ酸ナトリウム (最高用量 1,600 mg/kg 体重/日) を妊娠 6~15 日  
6 に、妊娠ハムスターにアルミノケイ酸ナトリウム (最高用量 1,200 mg/kg  
7 体重/日) を妊娠 6~10 日に、妊娠ウサギにアルミノケイ酸ナトリウム (最  
8 高用量 900 mg/kg 体重/日) を妊娠 6~18 日経口投与する試験が実施され  
9 ている。その結果、いずれの動物においても催奇形性は認められなかった  
10 とされている。(参照 4 8) 【ケイ酸塩類 27】

11  
12 ~~アルミノケイ酸ナトリウムの生殖発生毒性に関する報告はなかった。~~

13  
14 ② ケイ酸カルシウムアルミニウム

15 ケイ酸カルシウムアルミニウムの生殖発生毒性に関する報告はなかつ  
16 た。

17  
18 ③ 酸性リン酸アルミニウムナトリウム

19 酸性リン酸アルミニウムナトリウムの生殖発生毒性に関する報告はな  
20 かった。

21  
22 ④ その他のアルミニウム塩

23 JECFA (2006) の報告でも引用されている Golub ら (1995) の報告に  
24 よれば、Swiss Webster マウス (各群 40 匹) に乳酸アルミニウム (アル  
25 ミニウムとして 7 (対照群)、500、1,000 ppm (成熟マウスで最大 1.4、100、  
26 200 mg/kg 体重/日、母マウスで最大 2.9、210、420 mg /kg 体重/日)) を  
27 受胎から離乳又は 150~170 日齢まで混餌投与する試験が実施されている。  
28 その結果、母動物及び児動物の体重、胎児数に被験物質の投与に関連した  
29 影響は認められなかったとされている。離乳後に 1000 ppm を与えた群の  
30 児動物で、攻撃性の増加が認められたとされている。前肢及び後肢の握力  
31 について、1000 ppm 投与群で低下が認められたが、持続投与と離乳前の  
32 みの投与では差はみられなかったとされている。アルミニウム濃度につい  
33 て、投与群の児動物で、離乳後、脳、脊髄、肝臓で増加が認められたが、

1 用量依存性は認められなかったとされている。JECFA は、本試験における  
2 握力低下に係る LOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている。(参照 2 1、6 0)  
3 【リン酸塩 13 (p136)、88】  
4

5 JECFA (2006) の報告でも引用されている Colomina ら (2005) の報  
6 告によれば、SD ラット (雌) に無水硝酸アルミニウム (アルミニウムとし  
7 て 0、50、100 mg/kg 体重/日) 及びクエン酸 (それぞれ 355、710 mg/kg  
8 体重/日) を交配 15 日前から妊娠、授乳中、離乳後の生涯を通じて飲水投  
9 与する試験が実施されている。なお、餌に含まれるアルミニウム量は 42  
10 mg/kg であったとされている。その結果、100 mg/kg 体重/日投与群で母動  
11 物の授乳中の摂餌量の低下、雌雄児動物の体重の低下がみられたとされて  
12 いる。100 mg/kg 体重/日投与群の雄児動物、50 及び 100 mg/kg 体重/日投  
13 与群の雌児動物で性成熟の遅延が認められたとされている。また、100  
14 mg/kg 体重/日投与群の雄で、前肢の握力低下が認められたとされている。  
15 (参照 2 1、6 1) 【リン酸塩 13 (p137)、追加 17】  
16

17 JECFA (2006) の報告でも引用されている Paternain ら (1988) の報  
18 告によれば、妊娠 SD ラット (各群雌各 7~10 匹) に、硝酸アルミニウム  
19 (0、180、360、720 mg/kg : アルミニウムとして 0、13、26、52 mg/kg  
20 体重/日) を妊娠 6~14 日の間、強制経口投与する試験が実施されている。  
21 なお、餌中のアルミニウム量は報告されていない。その結果、すべてのアル  
22 ミニウム投与群で母体重の低下がみられたが、黄体数、総着床数、死亡  
23 胎児数、生存胎児数及び吸収胚数について、被験物質の投与に関連した影  
24 響は認められなかったとされている。胎児では、すべてのアルミニウム投  
25 与群で体重の低下がみられ、13 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) 以  
26 上で骨化遅延、26 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) で小顎、52 mg/kg  
27 体重/日 (アルミニウムとして) で腹腔の血腫がみられたとされている。胎  
28 児の形態異常は母毒性量発現量でみられているとされている。JECFA は、  
29 本試験における硝酸アルミニウムの催奇形性に係る LOAEL を 13 mg/kg  
30 体重/日 (アルミニウムとして) としているが、強制経口投与によるアルミ  
31 ニウムの体内動態は混餌投与と異なると考えられ、吸収されたアルミニウ  
32 ムの量が不明確であり、混餌投与による試験の方がより食品中に含まれる  
33 アルミニウムの評価に資するものとしている。胎児の形態異常は母毒性量  
34 発現量でみられている。(参照 2 1、6 2) 【リン酸塩 13 (p138、140)、  
35 82】  
36

37 JECFA (2006) の報告でも引用されている Domingo ら (1987) の報告  
38 によれば、妊娠 SD ラット (妊娠確認日=妊娠 1 日、各群雌各 4~10 匹)

1 に、硝酸アルミニウム (0、180、360、720 mg/kg : アルミニウムとして 0、  
2 13、26、52 mg /kg 体重/日) を妊娠 14 日～授乳 21 日まで強制経口投与す  
3 る試験が実施されている。なお、餌中のアルミニウム量はアルミニウムと  
4 して 60 mg/kg 体重/日であったとされている。その結果、出生児体重につ  
5 いて、13 mg/kg 体重/日以上で低下が認められたが、同腹胎児数の減少に  
6 ついては用量相関性は見られなかったとされている。器官重量について、  
7 投与群で心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓または脳の相対重量増加が投与群に  
8 散見されたが、Domingo らは、これらは成長遅延に起因するものとしてい  
9 る。JECFA は、本試験における 硫酸硝酸 アルミニウムの生存率低下に係る  
10 LOAEL を、13 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) としている が、強制  
11 経口投与によるアルミニウムの動態は混餌投与と異なると考えられ、吸収  
12 されたアルミニウムの量が不明確であり、混餌投与による試験の方がより  
13 食品中に含まれるアルミニウムの評価に資するものとしている。 (参照 2  
14 1、6 3) 【リン酸塩 13 (p138、140)、83】

15  
16 JECFA (2006) の報告でも引用されている Agarwal ら (1996) の報告  
17 によれば、CD ラット (雌 31 匹) に乳酸アルミニウム溶液 (アルミニウム  
18 として 0、5、25、50、250、500、1,000 mg /kg 体重/日) を妊娠 5～15 日  
19 の間、強制経口投与する試験が実施されている。なお、餌中のアルミニウ  
20 ム量は報告されていない。その結果、出生児体重、児動物の肛門 生性 殖突  
21 起間距離、膣開口の時期、偽妊娠期間、過剰排卵卵母細胞数、生殖腺重量  
22 を含む生殖機能に関する形態学的、生理学的要因について被験物質投与に  
23 関連した影響は認められなかったとされている。250 mg/kg 体重/日投与群  
24 で性成熟後の一過性の異常発情周期の増加が認められたとされている。  
25 Agarwal らは、アルミニウムの 性生 殖発達毒性は認められなかったとして  
26 いる。JECFA は、本試験において生殖発生毒性、神経毒性は認められな  
27 かったとしている。 (参照 2 1、6 4) 【リン酸塩 13 (p138)、78】

28  
29 JECFA (2006) の報告でも引用されている Domingo ら (1989) の報告  
30 によれば、妊娠 Swiss マウス (各群 18～20 匹) に水酸化アルミニウム (0、  
31 66.5、133、266 mg/kg) を妊娠 6～15 日の間、強制経口投与し、児動物  
32 を妊娠 18 日にと殺する試験が実施されている。その結果、被験物質投与  
33 に関連した影響は認められなかったとされている JECFA は、本試験にお  
34 いて生殖発生毒性は認められなかったとしている。 (参照 2 1、6 5) 【リ  
35 ン酸塩 13 (p142)、77】

36  
37 JECFA (2006) の報告でも引用されている Donald ら (1989) の報告  
38 によれば、Swiss Webster マウス (各群 10～13 匹) に乳酸アルミニウム

1 (アルミニウムとして 25 (対照群)、500、1,000 ppm (妊娠初期で 5、100、  
2 200 mg/kg 体重、授乳終了期 10、210、420 mg/kg 体重、児動物で 4、75、  
3 100 mg/kg 体重/日)) を受胎から離乳時まで混餌投与する試験が実施され  
4 ている。その結果、親動物について、被験物質投与に関連した影響は認め  
5 られなかったとされている。離乳前の児については、1000 ppm 投与群の  
6 登り試験の悪化を除いて、致死率、成長、毒性兆候及び神経行動学的発達  
7 に影響は認められなかったとされている。~~一般状態について、~~500 ppm 以  
8 上 投与群 で生後 21 日 のに 接地開脚幅着地時の足の広がり の増加、生後 25  
9 日 のに 前肢また又 は後肢の握力 の 増強、生後 25 及び 39 日 にの熱感受性の  
10 低下 し が認められたとされている。JECFA は、本試験における乳酸アル  
11 ミニウム的一般状態の変化に係る LOAEL を 75 mg/kg 体重/日 (アルミニ  
12 ウムとして) としている。(参照 2 1、6 6) 【リン酸塩 13 (p142-3)、72】  
13

14 JECFA (2006) の報告でも引用されている Golub & Keen (1999) の報  
15 告によれば、Swiss ~~webster~~ Webster マウス (雄 10~11 匹) に乳酸アルミ  
16 ニウム (アルミニウムとして 7 (対照群)、100、500、750、1,000 ppm)  
17 及びクエン酸 (3.2%) を生後 45 日から 4 週間又は 8 週間混餌投与する試  
18 験が実施されている。摂餌量について、被験物質の投与に関連した影響は  
19 認められなかったとされている。器官重量について、肝臓、脾臓及び脛骨  
20 で被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。1,000  
21 mg/kg の 4 週間投与群で、脳重量の低下が認められたが、同投与量の 8 週  
22 間投与群では認められなかったとされている。握力について、4 週間投与  
23 群で用量依存的な影響が認められたが、投与継続により消失したとされて  
24 いる。JECFA は、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日 (アルミ  
25 ニウムとして) としている。(参照 2 1、6 7) 【リン酸塩 13 (p143)、追  
26 加 18】  
27

28 JECFA (2006) の報告でも引用されている Golub ら (2000) の報告に  
29 よれば、Swiss Webster 及び C57BL/6J マウス (各群雌雄各 18 匹) に乳  
30 酸アルミニウム (アルミニウムとして 0、1,000 ppm : <1、100 mg/kg 体  
31 重/日) 及びクエン酸 (3.2%) を受胎から生後 24 週まで混餌投与する試験  
32 が実施されている。その結果、生存率、一般状態、握力、温度感受性、迷  
33 路テスト結果に被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされて  
34 いる。投与群で、低い発生率の赤色眼、脱毛、円転行動が認められたとさ  
35 れている。両系統のマウスとも JECFA は、本試験における乳酸アルミニ  
36 ウムの赤色眼、脱毛、円転行動にかかる LOAEL を 100 mg/kg 体重/日 (ア  
37 ルミニウムとして) としている。(参照 2 1、6 8) 【リン酸塩 13 (p143)、  
38 70】

1  
2 JECFA (2006) の報告でも引用されている Golub & Germann (2001)  
3 の報告によれば、Swiss Webster マウスに乳酸アルミニウム (アルミニウ  
4 ムとして 7 (対照群)、100、500、1,000 ppm : <1、10、50、100 mg/kg  
5 体重/日) を受胎から生後 35 日まで混餌投与する試験が実施されている。  
6 その結果、投与群で、妊娠母動物数、妊娠期間、妊娠中の体重、新生児の  
7 体長、体重に被験物質投与による影響は認められなかったとされている。  
8 体重について、50、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、**体重**増加抑制が認  
9 められたとされている。また、児動物の行動試験により、100 mg/kg 投与  
10 群で神経系への影響が示唆されたとされている。握力について、100 mg/kg  
11 投与群で低下が認められたが、成長遅延によると考えられたとされている。  
12 JECFA は、本試験における乳酸アルミニウムの体重減少にかかる LOAEL  
13 を 50 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) としている。(参照 2 1、6 9)  
14 【リン酸塩 13 (p143、144)、71】  
15

16 JECFA (2006) の報告でも引用されている Muller ら (1990) の報告に  
17 よれば、妊娠ラット (妊娠確認日 : 妊娠 1 日) に乳酸アルミニウム (アル  
18 ミニウムとして 400 mg/kg 体重/日) を妊娠 1~7 日、妊娠 1~14 日又は妊  
19 娠 1 日から分娩まで混餌投与する試験が実施されている。その結果、母動  
20 物の体重について、妊娠 1 日から出産まで投与した群で妊娠 16~19 日に  
21 減少が認められたとされている。同腹胎児数、児動物の生存率や体重に投  
22 与の影響は認められなかったとされている。行動試験において、投与群の  
23 児動物で**背地負の走地**性反応の遅れ、自発運動及び学習行動の低下が認め  
24 られたとされている。JECFA は、本試験における乳酸アルミニウムの  
25 LOAEL を 400 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) としている。(参照  
26 2 1、7 0) 【リン酸塩 13 (p146)、86】  
27

28 JECFA (2006) の報告でも引用されている Bernuzzi ら (1989a) の報  
29 告によれば、妊娠ラット (妊娠確認日 : 妊娠 1 日) に塩化アルミニウム (ア  
30 ルミニウムとして 100、300、400 mg/kg 体重/日) 又は乳酸アルミニウム  
31 (アルミニウムとして 100、200、400 mg/kg 体重/日) を妊娠 1 日から分  
32 娩まで混餌投与する試験が実施されている。その結果、母動物の摂餌量及  
33 び飲水量に被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされてい  
34 る。母動物の体重について、塩化アルミニウム 300、400 mg/kg 体重/日投  
35 与群及び乳酸アルミニウム 400 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 18 日に減少が  
36 認められたとされている。児動物の死亡率の上昇が塩化アルミニウム 300  
37 mg/kg 体重/日投与群及び乳酸アルミニウム 400 mg/kg 体重/日投与群で認  
38 められたとされている。行動試験において、すべての乳酸アルミニウム投

1 与群及び塩化アルミニウム 300、400mg /kg 体重/日投与群で、握力低下が  
2 認められたとされている。JECFA は、本試験における握力低下に係る塩化  
3 アルミニウムの LOAEL を 200 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）、乳  
4 酸アルミニウムの LOAEL を 100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）と  
5 している。（参照 2 1、7 1）【リン酸塩 13（p147-8）、85】

6  
7 JECFA（2011）の報告でも引用されている Fujii（2009）及び  
8 Hirata-Koizumi ら（2011a）の報告によれば、SD ラット（F<sub>0</sub>）（各群雌雄  
9 各 24 匹）に硫酸アルミニウム（0、120、600、3,000 ppm）を生後 5 週齢  
10 から交配前 10 週間と交配、妊娠期間中を通じて飲水投与し、得られた児  
11 動物（F<sub>1</sub>）（各群雌雄各 24 匹）についても硫酸アルミニウム（0、120、600、  
12 3,000 ppm）を交配前 10 週と交配、妊娠期間中を通じて飲水投与する試験  
13 が実施されている。なお、硫酸アルミニウム 0 ppm 添加水中のアルミニウ  
14 ムの量は 5 µg/mL 以下、食餌に含まれるアルミニウムの量は 25~29 ppm  
15 であったとされている。その結果、摂水量について、全投与群で用量依存  
16 的な減少が認められたとされている。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、摂  
17 水量の減少について、被験物質の添加により飲水の pH が低下（pH 3.57  
18 ~4.20）したためとしている。摂餌量について、F<sub>0</sub>及び F<sub>1</sub>の 3,000 ppm  
19 投与群の雌雄で投与開始から投与 3 週間後まで減少、F<sub>0</sub>と F<sub>1</sub>の投与群の  
20 雌で、授乳 3 週間目まで用量依存的な減少、600 と 3,000 ppm 投与群では  
21 有意な減少が認められたとしている。精子数について、F<sub>0</sub>の 3,000 ppm 投  
22 与群の雄で精巣上体尾部における絶対数の減少が認められたとされている。  
23 体重について、3,000 ppm 投与群の F<sub>0</sub>の雌雄で投与開始から投与 3 週間  
24 後まで減少及び増加抑制、F<sub>1</sub>の雌雄及び F<sub>2</sub>の雌で出生 21 日後に減少、F<sub>1</sub>  
25 及び F<sub>2</sub>の雌雄で出生 26 日（剖検時）に減少が認められたとされている。  
26 F<sub>2</sub>の 600 ppm 投与群の雌で耳介開展の遅れ、F<sub>1</sub>の 3,000 ppm 投与群の雌  
27 で膈開口の遅れが認められたとされている。F<sub>0</sub>の 3,000 ppm 投与群の雄  
28 で、肝臓の絶対及び相対重量の低値、脾臓の絶対重量の減少、F<sub>1</sub>の 3,000  
29 ppm 投与群の雄で副腎の絶対重量の減少、F<sub>1</sub>の 600 ppm 投与群の雄で精  
30 巣の絶対重量の減少が認められたとしている。病理組織学的検査において、  
31 被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。F<sub>1</sub>及び  
32 F<sub>2</sub>児動物の 3,000 ppm 投与群で、肝臓と脾臓の絶対重量（いくつかは相  
33 対重量も）の減少が認められたが、病理組織学的な異常は認められなかつ  
34 たとされている。600 及び 3,000 ppm 投与群の児動物で胸腺、腎臓、精巣、  
35 精巣上体、卵巣、子宮の絶対重量や胸腺の相対重量の減少、脳の相対重量  
36 の増加が認められたとされているが、これらは体重の減少に伴う二次的な  
37 所見であるとされている。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、F<sub>1</sub>の 3,000 ppm  
38 投与群の雌で認められた性発達の遅延、3,000 ppm の F<sub>1</sub>及び F<sub>2</sub>の投与群

1 の児動物で認められた体重増加抑制、体重減少及び肝臓、脾臓重量の減少  
2 を被験物質の投与に起因する変化であると判断し、本試験における  
3 NOAELを600 ppm（硫酸アルミニウムとして41.0 mg/kg 体重/日）とし  
4 ている。

5 JECFAは、本試験におけるNOAELを6.47 mg/kg 体重/日（アルミニウ  
6 ムとして）とし、食事から1.6 mg/kg 体重/日摂取することから、合計の  
7 NOAELを約8 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。また、  
8 本試験におけるLOAELを約31 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）と  
9 している。しかしながら、F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>の母動物で哺育3週目に認められた  
10 摂水量及び摂餌量に対する影響を考慮すると、児動物で認められた生後  
11 21、26日の体重所見は、被験物質投与による直接的影響なのか母動物への  
12 影響を介したミルク生産能の低下によるものであるかの判断はできないと  
13 している。また、JECFA（2006）の報告で引用した諸報告で減少が認めら  
14 れた握力が測定されていないと指摘している。—(文案検討中)（参照28、  
15 72、73）【追加4（p17-20）、19、30】本専門調査会としては、児動物  
16 で認められるアルミニウムによる握力の低下は発育遅延によるものと考え  
17 られるので、本試験におけるNOAELはアルミニウムの安全性評価に資す  
18 ると判断した。

19  
20 JECFA（2011）の報告でも引用されているFujiiら（2010）及び  
21 Hirata-Koizumiら（2011b）の報告によれば、SDラット（F<sub>0</sub>）（各群雌雄  
22 各24匹）に硫酸アルミニウムアンモニウム（0、50、500、5,000 ppm）を  
23 生後5週齢から交配前10週間と交配、妊娠期間中を通じて飲水投与し、得ら  
24 れた児動物（F<sub>1</sub>）（各群雌雄各24匹）についても硫酸アルミニウムアンモニ  
25 ウム（0、50、500、5,000 ppm）を交配前10週と交配、妊娠中に飲水投与  
26 する試験が実施されている。なお、硫酸アルミニウムアンモニウム0 ppm  
27 添加水中のアルミニウム量は、5 µg/mL以下、食餌に含まれるアルミニウ  
28 ムの量は22～29 ppmであったとされている。その結果、F<sub>1</sub>の500 ppm投与  
29 群の雄1匹が死亡したが、被験物質の投与に関連した変化ではないとされて  
30 いる。摂水量について、全投与群の雌雄で、用量依存的な減少が認められ、  
31 F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>の500、5,000 ppm投与群の雌雄、F<sub>0</sub>の50 ppm投与群の雄、F<sub>0</sub>及  
32 びF<sub>1</sub>の50 ppm投与群の雌の数例で、有意な変化であったとされている。  
33 Fujiiら及びHirata-Koizumiらは、摂水量の減少について、被験物質の添加  
34 により飲水のpHが低下（pH3.45～4.38）したためとしている。摂餌量に  
35 ついて、F<sub>0</sub>の500、5,000 ppm投与群の雌で投与1週間後、F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>の授乳  
36 2、3週目まで、F<sub>0</sub>の雄で投与2週間後までに減少が認められたとされてい  
37 る。体重について、5,000 ppm投与群のF<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>の雄で投与2週間後まで減  
38 少、F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>の雌の授乳3週目まで減少、F<sub>0</sub>雄で投与2週間後までに増加抑

1 制が、5,000 ppm投与群のF<sub>1</sub>雄の児動物で生後21日に、F<sub>1</sub>雌の児動物の生  
2 後14日、21日に、F<sub>2</sub>の雌雄の児動物の出生後26日（剖検時）に減少が認め  
3 られたとされている。F<sub>1</sub>の5,000 ppm投与群の雌児動物で、膈開口の遅れ  
4 が認められたとされている。

5 剖検において、F<sub>1</sub>の5,000 ppm投与群の雄で、下垂体の絶対重量の減少、  
6 腎臓の相対重量の増加が認められたとされている。F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>の雌で、下垂  
7 体絶対重量の用量依存的な減少が認められ、5,000 ppm投与群では有意な  
8 差が認められたとされている。F<sub>0</sub>の500、5,000 ppm投与群とF<sub>1</sub>の5,000  
9 ppm投与群で腎臓の相対重量の減少が認められたが、用量依存性は認めら  
10 れなかったとしている。F<sub>1</sub>の高用量投与群の雌で、胸腺の絶対重量の減少  
11 が認められたとされている。病理組織学的検査において、生殖器官に被験  
12 物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。

13 F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 雌雄児動物で胸腺の絶対重量及び相対重量の用量依存的な減  
14 少が認められ、F<sub>1</sub> の 500 及び 5,000 ppm 投与群の雌とその他の 5,000 ppm  
15 投与群で、有意な減少が認められたとされている。5,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub>  
16 及び F<sub>2</sub> の児動物で肝臓と脾臓の絶対重量、いくつかの場合には相対重量の  
17 減少も認められたが、病理組織学的な異常は認められなかったとされてい  
18 る。高用量投与群の児動物で脳及び腎臓の相対重量の増加が認められたが、  
19 5,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 雄児動物で腎臓、副腎、精巣、精巣上体の  
20 絶対重量の減少が認められたとされている。雌の児動物では、胸腺、肝臓、  
21 脾臓以外の臓器重量の変化として、F<sub>1</sub> の児動物で副腎及び子宮の絶対重量  
22 の減少並びに脳及び腎臓の相対重量の増加、F<sub>2</sub> の児動物で卵巣及び子宮の  
23 絶対重量の減少並びに脳、腎臓、副腎の相対重量の増加が認められたが、  
24 用量相関性が認められなかったとしている。JECFA は、これらの知見は、  
25 体重の減少による二次的な影響であり、その他の知見は用量依存性が認め  
26 られず、被験物質の投与による影響とは認められないとしている。Fujii  
27 及び Hirata-Koizumi らは、F<sub>1</sub> の雌で認められた生殖発達の遅延、成長阻  
28 害、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> の児動物で認められた体重増加率、肝臓、脾臓、胸腺重量の  
29 減少を被験物質の投与に起因する変化と判断し、本試験における NOAEL  
30 を 500 ppm（硫酸アルミニウムアンモニウムとして 33.5 mg/kg 体重/日）  
31 としている。

32 JECFA は、本試験における NOAEL を 3.81 mg/kg 体重/日（アルミニウ  
33 ムとして）とし、食事から 1.6 mg/kg 体重/日摂取することから、合計の  
34 NOAEL を約 6 mg/kg 体重/日であるとしている。また、本試験における  
35 LOAEL をアルミニウム換算で約 35 mg/kg 体重/日としている。しかしな  
36 がら、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> の母動物で哺育最終週に認められた摂水量及び食餌量に対  
37 する影響を考慮すると、児動物で認められた生後 21、26 日の体重所見は、  
38 被験物質投与による直接的影響なのか母動物のミルク生産能の低下による

1 ものであるのか判断できないとしている。また、JECFA (2006) の報告で  
2 引用した諸報告で減少が認められた握力が測定されていないと指摘してい  
3 る。(文案検討中) (参照 28、74、75) 【追加 4 (p20-2)、20、31】  
4 本専門調査会としては、児動物で認められたアルミニウムによる握力の低  
5 下は発育遅延によるものと考えられるので、本試験における NOAEL はア  
6 ルミニウムの安全性評価に資すると判断した。

7  
8 JECFA (2011) の報告でも引用されている Poirier ら (2011) の報告に  
9 よれば、妊娠 SD ラット (各群 20 匹) にクエン酸アルミニウム (アルミニ  
10 ウムとして 0 (脱イオン水又はクエン酸ナトリウム溶液 (27.2 g/L))、30、  
11 100、300 mg/kg 体重/日) を pH を 6~7 に調製して妊娠 6 日から飲水投与  
12 し、児動物を生後 22 日に離乳させ、離乳後の児動物に母動物と同様の飲水  
13 投与を生後 364 日まで行う試験が実施されている。また、食餌中のアルミ  
14 ニウム量の摂取は 1 µg/kg 体重/日未満とされている。その結果、母動物の  
15 100、300 mg/kg 体重/日投与群で摂水量の増加が認められたとされている。  
16 そのほか、母動物には投与に関連した影響は認められなかったとされてい  
17 る。児動物について、300 mg/kg 体重/日投与群の離乳前の雌雄及び離乳後  
18 の雄で体重低下が認められ、雄で腎障害 (結石、水腎症、尿道拡張等) に  
19 よると考えられる瀕死状態、死亡が多く認められたとされている。このた  
20 め、300 mg/kg 体重/日投与群の児動物は生後 89 日に観察を終了したとさ  
21 れている。また、300 mg/kg 体重/日投与群で雌雄の性成熟の遅延が観察さ  
22 れたとされている。後肢及び前肢の握力について、100、300 mg/kg 体重/  
23 日投与群雌雄で用量依存的な低下が認められたとされている。しかしなが  
24 ら、自発運動、音響驚愕反応、水迷路試験、脳の病理組織学的検査ではア  
25 ルミニウム投与によると考えられる影響は認められなかったとされてい  
26 る。児動物の組織中のアルミニウム含有量について、各組織、特に骨で用  
27 量依存な増加が認められ、他の組織と比べ血中で多く認められたとされて  
28 いる。Poirier らは、本試験における NOAEL を、児動物の 100 mg/kg 体  
29 重投与群で認められた握力低下をもとに 30 mg/kg 体重/日としている。  
30 JECFA は、摂水量の減少や影響の感受期が不明瞭なことから、LOAEL や  
31 NOAEL の評価は容易ではないとしている。母動物の 30 mg/kg 体重/日投  
32 与群では、離乳後 1 週間のアルミニウム摂取量は約 40 mg/kg 体重/日で、  
33 第 5 週までに目標量である 30 mg/kg 体重/日となり、離乳後 13 週以後に目  
34 標量の 15~45%まで減少したとしている。児動物の 100 mg/kg 体重/日投  
35 与群では、離乳後 1 週間のアルミニウム摂取量は約 190 mg/kg 体重/日で、  
36 第 7 週までに目標量である 100 mg/kg 体重/日となり、離乳後 15 週以後は  
37 目標量の 25~50%まで減少したとしている。従って、児動物への影響が子  
38 宮内曝露によるものであれば、30 mg/kg 体重/日を NOAEL とするのは過

1 大評価であり、授乳中または離乳数週間後の曝露によるものであれば、過  
2 小評価になるとされている。JECFA は、クエン酸アルミニウム投与による  
3 アルミニウムのバイオアベイラビリティが他のアルミニウム化合物より大  
4 きいことを考慮して、アルミニウムの NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と評価  
5 している。-(文案検討中) (参照 2 8、7 6) 【追加 4 (29-30)、23】

6  
7 Abu-Taweel ら (2012) の報告によれば、妊娠マウスに塩化アルミニウ  
8 ム (アルミニウムとして 0、300、600 mg/kg 体重/日) を妊娠 1 日から 15  
9 日に飲水投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量  
10 については検討されていないとされている。その結果、投与群の児マウス  
11 で、出生 1 日から 21 日に体重増加抑制、開眼及び発毛の遅延、反射機能獲  
12 得の遅延、出生 22 日に自発行動の抑制、生後 25 日及び 0~36 日に学習機  
13 能の低下、生後 7~36 日に前脳領域でドパミン及びセロトニンの減少が用  
14 量依存的に認められたとされている。(参照 7 7) 【追加 27】

#### 15 16 (5) 一般薬理試験

17 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Orihuela ら (2005a) は、  
18 ニワトリの十二指腸上皮細胞に乳酸アルミニウム (100  $\mu\text{mol/l}$ ) を添加し、1  
19 時間インキュベートする試験を実施している。その結果、アルミニウム存在  
20 下で、十二指腸上皮細胞におけるカルシウム取込量と親和定数 ( $K_m$ ) の減少  
21 が認められ、アルミニウムを除去しても回復しなかったとされている。アル  
22 ミニウムがカルシウムの取込に与える影響について、濃度依存性が認められ  
23 たとされている。このアルミニウムのカルシウム取込みに与える影響に対し  
24 て、Calcium channel activator である A23187 とカプサイシンは作用しなかつ  
25 たらとされている。また、同報告において、成獣 Wistar ラット (雄) に塩  
26 化アルミニウム (アルミニウムとして 50 mg/kg 体重) 及び GSH (0、5、10  
27 mmol/kg 体重) を 7 日間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、  
28 小腸におけるアルミニウム含有量について、全投与群で増加が認められたと  
29 されている。また、小腸におけるカルシウムの吸収について、全投与群で、  
30 投与終了 24 時間後で減少が認められたが、投与終了 7 日後、アルミニウム  
31 と GSH10 mmol/kg 体重併用投与群で減少の抑制が認められたとされている。  
32 また、同報告において、全群に buthionine sulfoximine (2 mmol/kg 体重)  
33 を腹腔内投与する試験が実施されており、その結果、小腸のカルシウム吸収  
34 について、全群で減少が認められ、対照群と比べ、アルミニウム投与群でよ  
35 り減少が認められたとされている。(参照 2 1) 【リン酸塩 13 (p130)】

36  
37 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Orihuela ら (2005b) は、  
38 Wistar ラット (雄) に塩化アルミニウム (30、60、120、200 mg/kg 体重/

1 日<sup>(4)</sup>を7日間経口投与する試験を実施している。なお、データは提供され  
2 ていないが、食事や飲料水からのアルミニウムの摂取については無視できる  
3 量であるとされている。その結果、小腸において、GSHの量について、用量  
4 依存的な低下が認められ、60 mg/kg 体重/日以上投与群で有意な低下が認め  
5 られたとされている。酸化物/低下されたグルタチオン (GSSG/GSH) の値  
6 について、アルミニウムの投与量依存的な増加が認められ、200 mg/kg 体重  
7 /日で有為な増加が認められたとされている。グルタチオン合成酵素の活性に  
8 ついて、60 mg/kg 体重/日以上投与群で低下が認められたとされている。グ  
9 ルタチオン還元酵素の活性について、120 mg/kg 体重/日以上投与群で低下が  
10 認められたとされている。グルタチオン-S-転移酵素活性について、わずかな  
11 変化しか認められなかったとされている。小腸における GSH の減少やカル  
12 シウムの吸収低下には正の直線的相関が認められ、いずれもアルミニウムの  
13 影響によるものとされている。(参照 2 1)【リン酸塩 13 (p130)】

14  
15 JECFA (2006) の報告でも引用されている Kaur & Gill (2005) の報告  
16 によれば、Wistar ラット (各群雄 6 匹) に乳酸アルミニウム (アルミニウ  
17 ムとして 0、10 mg/kg 体重/日<sup>(5)</sup>) を 12 週間強制経口投与する試験が実施さ  
18 れている。その結果、神経前終末部におけるカルシウムの増加、Ca<sup>2+</sup> ATPase  
19 の低下、カルシウム取り込みの増加、脳におけるカルパイン活性の亢進が認  
20 められ、カルシウム恒常性の変化が示唆されたとされている。(参照 2 1、  
21 7 8)【リン酸塩 13、追加 11】

22  
23 JECFA (2006) の報告における引用によれば、El-Demerdash (2004) は、  
24 SD ラット (雄 7 匹) に塩化アルミニウム (34 mg/kg 体重/回<sup>(4)</sup>、<sup>(5)</sup>、<sup>(6)</sup>) を  
25 一日おきに 30 日間経口投与する試験を実施している。その結果、投与群で  
26 血漿、肝臓、脳、精巣、腎臓におけるチオバルビツール酸反応基質の増加、  
27 グルタチオン-S-転移酵素活性やスルフヒドリル基レベルの減少が認められ、  
28 アミノ酸転移酵素類の、肝臓や精巣における減少、血漿における増加が認め  
29 られたとされている。また、同報告において、上記の試験の投与群にビタミン  
30 E (100 mg/kg 体重) 又はセレンウム (200 µg/kg 体重) を併せて投与す  
31 る試験が実施されており、その結果、塩化アルミニウムの投与により認めら  
32 れた影響の減少が認められたとされている。(参照 2 1)【リン酸塩 13(p131)】

33  
34 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Sarin ら (1997a) は、ア  
35 カゲザル (雄 3 匹) に乳酸アルミニウム (アルミニウムとして 25 mg/kg 体

---

4 アルミニウムとしての投与量か、塩化アルミニウムとしての投与量か、不明である。

5 食餌に含まれるアルミニウム量についての報告はなされていない。

6 ラットにアルミニウムを経口投与した場合の LD<sub>50</sub> の 1/25 であるとされている。

1 重/回<sup>(5)</sup>)を一日おきに 52 週間強制経口投与する試験を実施している。その  
2 結果、投与群で脳における Ca<sup>2+</sup> ATPase 活性の低下、総カルシウム含有量  
3 の増加、脂質過酸化レベルの上昇が認められたとされている。Sarin らは、  
4 アルミニウムの毒性影響は、神経機能の変異による細胞内カルシウム恒常性  
5 の変化に基づくものであると示唆している。(参照 2 1)【リン酸塩 13(p132)】  
6

7 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Sarin ら (1997b) の報告  
8 によれば、アカゲザル (雄 3 匹) に乳酸アルミニウム (アルミニウムとして  
9 25 mg/kg 体重/回<sup>(5)</sup>) を一日おきに 52 週間消化管強制経口投与する試験を実  
10 施している。その結果、投与群で脳の総脂質、糖脂質、リン脂質の低下、コ  
11 レステロール中のリン脂質の割合の増加、が認められたとされている。Sarin  
12 らは、これらの知見は膜結合の弱化を示唆しており、アルミニウム投与に基  
13 づく脂質過酸化や脂質の低下によるものであるとしている。(参照 2 1)【リ  
14 ン酸塩 13 (p132)】  
15

16 JECFA (2011) の報告でも引用されている Sharma & Mishra (2006) は、  
17 妊娠ラット (各群 8 匹) 及び授乳 Wistar ラット (各群 5 匹) に塩化アルミ  
18 ニウム (アルミニウムとして 0、70 mg/kg 体重/日) を妊娠後 16 日間又は分  
19 娩後 16 日間経口投与する試験を実施している。その結果、母動物、胎児及  
20 び児動物の脳で、GSH、グルタチオンレダクターゼ、グルタチオンペルオキ  
21 シダーゼ、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 及びアセチ  
22 ルコリンエステラーゼの減少並びに TBARS、GST の増加が認められたとさ  
23 れている。これらの変化は、酸化的ストレスを受けていることを示す因子で  
24 あるとされている。(参照 2 8、7 9)【追加 4 (p11)、追加 28】  
25

26 JECFA (2011) の報告における引用によれば、Abd-eighaffar ら (2007)  
27 は、ウサギ (各群雄 10 匹) に塩化アルミニウム (20 mg/L) を 3 ヶ月間飲水  
28 投与する試験及び飲水投与と併せてメラトニンを 15 日間皮下注射投与する  
29 試験を実施している。その結果、摂水量に基づき、塩化アルミニウムの摂取  
30 量は 5~6.6 mg/日 (アルミニウムとして約 1~1.3 mg/kg 体重/日) と推定さ  
31 れている。餌中のアルミニウム濃度は報告されていない。その結果、脳内の  
32 MDA、4-HAD (脂質過酸化を示す因子) 濃度の増加、SOD 活性の減少が認  
33 められたとされている。メラトニン投与群では、これらの変化は抑制されたと  
34 されている。メラトニンは抗酸化剤、フリーラジカル消去剤である。脳内の  
35 アルミニウム濃度について、アルミニウム投与群で増加が認められたとさ  
36 れている。メラトニン投与群では、この変化は抑制されたとされている。(参  
37 照 2 8)【追加 4 (p12~13)】  
38

1 (6) ヒトにおける知見

2 ① 骨への影響

3 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Neumann & Jensen  
4 (1989)、Foldes ら (1991)、Pivnick ら (1995)、Shetty ら (1998)、  
5 Woodson (1998)、ATSDR (1999) は、腎機能は正常で、消化管疾患の治  
6 療にアルミニウムを含む制酸剤を大量に使用した結果、骨格変化が認めら  
7 れた数例の大人、子供、幼児の症例を報告している。JECFA は、これら  
8 の症例において、制酸剤の摂取によりリン酸塩が消失し、骨が変化するも  
9 のとしている。(参照 2 1)【リン酸塩 13 (p150)】

10  
11 JECFA (2006) の報告でも引用されている Woodson (1998) の報告に  
12 よれば、消化性潰瘍と胃炎の治療のためにアルミニウム、マグネシウム水  
13 酸化物を含む制酸剤 (アルミニウムとして 6.3 g/日、総摂取量 18 kg) を 8  
14 年間摂取し、右足の痛みを訴えた 39 歳女性の症例が報告されている。骨  
15 生検において、骨表面にアルミニウムの沈着が認められたとされている。  
16 Woodson は、摂取された制酸剤は消化管でリン酸と結合してリン酸の吸収  
17 を阻害し、骨軟化症の原因となったものとしている。なお、制酸剤の摂取  
18 中止により、症状の改善が認められたとされている。(参照 2 1、8 0)【リ  
19 ン酸塩 13 (p151)、追加 32】

20  
21 JECFA (2011) の報告でも引用されている Hellström ら (2005) の報告  
22 によれば、スウェーデンのウプサラ (Uppsala) において股関節骨折の患者  
23 103例 (平均年齢73歳：男性22例、女性81例) について、症例対照研究が  
24 実施されている。その結果、49例が認知症 (そのうち16例がアルツハイマ  
25 ー病) であったとされている。対骨生検において、各例のアルミニウム含  
26 有量は、58~13,300 ng/g (アルミニウム乾燥重量として) であり、加齢に  
27 伴う増加が認められたとされている。また、性別及び年齢について調整を  
28 行ったアルミニウム含有量では認知症患者群と非認知症患者群で差は認め  
29 られなかったとされている。アルミニウム含有量と股関節骨折のリスクと  
30 の関連は認められなかったとされている。(参照 2 8、8 1)【追加4(p36-7)、  
31 追加33】

32  
33 JECFA (2011) の報告でも引用されている Fewtrell ら (2009) の報告  
34 によれば、イングランド、ケンブリッジやノーウィッチの早産期幼児227  
35 例について、112例にStandard Aluminium (SA) solution (詳細不明)、115  
36 例にLow Aluminiumu(LA) solution (詳細不明) を投与し、15年間追跡す  
37 る試験を実施している。その結果、59例 (SA群26例、LA群33例) が追跡  
38 可能であったとされている。平均アルミニウム摂取量について、LA群と比

1 べてSA群で高値が認められたとされている。骨密度について、SA群と比  
2 べてLA群では高い傾向が認められ、腰椎には有意な差が認められたとされ  
3 ている。ただし、身長、体重、腰椎骨の面積について調整を行った腰椎BMC  
4 では両群で差は認められなかったとしている。Fewtrellらは、アルミニウ  
5 ムの曝露量によってBMCへの影響は認められないとしている。しかし、股  
6 関節のBMCについて、アルミニウム暴露が中央値（55 µg/kg体重）未満の  
7 群と比べ、それ以上の群で低値が認められたとされている。（参照 2 8、  
8 8 2）【追加3（p36）、追加34】

## 9 10 ② アルツハイマー病を含む神経疾患

### 11 a. 症例報告

12 JECFA（2006）の報告における引用によれば、Perlら（1982）は、  
13 グラムにおいて、ALS 又パーキンソン病で死亡した 3 例と非神経障害で  
14 死亡した 5 例の脳内アルミニウム濃度の測定を実施している。その結果、  
15 ALS 又パーキンソン病で死亡した 3 例と非神経障害で死亡した 5 例のう  
16 ち 1 例で、その他の 4 例と比べ高いアルミニウム濃度が認められ、海馬  
17 神経にもつれが認められたとされている。（参照 2 1）【リン酸塩 13  
18（p173）】

19  
20 JECFA(2006,2011)の報告でも引用されている Exley & Esiri(2006)  
21 の報告によれば、1988 年に、英国 Camelford で水道水中のアルミニウ  
22 ム濃度が最高 620 mg/L となることがあり、その後 2004 年に詳細不明  
23 の神経学的症状のために死亡した Camalford の住民（58 歳）を含む 3  
24 例の症例が報告されている。脳組織の検視において、散発性早期発症β-  
25 アミロイド血管障害のまれな形態が認められたとされている。また、わ  
26 ずかではあるが、皮質と海馬で神経線維のもつれ（NFT）が認められた  
27 とされている。さらに、深刻な影響が認められた皮質領域に高濃度のア  
28 ルミニウムが認められたとしている。（参照 2 1、2 8、8 3）【リン酸  
29 塩 13（p151）、追加 4（p31）、追加 35】

30  
31 JECFA（2011）の報告でも引用されているWalton（2006）の報告に  
32 よれば、アルツハイマー病の患者6例と非認知症の6例の皮質辺縁系神経  
33 のアルミニウムの局在を調べる試験が実施されている。その結果、全例  
34 の錐体神経細胞には少なくとも一定量のアルミニウム蓄積が認められた  
35 としている。アルミニウムの蓄積には2つの段階（核内アルミニウムの  
36 累進的な増加段階（しばしば、染色されたアルミニウムの微小体を伴っ  
37 た顆粒空胞変性により付随しておこる）及びアルミニウムを豊富に含む  
38 細胞質におけるNFTの形成段階）が認められたとされている。ヒトの神

1 経中のNFTが細胞質のアルミニウムと結合して発達し、アルミニウムは  
2 これらの形成に関連している可能性があるとする唆されている。(参照 28、  
3 84)【追加4 (p32)、追加36】

4  
5 JECFA (2011) の報告でも引用されているYumotoら (2009) の報告  
6 によれば、アルツハイマー病患者の脳の分析試験が実施されている。そ  
7 の結果、海馬と側頭葉の両方について老人斑の中心のアミロイド繊維に  
8 アルミニウムの蓄積が認められたとしている。(参照 28、85)【追加  
9 4 (p32)、追加37】

10  
11 JECFA (2011) の報告でも引用されているWalton (2010) の報告に  
12 よれば、アルツハイマー病患者5例と非認知症患者6例の脳から得られた  
13 海馬細胞の分析試験が実施されている。その結果、アルツハイマー病患  
14 者全例及び非認知症患者3例で、成熟型NFTが認められたとされている。  
15 NFTは、アルミニウムと高リン酸化タウの双方に染色されるものであり、  
16 アルツハイマー病患者の脳においてアルミニウムと高リン酸化タウが共  
17 に局在する可能性が示唆されている。(参照 28、86)【追加4 (p32)、  
18 追加38】

19  
20 JECFA (2011) の報告でも引用されているItohら (2008) の報告によ  
21 れば、呼吸器感染症の後、瞳孔不同と左瘻性片側不全麻痺を伴った昏睡  
22 に陥り、緩やかに植物状態へ進行した20歳女性1例が紹介されている。  
23 脳撮像において、白質で異常なシグナルが認められたとされている。脳  
24 の生検において、ミエリン鞘におけるアルミニウムの蓄積が認められた  
25 とされている。アルミニウム暴露源は不明とされている。Itohらは、ア  
26 ルミニウムはトランスフェリンに結合し、乏突起膠細胞に取り込まれる  
27 性質があることから、ミエリンはアルミニウムの毒性が認められやすい  
28 部位であることが知られており、当該症例で認められた疾患はアルミニ  
29 ウムが原因である可能性があるとしている。(参照 28、87)【追加4  
30 (p31-2)、追加39】

## 31 32 b. 地域相関研究

33 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Flaten (1990) は、  
34 ノルウェーの193の市町村において、飲料水中のアルミニウム濃度とア  
35 ルツハイマー病、パーキンソン病及び筋委縮性側索硬化症 (ALS) との  
36 関連を調べる生態学的研究を実施している。その結果、年齢による調整  
37 を行ったアルツハイマー病による死亡の相対危険度は、飲料水中のアル  
38 ミニウム濃度が 0.05 mg/L 以下の群と比較すると、0.05~0.2 mg/L 群の

1 男性で 1.15、女性で 1.19、0.2 mg/L 以上の群の男性で 1.32、女性で 1.42  
2 であったとされている。パーキンソン病、ALS については飲料水中のアル  
3 ミニウム濃度による差は認められなかったとされている。(参照 2 1)

4 【リン酸塩 13 (p152-3)】

5  
6 JECFA (2011) の報告でも引用されている Bakar ら (2010) の報告  
7 によれば、アルミニウム濃度の高い水源 (13~16 mg/L) があるトルコ  
8 北西部の Biga Peninsula の 73 例と他地域 (0.005~0.010 mg/L) の 164  
9 例について、血液試料の解析が実施されている。その結果、被験者の血  
10 清アルミニウムレベルについて、地域差は認められなかったとされてい  
11 る。認知症スコアの分布や神経障害について、地域差は認められなかつ  
12 たとしている。(参照 2 8、8 8) 【追加 4 (p33-4)、追加 41】

### 13 14 c. 横断研究

15 JECFA (2006) の報告でも引用されている Martyn ら (1989) の報  
16 告によれば、英国の 88 地方において、40~69 歳の集団について、飲料  
17 水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病、てんかんと関連を調べ  
18 る横断研究が実施されている。その結果、1203 例が認知症 (アルツハイ  
19 マー病を含む) と診断されたとされている。アルツハイマー病の相対危  
20 険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.01 mg/L 以下の群と比較する  
21 と、0.11 mg/L 以上の群で 1.3~1.5 であったが、用量依存性は認められ  
22 なかったとされている。年齢による調整を行って同群の比較をした相対  
23 危険度は 1.4~1.7 で、用量依存性が認められたとされている。アルツハ  
24 イマー病以外の認知症、てんかんについては飲料水中のアルミニウム濃  
25 度による差は認められなかったとされている。(参照 2 1、8 9) 【リン  
26 酸塩 13 (p153)、追加 42】

27  
28 JECFA (2006) の報告でも引用されている Michel ら (1991) の報告  
29 によれば、フランスの 2,792 例について飲料水中のアルミニウム濃度と  
30 アルツハイマー病との関連を調べる横断研究が実施されている。その結  
31 果、年齢、教育、出身地による調整を行ったアルツハイマー病の相対危  
32 険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.01 mg/L 上昇するごとに 1.16、  
33 0.1mg/L 上昇するごとに 4.53 (95%CL= 3.36~6.10) 上昇したとされて  
34 いる。(参照 2 1、9 0) 【リン酸塩 13 (p154)、追加 43】

35  
36 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Wettstein ら (1991)  
37 は、スイスにおいて、飲料水のアルミニウム濃度が高い (98µg/L) 地域  
38 と低い (4 µg/L) 地域に 15 年以上居住している 800 例 (81~84 歳) に

1 ついて横断研究を実施している。その結果、アルツハイマー病のテスト  
2 結果に居住地域のアルミニウム濃度による差は認められなかったとされ  
3 ている。(参照 2 1)【リン酸塩 13 (p154)】

4  
5 JECFA (2011) の報告でも引用されている Guo ら (2009) の報告に  
6 よれば、透析患者 45 例 (認知症患者 20 例と非認知症患者 25 例、認知  
7 症患者のうち 11 例、非認知症患者のうち 13 例は水酸化アルミニウムの  
8 投与を受けている。)について、横断研究が実施されている。その結果、  
9 血中アルミニウム濃度について、透析患者のうち、非認知症患者群と比  
10 べて認知症患者群で高値が認められ、対照群と比べて透析患者の両群で  
11 高値が認められたとされている。また、血中のミネラル濃度について、  
12 非認知症患者群と比べて認知症患者群で鉄、銅、マグネシウムの高値、  
13 亜鉛の低値が認められたとしている。さらに、認知症患者では、脂肪の  
14 過酸化指標である MDA レベルについて、非認知症患者群と比べて認知  
15 症患者群で増加が認められたとされている。(参照 2 8、9 1)【追加 4  
16 (p35)、追加 44】

#### 17 18 d. 症例対照研究

19 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Broe ら (1990) は、  
20 オーストラリアでアルツハイマーと診断された170例と対照群170例を  
21 基に症例対照研究を実施している。その結果、茶飲料<sup>7)</sup>の摂取とアルツ  
22 ハイマー病に関連は認められなかったとされている。一日に茶飲料を4  
23 杯以上飲むことに係るアルツハイマー病のオッズ比は、1.42  
24 (95%CL=0.93~2.17) であったとされている。(参照 2 1)【リン酸塩  
25 13 (p166)】

26  
27 JECFA (2006) の報告でも引用されている Neri & Hewitt (1991)  
28 の報告によれば、カナダのオンタリオにおいて、初老性認知症と診断さ  
29 れた 2,344 例 (55 歳以上)、対照群 2,232 例を基にした症例対照研究が  
30 実施されている。その結果、オッズ比による相対危険度は、飲料水中の  
31 アルミニウム濃度が 0.01 mg/L 群と比較すると、0.01~0.099 mg/L 群で  
32 1.13、0.01~0.199 mg/L 群で 1.26、0.2 mg/L 以上群で 1.46 であり、有  
33 意な影響は認められなかったとされている。(参照 2 1、9 2)【リン酸  
34 塩 13 (p159)、追加 46】

35  
36 JECFA (2006) の報告における引用によれば、The Canadian Study

---

<sup>7</sup> JECFA (2006) の報告によれば、茶飲料に 0.05~1.07 mg/100 g のアルミニウムが含まれているとされてい  
る。

1 of Health and Aging (1994) の報告によれば、カナダにおいて、アル  
2 ツハイマー病と診断された 258 例と対照群 535 例を基に症例対照研究が  
3 実施されている。その結果、年齢、性別の教育状況茶飲料<sup>(7)</sup>の摂取に係  
4 るとアルツハイマー病のオッズ比は、1.40 (95%CL=0.86~2.28) であ  
5 り、関連は認められなかったとされている。(参照)【リン酸塩 13 (p172)】  
6

7 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Forster ら (1995) は、  
8 英国北部において、認知症と診断された 109 例 (65 歳以下)、対照群 109  
9 例を基に症例対照研究を実施している。その結果、飲料水中のアルミニ  
10 ウム濃度とアルツハイマー病に関連は認められなかったとされている。  
11 (参照 2 1) 【リン酸塩 13 (p159-60)】  
12

13 JECFA (2006) の報告でも引用されている Forbes ら (1995b) の報  
14 告によれば、カナダにおいてアルツハイマー病又は初老期認知症で死亡  
15 した症例 3,161 例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、ア  
16 ルツハイマー病による死亡の相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃  
17 度が 0.067 mg/L 以下の群と比較すると、0.336 mg/L 以上の群で 2.42  
18 (95%CL=1.42~4.11) とされている。75 歳以上に限定して同群の比較  
19 をした相対危険度は 3.15 であったとされている。また、同濃度が 0.075  
20 mg/L 以下の群と比較した 0.075 mg/L 以上の群の相対危険度、0.068  
21 mg/L 以下の群と比較した 0.068 mg/L 以上の群の相対危険度、0.085  
22 mg/L 以下の群と比較した 0.085 mg/L 以上の群の相対危険度はいずれも  
23 1.0 を下回っていたとされている。また、飲料水中のフッ化物が 0.5 mg/L  
24 以上の群又は pH が 7.96 以上の群に限定すると、アルミニウム濃度の増  
25 加により相対危険度は低下することが認められたとされている。(参照 2  
26 1、9 3) 【リン酸塩 13 (p157)、追加 47】  
27

28 JECFA (2006) の報告でも引用されている McLachlan ら (1996) の  
29 報告によれば、カナダにおいて、死亡時の病理組織学的検査においてア  
30 ルツハイマー病患者 (他の疾患を伴わない 296 例、他の神経病理学的変  
31 化や臨床学的認知症を伴う 89 例)、対照群 (死亡時の病理組織学的所見  
32 がない 125 例、アルミニウムとの関連が認められていない病理組織学的  
33 変化が認められた 340 例) を基に症例対照研究が実施されている。に分  
34 類されたとされている。その結果、相対危険度は、飲料水中のアルミニ  
35 ウム濃度が 100 µg/L 以上の群で 1.7 (95%CL=1.2~2.5)、10 年間のア  
36 ルミニウム摂取量で調整して同群の比較をした相対危険度は 2.5  
37 (95%CL=1.2~5.3) であったとされている。(参照 2 1、9 4) 【リン  
38 酸塩 13 (p160)、追加 48】

1  
2 JECFA (2006) の報告でも引用されている Martyn ら (1997) の報  
3 告によれば、英国においてアルツハイマー病と診断された 106 例 (42～  
4 75 歳)、対照群 (アルツハイマー病以外の認知症患者 99 例、脳腫瘍患者  
5 226 例、その他の疾患 441 例) を基に症例対照研究が実施されている。  
6 その結果、飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病に関連は認  
7 められなかったとされている。(参照 2 1、9 5) 【リン酸塩 13 (p160)、  
8 追加 49】

9  
10 JECFA (2006) の報告でも引用されている Roger & Simon (1999)  
11 の報告によれば、アメリカのニューヨークにおいて、アルツハイマー病  
12 と診断された 46 例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、食  
13 事中的アルミニウム量とアルツハイマー病に関連は認められなかったと  
14 されている。パンケーキ等を少なく摂取する群と比べて、多く摂取する  
15 群でアルツハイマー病のリスクの増加が認められたとされている。(参照  
16 2 1、9 6) 【リン酸塩 13 (p165)、追加 50】

17  
18 JECFA (2006) の報告でも引用されている Gauthier (2000) の報告  
19 によれば、カナダ、ケベックにおいて、アルツハイマー病症例 68 例、  
20 対照群 68 例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、教育状  
21 況、家族のアルツハイマー病診断歴の有無、ApoE ε4 アレルの有無で調  
22 整したオッズ比は、飲料水中のアルミニウム濃度が低い群と比べると、  
23 高い群で 2.67 (95%CL=1.04～6.90) であったとされている。(参照 2  
24 1、9 7) 【リン酸塩 13 (p161)、追加 51】

25  
26 JECFA (2006) の報告でも引用されている Flaten (2001) の報告に  
27 よれば、制酸剤の使用によるアルツハイマー病罹患への影響を調査した  
28 13 の疫学試験のレビューが実施されている。その結果、制酸剤の使用と  
29 アルツハイマー病に関連は認められなかったとされている。(参照 2 1、  
30 9 8) 【リン酸塩 13 (p172)、追加 52】

31  
32 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Bergomi ら (2002)  
33 は、イタリアにおいて、ALS と診断された 22 例 (女性 10 例、男性 12  
34 例)、対照群 40 例 (女性 18 例、男性 22 例) を基に症例対照研究を実施  
35 している。その結果、足指の爪に含まれるアルミニウム量と ALS に関  
36 連は認められなかったとされている。(参照 2 1) 【リン酸塩 13 (p173)】

37  
38 JECFA (2006) の報告でも引用されている Gillette-Guyonnet ら

1 (2005) の報告によれば、フランスにおいて、女性 7,598 例 (75 歳)  
2 以上の女性を基に、症例対照研究が実施されている。その結果、年齢、  
3 教育状況、収入等の交絡因子で調整を行ったところ、認知障害と飲料水  
4 中のアルミニウム濃度に関連は認められなかったとされている。また、  
5 同報告において、アルツハイマー病症例 60 例、対照群 323 例を基に症  
6 例対照研究を実施している。その結果、アルツハイマー病と飲料水中の  
7 アルミニウム濃度とアルツハイマー病に関連は認められなかったとされ  
8 ている。(参照 2 1、9 9) 【リン酸塩 13 (p158、162)、追加 53】  
9

#### 10 e. コホート研究

11 JECFA(2006)の報告における引用によれば、Forbes ら(1992、1994a、  
12 1994b、1995a、1997) は、カナダにおいて、男性 2,000 例 (45 歳) に  
13 ついて 30 年間のコホート研究を実施している。その結果、870 例 (本  
14 人 545 例、親類 276 例、代理人 49 例) について、精神状態や記憶力に  
15 関するアンケートの回答が得られたとされている。精神機能障害のオッ  
16 ズ比は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.13 mg/L の群と比較すると、  
17 0.085 mg/L 以上の群で 1.14 となり、有意差は認められなかったとされ  
18 ている。回答者を本人に限って同群の比較をしたオッズ比は 1.53  
19 (95%CL= 0.94~2.51) であったとされている。飲料水中のアルミニウ  
20 ム濃度が 0.085 mg/L 以上かつフッ化物濃度が 0.13 mg/L 以下の群と比  
21 較すると、アルミニウム濃度が低くフッ化物濃度が高い群でオッズ比は  
22 2.72 であり、相関が認められたとされている。飲料水の pH が 8.05 以  
23 上であった群に限定したオッズ比は、アルミニウム濃度が低い群と比較  
24 すると、高い群で 1.30 (95%CL= 0.85~2.04) であり、有意ではないが  
25 正の相関が認められたとされているが、pH を 7.85~8.05 又は 7.85 以下  
26 に限定して同群を比較したオッズ比はそれぞれ 0.68 (95%CL= 0.21~  
27 2.19)、0.76 (95%CL=0.28~2.06) であり、逆相関が認められたとされ  
28 ている。また、様々な水の構成成分やフッ化物、pH、濁度、シリカ、鉄、  
29 水源レベル、教育レベル、62 歳以上の健康、45 歳以上の収入、引っ越  
30 し回数、年齢で調整を行い、同群で比較したオッズ比は 2.35  
31 (95%CL=1.32~4.18) で、有意な関連が認められたとされている。  
32 Forbes らは、脱落者その他の交絡因子による影響が考慮されていないと  
33 している。(参照 2 1) 【リン酸塩 13 (p155)】  
34

35 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Jacqmin ら (1994)  
36 は、フランスにおいて、男女 3,777 例 (65 歳以上) についてコホート研  
37 究を実施している。その結果、ほとんどの交絡因子で調整しても、認知  
38 障害とアルミニウム濃度の関係に明らかな相関は認められなかったが、

1 pHで調整した場合のみ相関が認められたとされている。(参照21)【リン酸塩13 (p156)】

2  
3  
4 JECFA (2006) の報告でも引用されている Rondeau ら (2000) の報告によれば、フランス南西部の3,777例(65歳以上)について、8年間の前向きコホート試験が実施されている。その結果、試験対象者は2,698例で、253例が認知症に、182例がアルツハイマー病に罹患したとされている。年齢、性別、教育状況、居住レベル、ワイン消費量で調整を行った認知症又はアルツハイマー病の相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が0.0038 mg/Lの群と比べると、0.1 mg/Lの群でそれぞれ1.99 (95%CL=1.20~3.28)、2.14 (95%CL=1.21~3.80)であったとされている。Rondeau らは、閾値の存在を示唆している。(参照21、100)【リン酸塩13 (p163)、追加45】

14  
15 JECFA (2011) の報告によれば、Boom (2008) は、カナダ人7155例について、アルツハイマー病と飲水中のアルミニウム摂取量の関連を調査する10年間の追跡試験を実施している。490例のアルツハイマー病発症が認められたとされている。その結果、飲水中の高アルミニウムとアルツハイマー病のリスクに相関が認められたとされているが、エビデンスは曖昧なものだったとされている。(参照28)【追加4 (p33-4)】

21  
22 JECFA (2011) の報告によれば、Rondeau ら (2009) は、フランス南東部の2地域(Girode、Dordogne)において、65歳以上の高齢者3,777例について、飲水中のアルミニウム及び二酸化ケイ素の摂取量と認知低下、認知症、アルツハイマー病の関連を調査する10年間のコホート研究及び75歳以上の400例を基にコホート研究を実施している。その結果、認知症と診断された1925例は、飲水から平均0.025 mg/日のアルミニウムを摂取し、そのうち96%は水道水由来のものであったとしている。認知機能について、0.1 mg/日以上アルミニウムを摂取している例でそれ以下の例と比べ低下が認められたとされている。また、アルミニウムの摂取量と認知能の低下との関連について、認知症が進行している段階の例においてのみ認められたとされている。また、15年間の追跡試験が実施されている。その結果、1677例のうち461例が認知症及びアルツハイマー病として診断されたとされている。認知症又はアルツハイマー病について、交絡因子について調整を行い、アルミニウムの摂取量が0.1 mg/日未満の群と比べると、0.1 mg/日以上の群の相対危険度は2.26(95%CL: 1.00~5.07)で、0.1 mg/日の増加ごとの相対危険度は1.28(95%CL: 1.05~1.58)であったとされている。アルミニウムの摂取量毎にを4つの群

1 を設定した場合、最低量投与群と比べると、最高量 (0.1 mg/日以上) 投  
2 与群で相対危険度が 2.34 (95%CL: 1.03~5.32) であり、有意であった  
3 とされている。また、二酸化ケイ素の摂取量 10 mg/日増加ごとの相対危  
4 険度は 0.88 (95%CL=0.79~0.99) であり、逆相関が認められたとされ  
5 ている。ただし、本試験はアルミニウム最高量投与群の症例が 13 例、そ  
6 のうち認知症及びアルツハイマー病患者が 6 例と少なく、また、食物か  
7 らのアルミニウム摂取について考慮されていないとされている。(参照 2  
8 8) 【追加 4 (p33-4)】

#### 9 10 f. 介入研究

11 JECFA (2011) の報告でも引用されている Molloy ら (2007) の報告  
12 によれば、アルツハイマー病又は他の認知症の可能性があると診断され  
13 た患者 16 例、患者年齢に対応した対照群 17 例、若年ボランティア 10 例に  
14 ついて、プラセボ摂取群又は水酸化アルミニウム (血中濃度が 50~150  
15 µg/L となるよう調整された量) 摂取群へ二重盲見法により無作為に割り  
16 付け、3日間連続投与の後、3週間の排出期間を経て、さらに3日間投与  
17 させる無作為割付臨床試験が実施されている。その結果、55例中38例で  
18 試験が完了したとしている。神経心理学的試験において、グループ間、  
19 個人間でのスコアの変化は認められなかったとされている。投与開始3日  
20 目、投与90分後の血中アルミニウム平均濃度は 294 µg/L (95%CL: 181  
21 ~407 µg/L) で、被験者の 1/4 が目標範囲 (50~150 µg/L) であり、66%  
22 が目標範囲以上であったとされている。短期間暴露後の血清アルミニウ  
23 ム濃度が上昇した例があったが、神経心理学的影響は認められなかった  
24 とされている。認知症と関連がある血中アルミニウム濃度は 60~200  
25 µg/L とされているところ、幾つかの症例でこの濃度が超過していたとさ  
26 れている。(参照 2 8、1 0 1) 【追加4 (p32-3)、追加40】

#### 27 28 ③ 死亡

29 ECFA (2006) の報告における引用によれば、Owen ら (2002) は、イ  
30 ギリスの Camelford において、アルミニウム汚染のあった地域で死亡した  
31 11,114 例と汚染されていない地域で死亡した 5,359 例を基に、症例対照研  
32 究を実施している。その結果、標準化死亡比は、汚染されていない地域を  
33 比べて、汚染された地域で 1.08 (95%CL=0.97~1.21) であり、汚染の有  
34 無と死亡に関連は認められなかったとされている。(参照 2 1) 【リン酸塩  
35 13 (p174)】

#### 36 37 ④ 職業暴露による影響

38 JECFA (2011) の報告でも引用されている Meyer-Baron ら (2007) の

1 報告によれば、溶接、溶錬又は電気分解からのアルミニウム曝露に関する  
2 計9試験（449例）と315件の関連論文をまとめた、アルミニウムの職業曝  
3 露と認知能力及び運動能力との関連性に関するメタアナリシスが実施され  
4 ている。その結果、平均の尿中アルミニウム濃度の幅は、13～133 mg/L、  
5 平均暴露年数は4.7～19.2年であったとされている。暴露群で運動能力の低  
6 下傾向が認められたが、digital symbol testでのみ有意な影響が認められた  
7 としている。Meyer-Baronらは、有意な影響が認められた試験について、  
8 偶然の可能性があるとされている。また、アルミニウムの尿中濃度について  
9 負の関連が認められたとされている。（参照 2 8、1 0 2）【追加4 (p37-8)、  
10 追加54】

11  
12 JECFA (2011) の報告でも引用されているKiesswetterら（2007、2009）  
13 の報告によれば、電車やトラック工場でアルミニウムの溶接に従事する44  
14 例及び対照群として同じ企業の37例の従業員に基づく4年間の症例対照研  
15 究、自動車工場でアルミニウムの溶接に従事する97例と対照群としてアル  
16 ミニウムに曝露しない組立工50例に基づく4年間の症例対照研究が実施さ  
17 れている。その結果、4年間の試験期間においてアルミニウム暴露労働者と  
18 対照群の間に有為な影響は認められなかったとされている。（参照 2 8、  
19 1 0 3、1 0 4）【追加4 (p38)、追加55、56】

20  
21 JECFA (2011) の報告でも引用されているSakrら（2010）の報告によ  
22 れば、北アメリカのアルミニウム溶融炉における621例の労働者（男性515  
23 例及び女性106例）を基に、症例対照研究が実施されている。その結果、対  
24 象の子において、染色体トリソミー3症例（9番、18番及び21番）、腎臓異  
25 常2症例、骨格筋異常2症例、接眼レンズ異常1症例、心血管異常1症例、泌  
26 尿生殖器異常1症例が認められたとされている。工場内の空気中平均アルミ  
27 ニウム濃度は、2.8 mg/m<sup>3</sup> (0.07～8.3 mg/m<sup>3</sup>、中央値 1.1 mg/m<sup>3</sup>) であり、  
28 American Conference of Governmental Industrial Hygienist によって定  
29 められている閾値である10 mg/ m<sup>3</sup>よりかなり低いものであったとされて  
30 いる。著者らは、症状が多岐にわたっていること、他の有害事象が認めら  
31 れないこと、暴露量が低いことから、先天異常と職業曝露の関係は認めら  
32 れないとしている。（参照 2 8、1 0 5）【追加4 (p37)、追加57】

### 33 34 ⑤ 透析脳症症候群 (DES)

35 JECFA (2006) の報告における引用によれば、透析治療により言語障害、  
36 羽ばたき振戦、間代性筋けいれん、局所けいれん及び異常な脳波図が認め  
37 られ、昏睡や死に至る症状（透析脳症症候群 (DES)）が認められることが  
38 あり、アルミニウム曝露が原因の一つと考えられているとされている。ま

1 た、DES 患者の血液、骨、筋肉及び脳組織にアルミニウム濃度の増加が認  
2 められたとされている。(参照 2 1)【リン酸塩 13 (p149)】  
3

4 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Parkinson ら (1979、  
5 1981) は、アルミニウム濃度が 25 µg/L 以下の水を透析に用いていた地域  
6 では、DES がほとんど認められなかったと報告している。また、Platts  
7 ら (1977) は、英国トレント地方で透析により脳障害が認められた患者は、  
8 アルミニウム濃度が平均 328µg/L の水を透析に用いており、骨折が認めら  
9 れた患者の透析に用いられた水では平均 160 µg/L、特に障害が認められな  
10 かった患者の透析に用いられた水では 80 µg/L であったと報告している。  
11 (参照 2 1)【リン酸塩 13 (p150)】  
12

13 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Parkinson ら (1981)、  
14 Kerr ら (1992) は、透析液に用いられる水に含まれるアルミニウムの濃度  
15 が 200 µg/L 以上である時、DES の原因となる可能性があるとしている。  
16 また、透析に用いる水にろ過、炭素吸着、逆浸透、脱イオン等の処理を行  
17 うことにより、DES の発症を低減させる可能性が示唆されている。(参照  
18 2 1)【リン酸塩 13 (p150)】  
19

20 JECFA (2006) の報告における引用によれば、Kerr ら (1992) は、慢  
21 性腎障害患者がアルミニウム中毒となる原因について考察している。その  
22 原因は、1) 血液透析、腹膜透析、血液ろ過、静脈注射において汚染した  
23 液体に大量暴露すること、2) リン酸結合体として日常的にアルミニウム  
24 をグラム単位で摂取すること、3) 腎臓のアルミニウム排泄経路が障害を  
25 受けること、4) 尿毒症により腸管からのアルミニウム吸収が増加するこ  
26 ととしている。また、Starkey (1987)、Drüeke (2002) は、透析治療を  
27 行っている慢性腎障害患者に、DES に加え、骨軟化症、骨外性石灰化、小  
28 球性貧血及び心不全等といったアルミニウムと関連すると考えられる障害  
29 が認められているとされている。(参照 2 1)【リン酸塩 13 (p150)】  
30  
31

### 32 III. 一日摂取量の推計等

33 (文案検討中)

### 34 35 36 IV. 国際機関等における評価

#### 37 1. JECFA における評価

38 1969 年の第 13 回会合において、JECFA は、二酸化ケイ素及びケイ酸塩類

1 (ケイ酸カルシウムアルミニウム、アルミノケイ酸ナトリウムを含む) につい  
2 て評価を行っている。評価の結果、入手できた経口投与データに基づき、二酸  
3 化ケイ素及びケイ酸塩類は生物学的に不活性であって、吸収されたとしても毒  
4 性を示すことなく排泄されるとした。ヒトにおける知見、環境中に存在してい  
5 ることも踏まえ、添加物としての使用において重大な毒性を示すものはないと  
6 し、ADIを「no limit (限定なし)」としている。(参照106)

7  
8 1973年の第17回会合において、JECFAは、二酸化ケイ素及びケイ酸塩に  
9 ついて再評価を行っている。再評価の結果、ケイ酸カルシウムアルミニウム、  
10 アルミノケイ酸ナトリウムを含む一部のケイ酸塩については、ADIを「Not  
11 limited」のままとしている。(参照107)

12  
13 1977年、第21回会合において、JECFAは、着色料として使用される添加  
14 物「アルミニウム(金属)」について評価を行っている。評価の結果、アルミニ  
15 ウム(金属)及びアルミニウム塩による試験成績をもとに、ADIを「特定しな  
16 い」と評価している。(参照108)

17  
18 1982年、第26回会合において、JECFAは、添加物「酸性リン酸アルミニ  
19 ウムナトリウム」及び添加物「塩基性リン酸アルミニウムナトリウム」につい  
20 て評価を行っている。評価の結果、酸性リン酸アルミニウムナトリウムについ  
21 てのビーグル犬を用いた90日間反復投与毒性試験の成績をもとに、暫定的に  
22 ADIを0~0.6 mg/kg 体重/日(アルミニウムとして)と評価している。なお、  
23 1986年までにヒトにおける吸収及び代謝に関する試験成績、短期毒性試験成績、  
24 多世代生殖毒性試験成績の提出が必要としている。(参照109)【リン酸塩91】

25  
26 1985年、第29回会合において、JECFAはイオン化する塩類のADIは、そ  
27 れを構成する陽イオン及び陰イオンについてこれまでになされた評価に基づい  
28 て設定すべきとしており、アルミニウムを含む7種の陽イオン及びリン酸、ケ  
29 イ酸を含む24種類の陰イオンの塩類についての評価を行っている。評価の結  
30 果、アルミニウムについては、食品中に含まれる量に関する情報が不足してお  
31 り、1982年に必要と考えた資料がまだ得られていなかった。さらに、JECFA  
32 は、①慢性腎疾患の患者ではアルミニウムイオンの組織内蓄積が起きるため、  
33 摂取量は減少されるべきであること、②アルミニウムと神経疾患について関連  
34 があるとの懸念があり、食餌によるアルミニウムの摂取とこれらの疾患との関  
35 係に関する研究結果が不足していること③クエン酸、リン酸、葉酸のような他  
36 の食事性因子がアルミニウムの吸収に影響することを指摘している。以上の状  
37 況を踏まえ、JECFAは、添加物である全てのアルミニウム塩について、1982  
38 年に設定された添加物「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」及び「塩基性リ

1       ン酸アルミニウムナトリウム」の暫定 ADI を 0～0.6 mg/kg 体重/日（アルミニ  
2       ウムとして）を適用することとしている。また、添加物「ケイ酸カルシウムアル  
3       ミニウム」の再評価を行い、その結果、ADI を「特定しない」としている。

4       （参照 1 1 0）【リン酸塩 92】

5  
6       1987 年、第 30 回会合において、JECFA は、添加物「酸性リン酸アルミニ  
7       ウムナトリウム」及び添加物「塩基性リン酸アルミニウムナトリウム」の再評  
8       価を行っている。評価の結果、リン酸アルミニウムナトリウム及び他のアルミ  
9       ニウム塩の吸収に関する試験成績に基づき、アルミニウムの消化管吸収は極め  
10      て低く、短期間の摂取で有為な体内蓄積は起きないと判断し、添加物「酸性リ  
11      ン酸アルミニウムナトリウム」及び添加物「塩基性リン酸アルミニウムナトリ  
12      ウム」の暫定 ADI (0～0.6 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして)) を継続する  
13      とともに、添加物である全てのアルミニウム塩について暫定 ADI (0～0.6  
14      mg/kg 体重/日（アルミニウムとして)) を適用するとした。また、次回以降に  
15      詳細な再評価を行う予定であるとし、吸収及び代謝に関する試験成績並びに短  
16      期間投与により組織への蓄積が認められなければ、多世代生殖毒性試験成績は  
17      必要ないとしている。（参照 1 1 1）【リン酸塩 93】

18  
19      1988 年、第 33 回会合において、JECFA は、汚染物質としてのアルミニウ  
20      ムの評価を行っている。評価の結果、摂取量、吸収、分布及びアルツハイマー  
21      病を含む神経影響について検討し、高用量のアルミニウムを摂取しても吸収は  
22      ごくわずかであり、分布される臓器（信増、脾臓、骨）に毒性が認められない  
23      と考え、酸性リン酸アルミニウムナトリウムについてのビーグル犬を用いた 90  
24      日間反復投与毒性試験の成績をもとに、アルミニウムの PTWI を 7.0 mg/kg 体  
25      重/週としている。（参照 1 1 2）

26  
27      2006 年、第 67 回会合において、JECFA は、添加物を含む全ての食品中アル  
28      ミニウムについて、体内動態、毒性、ヒトにおける知見、一日摂取量に係る  
29      新たな知見をもとに再評価を行っている。再評価の結果、これまでの PTWI より  
30      低い摂取量で生殖発生系や発達神経系に影響が認められる可能性が指摘され  
31      た。複数の動物試験成績を組み合わせた LOEL を 50～70 mg/kg 体重/日とし、  
32      最も低い LOEL (50 mg/kg 体重/日) に基づき、不確実係数 100、追加の不確  
33      実係数 3 (NOEL が得られていないこと、長期毒性試験成績が得られていない  
34      ことによるもの) で除して PTWI を 1 mg/kg 体重/週 (アルミニウムとして)  
35      とし、これまでのアルミニウム化合物の ADI 及び PTWI を撤回している。ま  
36      た、子供は日常的にアルミニウムを含有する食品添加物を含む食品を摂取して  
37      おり、PTWI を超過する懸念があるとしている。豆乳ベースの調製粉乳を摂取  
38      している幼児では、非常に高いアルミニウム暴露量である事を指摘している。

1 また、様々なアルミニウム含有添加物のバイオアベイラビリティのデータ、神  
2 経行動学的なエンドポイントを含んだ適切な発達毒性や多世代毒性試験が必要  
3 であるとしている。豆乳ベースの調製粉乳を摂取している幼児のリスクは、評  
4 価の前に、調製粉乳中のアルミニウム形態、バイオアベイラビリティの同定試  
5 験が必要であるとしている。(参照 1 1 3)

6  
7 2011 年、第 74 回会合において、JECFA は、添加物を含む全ての食品中アル  
8 ミニウムについて、体内動態、毒性、一日摂取量に係る新たな知見をもとに再  
9 評価を行っている。再評価の結果、アルミニウム化合物の吸収は 0.01~0.3 %  
10 と考えられたが、化合物間又はヒトと動物間の動態の差を検討することは困難  
11 としている。また、クエン酸アルミニウムについてのラットを用いた発生毒性  
12 試験成績における NOAEL (30 mg/kg 体重/日) に基づき、不確実係数 100 で  
13 除し PTWI を 2 mg/kg 体重/週 (アルミニウムとして) とし、これまでのアル  
14 ミニウム化合物の PTWI を撤回している。また、子供の暴露量では PTWI を 2  
15 倍まで超える可能性があるとしている。(参照 1 1 4)

## 17 2. 米国における評価

18 FASEB (1975) の報告によれば、添加物「酸性リン酸アルミニウムナトリ  
19 ウム」を含むアルミニウム塩について、現在得られている知見からは、現在又  
20 は将来使用されると考えられる使用量でヒトに有害影響を示す合理的な根拠は  
21 ないとされている。(参照 1 1 5) 【リン酸塩 10】

22  
23 FASEB (1979) の報告によれば、添加物「アルミノケイ酸ナトリウム」、添  
24 加物「ケイ酸カルシウムアルミニウム」を含むアルミニウム塩について、現在  
25 得られている知見からは、現在又は将来使用されると考えられる使用量でヒト  
26 に有害影響を示す合理的な根拠はないとされている。(参照 1 1 6) 【ケイ酸塩  
27 類 27】

## 28 29 3. 欧州における評価

30 1990 年、SCF は、酸性リン酸アルミニウムナトリウム、アルミノケイ酸ナ  
31 トリウム、ケイ酸アルミニウムカルシウムを含む 11 種類のアルミニウムを含  
32 有する食品添加物について評価を行っている。評価の結果、1988 年の JECFA  
33 による PTWI 7mg/kg 体重/週 (アルミニウムとして) を支持するとした上で、  
34 ケイ酸アルミニウム塩については、バイオアベイラビリティに関する追加のデ  
35 ータが得られた場合は、評価を再検討するとしている。(参照 1 1 7)

36  
37 2008 年、EFSA は、2006 年の JECFA による添加物を含む全ての食品中アル  
38 ミニウムについての PTWI を 1 mg/kg 体重/週とした再評価結果を踏まえ、

1 再評価を行っている。再評価の結果、複数の動物試験成績を組み合わせた神経  
2 毒性、生殖発生毒性に係る LOAEL は 52~100 mg/kg 体重/日（アルミニウム  
3 として）、NOAEL は 10~100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）であった  
4 としている。EFSA は、アルミニウムの蓄積性を考慮すると、TWI を設定する  
5 ことが適切であるとし、得られた試験成績には毒性に関する明確な用量相関性  
6 が認められず、NOAEL や LOAEL の信頼性に不確実な点が認められることか  
7 ら、最も低い LOAEL（50 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして））を安全係数  
8 300 で除した TWI（1.2 mg/kg 体重/週）と最も低い NOAEL（10 mg/kg 体重/  
9 日（アルミニウムとして））を安全係数 100 で除した TWI（0.7 mg/kg 体重/週  
10 （アルミニウムとして））の間をとり、添加物を含む全ての食品中アルミニウム  
11 についての PTWI を 1 mg/kg 体重/週としている。ヒトのアルツハイマー病と  
12 アルミニウムの摂取に関する仮説には議論があり、現在得られている知見に基  
13 づく、食品を通じたアルミニウムの摂取とアルツハイマー病のリスクとの関  
14 連は認められないとしている。ヨーロッパにおいて、TWI を 1 mg/kg 体重/週  
15 を超過する懸念がある人口集団が認められるとしている。（参照 1 1 8）

## 18 V. 食品健康影響評価

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等
EHC	Environmental Health Criteria : 環境保健クライテリア
EU	European Union : 欧州連合
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO : 合同食品添加物専門家会議
GMP	Good Manufacturing Practice : 適正使用規範
GRAS	Generally Recognized as Safe : 一般的に安全とみなされる

2

3

## 1 <参照>

- 1 厚生労働省, ケイ酸塩類の指定に向けた検討のための報告書, 2005年8月【ケイ酸塩本体】
- 2 厚生労働省, 酸性リン酸アルミニウムナトリウム 指定のための検討報告書 (反映版), 2012年5月【リン酸塩本体】
- 3 食品衛生法施行規則 別表第一, 昭和二十三年七月十三日厚生省令第二十三号
- 4 食品、添加物等の規格基準, 昭和三十四年十二月二十八日厚生省告示第三百七十号
- 5 Silicon Dioxide, Amorphous; Aluminium, Calcium, Magnesium, And Sodium Aluminosilicates. In WHO(ed.), FAO Nutrition Meeting Report Series No. 46A WHO/FOOD ADD/70.36, Toxicological evaluation of some food colours, emulsifiers, stabilizers, anti-caking agents and certain other substances, prepared by the thirteen meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA), Rome, 27 May – 4 June 1969. 【ケイ酸塩 16】
- 6 Phosphoric Acid, Phosphates and Polyphosphates. In WHO(ed.), FAO Nutrition Meeting Report Series No. 48A WHO/FOOD ADD/70.39, Toxicological evaluation of some extraction solvents and certain other substances, prepared by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA), Geneva, 24 June - 2 July 1970. 【追加 1】
- 7 Aluminium, In WHO(ed.), Environmental Health Criteria 194. World Health Organization Geneva, 1997. 【リン酸塩 14】
- 8 Food and Drug Administration, HHS. 21CFR, Subpart C -Anticaking Agents. §182.2122 Aluminum calcium silicate, §182.2227 Sodium aluminosilicate. 21CFR Ch.I (4-1-03 Edition). 【ケイ酸塩類 40】
- 9 Food and Drug Administration, HHS. § 182.1781 Sodium Aluminum Phosphate. 21CFR Ch.1 (4-1-06 Edition) , pp.474 【リン酸塩 6】
- 10 Office for Official Publications of the EC. European parliament and council directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners. CONSLEG: 1995L0002-17/07/2003, pp.1-7, 30-44. 【ケイ酸塩類 4】
- 11 Office for Official Publications of the EC: European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives Other than Colours and Sweeteners (抜粋) . Consleg: 1995L0002-29/01/2004, pp.1-8, 32, 40 【リン酸塩 7】

- 
- 1<sup>2</sup> 厚生労働省, 「アルミノケイ酸ナトリウム」、「ケイ酸カルシウム」、「ケイ酸カルシウムアルミニウム」及び「ケイ酸マグネシウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第107回食品安全委員会(平成17年8月18日)
  - 1<sup>3</sup> 厚生労働省, 「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第380回食品安全委員会(平成23年4月28日)
  - 1<sup>4</sup> 食品安全委員会, 添加物評価書「ケイ酸マグネシウム」, 2010年1月
  - 1<sup>5</sup> 食品安全委員会, 添加物評価書「リン酸一水素マグネシウム」, 2012年3月
  - 1<sup>6</sup> 食品安全委員会, 添加物評価書「酢酸カルシウム及び酸化カルシウム」, 2013年4月
  - 1<sup>7</sup> ナトリウム(Na), 日本人の食事摂取基準(2010年版), 平成21年5月; 189-91.
  - 1<sup>8</sup> Cefali EA, Nolan JC, McConnell WR and Walters DL. Pharmacokinetic study of zeolite A, sodium aluminosilicate, magnesium silicate, and aluminum hydroxide in dogs. *Pharmaceutical research*, 1995; 12: 270-274. 【ケイ酸塩類 64】
  - 1<sup>9</sup> Benke GM and Osborn TW. Urinary silicon excretion by rats following oral administration of silicon compounds. *Food and cosmetics toxicology*, 1979; 17: 123-127. 【ケイ酸塩類 65】
  - 2<sup>0</sup> Yokel RA and Florence RL: Aluminium bioavailability from the approved food additive leavening agent acidic sodium aluminum phosphate, incorporated into a baked good, is lower than from water. *Toxicology*, 2006; 227: 86-93. 【リン酸塩 36】
  - 2<sup>1</sup> Aluminium from all sources, including food additives. In WHO(ed.), WHO Food Additives Series 58, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the sixty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA), Rome, 20-29 June 2006, WHO, Geneva, 2007 【リン酸塩 13】
  - 2<sup>2</sup> Yokel RA and McNamara PJ: Aluminium bioavailability and disposition in adult and immature rabbits, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1985; 77: 344-52. 【追加 2】
  - 2<sup>3</sup> Provan SD and Yokel RA: Aluminium uptake by the *in Situ* Rat gut preparation, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1988; 245(3): 928-31. 【追加 13】
  - 2<sup>4</sup> Froment DH, Buddington B, Miller NL and Alfrey AC: Effect of solubility

- 
- on the gastrointestinal absorption of aluminium from various aluminum compounds in the rat, *J Lab Clin Med*, 1989; 114(3): 237-42. 【リン酸塩 39】
- <sup>2 5</sup> Johanneau P, Raisbeck GM, Yiou F, Lacour B, Banide H and Druke TB: Gastrointestinal absorption, tissue retention, and urinary excretion of dietary aluminum in rats determined by using <sup>26</sup>Al, *Clinical Chemistry*, 1997; 43(6): 1023-8 【リン酸塩 40】
- <sup>2 6</sup> Shonholzer KW, Sutton RAL, Walker VR, Sossi V, Schulzer M, Orvig C, et al. : Intestinal absorption of trace amounts of aluminium in rats studied with <sup>26</sup>aluminium and accelerator mass spectrometry, *Clinical Science*, 1997; 92: 379-83. 【リン酸塩 41】
- <sup>2 7</sup> Priest ND, Talbot RJ, Newton D, Day JP, King SJ and Fifield LK: Uptake by man of aluminium in a public water supply, *Human & Experiment Toxicology*, 1998; 17: 296-301. 【追加 3】
- <sup>2 8</sup> Aluminum-containing food additives(addendum), In WHO(ed.), WHO Food Additive Series 65, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the seventy-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA), Rome, 14-23 June 2011, WHO, Geneva, 2011. 【追加 4】
- <sup>2 9</sup> Sunaga M: Single dose bioavailability study of aluminium ammonium sulfate in rats.Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd (Study No. SR07178), 2010. 【追加 5】
- <sup>3 0</sup> Sunaga M: Repeated dose bioavailability study of aluminium ammonium sulfate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd (Study No. SR07179), 2010. 【追加 6】
- <sup>3 1</sup> Sunaga M: Single dose bioavailability study of aluminium lactate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd (Study No. SR07176), 2010, 【追加 7】
- <sup>3 2</sup> Sunaga M: Repeated dose bioavailability study of aluminium lactate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd (Study No. SR07177), 2010. 【追加 8】
- <sup>3 3</sup> Sunaga M: Single dose bioavailability study of aluminium sulfate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd (Study No. SR07174),2010. 【追加 9】
- <sup>3 4</sup> Sunaga M: Repeated dose bioavailability study of aluminium sulfate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd (Study No. SR07175),2010. 【追加 10】

- 
- <sup>3 5</sup> Yokel RA, Hicks CL and Florence RL: Aluminum bioavailability from basic sodium aluminum phosphate, an approved food additive emulsifying agent, incorporated in cheese. *Food and Chemical Toxicology*, 2008; 46(6):2261–2266. 【追加 11】
- <sup>3 6</sup> Fulton B, Jaw S and Jeffery EH: Bioavailability of Aluminum from Drinking Water. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1989; 12: 144-150. 【リン酸塩 43】
- <sup>3 7</sup> Cosmetic Ingredient Review Expert Panel: Final Report on the Safety Assessment of Aluminum Silicate, Calcium Silicate, Magnesium Aluminum Silicate, Magnesium Silicate, Magnesium Trisilicate, Sodium Magnesium Silicate, Zirconium Silicate, Attapulgate, Bentonite, Fuller's Earth, Hectorite, Kaolin. *International Journal of Toxicology* 2003; 22(Suppl.1): pp.37-102 【ケイ酸塩類 14】
- <sup>3 8</sup> Litton Bionetics, Inc.: Mutagenic Evaluation of Compound FDA 71-45, Synthetic Silica Sodium Silicoaluminate. National Technical Information Service (NTIS) PB-245468 Nov 1974 (Contract FDA71-268)【ケイ酸塩類 37】
- <sup>3 9</sup> Kanematsu N, Hara M, Kada T: Rec Assay and Mutagenicity Studies on Metal Compounds. *Mutation Research* 1980; 77: 109-16 【リン酸塩 51】
- <sup>4 0</sup> Olivier Ph and Marzin D: Study of the Genotoxic Potential of 48 Inorganic Derivatives with the SOS Chromotest. *Mutation Research* 1987; 189: 263-9 【リン酸塩 53】
- <sup>4 1</sup> 石館基, 能美健彦, 松井道子: 微生物を用いる変異原性試験データ. 微生物を用いる変異原性試験データ集, *Life-science Information Center* 1991; 10-1 【リン酸塩 56】
- <sup>4 2</sup> Oberly TJ, Piper CE, McDonald DS: Mutagenicity of Metal Salts in the L5178Y Mouse Lymphoma Assay. *J Toxicol Environ Health* 1982; 9: 367-76 【リン酸塩 58】
- <sup>4 3</sup> 祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子: 染色体異常試験データ. 染色体異常試験データ集改訂 1998 年版, *Life-science Information Center*, 1999; 42 【リン酸塩 60】
- <sup>4 4</sup> Migliore L, Cocchi L, Nesti C, Sabbioni E: Micronuclei Assay and Fish Analysis in Human Lymphocytes Treated with Six Metal Salts. *Environ Mol Mutagen* 1999; 34: 279-84 【リン酸塩 64】
- <sup>4 5</sup> Banasik A, Lankoff A, Piskulak A, Adamowska K, Lisowska H and Wojcik A: Aluminum-Induced Micronuclei and Apoptosis in Human

- 
- Peripheral-Blood Lymphocytes Treated During Different Phases of the Cell Cycle. *Environ Toxicol* 2005; 20: 402-6 【リン酸塩61】
- <sup>4 6</sup> Lankoff A, Banasik A, Duma A, Ochniak E, Lisowska H, Kuszewski T, et al.: A Comet Assay Study Reveals that a Aluminium Induces DNA Damage and Inhibits the Repair of Radiation-Induced Lesions in Human Peripheral Blood Lymphocytes. *Toxicology Letter* 2006; 161: 27-36 【リン酸塩62】
- <sup>4 7</sup> Trippi F, Botto N, Scarpato R, Petrozzi L, Bonuccelli U, Latorraca S , et al.: Spontaneous and Induced Chromosome Damage in Somatic Cells of Sporadic and Familial Alzheimer's Disease Patients. *Mutagenesis* 2001; 16(4): 323-27 【リン酸塩、65】
- <sup>4 8</sup> FDA: Evaluation of the Health Aspects of Certain Silicate as Food Ingredients. National Technical Information Service(NTIS) PB-301402, 1979 FDA Contract No.223-75/2004 【ケイ酸塩類 27】
- <sup>4 9</sup> Kumar S: Acute Toxicity of Aluminium Chloride, Acephate, and Their Coexposure in Male Wistar Rat. *International Journal of Toxicology* 2001; 20: 219-23 【追加 14】
- <sup>5 0</sup> Katz AC, Frank DW, Sauerhoff MW, Zwicker GM and Freudenthal RI: A 6-Month Dietary Toxicity Study of ACIDIC Sodium Aluminium Phosphate in Beagle Dogs. *Food Chem Toxic* 1984; 22(1): 7-9 【リン酸塩19】
- <sup>5 1</sup> Somova LI and Khan MS: Aluminium intoxication in rats II. Chronic toxicity: effects on aluminium balance, aluminium plasma and tissue levels and heamatology. *S Afr J Food Sci Nutr* 1996; 8: 102-5 【追加 15】
- <sup>5 2</sup> Somova LI, Missankov A and Khan MS: Chronic Aluminum Intoxication in Rats: Dose-Dependent Morphological Changes 【追加 16】
- <sup>5 3</sup> Fulton B, Jaw S and Jeffery EH: Bioavailability of Aluminum from Drinking Water. *Fundamental and Applied Toxicology* 1989; 12: 144-50 【リン酸塩43】
- <sup>5 4</sup> Bernard BK, Osheroff MR, Hofmann A and Mennear JH: Toxicology and Carcinogenesis Studies of Dietary Titanium Dioxide-Coated Mica in Male and Female and Fischer 344 Rats. *J Toxicol Environ Health A* 1990; 29: 417-29 【追加 29】
- <sup>5 5</sup> Abd-Elghaffar SKh, El-Sokkary GH and Sharkawy AA: Aluminum-induced

- 
- neurotoxicity and oxidative damage in rabbits: Protective effect of melatonin. *Neuroendocrinology Letters* 2005; 26(5): 609-16 【追加 21】
- <sup>5 6</sup> Sethi P, Jyoti A, Singh R, Hussain E and Sharma D: Aluminium-induced electrophysiological, biochemical and cognitive modifications in the hippocampus of aging rats. *NeuroToxicology* 2008; 29: 1069-79 【追加 22】
- <sup>5 7</sup> Sun H, Hu C, Jia L, Zhu Y, Zhao H, Shao B, et al.: Effects of Aluminum Exposure on Serum Sex Hormones and Androgen Receptor Expression in Male Rat. *Biol Trace Elem Res* 2011; 144:1050-8 【追加 24】
- <sup>5 8</sup> Wang N, She Y, Zhu Y, Zhao H, Shao B, Sun H et al.: Effects of Subchronic Aluminum Exposure on the Reproductive Function in Female Rat. *Biol Trace Elem Res* 2012; 145:382-7 【追加 25】
- <sup>5 9</sup> Moselhy WA, Helmy NA, Abdel-Halim BR, Nabil TM and Abdel-Hamid MI: Role of Ginger Against the Reproductive Toxicity of Aluminium Chloride in Albino Male Rats. *Reprod Dom Anim* 2012; 47: 335-43 【追加 26】
- <sup>6 0</sup> Golub MS, Han B, Keen CL, Gershwin ME and Tarara RP: Behavioral Performance of Swiss Webster Mice Exposed to Excess Dietary Aluminum during Development or during Development and as Adults. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 133: 64-72 【リン酸塩88】
- <sup>6 1</sup> Colomina MT, Roig JL, Torrente M, Vicens P and Domingo JL: Concurrent exposure to aluminum and stress during pregnancy in rats: Effects on postnatal development and behavior of the offspring. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27: 565-74 【追加 17】
- <sup>6 2</sup> Paternain JL, Domingo JL, Llobet JM and Corbella J: Embryotoxic and Teratogenic Effects of Aluminum Nitrate in Rats Upon Oral Administration. *Teratology* 1988; 38: 253-7 【リン酸塩82】
- <sup>6 3</sup> Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM and Corbella J: Effects of Oral Aluminum Administration on Perinatal and Postnatal Development in Rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1987; 57(1): 129-32 【リン酸塩83】
- <sup>6 4</sup> Agarwal SK, Ayyash L, Gourley CS, Levy J, Faber K and Hughes CL Jr: Evaluation of the Developmental Neuroendocrine and Reproductive Toxicology of Aluminium. *Fd Chem Toxic* 1996; 34(1): 49-53 【リン酸塩78】
- <sup>6 5</sup> Domingo JL, Gomez M and Bosque MA, Corbella J: Lack of Teratogenicity

- 
- of Aluminum Hydroxide in Mice. *Life Sciences* 1989; 45: 243-7 【リン酸塩77】
- 6 6 Donald JM, Golub MS, Gershwin ME and Keen CL: Neurobehavioral Effects in Offspring of Mice Given Excess Aluminum in Diet During Gestation and Lactation. *Neurotoxicology and Teratology* 1989; 11: 345-51 【リン酸塩72】
- 6 7 Golub MS and Keen CL: Effects of Dietary Aluminum on Pubertal Mice. *Neurotoxicology and Teratology* 1999; 21(5): 595-602 【追加 18】
- 6 8 Golub MS, Germann SL, Han B and Keen CL: Lifelong Feeding of a High Aluminum Diet to Mice. *Toxicology* 2000; 150: 107-17 【リン酸塩 70】
- 6 9 Golub MS and Germann SL: Long-term Consequences of Developmental Exposure to Aluminum in a Suboptimal Diet for Growth and Behavior of Swiss Webster Mice. *Neurotoxicology and Teratology* 2001; 23: 365-72 【リン酸塩71】
- 7 0 Muller G, Bernuzzi V, Desor D, Hutin M-F, Burnel D and Lehr PR: Developmental Alterations in Offspring of Female Rats. Orally Intoxicated by Aluminum Lactate at Different Gestation Periods. *Teratology* 1990; 42: 253-61 【リン酸塩86】
- 7 1 Bernuzzi V, Desor D and Lehr PR: Developmental Alterations in Offspring of Female Rats Orally Intoxicated by Aluminum Chloride or Lactate During Gestation. *Teratology* 1989; 40: 21-7 【リン酸塩85】
- 7 2 Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, et al: Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats. *Reproductive Toxicology* 2011; 31: 219-23 【追加 19】
- 7 3 Safety Research Institute for Chemical Compounds Co. Ltd.: Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats. FINAL REPORT (TRANSLATION); STUDY NUMBER: SR07181 【追加 30】
- 7 4 Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, et al: Evaluation of the reproductive and developmental toxicity of aluminium ammonium sulfate in a two generation study in rats. *Food and Chemical Toxicology* 2011; 49: 1948-195 【追加 20】
- 7 5 Safety Research Institute for Chemical Compounds Co. Ltd.: Two-generation reproductive toxicity study of aluminium ammonium

- 
- sulfate in rats. FINAL REPORT (TRANSLATION); STUDY NUMBER: SR07180 【追加 31】
- <sup>7 6</sup> Poirier J, Semple H, Davies J, Lapointe R, Dziwenka M, Hiltz M, et al.: DOUBLE-BLIND, VEHICLE-CONTROLLED RANDOMIZED TWELVE-MONTH NEURODEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY OF COMMON ALUMINUM SALTS IN THE RAT. *Neuroscience* 2011; 193: 338-62 【追加 23】
- <sup>7 7</sup> Abu-Taweel GM, Ajarem JS and Ahmad M: Neurobehavioral toxic effects of perinatal oral exposure to aluminum on the developmental motor reflexes, learning, memory and brain neurotransmitters of mice offspring. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2012; 101: 49-56 【追加 27】
- <sup>7 8</sup> Kaur A, Gill KD: Disruption of neuronal calcium homeostasis after chronic aluminium toxicity in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2005; 96: 118-22. 【追加 12】
- <sup>7 9</sup> Sharma P and Mishra KP: Aluminum-induced maternal and developmental toxicity and oxidative stress in rat brain: Response to combined administration of Tiron and glutathione. *Reproductive Toxicology* 2006; 21: 313-21 【追加 28】
- <sup>8 0</sup> Woodson GC: An interesting case of osteomalacia due to antacid use associated with stainable bone aluminum in a patient with normal renal function. *Bone* 1998; 22(6): 695-8 【追加 32】
- <sup>8 1</sup> Hellström HO, Mjöberg B, Mallmin H, Michaëlsson K: The aluminum content of bone increases with age, but is not higher in hip fracture cases with and without dementia compared to controls. *Osteoporos Int.* 2005; 16(12): 1982-8 【追加 33】
- <sup>8 2</sup> Fewtrell MS, Bishop NJ, Edmonds CJ, Isaacs EB, Lucas A: Aluminum exposure from parenteral nutrition in preterm infants: bone health at 15-year follow-up. *Pediatrics* 2009; 124(5): 1372-9 【追加 34】
- <sup>8 3</sup> Exley C and Esiri MM: Severe cerebral congophilic angiopathy coincident with increased brain aluminium in a resident of Camelford, Cornwall, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(7): 877-9 【追加 35】

- 
- <sup>8 4</sup> Walton JR: Aluminum in hippocampal neurons from humans with Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 2006; 27(3): 385-94 【追加 36】
- <sup>8 5</sup> Yumoto S, Kakimi S, Ohsaki A, Ishikawa A: Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. *J Inorg Biochem* 2009; 103(11): 1579-84 【追加 37】
- <sup>8 6</sup> Walton JR: Evidence for participation of aluminum in neurofibrillary tangle formation and growth in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(1): 65-72 【追加 38】
- <sup>8 7</sup> Itoh M, Suzuki Y, Sugai K, Kozuka N, Ohsawa M, Otsuki T, Goto Y: Progressive leukoencephalopathy associated with aluminum deposits in myelin sheath. *J Child Neurol* 2008; 23(8): 938-43 【追加 39】
- <sup>8 8</sup> Bakar C, Karaman HI, Baba A, Sengünalp F: Effect of high aluminum concentration in water resources on human health, case study: Biga Peninsula, northwest part of Turkey. *Arch Environ Contam Toxicol* 2010; 58(4): 935-44 【追加 41】
- <sup>8 9</sup> Martyn CN, Barker DJ, Osmond C, Harris EC, Edwardson JA, Lacey RF: Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminum in drinking water. *Lancet* 1989; 1(8629): 59-62 【追加 42】
- <sup>9 0</sup> Michel P, Commenges D, Dartigues JF, Gagnon M, Barberger-Gateau P, Letenneur L et al.: Study of the relationship between aluminium concentration in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's disease: Basic Mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies* 1991 【追加 43】
- <sup>9 1</sup> Guo CH, Ko WS, Chen PC, Hsu GS, Lin CY, Wang CL: Alterations in trace elements and oxidative stress in uremic patients with dementia. *Biol Trace Elem Res* 2009; 131(1): 13-24 【追加 44】
- <sup>9 2</sup> Neri LC and Hewitt D. Aluminium, Alzheimer's disease, and drinking water. *Lancet* 1991; 338(8763): 390 【追加 46】
- <sup>9 3</sup> Forbes WF, Lessard S and Gentlman JF: Geochemical risk factor for mental functioning, Based on the Ontario longitudinal study of aging (LSA) V. comparisons of the results, relevant to aluminium water concentrations, obtained from the LSA and from death certificates mentioning dementia.

---

Canadian Journal on Aging 1995; 14(4): 642-56 【追加 47】

- <sup>9 4</sup> McLachlan DR, Bergeron C, Smith JE, Boomer D, Rifat SL. Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology* 1996; 46(2): 401-5 【追加 48】
- <sup>9 5</sup> Martyn CN, Coggon DN, Inskip H, Lacey RF, Young WF: Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology*. 1997; 8(3): 281-6 【追加 49】
- <sup>9 6</sup> Rogers MA, Simon DG. A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1999; 28(2): 205-9 【追加 50】
- <sup>9 7</sup> Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, Gauvreau D. Aluminum forms in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Environ Res* 2000; 84(3): 234-46) 【追加 51】
- <sup>9 8</sup> Flaten TP: Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res Bull* 2001; 55(2): 187-96 【追加 52】
- <sup>9 9</sup> Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, de La Guéronnière V, Grandjean H, Vellas B: Cognitive impairment and composition of drinking water in women: findings of the EPIDOS Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(4): 897-902 【追加 53】
- <sup>1 0 0</sup> Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2000; 152(1): 59-66 【追加 45】
- <sup>1 0 1</sup> Molloy DW, Standish TI, Nieboer E, Turnbull JD, Smith SD, Dubois S. Effects of acute exposure to aluminum on cognition in humans. *J Toxicol Environ Health A* 2007; 70(23): 2011-9) 【追加 40】
- <sup>1 0 2</sup> Meyer-Baron M, Schäper M, Knapp G, van Thriel C: Occupational aluminum exposure: evidence in support of its neurobehavioral impact. *Neurotoxicology* 2007; 28(6): 1068-78 【追加 54】

- 
- 1 0 3 Kiesswetter E, Schäper M, Buchta M, Schaller KH, Rossbach B, Scherhag H, Zschesche W, Letzel S. Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: II. Assessment of exposure and neurobehavioral performance of Al welders in the automobile industry over 4 years. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 81(1): 41-67 【追加 55】
- 1 0 4 Kiesswetter E, Schäper M, Buchta M, Schaller KH, Rossbach B, Kraus T, Letzel S: Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: I. Assessment of exposure and neurobehavioural performance of Al welders in the train and truck construction industry over 4 years. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009; 82(10): 1191-210 【追加 56】
- 1 0 5 Sakr CJ, Taiwo OA, Galusha DH, Slade MD, Fiellin MG, Bayer F, Savitz DA, Cullen MR: Reproductive outcomes among male and female workers at an aluminum smelter. *J Occup Environ Med*. 2010; 52(2): 137-43 【追加 57】
- 1 0 6 In WHO (ed.), Technical Report Series, No. 445, Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation.: some food colours, emulsifiers, stabilizers, anticaking agents, and certain other substances, Thirteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Roma, 27 May-4 June 1969, WHO, Geneva, 1970 (TRS445)
- 1 0 7 In WHO (ed.), Technical Report Series, No. 539, Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications, Seventeenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 25 June-4 July 1973, WHO, Geneva, 1974 (TRS539)
- 1 0 8 In WHO (ed.), Technical Report Series, No. 617, Evaluation of certain food additives, Twenty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, WHO 1978 (TRS617)
- 1 0 9 In WHO (ed.), Technical Report Series, No. 683, Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, WHO 1982 (TRS683)
- 1 1 0 In WHO (ed.), Technical Report Series, No. 733, Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, WHO 1986 (TRS733)
- 1 1 1 In WHO (ed.), Technical Report Series, No. 751, Evaluation of certain food additives and contaminants, Thirtieth report of the Joint FAO/WHO

---

Expert Committee on Food Additives, Geneva,WHO 1987 (TRS751)

- <sup>1 1 2</sup> In WHO (ed.), Technical Report Series, No. 776, Evaluation of certain food additives and contaminants, Thirty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva,WHO 1989. (TRS776)
- <sup>1 1 3</sup> In WHO (ed.), Technical Report Series, No. 940, Evaluation of certain food additives and contaminants, Sixty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO 2007 (TRS940)
- <sup>1 1 4</sup> In WHO (ed.), Technical Report Series, No. 966, Evaluation of certain food additives and contaminants, Seventy-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO 2011 (TRS966)
- <sup>1 1 5</sup> LSRO/FASEB: Evaluation of the Health Aspects of Aluminum Compounds as Food Ingredients. National Technical Information Service(NTIS) PB262663, FDA Contract No.223-75-2004, 1975 【リン酸塩 10】
- <sup>1 1 6</sup> FDA. Evaluation of the health aspects of certain silicates as food ingredients. National Technical Information Service (NTIS), PB-301402. FDA Contract No.223-75/2004. (1979). 【ケイ酸塩類 27】
- <sup>1 1 7</sup> Commission of the European Communities: food-science and techniques. Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series). First series of food additives of various technological functions. Opinion expressed on 18 May 1990 (SCF (1990))
- <sup>1 1 8</sup> EFSA Panel on Food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC): Safety of aluminium from dietary intake[1]. Opinion of the Scientific Committee/Scientific Panel. (Question Nos EFSA-Q-2006-168, EFSA-Q-2008-254) Adopted on 22 May 2008. The EFSA Journal (2008)754: 1-34 (EFSA (2008))