

アルミニウムに係る食品健康影響評価（「自ら評価」）について（案）

1. 経緯

食品安全委員会は、食品安全基本法に基づき、リスク管理機関から評価要請を受けて食品健康影響評価を行うほか、自ら食品健康影響評価（「自ら評価」）を行うこととされている。

アルミニウムについては、第324回食品安全委員会会合（平成22年3月18日開催）において「自ら評価」案件として決定され、まず必要な知見を収集した上で審議を行うこととされた。

一方、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムについては、厚生労働大臣からの食品健康影響評価の要請（平成29年3月21日）を受け、添加物専門調査会において審議が行われ、今般その審議結果（案）（別添）について国民からの意見・情報の募集が行われた。

2. 硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに係る食品健康影響評価（案）について

硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに係る評価に当たっては、これらが消化管内でイオン化して吸収されることを踏まえ、各イオンの体内動態及び毒性を評価する必要があると考えられたことから、硫酸イオン、アンモニウムイオン、カリウムイオン及びアルミニウムイオンで構成される物質に関する知見も併せて評価を行っている。

また、アルミニウムイオンとしての評価に当たっては、近年の国際的動向等も踏まえ、添加物由来だけでなく汚染物質由来の摂取も考慮して評価を行っている。

・アルミニウム摂取量の推計

アルミニウム製器具・容器包装由来及び水道水由来のアルミニウム摂取量を含めると、小児及び国民全体の推定摂取量はそれぞれ、1.2 mg/kg 体重/週及び0.69 mg/kg 体重/週と判断。

・アルミニウムに係る食品健康影響評価

アルミニウムイオンの添加物及び汚染物質由来の摂取量に関する上限値を特定することが必要と判断し、2.1 mg/kg 体重/週（アルミニウムとして）をアルミニウムの耐容週間摂取量（TWI）と評価。

3. アルミニウムに係る「自ら評価」の取扱いについて

硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに係る評価においては、アルミニウムイオンで構成される物質に関する知見も併せて評価し、また、その際には、これらの添加物由来及び汚染物質由来双方の摂取について考慮しており、アルミニウムに係る「自ら評価」において必要な事項が網羅されていると考えられることから、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに係る評価におけるこれらの知見に係る評価をもって、アルミニウムに係る食品健康影響評価（「自ら評価」）（案）に充てることとする。

添加物評価書

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

2017年12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	3
○要 約	5
I. 評価対象品目の概要	9
1. 用途	9
2. 主成分の名称	9
3. 分子式、分子量	9
4. 性状等	10
5. 安定性	10
6. 起源又は発見の経緯	10
7. 我が国及び諸外国における使用状況	11
(1) 我が国における使用状況	11
(2) 諸外国における使用状況	12
8. 国際機関等における評価	13
(1) JECFAにおける評価	13
(2) 米国における評価	15
(3) EUにおける評価	15
9. 評価要請の経緯、使用基準の改正の概要	16
II. 安全性に係る知見の概要	17
1. 体内動態	17
(1) 硫酸アルミニウムアンモニウム	18
(2) 硫酸アルミニウムカリウム	19
(3) その他のアルミニウム塩	19
(4) 参考資料	29
(5) 体内動態のまとめ	33
2. 毒性	34
(1) 遺伝毒性	35
(2) 急性毒性	44
(3) 反復投与毒性	45
(4) 発がん性試験	58
(5) 生殖発生毒性	60
(6) その他の毒性	76

(7) 一般薬理試験.....	80
(8) ヒトにおける知見.....	83
Ⅲ. 一日摂取量の推計等.....	97
1. 我が国における摂取量.....	97
(1) ミヨウバンの使用基準改正前の食品由来アルミニウム摂取量.....	97
(2) ミヨウバンの使用基準改正後の食品等由来アルミニウム摂取量.....	100
2. 国際機関等における推計.....	108
(1) JECFA.....	108
(2) EU.....	108
(3) オーストラリア.....	109
3. 摂取量の推計等のまとめ.....	109
Ⅳ. 食品健康影響評価.....	109
1. アンモニウムイオン、硫酸イオン及びカリウムイオン.....	109
2. アルミニウムイオン.....	110
(1) 体内動態.....	110
(2) 毒性.....	110
(3) 摂取量の推計等.....	112
(4) 食品健康影響評価.....	112
＜別紙：略称＞.....	114
＜参照＞.....	116

<審議の経緯>

- 2017年 3月21日 厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0321第26号）、関係書類の接受
- 2017年 3月28日 第644回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 4月 5日 第159回添加物専門調査会
- 2017年 5月29日 第160回添加物専門調査会
- 2017年 6月 1日 補足資料の提出依頼
- 2017年 6月 9日 補足資料の接受（2017年6月1日依頼分）
- 2017年 6月19日 第161回添加物専門調査会
- 2017年 6月27日 補足資料の提出依頼
- 2017年 7月 5日 第162回添加物専門調査会
- 2017年 7月 6日 補足資料の接受（2017年6月27日依頼分）
- 2017年 8月31日 第163回添加物専門調査会
- 2017年10月31日 第671回食品安全委員会（報告）
- 2017年11月1日から30日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2017年12月13日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

（2017年1月7日から）

- 佐藤 洋 （委員長）
山添 康 （委員長代理）
吉田 緑
山本 茂貴
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

（2017年9月30日まで）

- 梅村 隆志（座長）
頭金 正博（座長代理）
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
宇佐見 誠
久保田 紀久枝

佐藤 恭子
祖父江 友孝
高須 伸二
高橋 智
塚本 徹哉
戸塚 ゆ加里
中江 大
西 信雄
北條 仁
松井 徹
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

田中 亮太（器具・容器包装専門調査会及び汚染物質等専門調査会専門委員）

要 約

膨張剤、製造用剤として使用される添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」(CAS登録番号: 7784-26-1 (硫酸アルミニウムアンモニウム・12水和物として) 又は CAS登録番号: 7784-25-0 (硫酸アルミニウムアンモニウム (無水物) として)) 及び「硫酸アルミニウムカリウム」(CAS登録番号: 7784-24-9 (硫酸アルミニウムカリウム・12水和物として) 又は CAS登録番号: 10043-67-1 (硫酸アルミニウムカリウム (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、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及びアルミニウム塩類を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、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。

本専門調査会としては、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムは、消化管内でイオン化して吸収されることを考えると、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の評価に当たっては、これらを構成する各イオンの体内動態及び毒性を評価する必要があると考えた。そこで、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに加え、硫酸イオン、アンモニウムイオン、カリウムイオン及びアルミニウムイオンで構成される物質を被験物質とした体内動態及び毒性に係る知見も併せ、総合的に添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の安全性に関する検討を行うこととした。

1. アンモニウムイオン、硫酸イオン及びカリウムイオン

アンモニウムイオンについては、添加物「アンモニウムイソバレレート (第2版)」の評価書 (2014) において、ヒトが食品を摂取することにより、消化管内において、1日当たり十二指腸で 10 mg、結腸で約 3 g のアンモニアが産生されるとされている。産生されたアンモニアはほとんどが吸収された後、門脈循環に入るとされている。健常なヒトではアンモニウムイオンは肝臓で速やかに尿素に変換され、尿中に排泄されるとされている。

「硫酸アルミニウムアンモニウム」を摂取することで体内に取り込まれるアンモニアの量は、ヒトにおいて食事から産生されるアンモニアの量の変動の範囲内と考えられること、また、ヒト体内で産生されたアンモニアと同様に代謝されると考えられることから、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

硫酸イオン及びカリウムイオンについては、添加物「硫酸カリウム」の評価書 (2013) 及び添加物「硫酸亜鉛」の評価書 (2015) で体内動態及び毒性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るような知見は認められていない。また、その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

以上から、本専門調査会としては、硫酸イオン、アンモニウムイオン及びカリウムイオンについては、安全性に懸念のある知見はないと考えた。

2. アルミニウムイオン

今回の添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」に係る評価要請は、添加物の使用基準の改正に係るものであるが、アルミニウムは添加物を使用していない食品等にも含まれることから、アルミニウムについては、近年、国際的なリスク評価機関等においても、添加物だけでなく汚染物質としてのアルミニウムを考慮した評価がなされているところである。以上を踏まえ、本専門調査会としては、アルミニウムイオンとしての評価に当たっては、添加物及び汚染物質由来の摂取を考慮して評価することとした。

(1) 体内動態

本専門調査会としては、アルミニウム化合物の体内動態に関する各種知見を評価した結果、アルミニウムの吸収率は、他の化合物の場合に比べて、クエン酸塩の場合に高いと考えた。また、吸収されたアルミニウムの大部分は速やかに排泄されるものの、骨等に分布した一部のアルミニウムは半減期が長く、蓄積する可能性があることから、毒性試験を評価するに当たっては、長期間の摂取による影響を考慮する必要があると考えた。さらに、骨等の一部組織での半減期が長いことや、溶液としてアルミニウムを単回摂取しても、血中のアルミニウムの濃度は比較的長時間高濃度を維持することを踏まえると、強制経口投与、飲水投与、混餌投与といった、経口投与の中での投与方法及び摂取源の違いによるアルミニウムの体内動態の差による影響は小さいと考えた。

(2) 毒性

本専門調査会としては、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」並びにこれらを含むアルミニウム塩について、DNA 損傷は誘発されるが、その損傷を含む細胞はアポトーシスにより排除されると考えられること、また、染色体異常が誘発されるが、それは間接的な遺伝毒性メカニズムによるものと考えられることから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

本専門調査会としては、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」並びにこれらを含むアルミニウム塩の急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及びその他の毒性の試験成績を検討した結果、ラット発生毒性試験 (Semple (2010) 及び Poirier ら (2011)) から、雄児動物の体重増加抑制及び腎臓への影響を根拠に、30mg/kg 体重/日をアルミニウムイオンの

NOAEL と判断した。

なお、ラット 13 週間混餌投与試験（川崎ら（1994））において認められた脂質代謝に関する所見及びラット 90 日間混餌投与試験（曹ら（2014））において認められた膀胱粘膜上皮の過形成については、他の試験には関連する所見が認められないことから毒性と判断しなかった。ラット 6 か月間飲水投与試験（Somova & Khan（1996）及び Somova ら（1997））及びラット 6 か月間飲水投与試験（Sethi ら（2008））において認められた神経に関する所見については、詳細が不明であること、ヒトで同様の病理学的所見が見られるかどうかは不明であること、後述のヒトにおける知見の判断において、食事経由のアルミニウムの摂取とアルツハイマー病を含む神経疾患との間に因果関係ありとする十分な根拠はないと判断されていることから、ヒトにおける安全性に直ちに懸念を示す知見ではないと判断した。ラット 120 日間飲水投与試験（Sun ら（2011））及びラット 120 日間飲水投与試験（Wang ら（2012））において認められたホルモンの減少に関する所見については、ヒトにおいて内分泌毒性に関する知見は認められていないことから、ヒトにおいて問題となる知見ではないと判断した。

また、発がん性は認められないと判断した。

本専門調査会としては、ヒトにおける知見を検討した結果、次のように考えた。

アルミニウムの摂取との関連が報告されている症状として、骨への影響、アルツハイマー病を含む神経疾患及び透析脳症症候群（DES）が挙げられる。ただし、DES は経口以外の経路によるアルミニウムの摂取によるものである。

骨への影響については、大量の制酸剤を投与した場合の消化管でのリン酸の吸収阻害による影響や、新生児において非経口栄養法でアルミニウムを摂取した場合の影響を示唆する研究報告が存在する。また、高齢者における、骨中のアルミニウム量と股関節骨折のリスクとの関連はないとする研究報告もある。これらを踏まえると、食事経由のアルミニウムの摂取と骨への影響との間に因果関係ありとする十分な根拠はないと判断した。

アルツハイマー病を含む神経疾患については、2011 年の FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）の評価以降に報告された症例報告も含めて検討したが、これまでの疫学研究の結果においては、一部の研究がアルミニウムの摂取とアルツハイマー病との関連を示唆する一方で、関連なしとする研究も複数あり、一致がない。また、いずれの研究においても、摂取経路としては、飲水、食品及び薬剤がそれぞれ単独で検討されているが、他の経路による摂取が考慮されておらず、生物学的メカニズムも明らかでない。これらを踏まえると、食事経由のアルミニウムの摂取とアルツハイマー病を含む神経疾患との間に、因果関係ありとする十分な根拠はないと判断した。

以上から、ヒトの知見からは、食事経由のアルミニウムの摂取に係る安全性の懸念を示す根拠はないと判断した。

(3) 摂取量の推計等

本専門調査会としては、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の使用基準改正後の食品等に由来するアルミニウム摂取量は、食品由来を合計すると、小児及び国民全体（一部、成人（20歳以上）のデータを含む）について、それぞれ1.0mg/kg 体重/週及び0.57mg/kg 体重/週と判断した。また、アルミニウム製器具・容器包装由来及び水道水由来を含めると、小児及び国民全体の推定摂取量はそれぞれ、1.2mg/kg 体重/週及び0.69mg/kg 体重/週と判断した。

(4) 食品健康影響評価

本専門調査会としては、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の使用基準改正後の食品等に由来するアルミニウム摂取量を勘案すると、アルミニウムイオンの添加物及び汚染物質由来の摂取量に関する上限値を特定することが必要と判断した。

なお、アルミニウムの摂取量に関する上限値に関する評価指標については、JECFA 及び欧州食品安全機関（EFSA）は、添加物及び汚染物質由来のアルミニウムを併せて評価していることから、評価指標として耐容週間摂取量（TWI）¹を用いている。

本専門調査会としては、上述のとおり、アルミニウムイオンとしての評価に当たっては、添加物及び汚染物質由来の摂取を考慮して評価することとし、また、昨今の国際的な動向及び体内動態も考慮し、アルミニウムの評価指標として TWI を用いることとした。

本専門調査会としては、ラット発生毒性試験から得られた NOAEL30mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）を根拠とし安全係数 100 で除し、一週間当たりの摂取量に換算した 2.1mg/kg 体重/週（アルミニウムとして）をアルミニウムの TWI と評価した。

¹ JECFA は PTWI を用いている。なお、EHC 240 によれば、PTWI は蓄積性の可能性のある汚染物質に用いる指標であるとされている。また、provisional については、“The use of the term “provisional ” expresses the tentative nature of the evaluation, in view of the paucity of reliable data on the consequences of human exposure at levels approaching those with which JECFA is concerned.” とされている。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

膨張剤、製造用剤（保色剤、形状保持剤等）（参照 1）

2. 主成分の名称

(1) 和名：硫酸アルミニウムアンモニウム

結晶物：アンモニウムミョウバン

乾燥物：焼アンモニウムミョウバン

英名²：Aluminium ammonium sulfate dodecahydrate

(CAS 登録番号：7784-26-1)

Aluminium ammonium sulfate decahydrate

Aluminium ammonium sulfate tetrahydrate

Aluminium ammonium sulfate trihydrate

Aluminium ammonium sulfate dihydrate

Aluminium ammonium sulfate

(CAS 登録番号：7784-25-0)（参照 2）

(2) 和名：硫酸アルミニウムカリウム

結晶物：カリミョウバン、ミョウバン

乾燥物：焼ミョウバン

英名²：Aluminium potassium sulfate dodecahydrate

(CAS 登録番号：7784-24-9)

Aluminium potassium sulfate decahydrate

Aluminium potassium sulfate hexahydrate

Aluminium potassium sulfate trihydrate

Aluminium potassium sulfate dihydrate

Aluminium potassium sulfate

(CAS 登録番号：10043-67-1)（参照 2）

3. 分子式、分子量

(1) 硫酸アルミニウムアンモニウム

分子式： $\text{AlNH}_4(\text{SO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (n=12, 10, 4, 3, 2 又は 0)

分子量：12 水和物 453.33、無水物 237.15（参照 2）

(2) 硫酸アルミニウムカリウム

分子式： $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (n=12, 10, 6, 3, 2 又は 0)

分子量：12 水和物 474.39、無水物 258.21（参照 2）

² アルミニウムは”aluminum”と綴られる場合もある。

4. 性状等

(1) 硫酸アルミニウムアンモニウム

我が国において現在使用が認められている添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」の成分規格において、定義として、「本品には結晶物及び乾燥物があり、それぞれを硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムアンモニウム（乾燥）と称する。」、含量として、「本品を 200 °C で 4 時間乾燥したものは、硫酸アルミニウムアンモニウム $[\text{AlNH}_4(\text{SO}_4)_2]$ 96.5%以上を含む。」、性状として、「本品は、無～白色の結晶、粉末、片、顆粒又は塊で、においがなく、味がやや渋く、収れん性がある。」と規定されている。（参照 2）

(2) 硫酸アルミニウムカリウム

我が国において現在使用が認められている添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の成分規格において、定義として、「本品には結晶物及び乾燥物があり、それぞれを硫酸アルミニウムカリウム及び硫酸アルミニウムカリウム（乾燥）と称する。」、含量として、「本品を 200 °C で 4 時間乾燥したものは、硫酸アルミニウムカリウム $[\text{AlK}(\text{SO}_4)_2]$ 96.5%以上を含む。」、性状として、「本品は、無～白色の結晶、粉末、片、顆粒又は塊で、においがなく、味はやや渋く、収れん性がある。」と規定されている。（参照 2）

添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び「硫酸アルミニウムカリウム」の規格基準の改正を要請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）による規格基準改正案において、成分規格は現行の規定から変更されていない。

5. 安定性

(1) 硫酸アルミニウムアンモニウム

12 水和物は融点が 94.5 °C であり、約 250°C で無水物となり、280°C 以上で分解する。12 水和物 1 g は 7 mL の水、0.5 mL の沸騰水に溶解し、酸性を示す。（参照 3、4）

(2) 硫酸アルミニウムカリウム

12 水和物は融点が 92.5°C であり、常温で安定であるが、60～65°C に長時間置くと 9H₂O を失い、空気中に放置すると元に戻る。約 200°C で無水物となり、より高温では SO₃ を失う。12 水和物 1 g は 7.2 mL の水、0.3 mL の沸騰水に溶解し、酸性を示す。（参照 3）

6. 起源又は発見の経緯

硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムは、古くから知ら

れており、収れん剤、止血剤、染色の媒染剤などとして使用されてきた。(参照4)

硫酸アルミニウムアンモニウム(アンモニウムミョウバン)は昭和23年に、その無水物である焼アンモニウムミョウバンは昭和34年に、食品添加物として指定された。硫酸アルミニウムカリウム(カリミョウバン)は昭和23年に、食品添加物として指定された。いずれも、合成膨張剤の配合原料のほか、ゆでだこ、くらげ、漬物、煮物等の色調を良くするための保色剤として用いられる。(参照4)

医薬品分野においては、硫酸アルミニウムカリウムは、乾燥硫酸アルミニウムカリウム(焼ミョウバン)、硫酸アルミニウムカリウム水和物(ミョウバン)として日本薬局方にも収載されており、口腔粘膜・皮膚の炎症又は潰瘍の収れん・止血、止汗等に使われる。(参照5、6)

7. 我が国及び諸外国における使用状況

(1) 我が国における使用状況

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

我が国において、硫酸アルミニウムアンモニウムは添加物として指定されている。また、使用基準が設定されており、「硫酸アルミニウムアンモニウムは、みそに使用してはならない。」と規定されている。(参照2)

② 硫酸アルミニウムカリウム

我が国において、硫酸アルミニウムカリウムは添加物として指定されている。また、使用基準が設定されており、「硫酸アルミニウムカリウムは、みそに使用してはならない。」と規定されている。(参照2)

③ その他のアルミニウムを含有する添加物

現在、我が国において添加物として使用が認められているアルミニウム化合物並びにその用途及び使用基準はそれぞれ表1及び表2のとおりである。(参照7、8)

表1 我が国で添加物として使用が認められているアルミニウム化合物

食用赤色二号アルミニウムレーキ	硫酸アルミニウムカリウム
食用赤色三号アルミニウムレーキ	アルミニウム
食用赤色四〇号アルミニウムレーキ	カオリン
食用黄色四号アルミニウムレーキ	活性白土
食用黄色五号アルミニウムレーキ	酸性白土
食用緑色三号アルミニウムレーキ	ゼオライト
食用青色一号アルミニウムレーキ	タルク
食用青色二号アルミニウムレーキ	ベントナイト
硫酸アルミニウムアンモニウム	

表2 添加物であるアルミニウム化合物の用途及び使用基準

添加物	用途	使用基準
アルミニウム	着色料	こんぶ類, 食肉, 鮮魚介類(鯨肉を含む。), 茶, のり類, 豆類, 野菜及びわかめ類に使用し

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		てはならない。 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, マーメイド, 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	膨張剤、製造用剤	みそに使用してはならない。
カオリン 活性白土 酸性白土 ゼオライト タルク ベントナイト	製造用剤	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。

(2) 諸外国における使用状況

① コーデックス委員会

硫酸アルミニウムアンモニウムは、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA³) に収載され、膨張剤、保色剤、形状保持剤等として、蒸しパン、漬物野菜等に使用が認められている。硫酸アルミニウムカリウムはGSFAに収載されていない。(参照 9)

② 米国における使用状況

米国においては、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムは、一般に安全とみなされる (GRAS) 物質であって、食品全般に、適正製造規範 (GMP) の下で必要量使用することが認められている。(参照 10)

³ 本文中で用いられた略称については別紙に名称等を示す。

③ EUにおける使用状況

欧州連合（EU）においては、硫酸アルミニウムカリウム及び硫酸アルミニウムアンモニウムは、硫酸アルミニウム塩類として使用基準が規定され、さくらんぼの砂糖漬けに 200 mg/L（又は mg/kg）使用が認められているほか、硫酸アルミニウムは液卵白に 25 mg/L（又は mg/kg）使用が認められている。（参照 1 1）

④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア及びニュージーランドにおいては、硫酸アルミニウム類は指定されていない。なお、リン酸アルミニウムナトリウムが膨張剤として指定されている。（参照 1 2）

⑤ カナダにおける使用状況

カナダにおいては、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムは形状保持剤として野菜の漬物類等に、酸度調整剤、酸性素材及び水分調整剤としてベーキングパウダー等に GMP の下での使用が認められている。（参照 1 3）

8. 国際機関等における評価

食品安全委員会において、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」についての評価は行われていない。

国際機関等における、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」を含むアルミニウム化合物に関する評価は以下のとおりである。

（1）JECFA における評価

1977 年、第 21 回会合において、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は、着色料として使用される添加物「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、アルミニウム（金属）及びアルミニウム塩による試験成績を基に、ADI を「特定しない」と評価している。（参照 1 4）

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」について評価を行っている。ここでは、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 日間反復投与毒性試験の成績を基に、暫定的に 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、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、短期毒性試験成績及び多世代生殖毒性試験成績の提出を必要としている。（参照 1 5）

1985 年、第 29 回会合において、JECFA は、イオン化する塩類の ADI につい

て、そ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て設定すべきだとし、アルミニウムを含む 7 種の陽イオン並びにリン酸、ケイ酸及び硫酸を含む 24 種類の陰イオンの塩類についての評価を行っている。ここでは、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り、1982 年に必要とした資料は得られていなかった。さらに、JECFA 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、摂取量を低減すべきであること、②アルミニウムと神経疾患は関連があるとの懸念があるものの、食事によるアルミニウムの摂取とこの疾患との関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、フッ化物のような他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 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「塩基性リン酸アルミニウムナトリウム」の暫定 ADI 0~0.6mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）を適用することとしている。（参照 1 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」の再評価を行っている。ここでは、リン酸アルミニウムナトリウム及び他のアルミ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て低く、短期間の摂取で有意な体内蓄積は起きないと判断し、添加物「酸性リ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ウム」の暫定 ADI（0~0.6mg/kg 体重/日（アルミニウムとして））を継続するとともに、添加物である全てのアルミニウム塩について暫定 ADI（0~0.6mg/kg 体重/日（アルミニウムとして））を適用することを確認した。また、次回以降に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期間投与試験成績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必要ないとしている。（参照 1 7）

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ムの評価を行っている。ここでは、摂取量、吸収、分布及びアルツハイマー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ごくわずかであり、分布する臓器（心臓、脾臓及び骨）には毒性が認められないと考え、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 189 日間反復投与毒性試験の成績を基に、アルミニウムの PTWI を 7 mg/kg 体重/週としている。（参照 1 8、1 9）

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ミニウムについて、体内動態、毒性、ヒトにおける知見及び一日摂取量に係る新

たな知見を基に再評価を行っている。ここでは、これまでのPTWIより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た。複数の動物試験成績を組み合わせたLOELを50~75 mg/kg 体重/日とし、最も低いLOEL (50 mg/kg 体重/日) に基づき、不確実係数 100、追加の不確実係数 3 (NOEL 及び長期毒性試験成績が得られていないことによるもの) で除して PTWI を 1 mg/kg 体重/週 (アルミニウムとして) 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。また、子ども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おり、PTWI を超過する懸念があるとしている。特に豆乳ベースの調製粉乳を摂取している幼児については、非常に高いアルミニウムばく露量であることを指摘している。

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、神経行動学的なエンドポイントを含んだ適切な発達毒性試験や多世代毒性試験が必要であるとしている。豆乳ベースの調製粉乳を摂取している幼児に関するリスクについては、評価を行う前に、調製粉乳中のアルミニウム形態及びバイオアベイラビリティの同定試験が必要であるとしている。(参照 19、20)

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ミニウムについて、体内動態、毒性及び一日摂取量に係る新たな知見を基に再評価を行っている。ここでは、アルミニウム化合物の吸収は0.01~0.3%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としている。また、クエン酸アルミニウムは他のアルミニウム化合物より溶けやすく、食事由来より飲水由来の方がバイオアベイラビリティが高いと考えられるとし、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、これまでのアルミニウム化合物のPTWI を撤回している。また、子どものばく露量ではPTWI を2倍まで超える可能性があるとしている。(参照 21、22)

(2) 米国における評価

1975年、FDAのGRAS物質評価専門委員会(SCOGS)は、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」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ないとしている。(参照 23)

(3) EUにおける評価

1990年、欧州食品科学委員会(SCF)は、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムを含む11種類のアルミニウムを含有する食品添加物

について評価を行っている。評価の結果、1988年のJECFAによるPTWI 7 mg/kg 体重/週（アルミニウムとして）を支持するとした上で、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 2 4）

2008年、欧州食品安全機関（EFSA）は、2006年のJECFAによる添加物を含む全ての食品中アル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、再評価を行っている。ここでは、複数の動物試験成績を組み合わせた神経毒性及び生殖発生毒性に係るLOAELは50～100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）、NOAELは10～100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。EFSAは、アルミニウムの蓄積性を考慮すると、TWIを設定することが適切であるとした。また、得られた試験成績には毒性に関する明確な用量相関性が認められず、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300で除したTWI（1.2 mg/kg 体重/週）と最も低いNOAEL（10 mg/kg 体重/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（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についてのTWIを1 mg/kg 体重/週としている。ヒトのアルツハイマー病と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連は認められないとしている。ヨーロッパにおいて、TWI（1 mg/kg 体重/週）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 2 5）

2011年、EFSAは、アルミニウムのバイオアベイラビリティに関する新しい報告について評価を行っている。その結果、硫酸アルミニウム、赤色40号アルミニウムレーキ及びケイ酸アルミニウムナトリウムを含む12種類のアルミニウム化合物におけるアルミニウムの経口バイオアベイラビリティは、0.02～0.21%の範囲内であった。アルミニウムの経口バイオアベイラビリティは、既存の報告では飲水から摂取する場合は約0.3%、食品・飲料から摂取する場合は約0.1%とされており、新しい報告での値は既存報告値の上下で10倍の範囲内に収まっていた。このことから、当該再評価によって、アルミニウム化合物におけるアルミニウムのバイオアベイラビリティに関して、2008年に得た結論を変更する根拠は得られず、したがって、アルミニウムを含有する食品添加物の安全性評価を再検討する理由はないとしている。（参照 2 6）

9. 評価要請の経緯、使用基準の改正の概要

我が国において、「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び「硫酸アルミニウムカリウム」は添加物として指定されている。

厚生労働省が我が国でマーケットバスケット調査（平成 23～24 年度）を行った結果、アルミニウムを含有する食品を多量に摂取する小児の推計では、95 パーセントイル値以上で 2011 年に JECFA の設定した PTWI（2 mg/kg 体重週）を上回ったことが判明した。これを受け厚生労働省は、平成 25 年 6 月、小児のアルミニウムの摂取量への寄与が大きいと考えられるパン、菓子類への硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムの使用について、現状の使用実態を確認したうえで使用基準を検討する等の対応をとることとした。

今般、厚生労働省において添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び「硫酸アルミニウムカリウム」についての評価に必要な資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 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、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

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、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び「硫酸アルミニウムカリウム」の使用基準について、表 3 及び表 4 のとおり改正を検討するものであるとしている。（参照 1）

表 3 添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」の使用基準改正

現行基準	硫酸アルミニウムアンモニウムは、みそに使用してはならない。
基準改正案	硫酸アルミニウムアンモニウムは、みそに使用してはならない。 <u>硫酸アルミニウムアンモニウムの使用量は、アルミニウムとして、パン及び菓子にあってはその 1 kg につき 0.1 g 以下でなければならない。</u>

（改正部分は下線箇所）

表 4 添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の使用基準改正

現行基準	硫酸アルミニウムカリウムは、みそに使用してはならない。
基準改正案	硫酸アルミニウムカリウムは、みそに使用してはならない。 <u>硫酸アルミニウムカリウムの使用量は、アルミニウムとして、パン及び菓子にあってはその 1 kg につき 0.1 g 以下でなければならない。</u>

（改正部分は下線箇所）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

消化管内では、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム

はイオン化して吸収されることを考えると、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに加え、これらを構成する各イオンの体内動態を評価する必要がある。そこで、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに加え、硫酸イオン、アンモニウムイオン、カリウムイオン及びアルミニウムイオンで構成される物質を被験物質とした体内動態に係る知見も併せ、総合的に添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の体内動態に関する検討を行うこととした。

アンモニウムイオンについては、添加物「アンモニウムイソバレレート(第2版)」の評価書(2014)において、ヒトが食品を摂取することにより、消化管内において、1日当たり十二指腸で10mg、結腸で約3gのアンモニアが産生されるとされている。産生されたアンモニアはほとんどが吸収された後、門脈循環に入るとされている。健全なヒトではアンモニウムイオンは肝臓で速やかに尿素に変換され、尿中に排泄されるとされている。

「硫酸アルミニウムアンモニウム」を摂取することで体内に取り込まれるアンモニアの量は、ヒトにおいて食事から産生されるアンモニアの量の変動の範囲内と考えられること、また、ヒト体内で産生されたアンモニアと同様に代謝されると考えられることから、本評価書では体内動態の検討は行っていない。(参照 27)

硫酸イオン及びカリウムイオンについては、添加物「硫酸カリウム」の評価書(2013)及び添加物「硫酸亜鉛」の評価書(2015)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るような知見は認められていない。また、その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態の検討は行っていない。(参照 28、29、30)

(1) 硫酸アルミニウムアンモニウム

① 吸収(ラット)(Sunaga(2010a)(JECFA(2012)で引用))

SDラット(雌雄、各群3~4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又は110mg/kg体重⁴⁾)を単回強制経口投与し、血清中アルミニウム濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、110mg/kg体重投与群の雄1匹及び雌3匹が死亡したため、動物を追加した。剖検の結果から、長時間の絶食や採血による失血などが死亡の原因と考察されている。投与24時間後までの血中濃度-時間曲線下面積(AUC)から算出したバイオアベイラビリティ⁵⁾は、表5のとおりであった。(参照22、31)

⁴ JECFAによる換算値。

⁵ 原著によれば、以下の式から算出したとされている。

バイオアベイラビリティ(%) = (各経口投与時のAUC₀₋₂₄/投与量) / (静脈内投与時のAUC₀₋₂₄/投与量) × 100

表 5 バイオアベイラビリティ

被験物質の用量 (アルミニウムとして)	バイオアベイラビリティ
33 mg/kg 体重	雄 0.039%
	雌 0.061%
110 mg/kg 体重	雄 0.048%
	雌 0.067%

② 吸収 (ラット) (Sunaga (2010b) (JECFA (2012) で引用))

SD ラット (雌雄、各群 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 又は 110mg/kg 体重/日⁴) を 1 日 1 回 14 日間、強制経口投与し、14 ~ 15 日目の血清中アルミニウム濃度を測定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⁵は、表 6 のとおりであった。

表 6 バイオアベイラビリティ

被験物質の用量 (アルミニウムとして)	バイオアベイラビリティ
33 mg/kg 体重	雄 0.008%
	雌 0.003%
110 mg/kg 体重	雄 0.006%
	雌 0.023%

また、Cmax と AUC は用量に依存して上昇し、蓄積は認められなかった。Sunaga は、前述の Sunaga (2010a) の結果と比較し、反復投与により硫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 2 2、3 2)

(2) 硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムの体内動態に関する知見は認められていない。

(3) その他のアルミニウム塩

① 吸収 (ヒト) (Day ら (1991))

ヒト 1 例に ²⁶Al (100ng) と ²⁷Al (約 1μg) をクエン酸ナトリウム溶液に溶解し、単回経口摂取させ、摂取 6、12 及び 18 時間後の血漿中の ²⁶Al 及び ²⁷Al の比を加速器質量分析法 (AMS) で測定し、²⁶Al から吸収率を求める試験が実施されている。

その結果、血漿中の ²⁶Al 濃度は、投与 6 時間後において最も高く、このときのアルミニウムの吸収率は、表 7 のとおりであった。血漿中の 5 kDa を超える高分子量分画に ²⁶Al の 95%が含まれ、²⁶Al の 80%がトランスフェリンと、また、10%がアルブミンと結合していた。(参照 3 3)

表 7 吸収率

被験物質	用量 (アルミニウムとして)	吸収率
²⁶ Al、クエン酸ナトリウム	²⁶ Al (100ng) 、 ²⁷ Al (約 1μg)	≥ 1%

② 吸収 (ヒト) (Priest ら (1998) (JECFA (2007) で引用))

男性 2 例にクエン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム又は水酸化アルミニウムとクエン酸ナトリウムの混合物 (アルミニウムとして ²⁶Al を 162 ng、²⁷Al を 100 mg 含む。) を経口チューブから摂取させ、尿中 ²⁶Al を AMS で測定し、吸収率を求め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、表 8 のとおりであった。

表 8 吸収率

被験物質	用量 (アルミニウムとして)	吸収率
クエン酸アルミニウム	100 mg	0.52%
水酸化アルミニウム		0.01%
水酸化アルミニウムとクエン酸ナトリウムの混合物		0.14%

Priest は、クエン酸によってアルミニウムの吸収率が上昇したとしている。(参照 19、34)

③ 吸収 (ヒト) (Taylor ら (1998) (JECFA (2007) で引用))

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/L) 及びクエン酸イオン (3.2g ; 167 mmol/L) を含むフルーツジュース (100 mL) を摂取させる試験が実施されている。

その結果、血中のアルミニウムの最高濃度は 20.1 ± 2.9 μg/L (平均 ± 標準偏差)、最高濃度到達時間は 75 ~ 108 分であった。血中アルミニウム濃度は摂取 24 時間後まで徐々に減少し、24 時間後も摂取前の値の 1.5 ~ 2.0 倍であり、半減期は 5.5 ~ 10 時間であった。一方、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 分短く、アルミニウムが最高濃度になった時点で摂取前の値まで減少していた。

Taylor らは、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 19、35)

④ 吸収 (ラット) (Benke & Osborn (1979))

SD ラット (各群雄 4 匹) にアルミノケイ酸ナトリウム又はゼオライト A (合

成アルミノケイ酸ナトリウム) (それぞれ 40、200 又は 1,000 mg/kg 体重/日) を 3 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 時間以内であった。尿中アルミニウム濃度の上昇は認められなかった。

Benke & Osborn は、アルミノケイ酸ナトリウム及びゼオライト A は、消化管内でアルミニウムとケイ酸に分解された後に、ケイ酸のみが吸収されると考察している。(参照 36)

⑤ 吸収 (ラット) (Froment ら (1989) (JECFA (2007) で引用))

SD ラット (雄) に表 9 のような投与群を設定して、アルミニウム化合物を単回強制経口投与する試験が実施されている。

表 9 投与群

群	匹数	投与物質
I	6	スクラルファート ⁶ (1.2 mmol/kg 体重/日 (アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日))
II	6	水酸化アルミニウム (1.2 mmol/kg 体重/日 (アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日))
III	7	塩化アルミニウム (1.2 mmol/kg 体重/日 (アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日))
IV	6	乳酸アルミニウム (1.2 mmol/kg 体重/日 (アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日))
V	6	スクラルファート ⁶ (1.2 mmol/kg 体重/日 (アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日)) + クエン酸 (1.2 mmol/kg 体重/日)
VI	6	塩化アルミニウム (1.2 mmol/kg 体重/日 (アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日)) + クエン酸カルシウム (2.4 mmol/kg 体重/日)
VII	14	クエン酸アルミニウム (0.89 mmol/kg 体重/日 (アルミニウムとして 24mg/kg 体重/日))
VIII	4	水酸化アルミニウム (1.2 mmol/kg 体重/日 (アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日)) + クエン酸ナトリウム (1.2 mmol/kg 体重/日)

その結果、水酸化アルミニウムの場合、アルミニウムの尿中排泄率は 0.015% であり、塩化アルミニウム及び乳酸アルミニウムの場合のアルミニウムの尿中排泄率は水酸化アルミニウムの場合の 2 倍であった。クエン酸アルミニウムの場合、アルミニウムの尿中排泄率は水酸化アルミニウムの場合の 50~100 倍であった。Froment らはこれらの結果から、各化合物を投与した時のアルミニウムの

⁶ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の治療に用いられる。

吸収率について、水酸化アルミニウム 0.007%、塩化アルミニウム 0.043%、クエン酸アルミニウム 0.54%と推定している。(参照 19、37)

⑥ 吸収 (ラット) (Jouhanneau ら (1997) (JECFA (2007) で引用))

Wistar ラット (雄、各群 20 匹) に、²⁶Al (3.8ng) 及び ²⁷Al (63ng) を 100 µl の希塩酸に溶解し、300µl の脱イオン水又はクエン酸溶液 (62g/L) で希釈した溶液を強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、²⁶Al の吸収率及び最高濃度到達時間 (Tmax) は、表 10 のとおりであった。(参照 19、38)

表 10 最大血漿中量 (または含量) 及び最高血漿中濃度到達時間

被験物質 (用量)	最大血漿中量 (または含量) ⁷	Tmax
²⁶ Al (3.8 ng)、 ²⁷ Al (63 ng)	約 0.01%	1~2 時間
²⁶ Al (3.8ng)、 ²⁷ Al (63ng)、クエン酸 (18.6mg ⁸)	約 0.1%	30 分未満

⑦ 吸収 (ラット) (Schönholzer ら (1997) (JECFA (2007) で引用))

絶食した Wistar ラット (雄、各群 9 匹) に [²⁶Al]水酸化アルミニウム、^[26Al]クエン酸アルミニウム、^[26Al]クエン酸アルミニウム及びクエン酸ナトリウム又は^[26Al]アルミニウムマルトレート⁷を強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、アルミニウムの吸収率は、表 11 のとおりであった。(参照 19、39)

表 11 吸収率

被験物質	用量 (アルミニウムとして)	吸収率
水酸化アルミニウム	2.7 ng	0.10%
クエン酸アルミニウム	5 ng	0.70%
クエン酸アルミニウム+クエン酸ナトリウム (1 mmol/kg)	12.1 ng	5.10%
アルミニウムマルトレート	5 ng	0.10%

⑧ 吸収 (ラット) (Yokel & Florence (2006))

Fisher344 ラット (各群雄 5 匹) に^[26Al]酸性リン酸アルミニウムナトリウム (1、2%) を含むビスケット約 1g を単回経口摂取させ、同時に ²⁷Al を静脈内投

⁷ 原著によれば、以下の式から算出したとされている。

最大血漿中量 (%) = (²⁶Al の最高血漿中濃度 × 推定血漿量 / ²⁶Al の投与量) × 100

⁸ 原著に記載されている、クエン酸溶液の濃度 (62 g/L) 及び量 (300 µl) から算出。

与する試験が実施されている。

その結果、アルミニウムのバイオアベイラビリティ⁹及びTmaxは、表12のとおりであった。(参照40)

表12 バイオアベイラビリティ及び最高濃度到達時間(Tmax)

被験物質	用量	バイオアベイラビリティ	Tmax
酸性リン酸アルミニウムナトリウム	1%	0.11±0.11%	4.2±1.2時間
	2%	0.13±0.12%	6.0±1.7時間

平均±標準偏差

⑨ 吸収(ラット)(Yokel & Florence (2008)(JECFA (2012)で引用))

Fisher344ラット(雄、8匹)に²⁶Al]クエン酸アルミニウム(²⁶Alとして71.3ng/mL)を含む茶葉浸出液1mLを強制経口投与し、同時に²⁷Alを静脈内投与する試験が実施されている。

その結果、アルミニウムのバイオアベイラビリティ⁹は、表13のとおりであった。Yokel & Florenceは、この結果はこれまで報告されてきた強制経口投与によるバイオアベイラビリティ(0.28%)と同等であるが、上述(p22)のYokel & Florence(2006)における、ビスケットを経口摂取させた場合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22、41)

表13 吸収率

被験物質の用量(アルミニウムとして)	バイオアベイラビリティ
71.3 ng	0.37±0.26%

平均±標準偏差

⑩ 吸収(ラット)(Yokelら(2008)(JECFA(2012)で引用))

Fisher344ラット(各群雄6匹)に²⁶Al]塩基性リン酸アルミニウムナトリウム(1.5、3%)を含むチーズ約1gを単回経口摂取させ、同時にうち1匹に²⁷Alを点滴静脈内投与(100µg/kg体重/時間)して血中アルミニウム濃度を500µg/Lに調節する試験が実施されている。

その結果、²⁶AlのCmaxは、投与前の平均濃度の少なくとも200倍に上昇し、アルミニウムのバイオアベイラビリティ⁹及び最高濃度到達時間は、表14のとおりであった。(参照22、42)

表14 バイオアベイラビリティ及び最高濃度到達時間(Tmax)

⁹ 原著によれば、以下の式から算出したとされている。

バイオアベイラビリティ(F) = (²⁶AlのAUC/²⁷AlのAUC) × (²⁷Alの1時間当たりの静注速度×時間/²⁶Alの投与量)

被験物質の用量	バイオアベイラビリティ	Tmax
1.5%	0.10±0.07%	8.0 時間
3%	0.29±0.18%	8.6 時間

平均±標準偏差

⑪ 吸収（ラット）（Sunaga（2010c）（JECFA（2012）で引用））

SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 27 又は 91 mg/kg 体重⁴）を強制経口投与し、血清中アルミニウム濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、投与 24 時間後までの AUC から算出したアルミニウムのバイオアベイラビリティ⁵は、表 15 のとおりであった。（参照 2 2、4 3）

表 15 バイオアベイラビリティ

被験物質の用量（アルミニウムとして）	バイオアベイラビリティ
27 mg/kg 体重	雄 0.067%
	雌 0.164%
91 mg/kg 体重	雄 0.161%
	雌 0.175%

⑫ 吸収（ラット）（Sunaga（2010d）（JECFA（2012）で引用））

SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 27 又は 91 mg/kg 体重/日⁴）を 1 日 1 回 14 日間、強制経口投与し、14～15 日目の血清中アルミニウム濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、アルミニウムのバイオアベイラビリティ⁵は、表 16 のとおりであった。蓄積は認められなかった。

表 16 バイオアベイラビリティ

被験物質の用量（アルミニウムとして）	バイオアベイラビリティ
27 mg/kg 体重	雄 0.009%
	雌 0.007%
91 mg/kg 体重	雄 0.043%
	雌 0.044%

Sunaga は、前述の Sunaga（2010c）の結果と比較し、反復投与によりアルミニウムの吸収が減少するとしている。

AUC は、91 mg/kg 体重投与群で 27 mg/kg 体重投与群より 15～20 倍高かった。Sunaga は、用量比を超えた AUC 比について、血清中アルミニウムが 27 mg/kg 体重投与群では早期に消失し、91 mg/kg 体重投与群では二峰性の推移を

示していることよるとしている。(参照 2 2、4 4)

⑬ 吸収 (ラット) (Sunaga (2010e) (JECFA (2012) で引用))

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 又は 158 mg/kg 体重^{4,10}) を強制経口投与し、血清中アルミニウム濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、投与 24 時間後までの AUC から算出したアルミニウムのバイオアベイラビリティ⁵は、表 17 のとおりであった。(参照 2 2、4 5)

表 17 バイオアベイラビリティ

被験物質の用量 (アルミニウムとして)	バイオアベイラビリティ
98 mg/kg 体重	雄 0.046%
	雌 0.064%
158 mg/kg 体重	雄 0.053%
	雌 0.069%

⑭ 吸収 (ラット) (Sunaga (2010f) (JECFA (2012) で引用))

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 又は 158 mg/kg 体重/日^{4,10}) を 1 日 1 回 14 日間、強制経口投与し、14~15 日目の血清中アルミニウム濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、アルミニウムのバイオアベイラビリティ⁵は、表 18 のとおりであった。Cmax と AUC は用量に応じて上昇し、蓄積は認められなかった。

表 18 バイオアベイラビリティ

被験物質の用量 (アルミニウムとして)	バイオアベイラビリティ
98 mg/kg 体重	雄 0.012%
	雌 0.035%
158 mg/kg 体重	雄 0.012%
	雌 0.052%

Sunaga は、前述の Sunaga (2010e) の結果と比較し、雄で反復投与によりアルミニウムの吸収が減少するとしている。(参照 2 2、4 6)

⑮ 吸収 (ラット空腸灌流試験) (Provan & Yokel (1988a) (JECFA (2007) で引用))

¹⁰ 硫酸アルミニウム 600、1,000 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして 98、158 mg/kg 体重/日) のほか、硫酸アルミニウム 2,000 mg/kg 体重での投与群も設定されていたが、同群では、死亡例が認められたため、バイオアベイラビリティを測定していない。

ラットの空腸を用いた灌流試験が実施されており、その結果、細胞間隙経路阻害薬やナトリウムトランスポーター阻害薬の添加によるアルミニウム取込みの減少及びカルシウム欠損培地の使用によるアルミニウム取込みの増加が認められた。酸化リン酸化脱共役剤の添加の影響は認められなかった。

Provan & Yokel は、エネルギーに依存しないがナトリウムに依存する細胞間隙を通過する経路で、消化管からアルミニウムが吸収されるとしている。また、カルシウム欠損培地におけるアルミニウム取込みの増加は、カルシウムの欠乏による細胞間隙抵抗減少によるものと考察している。(参照 19、47)

⑩ 吸収(ラット小腸灌流試験)(van der Voet & de Wolff (1998) (JECFA (2007) で引用))

Wistar ラット(雌)の小腸を塩化アルミニウム(20又は30mmol/L)、塩化ナトリウム又は塩化カルシウムの溶液で灌流する試験が実施されている。

その結果、アルミニウムの吸収は塩化ナトリウム(0~120mmol/L)の添加により影響されず、塩化カルシウム(0~10mmol/L)の添加により減少が認められた。(参照19、48)

⑪ 吸収(イヌ)(Cefali ら(1995))

ビーグル犬(各群雌12匹)にアルミノケイ酸ナトリウム(16mg/kg体重)又はゼオライトA(30mg/kg体重)を強制単回経口投与する試験が実施されている。

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た。ケイ素のその他の吸収に係る測定値(Cmax及びTmax)及びアルミニウムの吸収に係る測定値については、被験物質投与に関連する影響は認められなかった。(参照49)

⑫ 吸収(レビュー)(Reiber ら(1995)、Yokel & McNamara (2001) (JECFA (2007) で引用))

アルミニウムの吸収率は、腸管内腔、血中及び組織液中の化学種の量、アルミニウムイオンと対になる酸(乳酸、クエン酸等)や、競合するイオン(鉄、ケイ酸等)によって影響される。吸収前に消化管において化学種が変化することもある。胃酸によって大部分のアルミニウムは単体にまで分解されるとする知見もある。十二指腸においてpHが中性になれば、水酸化アルミニウムになると考えられる。アルミニウムイオンの水溶性は、pHが中性で最も低い。

よって、ほとんどのアルミニウム化合物は、小腸において、水酸化アルミニウムとして沈降し、取り込まれず糞中に排泄されると考えられるが、クエン酸やその他の低分子の有機酸は、腸におけるアルミニウムの溶解性を高めることによって、クエン酸の場合はさらに腸管上皮細胞に作用することによって、アルミニウ

ムの吸収を促進する可能性が示唆される。

Yokel & McNamara は、アルミニウムの吸収メカニズムとして、受動的及び能動的輸送によって腸細胞を通過するものと、細胞間隙を拡散するものの2つの経路が推定されているとしている。また、食事中と飲水中のアルミニウムのバイオアベイラビリティは、同程度であることが示唆されるとしている。(参照 19、50、51)

⑲ 分布 (ヒト) (Martin ら (1987)、Day ら (1991) (再掲 p19) 及び Öhman & Martin (1994) (JECFA (2007) で引用))

ヒト 1 例に ^{26}Al (100 ng、70 Bq)、 ^{27}Al (1 μg) 及びクエン酸ナトリウムを摂取させる試験が実施されている。

その結果、血中の ^{26}Al 濃度は 6 時間後に最大 (0.3 ng/L) となった。ここでは、血漿容積を 3L と仮定し、投与量の 1% に当たる 1 ng が体内で循環していると推定している。このうち、低分子画分に 5%、トランスフェリン結合画分に 80%、アルブミン結合画分に 10%、その他の高分子画分に 5% が認められた。

また、アルミニウムの結合試験が実施されており、血中アルミニウムの 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として存在していた。

一方、トランスフェリンは血中で最も強くアルミニウムと結合するタンパク質であり、鉄とは競合しないとする報告もある。(参照 19、33、52、53)

⑳ 分布 (ラット) (Fulton ら (1989) (JECFA (2007) で引用))

SD ラット (各群雄 6 匹) に水酸化アルミニウム又は塩化アルミニウム (それぞれアルミニウムとして 0、0.1、2.0 又は 100 mg/L (0、0.01、0.2 又は 5.5 mg/kg 体重/日)) 及びクエン酸又は酢酸を 10 週間飲水投与する試験が実施されている。

その結果、アルミニウム濃度について、投与群の腸管細胞でクエン酸の用量に依存した増加が認められたが、腸管以外の臓器では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。(参照 19、54)

㉑ 分布 (ラット) (Somova & Khan (1996) (JECFA (2007) で引用))

Wistar ラット (各群雄 10 匹) に塩化アルミニウム (アルミニウムとして 5 又は 20 mg/kg 体重/日) 又は脱イオン水を 6 か月間飲水投与する試験が実施されている。

その結果、血漿、脳、肝臓、骨及び腎臓のアルミニウム量について、用量依存的な増加が認められた。アルミニウム濃度は、低用量の場合に骨 > 腎臓 > 肝臓 > 脳 > 血漿の順、高用量の場合に骨 > 腎臓 > 脳、肝臓 > 血漿の順であった。(参照 19、55)

②② 分布（ラット）（Jouhanneau ら（1997）再掲（p22）（JECFA（2007）で引用））

Wistar ラット（雄 20 匹）に ^{26}Al （3.8ng）及び ^{27}Al （63ng）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。

その結果、 ^{26}Al は約 1 時間で骨に分布し、30 日以上保持された。Jouhanneau らは、アルミニウムの貯留期間は最低 500 日であると示唆している。（参照 19、38）

②③ 分布（ラット）（Sharma & Mishra（2006）（JECFA（2012）で引用））

Wistar ラット（8 匹）に塩化アルミニウム（0 又は 345 mg/kg 体重/日：アルミニウムとして 0 又は 70 mg/kg 体重/日）を妊娠直後より 16 日間経口投与する試験が実施されている。

その結果、塩化アルミニウムを投与した群で、母動物の血液、脳、胎盤及び胎児の脳に有意に高濃度のアルミニウムが認められた。

また、授乳中のラット（5 匹）に塩化アルミニウム（0 又は 345 mg/kg 体重/日：アルミニウムとして 0 又は 70 mg/kg 体重/日）を分娩直後より 16 日間経口投与する試験が実施されている。

その結果、塩化アルミニウムを投与した群で、児動物の脳に有意に高いアルミニウムの分布が認められ、母乳によるアルミニウムの輸送が認められた。（参照 22、56）

②④ 体内動態レビュー（Priest（2004））

1990 年以降、 ^{26}Al と AMS により、アルミニウムの体内動態について研究がなされた。腸管はアルミニウムの取込みに対し効果的な障壁となるが、血中に入ったアルミニウムの殆どは数日から数週間で尿中に排泄されるものの¹¹、一部のアルミニウムは長期にわたり主に骨に保持される。

ヒト 7 例に [^{26}Al] クエン酸アルミニウムを静脈内投与した試験の結果（Talbot ら（1995））から、5 日間の糞中への累積排泄率は $1.2 \pm 0.3\%$ （平均 \pm 標準偏差）であり、糞は排泄経路としては重要ではない。

また、ヒト 1 例に約 500 Bq の [^{26}Al] クエン酸アルミニウムを静脈内投与し、10 年以上にわたり追跡した研究の結果に基づき、速度論モデルが開発された。このモデルを用いた試算例（図 1）によると、吸収されたアルミニウムの大部分は比較的速やかに尿中に排泄されるものの、ごく微量が骨などの組織に分布し、それらの組織では半減期が長い（皮質骨では 10,500 日、骨梁では 500 日）ことが示されている。このモデルの慢性的蓄積モードによると、50 年間以上の連続摂取

¹¹ ^{26}Al の尿中排泄について調査した研究のうち、ヒト 6 例を対象とした Priest（2004）の Fig. 16 の研究からは、投与された ^{26}Al の 5 日間での累積の排泄は、投与された量の 60-80% 程度と読み取れる。

では、アルミニウムが血中に入る 1 日当たりの量の 417 倍に相当する量が体内に蓄積し、皮質骨画分のアルミニウムの量は増加し続けるが、その他の画分では、画分ごとに異なった期間で平衡状態に達すると予測された。また、このモデルの慢性的蓄積モードは、アルミニウムの尿中排泄量が、1 日目には一日投与量の 64% に相当する量、18,263 日¹²目には一日投与量の 96% に相当する量となることを示している。(参照 5 7)

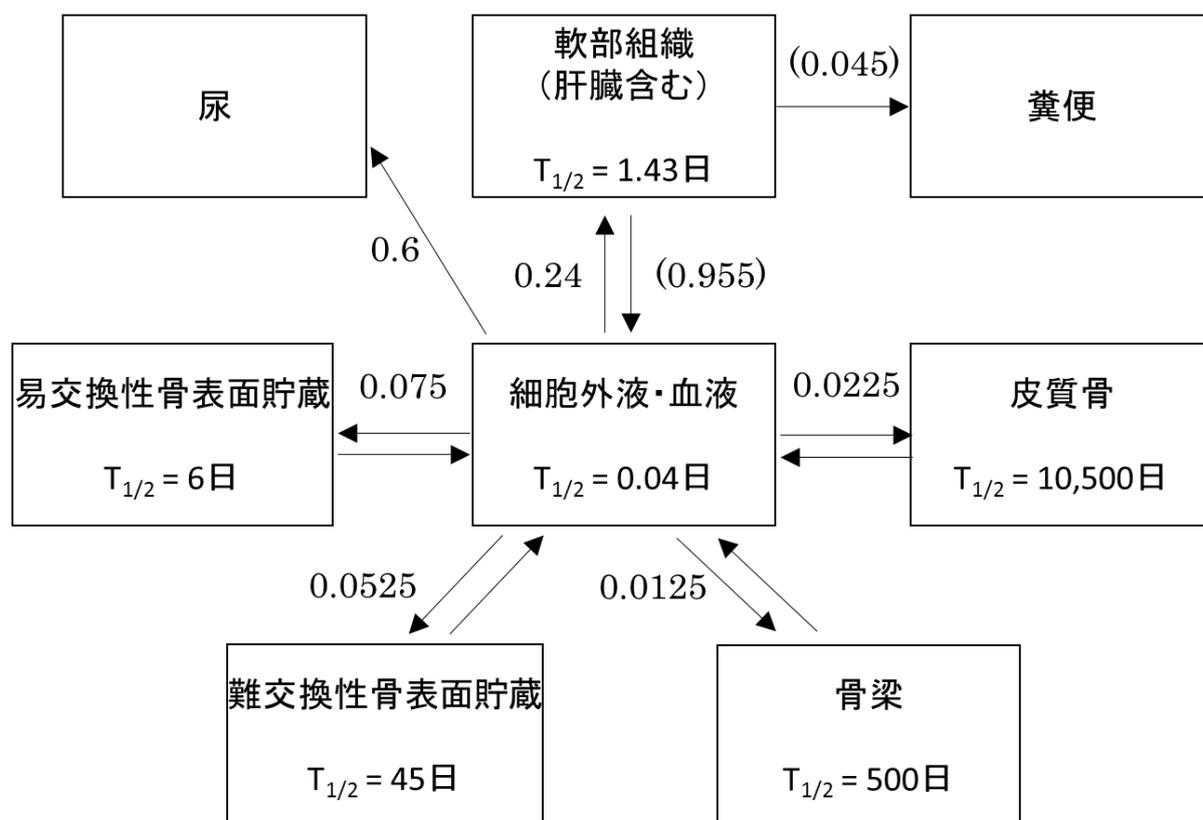


図 1 アルミニウム保持の速度論モデルによる試算例

(The Royal Society of Chemistry の許可を得て Priest (2004) より改図・作成)

(4) 参考資料

以降の知見については、①は、当該報告で得られた吸収率の値の一部は他の報告と乖離があるものの、原著が確認できず実験方法の詳細が不明である上に、実験方法が吸収率を求める一般的な方法とは異なっていることから、また、②から⑧までは、経口投与以外の投与経路によるものであることから、アルミニウム化合物の体内動態を検討する資料にはならないが、参考資料として記載する。

① 吸収 (ラット) (EFSA (2011) 及び JECFA (2012) で引用 (Priest (2010)))

¹² 約 50 年。

SD ラット（各群雌 6 匹）に 表 19 のとおり、 ^{26}Al 及び ^{27}Al から成るアルミニウム化合物を投与し、AMS で吸収率を調べる試験が実施されている。アルミニウムの吸収率は、経口投与及び静脈内投与それぞれについて、投与 7 日後における体内の ^{26}Al の残留量を測定し、それらの比から求められている。その結果、表 19 のような吸収率であった。

表 19 アルミニウム化合物の投与量とアルミニウムの吸収率

化合物名	投与形態	^{27}Al 投与量 (mg)	^{26}Al 投与量 (ng)	吸収率 (%、平均±標準 偏差)
クエン酸アルミニウム	水溶液	50	1.47	0.079 ± 0.006
塩化アルミニウム	水溶液	50	1.24	0.054 ± 0.015
硝酸アルミニウム	水溶液	50	1.77	0.045 ± 0.013
硫酸アルミニウム	水溶液	50	2.44	0.210 ± 0.079
水酸化アルミニウム	懸濁液 ¹³	17	12.2	0.025 ± 0.041
酸化アルミニウム	懸濁液 ¹³	23	17.9	0.018 ± 0.038
金属アルミニウム	混合物 ¹⁴	6.9	1.4	$<0.015^{15}$
Powdered pot entroylyte	混合物 ¹⁴	26	2.40	0.042 ± 0.004
食用赤色 40 号アル ミニウムレーキ	混合物 ¹⁴	414 ¹⁶	0.96	0.093 ± 0.020
酸性リン酸アルミニ ウムナトリウム	懸濁液 ¹³	10	0.46	$<0.024^{15}$
塩基性リン酸アルミ ニウムナトリウム	懸濁液 ¹³	10	0.31	$<0.015^{15}$
アルミノケイ酸ナト リウム	懸濁液 ¹³	27	0.60	0.120 ± 0.011

¹³ カルボキシメチルセルロース懸濁液。

¹⁴ 蜂蜜と混合し、舌下に投与。

¹⁵ 検出限界以下であり、正確な値を測定できなかったため、便宜的に検出限界の 50% を吸収率の最大値としている。

¹⁶ 全化合物（色素レーキ）量。

各アルミニウム化合物投与によるアルミニウムの吸収率は、いずれも 0.3% 以下であった。

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。

EFSA (2011) は、本試験で得られた各アルミニウム化合物のバイオアベイラビリティは、既存の報告値 (EFSA (2008)) の上下で 10 倍の範囲内に収まっており、本試験結果を踏まえて、EFSA (2008) の結論を変更するに足る新たな追加情報は得られなかったとしている。

JECFA (2012) は、アルミニウム化合物投与によるアルミニウムの吸収率は 0.01~0.3% であり、水溶性のものほどバイオアベイラビリティが高いと考えられたが、化合物の種類間及び動物の種差間での吸収率の差について明確な結論を得ることはできないとしている。(参照 22、26)

本専門調査会としては、本報告で得られたアルミニウムの吸収率の値の一部は、他の報告と乖離があるものの、原著が確認できず実験方法の詳細が不明であることから、評価に用いることはできないと考えた。

② 吸収 (ウサギ) (Yokel & McNamara (1989))

ニュージーランド白ウサギ (雄、30 匹) に対照群 (乳酸ナトリウム) 又は乳酸アルミニウムを 25 μ mol/kg 体重/時間で 6 時間かけて耳静脈内に投与し、血液及び各組織におけるアルミニウム量を継時的に測定し、アルミニウムの半減期を調べる試験が実施されている。

その結果、アルミニウムの半減期は、腎臓皮質で 4.2 日、腎臓髓質で 2.3 日という結果が得られ、いずれのアルミニウム量も、投与 128 日後においても対照群の量まで減少しなかった。また、アルミニウムの半減期は血清中の測定値で 42 日であったほか、肝臓、肺及び脾臓ではそれぞれ 74 日、44 日及び 113 日と推測された。(参照 58)

③ 分布 (ラット) (Somova ら (1995) (JECFA (2007) で引用))

Wistar ラット (各群雄 20 匹) に塩化アルミニウム (5mg/kg 体重/日) を 3 日間連続で尾静脈内投与し、最終投与 1 又は 21 日後に安楽死させる試験が実施されている。

その結果、臓器中のアルミニウム量について、投与 1 日後で脳、骨及び腎臓において蓄積が認められたとされている。投与 21 日後には脳、骨及び腎臓のアルミニウム量は正常値に戻っていたが、肝臓で蓄積量の増加が認められた。(参照 19、59)

④ 分布 (ラット) (Struys-Ponsar ら (1997) (JECFA (2007) で引用))

2 か月齢の Wistar ラット (雄) にグルコン酸アルミニウム (アルミニウムとして 0.667 mg/250 μ l) を週に 3 回、2 か月間腹腔内投与し、脳及び肝臓のアルミニウム濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、アルミニウム濃度について、対照群と比較して投与群では、肝臓で 37 倍、脳で 3.5 倍高く、脳では側頭葉、海馬や前嗅核で最も高濃度の蓄積が認められた。(参照 19、60)

⑤ 分布 (ラット) (Yumoto ら (2003) (JECFA (2007) で引用))

授乳 Wistar ラット (5 匹) に ^{26}Al 塩化アルミニウム (^{26}Al として 470pg/日、20 dpm¹⁷/日) 及び ^{27}Al 塩化アルミニウム (^{27}Al として 9 μ g/日) を含む試料を出生 1~20 日後まで皮下投与し、仔の各臓器における ^{26}Al の濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、 ^{26}Al について、肝臓及び腎臓で投与開始 5~20 日後に増加が認められたものの、脳及び骨ではほぼ一定であった。離乳後、肝臓や腎臓で顕著な減少が認められたが、脳では離乳 710 日後までわずかな減少が認められたのみであった。(参照 19、61)

⑥ 分布 (レビュー) (Yokel (2002))

ラット (系統不明) にクエン酸アルミニウム (0.5 mmol/kg 体重) を静脈内投与し、前頭葉細胞外液中、側脳室脳脊髄液中及び血漿中のアルミニウム濃度を測定し、各脳内液中と血漿中との濃度比 (BBr) を求めた。その結果、前頭葉細胞外液中のアルミニウム濃度は、5 分以内に最高定常状態に達した。側脳室脳脊髄液中と比較して、前頭葉細胞外液中で高いアルミニウム濃度及び BBr が認められたことから、Yokel は、アルミニウムは脈絡叢ではなく血液脳関門から脳内に移行するとしている。

定常状態において、前頭葉細胞外液中アルミニウム濃度の BBr は 0.15 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、担体輸送であるとしている。

マウス由来の脳内皮細胞の ^{14}C クエン酸アルミニウムの取込みは、ナトリウム濃度や pH によって影響されず、エネルギーに依存している。取込みは、モノカルボン酸トランスポーターの基質及び阻害薬のいずれか又は双方、あるいは有機酸アニオン輸送ファミリーによって阻害される。

ラットに ^{26}Al -トランスフェリン及び鉄キレート剤のデフェロキサミンを静脈内投与し、脳内の ^{26}Al 残留量を AMS で測定したところ、ラットの脳におけるアルミニウムの半減期は約 150 日と推計された。

Yokel は、ラットからヒトへの外挿は難しいとしている。(参照 62)

¹⁷ 壊変毎分 (放射能を表す単位)。

⑦ 排泄（ヒト）（Talbot ら（1995）（JECFA（2007）で引用））

男性（6例）に²⁶Al（84ng）溶液及びクエン酸（25mg）を静脈内投与する試験が実施されている。

その結果、投与24時間後までに59±10%、5日後までに72±7%が尿中に排泄された。²⁶Alの尿排泄と尿量、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム及びリンの排泄との関連は認められなかった。また、投与5日後までに1.2±0.3%が糞中に排泄された。投与5日後の生体における残存量は16~36%（27±7%）であった。（全て平均±標準偏差）（参照19、63）

⑧ 排泄（ヒト）（Priest ら（1995））

男性1例に[²⁶Al]クエン酸アルミニウム（アルミニウムとして0.7μg）を単回静脈内投与する試験が実施されている。

その結果、投与15分後には半分以上のアルミニウムが血中から消失しており、投与2日後には1%以下となった。投与13日後までに、アルミニウムの83%が尿中へ、1.8%が糞中へそれぞれ排泄された。（参照64）

（5）体内動態のまとめ

本専門調査会としては、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムの知見のほか、硫酸イオン、アンモニウムイオン、カリウムイオン及びアルミニウムイオンで構成される物質を被験物質とした体内動態に関わる知見も併せ、総合的に添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の体内動態に関する検討を行うこととした。

硫酸イオン、アンモニウムイオン及びカリウムイオンについては、安全性に懸念のある知見はないものと考えた。

アルミニウムイオンについて、JECFA（2007）は、強制経口投与によるアルミニウムの体内動態は混餌投与による場合と異なると考えられ、混餌投与による試験の方がより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19）

JECFA（2012）は、アルミニウム化合物の吸収は0.01~0.3%と考えられるが、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としている。また、クエン酸アルミニウムは他のアルミニウム化合物より水に溶解しやすく、食事由来より飲水由来の方がバイオアベイラビリティが高いと考えられるとしている。（参照22）

EFSA（2008）は、アルミニウムの経口バイオアベイラビリティは飲水から摂取する場合は約0.3%、食品・飲料から摂取する場合はそれより低く約0.1%とされているとしている。（参照25）

Yokel & McNamara（2001）及び Reiber ら（1995）（JECFA（2007））において、ほとんどのアルミニウム化合物は、小腸において水酸化アルミニウムとして沈

降し、体内に取り込まれず糞中に排泄されると考えられるが、クエン酸やその他の低分子の有機酸は腸におけるアルミニウムの溶解性を高めることによって、また、クエン酸の場合はさらに腸管上皮細胞に作用することによって、アルミニウムの吸収を促進する可能性が示唆されている。また、Priest (2004) によると、吸収されたアルミニウムの大部分は比較的速やかに尿中に排泄されるものの、ごく微量が骨などの組織に分布し、それらの組織では半減期が長いことが示されている (Priest (2004) のモデルによる試算例によると皮質骨では 10,500 日、骨梁では 500 日)。さらに、Taylor (1998) によると、ヒトにアルミニウムを飲水で単回摂取させた場合のアルミニウムの半減期は 5.5~10 時間であり、血中アルミニウム濃度は摂取 24 時間後も摂取前の値の 1.5~2.0 倍であった。

本専門調査会としては、アルミニウム化合物の体内動態に関する各種知見を評価した結果、アルミニウムの吸収率は、他の化合物の場合に比べて、クエン酸塩の場合に高いと考えた。また、吸収されたアルミニウムの大部分は速やかに排泄されるものの、骨等に分布した一部のアルミニウムは半減期が長く、蓄積する可能性があることから、毒性試験を評価するに当たっては、長期間の摂取による影響を考慮する必要があると考えた。さらに、骨等の一部組織での半減期が長いことや、溶液としてアルミニウムを単回摂取しても、血中のアルミニウムの濃度は比較的長時間高濃度を維持することを踏まえると、強制経口投与、飲水投与、混餌投与といった、経口投与の中での投与方法及び摂取源の違いによるアルミニウムの体内動態の差による影響は小さいと考えた。

2. 毒性

ここでは、体内動態の項と同様に、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに加え、硫酸イオン、アンモニウムイオン、カリウムイオン及びアルミニウムイオン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、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の毒性に関する検討を行うこととした。

アンモニウムイオンについては、添加物「アンモニウムイソバレレート (第 2 版)」の評価書 (2014) において、ヒトが食品を摂取することにより、消化管内において、1 日当たり十二指腸で 10 mg、結腸で約 3 g のアンモニアが産生されるとされている。産生されたアンモニアはほとんどが吸収された後、門脈循環に入るとされている。健常なヒトではアンモニウムイオンは肝臓で速やかに尿素に変換され、尿中に排泄されるとされている。

「硫酸アルミニウムアンモニウム」を摂取することで体内に取り込まれるアンモニアの量は、ヒトにおいて食事から産生されるアンモニアの量の変動の範囲内と考えられること、また、ヒト体内で産生されたアンモニアと同様に代謝されると考えられることから、本評価書では毒性の検討は行わない。(参照 2 7)

硫酸イオン及びカリウムイオンについては、添加物「硫酸カリウム」の評価書（2013）及び添加物「硫酸亜鉛」の評価書（2015）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ヒトにおける知見も認められておらず、また、その後、安全性に懸念を生じさせる知見も得られていないため、本評価書では毒性の検討は行わない。（参照 28、29、30）

(1) 遺伝毒性

① 各種試験成績

a. 硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムアンモニウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 20 のとおりである。

b. 硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 21 のとおりである。

c. その他のアルミニウム塩

その他のアルミニウム塩を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 22～表 25 のとおりである。

表 20 硫酸アルミニウムアンモニウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA102)	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	藤田&佐々木 (1989) (参照 65)

表 21 硫酸アルミニウムカリウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537)	無水硫酸アルミニウムカリウム	最高用量 1,000 µg/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	石館ら（1982） (参照 66)
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S typhimurium</i> TA97、TA102)	硫酸アルミニウムカリウム	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	藤田&佐々木 (1989) (参照 65)

染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズ・ハムスター繊維芽細胞 (CHL/IU細胞)	無水硫酸アルミニウムカリウム	最高用量 1,000 µg/mL 代謝活性化系非存在下、24及び48時間連続処理	陰性 (処理時間にかかわらず)	石館ら (1982) (参照 6 6)
	染色体異常試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (雄、各群5匹、骨髄細胞)	硫酸アルミニウムカリウム・12水和物	503及び764 mg/kg 体重/日 21日間連続強制経口投与7、14、21日目の各投与24時間後	各投与群ともに、各投与期間で染色体異常の出現頻度の増加	Royら (1991b) (参照 6 7)

表 22 その他のアルミニウム塩に関する遺伝毒性の試験成績 (その1: DNA 損傷を指標)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
DNA 損傷	DNA 修復試験 (Rec-assay) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Bacillus subtilis</i> (H17 (<i>rec</i> ⁺), M45 (<i>rec</i> ⁻)))	塩化アルミニウム	0.05 M (0.05 mL)	陰性	Nishioka (1975) (参照 6 8)
		細菌 (<i>B. subtilis</i> (H17 (<i>rec</i> ⁺), M45 (<i>rec</i> ⁻)))	塩化アルミニウム	最高用量 0.5 M (0.05 mL)	陰性	Kanematsuら (1980) (参照 6 9)
			酸化アルミニウム	最高用量 0.5 M (0.05 mL)	陰性	
			硫酸アルミニウム	最高用量 0.5 M (0.05 mL)	陰性	
		リン酸アルミニウム	最高用量 0.5 M (0.05 mL)	陰性		
	DNA 修復試験 (SOSクロモテスト) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Escherichia coli</i> PQ37、PQ35)	塩化アルミニウム	最高用量 3 µmol/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Olivier & Marzin (1987) (参照 7 0)
硫酸アルミニウム・12水和物			最高用量 3 µmol/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)		

コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球	塩化アルミニウム・6水和物	1、2、5、10、25 µg/mL (4、8、21、40、104 µmol/L) 72時間処理	5及び10 µg/mL、用量依存的なDNA損傷の有意な増加、アポトーシス細胞の発現頻度の増加 ¹⁸ (25 µg/mL)	Lankoffら (2006) JECFA (2007) で引用 (参照 19、71)
コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球	塩化アルミニウム・6水和物	10 µg/mL 72時間処理後、2 Gyの放射線照射	DNA修復能の低下	
コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球 (男女、各2名)	塩化アルミニウム	5、10、15、25 µM 3時間処理	DNA損傷の有意な増加 (用量依存性なし)	Limaら (2007) (参照 72)
DNA鎖切断試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト培養乳房上皮細胞 (MCF-10A)	塩化アルミニウム・6水和物	10、100、300 µM 1、16時間時間処理	用量及び時間依存的なDNA損傷の増加	Sappinoら (2012) (参照 73)

表 23 その他のアルミニウム塩に関する遺伝毒性の試験成績 (その 2: 遺伝子突然変異を指標)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA102)	塩化アルミニウム・6水和物	1,000 nM プレート法	陰性	Marzin & Phi (1985) (参照 74)
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	アルミノケイ酸ナトリウム	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Prival (1991) ら (参照 75)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	ケイ酸カルシウムアルミニウム	最高用量: 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>E. coli</i> CC105、ML3) Lac ⁻ →Lac ⁺	塩化アルミニウム・6水和物	300 µM (20世代以上)	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Sappinoら (2012) (参照 73)
前進突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>E. coli</i> CC105) Rif ^S →Rif ^R	塩化アルミニウム・6水和物	300 µM (20世代以上)	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Sappinoら (2012) (参照 73)	

¹⁸ Lankoff らは、損傷を受けた細胞がアポトーシスにより選択的に排除されていることが示されたとしている。

マウスリン フォーマ TK 試験 (<i>in vitro</i>)	マウスリンフォー マ細胞 (L5178Y)	塩化アルミ ニウム	最高用量 625 µg/mL	陰性 (代謝 活性化系存 在下)	Oberly ら (1982) (参照 7 6)
宿主経由試 験 (<i>in vitro</i>)	<i>S. typhimurium</i> TA1530、G46、 <i>Saccharomyces</i> <i>cerevisiae</i> D3 (宿 主: ICR マウス)	アルミノケ イ酸ナトリ ウム	最高用量 425 mg/kg 単回及び 5 連続経口投 与	陰性	Litton Bionetics (1974) (参 照 7 7)
	<i>S. typhimurium</i> TA1530、G46、 <i>Saccharomyces</i> <i>cerevisiae</i> D3 (宿 主: ICR マウス)	アルミノケ イ酸ナトリ ウム	5,000 mg/kg 単回及び 5 連続経口投 与	陰性	

表 24 その他のアルミニウム塩に関する遺伝毒性の試験成績 (その 3: 染色体異常
を指標とした *in vitro* 試験)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
染色 体異 常	染色体異常 試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト胎児肺培養細 胞 (WI-38)	アルミノケ イ酸ナトリ ウム	最高用量 100.0 µg/ml	陰性	Litton Bionetics (1974) (参照 7 7)
	染色体異常 試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ 球 (男女、各群 5 名)	硫酸アルミ ニウム	20 µg/mL 72 時間後 I 群 (0~10 歳)、II 群 (21~30 歳)、III 群 (41~50 歳)	女性 III 群、 女性 I~III 群合計、男 女全性 I~ III 群合計で 増加	Roy ら (1990) (参照 7 8)
	染色体異常 試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ 球 (男女、各 2 名)	塩化アルミ ニウム	5、10、15、 25 µM G1、G1/S、 S、G2 期処 理	G1 及び G1/S、G2 期 処理の各濃 度で増加	Lima ら (2007) (参照 7 2)
	染色体異常 試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血培養リ ンパ球 (性別不 明、3 名)	硫酸アルミ ニウム	10、20 µg/mL 72 時間後	20 µg/mL で 増加	Türkez and Geyikoglu (2011) (参照 7 9)
	姉妹染色分 体交換試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ 球 (男女、各群 5 名)	硫酸アルミ ニウム	20 µg/mL 72 時間後 I 群 (0~10 歳)、II 群 (21~30 歳)、III 群 (41~50 歳)	男性 II 群、 男性 I~III 群合計、女 性 I~III 群、女性 I ~III 群合計 で増加	Roy ら (1990) (参照 7 8)
	姉妹染色分 体交換試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血培養リ ンパ球 (性別不 明、3 名)	硫酸アルミ ニウム	10、20 µg/mL 72 時間後	20 µg/mL で 増加	Türkez and Geyikoglu (2011) (参照 7 9)

小核試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球 (男女、各群 5 名)	硫酸アルミニウム	20 µg/mL 72 時間後 I 群 (0~10 歳)、II 群 (21~30 歳)、III 群 (41~50 歳)	男性 II 群、女性 III 群、女性 I~III 群合計、男女全性 I~III 群合計で増加	Roy ら (1990) (参照 7 8)
小核試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球 (男性、2 名)	硫酸アルミニウム	500、1,000、2,000、4,000 µM	1,000 及び 2,000 µM で増加 (用量相関性は認められない)	Migliore ら (1999) (参照 8 0)
小核試験 (<i>in vitro</i>)	散発性アルツハイマー病患者 (男性 6 名、女性 8 名) 及び対照群 (男性 5 名、女性 6 名) の末梢血リンパ球	硫酸アルミニウム	1 mM 72 時間後	陰性 (散発性アルツハイマー病患者)、小核形成の増加 (対照群)	Trippi ら (2001)、JECFA (2007) で引用 (参照 1 9、8 1)
	家族性アルツハイマー病患者 (男性 3 名、女性 5 名) 及び対照群 (男性 2 名、女性 4 名) の皮膚線維芽細胞	硫酸アルミニウム	1 mM 24 時間後	陰性 (家族性アルツハイマー病患者)、小核形成の増加 (対照群)	
小核試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球 (男性、3 名)	塩化アルミニウム	1、2、5、10、25 µg/mL 0~4 時間 (G0/G1 期)、10~72 時間 (S/G2 期)、0~72 時間 (全細胞周期) 処理 72 時間後	全細胞周期、5 µg/mL 投与群をピークとする小核形成の増加 10、25 µg/mL 群で、アポトーシスの増加 細胞周期 S/G2 群と比較すると、G0/G1 群でより高い感受性	Banasik ら (2005)、JECFA (2007) で引用 (参照 1 9、8 2)

表 25 その他のアルミニウム塩に関する遺伝毒性の試験成績 (その 4: 染色体異常を指標とした *in vivo* 試験)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (雌、各群 4 匹、骨髄)	塩化アルミニウム	0.01 M、0.05 M、単回腹腔内投与 20 時間後	染色体異常の増加 (20 時間後は用量依存的)	Manna and Das (1972) (参照 8 3)

				0.1 M 溶液を 1 mL/30 g 体 重、単回腹腔 内投与 1~72 時間 後まで継時 的	染色体異常 の増加（時 間依存的で ない）	
染色体異常 試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (CD (SD)、雄、各群 5 匹、骨髄)	アルミノケ イ酸ナトリ ウム	最高用量 425 mg/kg	陰性	Litton Bionetics (1974) (参照 7 7)	
			・単回経口 投与 6、24、48 時間後 ・24 時間ご と 5 日間連 続経口投与 6 時間後			
			5,000 mg/kg	陰性		
			・単回経口投 与 6、24、48 時 間後 ・24 時間ご と、5 日間連 続経口投与 6 時間後			
染色体異常 試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (雄、各群 5 匹、骨髄)	硫酸アルミ ニウム・18 水和物	212、265、 353、530、 1,060、2,120 mg/kg 体重/ 日 21 日間 連続経口投与 7、14、21 日目の 24 時 間後	212 mg/kg 体重/日群以 上 (7 及び 21 日後)、 265 mg/kg 体重/日群以 上 (14 日 後) で染色 体異常の増 加	Roy ら (1991b) (参照 6 7)	
染色体異常 試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (SD、雄、6 匹、骨髄)	リン化アル ミニウム	4 mg/kg 体重 /日 14 日間 連続腹腔内投 与	染色体異常 の増加	Türkez and Toğar (2013) (参照 8 4)	
染色体異常 試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (Swiss ア ルビノ、雄、各群 5 匹、骨髄)	酢酸アルミ ニウム	50、100、 150 mg/kg 体重 単回 腹腔内投与 24、48、72 時間後	用量依存的 な染色体異 常の増加、 ・100 mg/kg 体重群以上 で試験時間 依存的な減 少	D'Souza ら (2014) (参照 8 5)	
			50 mg/kg 体 重 7 日間連 続腹腔内投 与 24 時間後	染色体異常 の増加		

姉妹染色分体交換試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (Swiss アルビノ、雄、各群 5 匹、骨髄)	硫酸アルミニウム・18 水和物	100、200、400 mg/kg 体重 単回腹腔内投与 24 時間後	100 mg/kg 体重群以上で量依存的な増加	Dhir ら (1993) (参照 8 6)
小核試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (SD、雄、5 匹、肝臓)	塩化アルミニウム	34 mg/kg 体重 30 日間連続経口投与	小核の発生頻度の増加	Türkez ら (2010) (参照 8 7)
小核試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (SD、雄、4 匹、肝臓)	塩化アルミニウム	5 mg/kg 体重 4 日間連続腹腔内投与	小核の発生頻度の増加	Türkez and Toğar (2013) (参照 8 4)
小核試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (SD、雄、6 匹、肝臓)	塩化アルミニウム	5 mg/kg 体重 10 週間連続腹腔内投与	小核の発生頻度の増加	Geyikoglu ら (2013) (参照 8 8)
小核試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (SD、雄、6 匹、骨髄)	リン化アルミニウム	4 mg/kg 体重 / 日 14 日間連続腹腔内投与	小核の発生頻度の増加	Türkez and Toğar (2013) (参照 8 4)
小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (Swiss アルビノ、雄、各群 5 匹、骨髄)	酢酸アルミニウム	50、100、150 mg/kg 体重 単回腹腔内投与 24、48、72 時間後	陰性	D'Souza ら (2014) (参照 8 5)
			50 mg/kg 体重 7 日間連続腹腔内投与 24 時間後	小核の発生頻度の増加	
	マウス (Swiss アルビノ、各群 4 匹、胎児肝臓赤血球)	酢酸アルミニウム	50、100、150 mg/kg 体重 妊娠雌 14 日目に単回腹腔内 (経胎盤) 投与 24 時間後	小核の発生頻度の用量依存的な増加	
優性致死試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (CD (SD)、雄、各群 10 匹、投与後の交配 7~8 週間中、交配後各週から 2 週間後の雌)	アルミノケイ酸ナトリウム	4.25、42.5、425 mg/kg ・ 単回経口投与 ・ 5 日間連続経口投与	・ 単回投与：3 週間時交配、4.25 mg/kg 投与群以上優性致死率の増加 ・ 連続投与：6 週間時交配、42.5 mg/kg 投与群以上、用量依存的な優性致死率の増加	Litton Bionetics (1974) (参照 7 7)

		ラット (CD (SD)、雄、各群 10 匹、投与後の交配 7~8 週間中、交配後各週から 2 週間後の雌)	アルミノケイ酸ナトリウム	5,000 mg/kg ・ 単回及経口投与 ・ 5 日間連続経口投与	陰性	
--	--	--	--------------	--	----	--

d. 参考資料

表 26 に示す試験成績は、成分の一部にケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料を使用したものであり、他の成分による影響も考えられることから、参考資料として記載する。

表 26 ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料 に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537、 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	ケイ酸アルミニウムカリウム含有着色料 (ケイ酸アルミニウムカリウム: 63.5%)	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	JECFA (2012) で引用 (Utesch (2006)) (参照 2 2)
染色体異常	小核試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (Wistar、雄、骨髄)	ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料 (ケイ酸アルミニウムカリウム: 36~52%)	2,000 mg/kg 体重 経口投与 24 時間後及び 48 時間後	陰性	

② 遺伝毒性のメカニズムについて

Hanas & Gunn (1996) によれば、アルミニウムが転写調節因子 (TFⅢA) と直接的な相互作用をもたらすことで、そのタンパク質の構造が変化し、その結果 TFⅢA とリボソーム RNA 遺伝子との結合が阻害されることが示唆されたとしている。(参照 8 9)

Moumen ら (2001) は、SD ラットを用いた塩化アルミニウムの腹腔内投与試験

において、肝臓や赤血球のキサンチンオキシダーゼ¹⁹の活性の増加及びグルタチオンペルオキシダーゼ (GPx)²⁰活性の減少が認められたことから、アルミニウムにより活性酸素種が蓄積して酸化ストレスを増強させる可能性があるとしている。(参照 90)

前述 (p39) の Banasik ら (2005) は、ヒト末梢血リンパ球に塩化アルミニウムを用いた小核試験で観察された、アルミニウムによって誘導される DNA 損傷の原因について、クロマチン構造への影響、酸化ストレス及び DNA 分解酵素の遊離を示唆している。

また、ヒト末梢血リンパ球に塩化アルミニウムを用いた小核試験において、アルミニウムがセントロメア陽性及び陰性の小核を誘導したことから、アルミニウムが活性酸素の発生を誘導又はリソソームからの DNA 分解酵素を遊離させた結果、微小管重合と相互作用を起こして微小管に傷害を生じさせ、細胞遺伝学的な傷害を発現させたとしている。(参照 82)

前述 (p37) の Lankoff ら (2006) は、塩化アルミニウムが DNA 修復に及ぼす影響を調べた結果、塩化アルミニウム処理によって DNA 修復能の低下が見られたとしている。Al³⁺が Zn フィンガードメインと相互作用することによる DNA 修復酵素の阻害や、DNA 修復過程でのライゲーション段階の阻害が原因として想定されるとしている。

また、ヒト末梢血リンパ球に対して酸化的 DNA 傷害特異的酵素、エンドヌクレアーゼ III 及びホルムアミドピリミジン DNA グリコシラーゼを用いたコメットアッセイにおいて、塩化アルミニウムの投与で一本鎖 DNA 切断指標のオリーブテールモーメントが増加したことから、DNA 中に酸化型塩基の形成が誘導されたとしている。また、これらの塩基の酸化レベルが細胞周期に依存しなかったことから、S 期における DNA 傷害の増加及び細胞の蓄積は、傷害を受けた塩基が DNA 複製過程で除去されている可能性を示唆しているとしている。(参照 71)

EFSA (2008) によれば、アルミニウム塩を用いた遺伝毒性試験では、染色体の構造異常、姉妹染色分体交換、染色体の喪失、酸化塩基の生成などがそれぞれ複数報告されており、これらの誘発は、染色体を構成するタンパク質と DNA の架橋、減数分裂時の微小管の組立てと紡錘体の機能との相互作用、酸化損傷の誘発、リソソームの膜の損傷による DNA 分解酵素の遊離などの間接的なメカニズムにより説明できるとされている。これらの間接的な遺伝毒性は、高用量のばく露で生じるものであり、食事由来のアルミニウムの摂取との関連は想定しにくいとしている。(参照 25)

¹⁹ 活性酸素種を産生する酵素。

²⁰ 活性酸素種を分解する酵素。

③ 遺伝毒性のまとめ

硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムについては、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であった。硫酸アルミニウムカリウムについては、*in vitro* の染色体異常試験で陰性及び陽性の結果があった。その他のアルミニウム塩については、全ての *in vitro* 遺伝子突然変異試験で陰性であった。DNA 損傷を指標とする試験が *in vitro* で一部陽性の結果が得られているが、用量依存性がないものや、非常に高用量で実施されているものがあり、損傷を受けた細胞はアポトーシスにより選択的に排除されていることが確認された試験もあった。以上から、DNA 損傷は突然変異には結びついていないと考えた。また、染色体異常を指標とした試験において、*in vitro*、*in vivo* に関わらず複数の陽性の結果が認められたが、これらは、上述の遺伝毒性メカニズムに関する知見を踏まえれば、アルミニウムが直接 DNA に作用するメカニズムによるものではなく、したがって閾値が設定できると判断した。

本専門調査会としては、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」並びにこれらを含むアルミニウム塩について、DNA 損傷は誘発されるが、その損傷を含む細胞はアポトーシスにより排除されると考えられること、また、染色体異常が誘発されるが、それは間接的な遺伝毒性メカニズムによるものと考えられることから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

(2) 急性毒性

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムアンモニウムの急性毒性に関する知見は認められなかった。

② 硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムの急性毒性に関する知見は認められなかった。

③ その他のアルミニウム塩

その他のアルミニウム塩に関する急性毒性の試験成績は、表 27 のとおりである。

表 27 アルミニウム塩に関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
ラット (雄)	アルミノケ イ酸ナトリ ウム	1,050	Litton Bionetics (1974) (FASEB (1979) で引用) (参照 7 7、9 1)
ラット (Wistar、雄)	塩化アルミ ニウム	3,630 (アルミニウ ムとして 737)	Kumar (2001) (JECFA(2007)で引 用) (参照 1 9、9 2)

④ 参考資料

表 28 に示す試験成績は、成分の一部にケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料を使用したものであり、他の成分による影響も考えられることから、参考資料として記載する。

表 28 ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料に関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	着色料中のケイ酸 アルミニウムカリ ウムの割合	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
ラット (雌雄)	68-76%	> 15,000	JECFA (2012) で引用 (Von Eberstein and Rogulja (1970)) (参照 2 2)
	51-65%	> 15,000	
	54-62%	> 15,000	
	52-58%	> 15,000	
	46-54%	> 15,000	
	46-50%	> 15,000	
ラット (雌雄)	47-57%	> 16,000	JECFA (2012) で引用 (Von Eberstein and Rogulja (1975)) (参照 2 2)
ラット (雌雄)、GLP	58%	> 5,000	JECFA (2012) で引用 (Heusener and Von Eberstein (1988)) (参 照 2 2)
イヌ (雌雄)	68-76%	> 6,400	JECFA (2012) で引用 (Von Eberstein (1971)) (参照 2 2)

(3) 反復投与毒性

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムアンモニウムの反復投与毒性に関して、評価の対象とする知見は認められなかった。

② 硫酸アルミニウムカリウム

a. ラット 13 週間経口投与試験 (川崎ら (1994))

Wistar ラット (雌雄、各群 15 匹) に硫酸アルミニウムカリウムを表 29-1 のような投与群を設定して、13 週間混餌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については報告されていない。

表 29-1 用量設定

用量設定	0、3%
mg/kg 体重/日として換算 ^{21,22}	0、2,700 mg/kg 体重/日

²¹ 原著の図表から、雄：体重 222.5g・摂餌量 20g、雌：体重 146.9g・摂餌量 13g として推定した。

²² 無水物としての量か水和物としての量が不明。

その結果、投与群で認められた毒性所見は表 29-2 のとおりである。(参照 9 3)

表 29-2 毒性所見

投与群	毒性所見
3%投与群	軽度な体重増加抑制 (雄) 副腎重量の減少 (雌)

また、以下のような所見も認められた。

- ・ 3%投与群：リン脂質濃度、中性脂肪濃度及び総コレステロール濃度の減少 (雄)、中性脂肪濃度の減少 (雌)

本専門調査会としては、食餌中のアルミニウム濃度に関する情報がなく、本試験により NOAEL を算出しないところであり、さらに、単用量での試験であることから、本試験により NOAEL を算出することはできないと判断した。

b. ラット 90 日間経口投与試験 (曹ら (2014))

F344 ラット (雌雄、各群 10 匹) に硫酸アルミニウムカリウムを表 30-1 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 30-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.44、1.33、4.0%
アルミニウムとして換算 ²³	雄 1.6、28.6、81.8、264.5 mg/kg 体重/日 雌 1.7、31.3、91.9、281.3mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 30-2 のとおりである。

表 30-2 毒性所見

投与群	毒性所見(雄)
4.0%	体重増加抑制 (投与第 1 週以降)

また、以下のような所見も認められた。

- ・ 4.0%投与群：心臓及び肝臓の絶対重量の減少、脳の相対重量の増加、血清ナトリウム濃度の減少、血清無機リン濃度の増加、前肢握力の低下、血清グルコース濃度の減少、膀胱粘膜上皮のびまん性単純性過形成及び PN (乳頭状及び結節状) 過形成 (雄)、体重増加の抑制 (投与第 1~2 週)、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性の減少、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性の増加 (雌)

²³ 基礎飼料中のアルミニウムを含む。

- ・ 1.33%投与群：肝臓の絶対及び相対重量の増加（雄）、前肢握力の増加（雌、投与第 13 週）
- ・ 0.44%投与群：血清ナトリウム濃度及びカリウム濃度の減少（雄）、血清カルシウム濃度の増加（雌）

曹らは、各所見について以下のように考察している。

- ・ 雄における前肢握力の低下は体重増加抑制を伴っており、雌における前肢握力の増加は用量相関性が欠如していることから、毒性学的意味は低い。
- ・ 雄におけるナトリウム濃度及びカリウム濃度の減少並びに雌におけるカルシウム濃度の増加は用量相関性がないことから、毒性学的意義は少ない。
- ・ 雄における無機リン濃度の増加は、カルシウム濃度に変動がなく、骨の所見が認められないことから、毒性学的意義は少ない。
- ・ 雌における ALT 活性の減少は、毒性時の変動と逆であること、ALP 活性の増加は肝臓、腎臓及び骨で関連する変化を伴っていないことから、毒性学的意義は少ない。
- ・ 雄における心臓の絶対重量の減少及び脳の相対重量の増加は、体重増加の抑制に伴う変化と考えられる。
- ・ 雄における肝臓の重量の変化は、4.0%投与群の相対重量の変化がなく、逸脱酵素の変化及び組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は少ない。

曹らは、NOAEL を雄で 1.33% (81.8mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして))、雌で 4.0% (281.3mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして))としている。(参照 9 4)

本専門調査会としては、4.0%投与群で認められた血清グルコース濃度の減少については、対照群と比較して低値であり、曹らは毒性所見としているものの、採血前の絶食の有無が不明であり、投与群での値は正常範囲内の可能性があるため毒性所見としなかった。

本専門調査会としては、雄 4.0%群での体重増加抑制を有意にとり、NOAEL を雄で 1.33% (81.8mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして))、雌で最高用量の 4.0% (281.3 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして)) と判断した。

③ その他のアルミニウム塩

a. マウス最長 8 週間経口投与試験 (Golub & Keen (1999) (JECFA (2007) で引用))

Swiss Webster マウス (雄、各群 10~11 匹、対照群 22 匹) に乳酸アルミニウム及びクエン酸 (3.2%) を表 31 のような投与群を設定して、生後約 42 日齢 (6 週齢) から 4 週間又は 8 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 31 用量設定

用量設定（アルミニウムとして）	7（対照群） 7（対照群）、100、500、750、1,000ppm（各群クエン酸（3.2%）添加）
mg/kg 体重/日に換算	1未満（対照群） 1未満（対照群）、17、78、122、152 mg/kg 体重/日（4週間） 1未満（対照群）、12、69、98、137 mg/kg 体重/日（8週間） （各群クエン酸（3.2%）添加）

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 152 mg/kg 体重/日投与群：脳重量の低下（4週間投与群のみ）

また、摂餌量並びに肝臓、脾臓及び脛骨の各重量について、被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。

JECFA（2007）は、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日²⁴（アルミニウムとして）としている。（参照 19、95）

本専門調査会は、クエン酸を併行投与した試験であることから NOAEL を算出しなかったが、最高用量の 1,000 ppm（アルミニウムとして 152 mg/kg 体重/日（4週間）、137 mg/kg 体重/日（8週間））投与群においても特段の毒性変化がなかったことに留意すべきであると考えた。

b. ラット 6 か月間経口投与試験（Somova & Khan（1996）再掲（p27）及び Somova ら（1997）（JECFA（2007）で引用））

Wistar ラット（雄、各群 10 匹）に塩化アルミニウムを表 32 のような投与群を設定して 6 か月間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については報告されていない。

表 32 用量設定

用量設定（アルミニウムとして）	0（対照群）、5、20 mg/kg 体重/日
-----------------	------------------------

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 5mg/kg 体重/日以上投与群：体重増加抑制、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球グルコース-6-リン酸脱水素酵素活性及び赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の減少、脳、肝臓、骨及び腎臓中のアルミニ

²⁴ JECFA（2007）は、1,000 ppm をアルミニウムとして 100 mg/kg 体重/日と換算している。

ウム量の増加

- ・ 20 mg/kg 体重/日投与群：血漿中のアルミニウム濃度の増加、海馬における海綿状変性及び神経原線維変性、腎臓の近位尿細管の腫大と拡張、尿細管の損傷と周囲の間質線維化を伴う萎縮

なお、白血球数については、いずれの投与群でも被験物質投与に関連した有意な変化は認められなかった。

JECFA (2007) では、本試験における投与飲料の調製方法と食餌中のアルミニウム含有量が明らかにされていないことを指摘している。(参照 19、55、96)

本専門調査会としては、本試験は食餌中のアルミニウム濃度が不明であるため、本試験により NOAEL を算出しないところであり、さらに、投与群が 2 用量のみで実施されていることから、NOAEL を算出することはできないと考えた。

c. イヌ 6 か月間亜急性毒性試験 (Katz ら (1984) (WHO (1997) 及び JECFA (2007) で引用))

ビーグル犬 (雌雄、各群 6 匹) に酸性リン酸アルミニウムナトリウムを、表 33 のような投与群を設定して、6 か月間混餌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は報告されていない。

表 33 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.3、1.0、3.0%
mg/kg 体重/日として換算	雄：0、118、317、1,034 mg/kg 体重/日 雌：0、112、361、1,087 mg/kg 体重/日
(アルミニウムとして換算 ⁴)	雄 0、10、27、88 mg/kg 体重/日 雌 0、9、31、93 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 0.3%以上投与群：雌雄での投与期間を通じた摂餌量の減少傾向と、雌での散発的に有意な減少

なお、血液学的検査及び血液生化学的検査において、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あった。

また、眼科学的検査、尿検査、糞便潜血検査、器官重量 (絶対重量及び相対重量) 及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

Katz らは、摂餌量の変化について、体重減少が認められなかったことから、毒性学的に意義があるものとは考えられないとしている。

WHO (1997) は、本試験における NOEL をアルミニウムとして約 70 mg/kg

体重/日としている。

JECFA (2007) は、本試験における NOAEL を 3.0% (アルミニウムとして 110 mg/kg 体重/日⁴⁾ としている。なお、JECFA は 1988 年の第 33 回会合において本試験を基に PTWI を 7.0 mg/kg 体重/週としている。(参照 19、97、98)

本専門調査会としては、食餌中のアルミニウム濃度が不明であるため、本試験から NOAEL を算出しなかったが、最高用量の 3.0% (アルミニウムとして雄で 88 mg/kg 体重/日、雌で 93 mg/kg 体重/日) 投与群においても特段の毒性変化がなかったことに留意すべきであると考えた。

④ 参考資料

a～e については、各知見に記載された理由から、f 及び g については、本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、本来その目的で行われたものでないと判断されるものであることから、h 及び i については成分の一部にケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料を使用したものであり、他の成分による影響も考えられることから、評価対象とせず参考資料として記載する。

a. マウス 20 か月間経口投与・発がん性併合試験 (Oneda ら (1994))

B6C3F1 マウス (雌雄、各群 60 匹) に硫酸アルミニウムカリウムを表 34-1 のような投与群を設定して、20 か月間混餌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については報告されていない。

表 34-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1.0、2.5、5.0、10.0%
mg/kg 体重/日として 換算 ^{22,25}	0、1,500、3,750、7,500、15,000 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 10.0% 投与群：体重増加抑制 (雌雄)、心臓・脳の絶対重量の減少 (雌雄)、肺相対重量の減少 (雄)、精巣相対重量の増加 (雄)、下垂体絶対重量の減少 (雄)、脾臓相対重量の減少 (雌)、腎臓・心臓・脳・副腎の相対重量の増加 (雌)
- ・ 5.0% 投与群以上：肝臓絶対重量の減少 (雌雄)

²⁵ JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC240) を用いて摂取量を推定。

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット (若)	0.10	10	100
ラット (老)	0.40	20	50

- ・ 2.5%投与群以上：肝臓相対重量の減少（雄）
- ・ 1.0%投与群以上：肝臓相対重量の減少（雌）

Oneda らは、10.0%投与群の雌雄で見られた体重増加抑制について、食餌中の栄養不足によるものと考察している。

Oneda らは、本試験において毒性は認められなかったとしている。（参照 9 9）

本専門調査会としては、一般毒性に関するデータの信頼性に問題があるため、評価の対象としなかった。

b. マウス生涯経口投与毒性試験（Schroeder & Mitchener（1975a））

CD マウス（雌雄、各群 54 匹）に硫酸アルミニウムカリウムを表 35 のような投与群を設定して、生涯（雄：平均 936 日、雌：平均 846 日）飲水投与する試験²⁶が実施されている。なお、食餌²⁷中のアルミニウム量については報告されていない。

表 35 用量設定

用量設定(アルミニウムとして)	0、5 ppm
-----------------	---------

その結果、生存率や体重を含め、特段の所見は認められなかった。（参照 1 0 0、1 0 1）

本専門調査会としては、生涯にわたって一定量²⁸のアルミニウムを投与しても、生存率や体重に特段の影響がなかったことに留意すべきであるものの、一般的な毒性試験の項目について調べられていないことから、本試験を評価の対象としなかった。（参照 1 0 2）

c. ラット 21 日間経口投与試験（Roy ら（1991a）（WHO（1997）及び JECFA（2007）で引用））

ラット（系統不明、雄、各群 15 匹）に硫酸アルミニウム又は硫酸アルミニウムカリウムを表 36 のような投与群を設定して、21 日間強制経口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については報告されていない。

表 36 用量設定

²⁶ 体重、生存率及び生涯の腫瘍発生率を調べた試験であり、雌の投与群における腫瘍発生率の増加について言及があるが、本専門調査会としては、腫瘍発生時期の詳細が不明であることから、発がん性の評価をすることはできないと判断した。

²⁷ 原著において参照されている、Schroeder ら（1971）によれば、タンパク源として *torula yeast* を使用しており、作製に当たって使用したミネラルにアルミニウムは含まれていない。

²⁸ Johns Hopkins 大学の公表資料に基づき、標準的なマウスの飲水量 1.5 mL/10g 体重/日（150 mL/kg 体重/日）を用いて換算すると、5 ppm は 0.75 mg/kg 体重/日となる。

アルミニウムとしての 投与量 (mg/kg 体重/日)	硫酸アルミニウム・18 水和物 (①) (mg/kg 体 重/日)	硫酸アルミニウムカリ ウム・12 水和物 (②) (mg/kg 体重/日)
0 (対照群)	0 (対照群)	0 (対照群)
17.2	212	
21.6	265	
28.6	355	503
42.9	530	765
85.9	1,060	
171.8	2,120	

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ ①85.9 mg/kg 体重/日投与群以上：大脳皮質下及び脳幹の神経線維の多発性損傷、石灰化骨の変性、骨芽細胞の不規則化、胃の過形成及び潰瘍の発現
- ・ ①85.9 mg/kg 体重/日投与群（投与 21 日後）及び 171.8 mg/kg 体重/日投与群（投与 14 日後）：精原・精母細胞の減少
- ・ ①及び②42.9 mg/kg 体重/日投与群：投与期間の増加に伴う骨の多発性変性及び脱カルシウムの増加
- ・ ①及び②28.6、42.9 mg/kg 体重/日投与群：大脳皮質の神経細胞の変性
- ・ ①17.2 mg/kg 体重/日投与群以上及び②28.6、42.9 mg/kg 体重/日投与群：用量依存的な腎皮質領域の尿細管の腫大・変性の出現（高用量で当該尿細管の壊死並びに腎髄質領域の尿細管の変性及び嚢胞状拡張）
- ・ ①17.2 mg/kg 体重/日以上及び②28.6、42.9 mg/kg 体重/日投与群：用量依存的な肝障害（肝小葉辺縁部の肝細胞の細胞質変性及び核過染色性にはじまり、投与量の増加に伴って、肝全体の多発性変性、線維増生、うっ血及び類洞の拡張が出現）

なお、病理組織学的検査において、アルミニウムとしての投与量が同量となる硫酸アルミニウム投与群及び硫酸アルミニウムカリウム投与群において、所見に差は認められなかった。

WHO (1997) は、現存するデ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 19、98、103)

本専門調査会としては、WHO (1997) の見解を追認し、評価の対象としなかった。

d. ラット生涯経口投与毒性試験 (Schroeder & Mitchener (1975b))

Long Evans ラット (雌雄、各群 52 匹) に硫酸アルミニウムカリウムを表 37

のような投与群を設定して、生涯（雄：平均 1,064 日、雌：平均 1,150 日）飲水投与する試験²⁹が実施されている。なお、食餌³⁰中のアルミニウム量については報告されていない。

表 37 用量設定

用量設定(アルミニウムとして)	0 (対照群)、5 ppm
-----------------	---------------

その結果、生存率や体重を含め、特段の所見は認められなかった。（参照 104、105）

本専門調査会としては、生涯にわたって一定量³¹のアルミニウムを投与しても、生存率や体重に特段の影響がなかったことに留意すべきものの、一般的な毒性試験の項目について調べられていないことから、本試験を評価の対象としなかった。（参照 106）

e. イヌ 26 週間経口投与試験（Pettersen ら（1990）（WHO（1997）及び JECFA（2007）で引用））

ビーグル犬（雌雄、各群各 4 匹）に塩基性リン酸アルミニウムナトリウムを表 38 のような投与群を設定して、26 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 38 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.3、1.0、3.0%
mg/kg 体重/日として換算	雄 0、112、390、1,143 mg/kg 体重/日 雌 0、106、323、1,251 mg/kg 体重/日
アルミニウムとして換算 ²³	雄 4、10、27、75 mg/kg 体重/日 雌 3、10、22、80 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 3.0%投与群：一時的な摂餌量の減少と、それに伴う体重の減少（雄）、精巣重量の減少（雄）と、2 匹で軽度な精細管胚上皮細胞の変性や萎縮、肥大を伴う肝細胞空胞化や軽度な胆汁鬱滞、軽度な糸球体腎炎（雄）、脳中アルミニウム量の増加（雌）

²⁹ 体重、生存率及び生涯の腫瘍発生率を調べた試験であり、雄の投与群における腫瘍発生率の増加について言及があるが、本専門調査会としては、腫瘍発生時期の詳細が不明であることから、発がん性の評価をすることはできないと判断した。

³⁰ 原著において参照されている、Schroeder ら（1963）によれば、作製に当たって使用したミネラルにアルミニウムは含まれていない。

³¹ Johns Hopkins 大学の公表資料に基づき、標準的なラットの飲水量 10 mL/100g 体重/日（100 mL/kg 体重/日）を用いて換算すると、5 ppm は 0.50mg/kg 体重/日となる。

なお、血液生化学的検査、血液検査及び尿検査において、被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。

Pettersen らは、精巣や肝臓に認められた影響について、摂餌量の減少に起因する可能性を示唆している。また、腎臓の変化について、摂餌量・体重の減少との関連について判断を保留している。

WHO (1997) では、本試験における LOEL をアルミニウムとして 70~80 mg/kg 体重/日としている。

JECFA (2007) では、本試験における LOEL をアルミニウムとして 75~80 mg/kg 体重/日であるとし、NOEL をアルミニウムとして 27 mg/kg 体重/日としている。(参照 19、98、107)

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ータが原著論文に認められないため、精巣及び肝臓の変化が摂餌量の減少に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ものと考えた。腎臓の変化については、Pettersen らも、摂餌量・体重の減少との関連について判断を保留しているため、本専門調査会としても判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、前述のとおり詳細が確認できないことから、本試験を評価の対象としなかった。

f. ラット 28~30 日間経口投与試験 (Ecelbarger & Greger (1991) (WHO (1997) 及び JECFA (2007) で引用))

SD ラット (雄、各群 6 匹) に表 39-1 のような投与群を設定して、30 日間混餌投与する試験 (試験 I)、SD ラット (雄、各群 6 匹) に表 39-2 のような投与群を設定して、28 日間混餌投与する試験 (試験 II) 及び SD ラット (雄、各群 7 匹) に表 39-3 のような投与群を設定して、28 日間混餌投与する試験 (試験 III) が実施されている。

表 39-1 用量設定 (試験 I)

群	用量設定		
	水酸化アルミニウム (アルミニウム換算) μmol/g (μg/g)	クエン酸 μmol/g	炭酸カルシウム (カルシウム換算) μmol/g (mg/g)
1	0.5 (13)	0	67 (2.7)
2	41 (1,112)	0	67 (2.7)
3	0.5 (13)	5.2	67 (2.7)
4	41 (1,112)	5.2	67 (2.7)
5	0.5 (13)	0	250 (10.0)

6	41 (1,112)	0	250 (10.0)
7	0.5 (13)	5.2	250 (10.0)
8	41 (1,112)	5.2	250 (10.0)

表 39-2 用量設定 (試験Ⅱ)

群	用量設定	
	水酸化アルミニウム (アルミニウム換算) μmol/g (μg/g)	クエン酸 μmol/g
1	0.5 (14)	0
2	34 (904)	0
3	0.5 (14)	10
4	34 (904)	10
5	0.5 (14)	21
6	34 (904)	21
7	0.5 (14)	31
8	34 (904)	31

表 39-3 用量設定 (試験Ⅲ)

群	用量設定		
	水酸化アルミニウム (アルミニウム換算) μmol/g (μg/g)	クエン酸 μmol/g	腎臓への処置
1	0.3 (9)	0	疑似手術
2	39 (1,044)	0	疑似手術
3	0.3 (9)	21	疑似手術
4	39 (1,044)	21	疑似手術
5	0.3 (9)	0	1個切除
6	39 (1,044)	0	1個切除
7	0.3 (9)	21	1個切除
8	39 (1,044)	21	1個切除

その結果、以下のような所見が認められた。(参照19、98、108)

<試験Ⅰ>

- ・アルミニウム 41 μmol/g 投与群 (カルシウム 250 μmol/g) : 腓骨及び腎臓中アルミニウム量の増加 (アルミニウム 0.5 μmol/g 投与群と比較)
- ・アルミニウム 41 μmol/g 投与群 (カルシウム 67 μmol/g) : 腓骨中アルミニウム量の増加 (アルミニウム 0.5 μmol/g・クエン酸 5.2 μmol/g 投与群と比較)

<試験Ⅱ>

- ・アルミニウム 34 $\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 31 $\mu\text{mol/g}$) : 腓骨中アルミニウム量の増加 (アルミニウム 0.5 $\mu\text{mol/g}$ ・クエン酸 31 $\mu\text{mol/g}$ 投与群と比較)
- ・アルミニウム 34 $\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 31 $\mu\text{mol/g}$) : 腓骨中アルミニウム量の増加 (アルミニウム 34 $\mu\text{mol/g}$ 投与群・クエン酸 0 $\mu\text{mol/g}$ と比較)
- ・アルミニウム 34 $\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 10 $\mu\text{mol/g}$) : 脾臓中铁量の増加 (アルミニウム 34 $\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 0 $\mu\text{mol/g}$) と比較)

<試験Ⅲ>

- ・アルミニウム 39 $\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 21 $\mu\text{mol/g}$ 、疑似施術) : 腓骨及び肝臓中アルミニウム量の増加 (アルミニウム 0.3 $\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 21 $\mu\text{mol/g}$ 、疑似施術) と比較)
- ・アルミニウム 39 $\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 0 $\mu\text{mol/g}$ 、腎臓 1 個切除) : 腓骨中アルミニウム量の増加 (アルミニウム 0.3 $\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 0 $\mu\text{mol/g}$ 、腎臓 1 個切除) 及びアルミニウム 39 $\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 0 $\mu\text{mol/g}$ 、疑似手術) と比較)
- ・アルミニウム 39 $\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 21 $\mu\text{mol/g}$ 、腎臓 1 個切除) : 腓骨中アルミニウム量の増加 (アルミニウム 39 $\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 21 $\mu\text{mol/g}$ 、疑似手術) と比較)
- ・アルミニウム 0.3 $\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 21 $\mu\text{mol/g}$ 、腎臓 1 個切除) : 腓骨中アルミニウム量の増加 (アルミニウム 0.3 $\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 21 $\mu\text{mol/g}$ 、疑似手術) と比較)

JECFA (2007) では、腎臓機能の減少は、成長に影響を及ぼすには不十分であったが、アルミニウムの骨における保持は 13%増加させたとしている。

g. ラット 29 日間経口投与試験 (Greger & Powers (1992) (WHO (1997) 及び JECFA (2007) で引用))

SD ラット (雄、各群 16 匹) に水酸化アルミニウムを表 40 のような投与群を設定して、29 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 40 用量設定

群	用量設定		
	水酸化アルミニウム ²³ (アルミニウム換算)		クエン酸ナトリウム (クエン酸換算)
	$\mu\text{mol/g}$ ($\mu\text{g/g}$)	mg/kg 体重/日	% (mmol/g)
I (対照群)	0.39 (10.52)	約 1	—
II	40.0 (1079)	約 100	—
III	37.5 (1012)	約 100	4 (2.5)
IV	99.6 (2688)	約 270	4 (2.5)

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ II 群：腓骨及び腎臓中のアルミニウム量、血清アルミニウム濃度の増加
- ・ III 群：腓骨及び腎臓中のアルミニウム量、血清アルミニウム濃度の増加
- ・ IV 群：腓骨・肝臓・腎臓のアルミニウム量、血清アルミニウム濃度の増加

なお、II 群と比較して、III 群では腓骨中アルミニウム量の有意な増加、IV 群では腓骨及び肝臓中アルミニウム量の有意な増加が認められた。(参照 19、98、109)

h. ラット 13 週間経口投与試験 (JECFA (2012) で引用 (Kieser (1982)、Kramer & Broschard (2000b))

Wistar ラット (雌雄、各投与群 20 匹、対照群 40 匹) にケイ酸アルミニウムカリウムを含有する 4 種類の着色料を表 41 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 41 用量設定

用量設定	対照群	プラセボ	着色料 1	着色料 2	着色料 3	着色料 4
ケイ酸アルミニウムカリウム含有率 (%)	0	100	52.86	52.84	47.46	48.1
mg/kg 体重 / 日換算	雄 : 0 雌 : 0	3,931 4,370	3,952 4,466	3,983 4,391	3,995 4,418	3,856 4,362
アルミニウム換算 (mg/kg 体重/日)	雄 : 0 雌 : 0	786 875	418 472	421 464	379 419	371 420

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 投与群の数匹の動物における、投与 1 週目の下痢と及び投与期間を通じた軟便 (投与終了後に寛解)
- ・ 全ての投与群における、摂餌量の増加
- ・ いくつかの投与群の雌における、わずかな体重増加抑制

Kieser 及び Kramer & Broschard らは、摂餌量の増加について、餌中の栄養成分の減少によるとしている。また、わずかな体重増加抑制について生物学的に有意なものではないとしている。

Kieser 及び Kramer & Broschard らは、本試験におけるケイ酸アルミニウムカリ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 4,000 mg/kg 体重/日としている。また、Hellmann & Broschard (2005) 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 mg/kg 体重/日としている。(参照 2 2)

i. ラット 14 週間経口投与試験 (JECFA (2012) で引用 (Jochmann (1972)、Kramer & Broshard (2000a))

Wistar ラット (雌雄、各群 15 匹) にケイ酸アルミニウムカリウム (69~75%) を含有する着色料を表 42 のような投与群を設定して、14 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 42 用量設定

用量設定	0 (対照群)、5,000、10,000、20,000 mg/kg 体重/日
アルミニウムとして換算	0、75、150、300 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・5,000 mg/kg 体重/日以上 の投与群：肝臓における脂肪変性及び Kupffer 細胞の過形成、Kupffer 細胞及び腎臓での鉄の沈着のわずかな増加

Jochmann 及び Kramer & Broshard らは、被験物質に鉄が含まれておらず、血液学的に鉄の沈着が老化又は障害を受けた赤血球の貪食に基づくものと認められなかったことから、鉄の沈着と被験物質の投与との間に関連が認められないと考察している。

Jochmann 及び Kramer & Broshard らは、本試験における NOAEL を最高用量の 20,000 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして 300 mg/kg 体重/日) としている。(参照 2 2)

(4) 発がん性試験

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムアンモニウムの発がん性に関する知見は認められなかった。

② 硫酸アルミニウムカリウム

a. マウス 20 か月間反復経口投与・発がん性試験 (Oneda ら (1994) 再掲 (p50))

B6C3F1 マウス (各群雌雄、各群各 60 匹) に硫酸アルミニウムカリウムを表 43 のような投与群を設定して、20 か月間混餌投与した試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表 43 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1.0、2.5、5.0、10.0% (w/w)
mg/kg 体重/日換算 22,25	0、1,500、3,750、7,500、15,000 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 10.0%投与群 (雄) : 肝細胞癌の発生率の減少

Oneda らは、本試験において発がん性は認められなかったとしている。また、10.0%投与群での肝細胞癌の発生率の減少は、体重減少に起因すると判断している。(参照 9 9)

本専門調査会としては、硫酸アルミニウムカリウムの発がん性は認められないと判断した。

③ 参考資料 (その他のアルミニウム塩)

以下の知見については、成分の一部にケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料を使用した試験であり、他の成分による影響も考えられることから、評価対象とせず参考資料として記載する。

a. ラット 52 週間反復投与・発がん性試験 (Bernard ら (1990) (JECFA (2012) で引用)、GLP)

Fischer344 ラット (雌雄、各群 10 匹) にケイ酸アルミニウムカリウム (72%) を含む着色料を表 44 のような投与群を設定して、52 週間混餌投与する試験が実施されている。また、Fischer344 ラット (雌雄、各群 50 匹) に同じ投与群を設定して、130 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 44 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1.0、2.0、5.0%
mg/kg 体重/日として換算	0、500 ³² 、1,000 ³² 、2,500 ⁴ mg/kg 体重/日
アルミニウムとして換算	0、72 ³² 、144 ³² 、360 ⁴ mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

< 52 週投与試験 >

- ・ 5.0%投与群 : 糞の呈色

< 130 週投与試験 >

- ・ 5.0%投与群 : 体重の減少 (投与 25 週目、雌雄)、白内障の発症率の増加 (投

³² JECFA による最高用量での換算に基づき、本専門調査会として換算したもの。

- 与 104 週目、雄)、副腎髓質の過形成率の増加、単核球性白血病の生存個体当たりの発生率の増加及び用量依存的な増加傾向 (投与 130 週目、雄)
- ・ 1.0% 投与群 : 生存率の減少 (投与 130 週目、雌)

なお、被検物質の投与に関連した発がん性は認められなかった。

Bernard らは、白内障の発症には少なくともラット唾液腺涙腺炎ウイルスが影響を及ぼした可能性があり、副腎髓質の過形成が褐色細胞腫に進行する証拠はなく、単核球性白血病はラットにおいては年齢に依存して発症する腫瘍であるとしている。

Bernard らは、被験物質に毒性や発がん性は認められないとし、JECFA (2012) は本試験における NOAEL を最高用量の 2,500 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして 360 mg/kg 体重/日) としている。(参照 2 2、1 1 0)

(5) 生殖発生毒性

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

- a. ラット二世代生殖毒性試験 (Fujii (2010)、Hirata-Koizumi ら (2011a) (JECFA (2012) で引用) GLP)

SDラット (F₀) (雌雄、各群各24匹) に硫酸アルミニウムアンモニウムを表 45 のような投与群を設定して、5週齢からの交配前10週間と交配、妊娠、哺育期間中を通じて飲水投与し、得られた次世代の動物 (F₁) (雌雄、各群各24匹) についても同じ用量設定で交配前10週間と交配、妊娠、哺育期間中に飲水投与する試験が実施されている。

表 45 用量設定

用量設定		0 ppm	50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
mg/kg 体重/ 日換算 (アル ミニウムとし て)	F ₀ 雄	1.56	1.98	5.35	36.3
	F ₀ 雌	2.20	2.89	8.81	59.0
	F ₁ 雄	1.83	2.35	6.57	44.2
	F ₁ 雌	2.39	3.10	9.36	61.1

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 500 ppm 投与群の F₁ の雄 1 匹が死亡したが、Fujii 及び Hirata-Koizumi らは被験物質の投与に関連した変化ではないとしている。
- ・ 摂水量について、全投与群の雌雄で、用量依存的な減少傾向が認められ、5,000 ppm 投与群の F₀ 及び F₁ の雌雄、500 及び 50 ppm 投与群の F₀ の雄で投与期間を通じて、また、500 ppm 投与群の F₀ の雌及び F₁ の雌雄並びに 50 ppm 投与群の F₀ 及び F₁ の雌で一部投与期間で、有意な変化であった。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、摂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 (pH3.45~4.38) したためとしている。

- 摂餌量について、5,000ppm投与群では、F₀の雄で投与1週間後まで、F₀の雌で投与1週間後と哺育2~3週で、及びF₁の雌で哺育2~3週で低値が認められた。500 ppm投与群の雌で投与1週間後に低値が見られたが、Fujii及びHirata-Koizumiらは一過性の毒性学的に意味のない変化としている。
- 体重について、5,000ppm投与群では、F₀の雄で投与1週間後まで、F₁の雄で投与開始時から投与1週間後まで、F₀の雌で投与1週間後まで及び哺育3週で並びにF₁の雌で投与開始時から投与2週間後まで、低値が認められた。
- 体重増加抑制について、5,000ppm投与群では、F₀の雌雄で投与2週間後まで並びにF₁の雌の投与1週間後まで及び哺育3週で低値が認められた。
- 5,000 ppm投与群のF₁雌親動物で、膈開口の遅れが発育抑制に関連した変化として認められた。
- 剖検において、5,000ppm投与群のF₁の雄で、下垂体の絶対重量の減少及び腎臓の相対重量の増加が認められた。F₀及びF₁の雌で、下垂体絶対重量の用量依存的な減少傾向が認められ、5,000 ppm投与群では有意な差が認められた。5,000 ppm投与群のF₁の雌で、胸腺の絶対重量の減少が認められた。
- 児動物の体重について、5,000 ppm投与群では、F₁雄児動物で生後21日に、F₁雌児動物で生後14日及び21日に、並びにF₁及びF₂の雌雄の児動物の剖検時（生後26日）に低値が認められた。
- F₁ 及び F₂ 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少傾向が認められ、500ppm 投与群の F₁ の雌及び 5,000ppm 投与群のその他の雌雄で絶対重量の有意な減少が認められ、そのうち雄については相対重量の減少も有意であった。5,000ppm 投与群の F₁ 及び F₂ の雌雄児動物で肝臓と脾臓の絶対重量並びに F₁ 及び F₂ 雄児動物の肝臓と F₁ 及び F₂ 雌雄児動物の脾臓の相対重量には有意な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。5,000ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 雄児動物で脳及び腎臓の相対重量の有意な増加が認められたが、5,000ppm 投与群の F₁ 雄児動物で腎臓、副腎、精巣及び精巣上体の絶対重量の有意な減少が認められた。雌の児動物では、胸腺、肝臓及び脾臓以外の臓器重量の有意な変化として、F₁ の児動物で副腎及び子宮の絶対重量の減少並びに脳及び腎臓の相対重量の増加、F₂ の児動物で卵巣及び子宮の絶対重量の減少並びに脳、腎臓及び副腎の相対重量の増加が認められたが、用量相関性が認められなかった。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、F₁ 及び F₂ 児動物の脳、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣及び子宮で認められた用量依存的な臓器重量の変化は、体重減少に伴う二次的な変化であるとしている。

なお、F₁ 及び F₂ 雌雄児動物における、正向反射の成功率及び反応時間、背地走性の達成率及び反応時間並びに空中正向反射の成功率については、被験物

質投与群と対照群との間で有意な差は見られなかった。

JECFA (2012) は、児動物で見られた臓器重量の変化の知見は、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 及び Hirata-Koizumi らは、本試験で見られた所見は摂水量の減少による二次的な影響である可能性があるものの、保守的に見積もって、5,000 ppm 投与群における F₀ 及び F₁ の親動物で認められた体重及び摂餌量の低値、F₁ の雌親動物で認められた発育抑制に関連した性成熟の遅延、F₁ 及び F₂ の児動物で認められた体重低値並びに肝臓、脾臓及び胸腺の重量低下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 を 500 ppm (アルミニウムとして 5.35 mg/kg 体重/日) としている。

JECFA (2012) は、本試験における NOAEL を 3.81³³ mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) とし、食餌から 1.6 mg/kg 体重/日摂取することから、合計の 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 LOAEL をアルミニウム換算で約 35 mg/kg 体重/日としている。しかしながら、F₀ 及び F₁ 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する影響を考慮すると、児動物で認められた生後 21 及び 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のミルク生産能の低下によるものであるのか判断できないとしている。また、JECFA (2007) の報告で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る。(参照 2 2、1 1 1、1 1 2)

本専門調査会としては、本試験の高用量群における親動物での体重及び摂餌量の低下、並びに児動物での体重低下とそれが関わる臓器重量や性成熟での変化について、飲水の pH 低下による摂水量低下によるものか被験物質投与によるものかの判断は困難であるので、親動物の一般毒性及び児動物に対する毒性に係る NOAEL は得られないものと考えた。一方、上述のような体重が低下する条件下においても、生殖能力・生殖内分泌系・発達神経毒性に関する指標 (性周期、交尾率、受胎率、出産率、着床数、産児数、精子検査、児動物の肛門生殖突起間距離及び児動物の背地走性 (筋力への影響も検出可能な検査項目) など) には、高用量群においても被験物質投与の影響はみられないことから、生殖毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量の 5,000 ppm であると考えた。

② 硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムの生殖発生毒性試験に関する知見は認められなかった。

③ その他のアルミニウム塩

³³ 食餌に由来するアルミニウムの量を含まない値。

a. マウス発生毒性試験 (Domingo ら (1989) (JECFA (2007) で引用)

妊娠 Swiss マウス (交尾確認日: 妊娠 0 日、各群 18~20 匹) に水酸化アルミニウムを表 46 のような投与群を設定して、妊娠 6~15 日の間、強制経口投与し、妊娠 18 日に母動物を安楽死させて妊娠子宮を摘出し、母動物の臓器重量を測るとともに子宮内の胎児を検査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については報告されていない。

表 46 用量設定

用量設定	0、66.5、133、266 mg/kg 体重/日
アルミニウムとして換算 ³⁴	0、23、47、92 mg/kg 体重/日

その結果、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いる。

JECFA (2007) は、本試験において発生毒性及び催奇形性は認められなかったとしている。(参照 19、113)

本専門調査会としては、食餌中のアルミニウム濃度が不明であるため、本試験から NOAEL を算出しなかったが、最高用量の 92 mg/kg 体重/日投与群においても特段の母体毒性及び催奇形性を含む発生毒性がなかったことに留意すべきであると考えた。

b. ラット二世世代生殖毒性試験 (Fujii (2009)、Hirata-Koizumi ら (2011b) (JECFA (2012) で引用)、GLP)

SD ラット (F₀) (各群雌雄各 24 匹) に硫酸アルミニウムを表 47 のような投与群を設定して、5 週齢からの交配前 10 週間と交配、妊娠及び哺育期間中を通じて飲水投与し、得られた次世代の動物 (F₁) (各群雌雄各 24 匹) についても同じ用量設定で交配前 10 週間と交配、妊娠及び哺育期間中を通じて飲水投与する試験が実施されている。

表 47 用量設定

用量設定		0 ppm	120 ppm	600 ppm	3,000 ppm
mg/kg 体重/ 日換算 (アル ミニウムとし て)	F ₀ 雄	1.62	2.96	8.06	31.2
	F ₀ 雌	2.29	4.50	13.5	52.0
	F ₁ 雄	1.93	3.55	9.78	38.5
	F ₂ 雌	2.35	4.72	14.0	55.6

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 摂水量について、F₀ 及び F₁ の全投与群の一部の期間で用量依存的な減少が

³⁴ 原著に、体重 60 kg のヒトに換算するとアルミニウムとして「1.4、2.8、5.5 g/日」であると記載されており、それを基に換算。

- 認められた。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、摂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 3.57~4.20) したためとしている。
- 摂餌量について、3,000 ppm 投与群では、F₀ の雄で投与 1、8、13 及び 14 週で、F₀ の雌で投与 1 週及び哺育 3 週で、F₁ の雄で投与 10 週で、並びに F₁ の雌で哺育 3 週で低値が認められた。600 ppm 投与群では F₀ 及び F₁ の雌雄の親動物に摂餌量の低値が見られたが、Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、一過性のもので、同時期に体重及び体重増加に影響が認められなかったことから、毒性学的に意味のない変化であるとしている。
 - 体重について、3,000 ppm 投与群では、F₀ の雄で投与 3 週間後まで、F₀ の雌で投与 2 週間後まで、低値が認められた。
 - 体重増加抑制について、3,000 ppm 投与群では、F₀ の雌雄で投与 3 週間後まで低値が認められた。
 - 精子数について、3,000 ppm 投与群の F₀ 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。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、被験物質の投与に関連する変化ではないとしている。
 - 3,000 ppm 投与群の F₁ 雌親動物で膈開口の遅れが発育抑制に関連した変化として認められた。
 - 3,000 ppm 投与群の F₀ の雄で、肝臓の絶対及び相対重量の低値、脾臓の絶対重量の減少、3,000 ppm 投与群の F₁ の雄で副腎の絶対重量の減少、F₁ の 600 ppm 投与群の雄で精巣の絶対重量の減少が認められた。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、被験物質の投与に関連する変化ではないとしている。
 - 600 ppm 投与群の F₂ 雌児動物で耳介開展の遅れが認められた。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、用量相関性のない一過性の変化であったとしている。
 - 児動物の体重について、3,000 ppm 投与群では、F₁ 及び F₂ の雌雄の児動物で生後 21 日に、並びに F₁ 及び F₂ の雌雄の児動物の剖検時 (生後 26 日) に低値が認められた。
 - F₁ 及び F₂ 児動物の 3,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓及び脾臓の絶対重量 (一部は相対重量も) の減少が認められたが、病理組織学的な異常は認められず、Fujii 及び Hirata-Koizumi らは発育抑制に関連した変化としている。
 - 600 及び 3,000 ppm 投与群の児動物の一部で胸腺、腎臓、精巣、精巣上体、卵巣及び子宮の絶対重量並びに胸腺の相対重量の減少並びに脳の相対重量の増加が認められたが、Fujii 及び Hirata-Koizumi らはこれらは体重の減少に伴う二次的な所見であるとしている。

なお、F₁ 及び F₂ 雌雄児動物における、正向反射の成功率及び反応時間、背地走性の達成率及び反応時間並びに空中正向反射の成功率については、被験物質投与群と対照群の間で有意な差は見られなかった。

Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、本試験で見られた所見は摂水量の減少による二次的な影響である可能性があるものの、保守的に見積もって、3,000ppm 投与群における F₀ 及び F₁ の親動物で認められた体重及び摂餌量の低値、F₁ の雌親動物で認められた発育抑制に関連した性成熟の遅延、F₁ 及び F₂ の児動物で認められた体重低値並びに肝臓及び脾臓の重量低下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 NOAEL を 600 ppm (アルミニウムとして 8.06 mg/kg 体重/日) としている。

JECFA (2012) は、本試験における NOAEL を 6.47³³ mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) とし、食餌から 1.6 mg/kg 体重/日摂取することから、合計の 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、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) としている。しかしながら、F₀ 及び F₁ の母動物で哺育 3 週目に認められた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 21 及び 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している。また、JECFA (2007) の報告で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る。(参照 2 2、1 1 4、1 1 5)

本専門調査会としては、本試験の高用量群における親動物での体重と摂餌量の低下及び児動物での体重低下とそれが関わる臓器重量や性成熟での変化について、飲水の pH 低下による摂水量低下によるものか被験物質投与によるものかの判断は困難であるので、親動物の一般毒性及び児動物に対する毒性に係る NOAEL は得られないものと考えた。一方、上述のような体重が低下する条件下においても生殖能力・生殖内分泌系・発達神経毒性に関する指標 (性周期、交尾率、受胎率、出産率、着床数、産児数、精子検査、児動物の肛門生殖突起間距離及び児動物の背地走性 (筋力への影響も検出可能な検査項目) など) には、高用量群においても被験物質投与の影響は見られないことから、生殖毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量の 3,000 ppm であると考えた。

c. ラット発生毒性試験 (Semple (2010) 及び Poirier ら (2011) (JECFA (2012) で引用) GLP)

妊娠 SD ラット (各群 20 匹) にクエン酸アルミニウムを表 48-1 のような投与群を設定して、pH を 6~7 に調製して妊娠 6 日から飲水投与し、生後 22 日に離乳させた児動物に母動物と同様の飲水投与を生後 364 日まで行う発生毒性試験が実施されている。食餌からのアルミニウム量の摂取は 1 µg/kg 体重/日未満とされている。

表 48-1 用量設定

用量設定 (アルミ)	0 (対照群 : 脱イオン水 ; アルミニウム陰性対照群 : ク
------------	----------------------------------

ニウムとして)	エン酸ナトリウム溶液 (27.2 ³⁵ g/L)、30、100、300 mg/kg 体重/日
---------	---

各投与群で認められた毒性所見は、表 48-2 のとおりである。なお、300 mg/kg 体重/日投与群の児動物の雄は削瘦を含む臨床症状の悪化により生後 98 日までに安楽死させて実験を終了した。

表 48-2 毒性所見

投与群	毒性所見 (児動物)
300 mg/kg 体重/日	体重増加抑制 (雌雄：生後から離乳まで) 体重増加抑制 (雄：離乳時～生後 84 日、雌：生後 43 日～生後 364 日) 性成熟の遅延 (雌雄) 腎臓への影響 (尿管閉塞 (結石の有無あり)、水腎症、尿道拡張) (雄、生後 64 日以降) 腎臓への影響によると考えられる瀕死状態、死亡の多発 (一部は尿結石に伴う高カリウム血症によると推測される)
100 mg/kg 体重/日	体重増加抑制 (雄 (生後 64 日で剖検実施の群)：生後 56 日；雄 (生後 120 日で剖検実施の群)：生後 70 日～生後 98 日) 腎臓への影響 (尿管閉塞 (結石の有無あり)、水腎症、尿道拡張)：生後 64 日の雄、3 例；生後 120 日の雄、1 例

また、以下のような所見も認められた。

- ・ 300 mg/kg 体重/日投与群 (雌)：摂水量の有意な増加 (生後 43～210 日)
- ・ 30、100 mg/kg 体重/日投与群、母動物：摂水量の有意な増加 (妊娠 6～20 日)

なお、自発運動、音響驚愕反応、水迷路試験及び脳の病理組織学的検査ではア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。また、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。

Seemple は、本試験における NOAEL を児動物の 100 mg/kg 体重投与群で認められた握力低下を基に 30 mg/kg 体重/日としている。

JECFA (2012) は、摂水量の減少や影響の感受期が不明瞭であることから、LOAEL や NOAEL の評価は容易ではないとしている。児動物の 30 mg/kg 体重

³⁵ クエン酸アルミニウム最高用量群でのクエン酸に相当する濃度。

/日投与群では、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、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、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週以後は目標量の25~50%まで減少したとしている。したがって、児動物への影響が子宮内ばく露によるものであれば、30 mg/kg 体重/日をNOAELとするのは過大評価であり、授乳中又は離乳数週間後のばく露によるものであれば、過小評価になるとされている。

JECFA (2012) は、この試験結果を基にアルミニウムのNOAELは30 mg/kg 体重/日とし、クエン酸アルミニウム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が他のアルミニウム化合物より大きいことを考慮して、PTWIを2 mg/kg 体重/週としている。(参照22、116、117)

本専門調査会としては、児動物の筋力への影響(神経毒性)を示唆する握力のデータについて、用量依存性が明確ではないこと、検査日齢ごとに対照群と比較した統計学的解析で有意差は認められないこと、神経毒性に関する検査結果を解釈する上で必須の背景対照データが提示されていないこと及び児動物の筋力影響評価に用いるもう一つの検査項目の開脚幅のデータでも検査日齢ごとに対照群と比較した統計学的解析で有意差は認められないことから、被験物質が直接影響した毒性徴候か否かの判断はできなかった。

児動物の体重に関するデータについて、雌の300 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制が観察されたが、アルミニウム陰性対照群として設定されたクエン酸ナトリウム投与群での体重増加抑制と同程度であった。また、雄の300 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制を含む毒性影響が強く投与98日目時点で試験を中止している。さらに、雄の100 mg/kg 体重/日投与群での体重増加抑制は、クエン酸ナトリウム投与群での体重増加抑制と同程度であったが、陰性対照群のクエン酸濃度はクエン酸アルミニウム300 mg/kg 体重/日投与群に相当するものである。これらを踏まえ、本専門調査会としては、雄の100 mg/kg 体重/日投与群での体重増加抑制がアルミニウム又はクエン酸のいずれによるものかを明確に判断することは困難であるものの、アルミニウムによる毒性影響であることが否定されるものではないと考えた。

雄児動物の100 mg/kg 体重/日投与群以上で腎臓への影響を示す剖検所見が認められることから、これらの変化を児動物に対する毒性影響と判断した。

本専門調査会としては、以上のことを考慮し、本試験における発生毒性に係るアルミニウムとしてのNOAELを30 mg/kg 体重/日と考えた。

d. ラット、マウス、ハムスター及びウサギ発生毒性試験 (Food and Drug Research Laboratories Inc (1973) (FASEB (1979) で引用))

妊娠 Wistar ラットの妊娠6~15日 (交尾確認日: 妊娠0日、胎児検査日: 妊

娠 20 日、各群 21～24 匹)、妊娠 CD-1 マウスの妊娠 6～15 日 (交尾確認日: 妊娠 0 日、胎児検査日: 妊娠 17 日、各群 14～24 匹)、妊娠ゴールデンハムスターの妊娠 6～10 日 (交尾確認日: 妊娠 0 日、胎児検査日: 妊娠 14 日、各群 22 匹)、及び妊娠ダッチベルトウサギの妊娠 6～18 日 (人工授精日: 妊娠 0 日、胎児検査日: 妊娠 29 日、各群 10～16 匹) に、アルミノケイ酸ナトリウムを表 49 のような投与群を設定して、強制経口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については報告されていない。

表 49 用量設定

用量設定	0 (対照群)、16.0、74.3、345.0、1,600.0 mg/kg 体重/日
------	--

その結果、いずれの動物種においても 1,600.0 mg/kg 体重/日の用量まで母体毒性、発生毒性及び催奇形性は認められなかった。(参照 9 1、1 1 8)

本専門調査会としては、食餌中のアルミニウム濃度が不明であるため、本試験より NOAEL を算出しなかったが、最高用量の 1,600.0 mg/kg 体重/日投与群においても特段の母体毒性及び催奇形性を含む発生毒性がなかったことに留意すべきであると考えた。

④ 参考資料

a～k については各知見に記載された理由から、1 については経口投与以外の投与経路によるものであることから、評価対象とせず参考資料として記載する。

a. マウス発生毒性試験 (Donald ら (1989) (JECFA (2007) で引用))

Swiss Webster マウス (雌、各群の匹数不明) に乳酸アルミニウムを表 50 のような投与群を設定して、妊娠 0 日から離乳時までの妊娠・哺育期間中混餌投与する試験が実施されている。

表 50 用量設定

用量設定 (アルミニウムとして)	25 (対照群)、500、1,000 ppm
mg/kg 体重/日として換算	妊娠初期 5、100、200 mg/kg 体重/日 授乳終了期 10、210、420 mg/kg 体重/日 児動物 4、75、100 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 1,000 ppm 投与群: 肝臓中のアルミニウム量の増加 (母動物)、前肢の握力増強 (生後 25 日) (児動物)、熱感受性の低下 (生後 25 日及び 39 日) (児動物)
- ・ 500 ppm 以上の投与群: 腓骨中のアルミニウム量の増加 (母動物)、接地開

脚幅の増加（生後 21 日）（児動物）、後肢の握力増強（生後 25 日）（児動物）

なお、親動物について、母体毒性は認められず、離乳前の児動物については、死亡率、発育状態、毒性症状及び神経行動学的発達状態に影響は認められなかった。

JECFA（2007）は、本試験における神経行動学的の変化の所見から、児動物の LOAEL を 75 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照 19、119）

本専門調査会としては、本試験での測定・検査における 1 群当たりの例数等の詳細が確認できず試験結果の信頼性が乏しいことから、評価の対象としなかった。

b. マウス発生毒性試験（Golub ら（1995）（JECFA（2007）で引用））

Swiss Webster マウス（雌、各群 40 匹）に乳酸アルミニウムを表 51 のような投与群を設定して、交尾確認後から児動物を離乳するまでの母動物への混餌投与、又は交尾確認後から児動物を離乳するまでの母動物への混餌投与に続き離乳した児動物には 150～170 日齢に達するまで混餌投与する試験が実施されている。

表 51 用量設定

用量設定（アルミニウムとして） ³⁶	7（対照群）、500、1,000 ppm
mg/kg 体重/日として換算	成熟した次世代マウスで平均 1.4、100、200 mg/kg 体重/日 母マウスで最大 2.9、210、420 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 1,000 ppm 投与群の児動物：性成熟後（45 日齢以降）における攻撃性の増加
- ・ 500 ppm 以上ばく露群（妊娠・哺育期間中）の雄児動物：前肢の握力低下

なお、母動物及び児動物の体重、産児数並びに児動物の臓器（脳、脊髄、肝臓）重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。

JECFA（2007）は、LOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている。（参照 19、120）

本専門調査会としては、本試験における児動物の握力低下が離乳した後も長期間にわたって被験物質にばく露された動物ではなくて短期間ばく露された動物に見られたことから、結果の信頼性が疑わしいと判断されたので、評価の対象としなかった。

c. マウス発生毒性試験（Golub ら（2000）（JECFA（2007）で引用））

³⁶ 食餌に由来するアルミニウム（7 ppm）を含む。

Swiss Webster マウス（雌、各群の匹数不明）に乳酸アルミニウムを表 52 のような投与群を設定して、交尾確認後から児動物を離乳するまでの母動物への混餌投与に続き離乳した児動物には生後 24 か月に達するまで混餌投与する試験が実施されている。

表 52 用量設定

用量設定	7 (対照群)、1,000 ppm
mg/kg 体重/日に換算(アルミニウムとして)	1 未満 (対照群)、100 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が 1000 ppm 投与群の児動物で認められた。

- ・赤色眼、脱毛、旋回運動（発生頻度は低い）
- ・体重当たりの摂餌量の増加
- ・前肢及び後肢の握力の低下（雌雄、生後 24 か月）
- ・温度感受性の増加（雌雄、生後 24 か月）
- ・温度感受性の増加（雄、生後 18 か月）
- ・背地走性の低下（雌雄、生後 18 か月）

また、死亡率に被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。

Golub らは、握力の低下や温度感受性の増加を含む、神経行動学的な所見について、より短期間投与した場合の報告と比較し影響が大きくないこと及び神経病理学的に明らかな所見が認められないことから、アルミニウムを長期間投与することによって蓄積される影響はないと考察している。

JECFA (2007) は、赤色眼、脱毛及び旋回運動の結果から、本試験における LOAEL を 100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照 19、121）

本専門調査会としては、本試験は 1 用量で実施されたものであり、1 群当たりの例数等の詳細が確認できず試験結果の信頼性が乏しいことから、評価の対象としなかった。

d. マウス発生毒性試験（Golub & Germann (2001)（JECFA (2007) で引用））

Swiss Webster マウス（雌、各群の匹数不明）に乳酸アルミニウムを表 53 のような投与群を設定して、交尾確認後から児動物を離乳するまでの母動物への混餌投与に続き離乳した児動物には生後 35 日まで混餌投与する試験（生後 35 日以降は基礎飼料を与えた）が実施されている。

表 53 用量設定

用量設定	7 (対照群)、100、500、1,000 ppm
------	---------------------------

mg/kg 体重/日に換算(アルミニウムとして)	<1 (対照群)、10、50、100 mg/kg 体重/日
--------------------------	-------------------------------

その結果、以下のような所見が児動物で認められた。

- ・ 1,000 ppm 投与群：神経行動学的指標の変化（雌；水迷路試験の学習体験における回避待ち時間の増加）、後肢の握力の低下、旋回運動の増加
- ・ 500 ppm 以上投与群：体重増加抑制（雌雄、離乳時の 21 日齢）

なお、投与群で、妊娠動物数、妊娠期間、妊娠中の体重増加率、出生児の同腹児数及び体重に、被験物質投与による影響は認められなかった。

Golub & Germann は、握力の低下について、用量相関性がなく、体重補正により有意差がなくなるとしている。

JECFA (2007) は、本試験における LOAEL を 50 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照 1 9、1 2 2）

本専門調査会としては、本試験での測定・検査における 1 群当たりの例数等の詳細が確認できず試験結果の信頼性が乏しいことから、評価の対象としなかった。

e. マウス発生毒性試験（Abu-Taweel ら（2012））

妊娠 Swiss-Webster マウス（雌、各群の匹数不明）に塩化アルミニウムを表 54 のような投与群を設定して、妊娠 1 日（交尾確認日）から哺育（分娩後）15 日まで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については報告されていない。

表 54 用量設定

用量設定（アルミニウムとして）	0、300、600 mg/kg 体重/日
-----------------	----------------------

その結果、以下のような所見が 300 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で認められた。（参照 1 2 3）

- ・ 用量依存的な体重増加抑制（生後 3 日～21 日）
- ・ 開眼及び発毛の遅延
- ・ 反射機能獲得の用量依存的な遅延
- ・ 自発行動の抑制（生後 22 日）
- ・ 学習機能の低下（生後 25 日及び 30～36 日）
- ・ 前脳領域でドパミン及びセロトニンの減少（生後 7～36 日の脳で測定）

本専門調査会としては、本試験での測定・検査における 1 群当たりの例数等の詳細が確認できず試験結果の信頼性が乏しいことから、評価の対象としなかった。

f. ラット発生毒性試験 (Domingo ら (1987) (JECFA (2007) で引用))

妊娠 SD ラット (交尾確認日: 妊娠 1 日、各群 10 匹) に、硝酸アルミニウムを表 55 のような投与群を設定して、妊娠 14 日から哺育 21 日まで強制経口投与する試験が実施されている。なお、餌中のアルミニウム量はアルミニウムとして 60 mg/kg (6 mg /kg 体重/日⁴) であったとされている。

表 55 用量設定

用量設定	0、180、360、720 mg/kg 体重/日
(アルミニウムとして換算 ³⁷)	0、13、26 ⁴ 、52 ⁴ mg /kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 52 mg/kg 体重/日投与群 (児動物): 腹当たりの死亡児数の増加 (生後 4 日)、体重の低下 (生後 1 日及び 4 日)、体長の低値 (生後 4 日)、尾長の低値 (生後 1 日及び生後 4 日)、肺の相対重量の増加
- ・ 26 mg/kg 体重/日以上投与群 (児動物): 体長の低値 (生後 1 日)、心臓の相対重量の増加
- ・ 26 mg/kg 体重/日投与群 (児動物): 体長の低値 (生後 1 日)
- ・ 13 mg/kg 体重/日以上投与群 (児動物): 体重の低下 (生後 21 日)、尾長の低値 (生後 21 日)、腎臓及び脳の相対重量の増加
- ・ 13 mg/kg 体重/日投与群 (児動物): 体重の低下 (生後 4 日)、脾臓の相対重量の減少、肝臓の相対重量の増加

Domingo らは、児動物における器官重量の変化は投与による発育抑制に起因するものとしている。また、児動物における体重、体長及び尾長の変化については、時間の経過とともに程度が弱くなるとしている。

JECFA (2007) は、生存率低下の結果から本試験における LOAEL を 13 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) としている。(参照 19、124)

本専門調査会としては、本試験における母体毒性の詳細が確認できず試験結果の信頼性が乏しいことから、評価の対象としなかった。

g. ラット発生毒性試験 (Paternain ら (1988) (JECFA (2007) で引用))

妊娠 SD ラット (交尾確認日: 妊娠 1 日、各群雌 7~10 匹) に、硝酸アルミニウムを表 56 のような投与群を設定して妊娠 6~14 日の間、強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開を行って胎児を検査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については報告されていない。

³⁷ 原著で言及がないことから、食餌中のアルミニウム量を含んだ値であるか不明。また、用量設定 0 mg/kg 体重/日の群のアルミニウムとしての換算値について、ここでは 0 mg/kg 体重/日としたが、原著では言及されていない。

表 56 用量設定

用量設定	0、180、360、720 mg/kg 体重/日
(アルミニウムとして換算)	0、13、26、52 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 720 mg/kg 体重/日投与群の胎児：腹腔及び胸腔内血腫（変異）の頻度増加、体長の減少
- ・ 360 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児：胎盤重量の減少、胸骨分節の部分骨化及び二分骨化（奇形）の頻度増加
- ・ 360 mg/kg 体重/日投与群の胎児：小上顎（奇形）の頻度増加
- ・ 180mg/kg 体重/日以上投与群：体重及び尾長の減少（胎児）、肋骨形成不全及び椎骨異常（奇形）の頻度増加（胎児）、上後頭骨の骨化低下（奇形）の頻度増加（胎児）、体重増加の抑制（母動物）

なお、黄体数、着床数、死亡胚・胎児数及び生存胎児数について、被験物質の投与に関連した影響は認められないが、Paternain らはアルミニウムの催奇形性は母体毒性が認められる高い用量で発現するかもしれないとしている。

JECFA（2007）は、本試験における催奇形性に係る LOAEL を 13 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照 19、125）

本専門調査会としては、本試験は 1 群当たりの例数が 7～10 匹と少なく、奇形学的所見の背景対照データ等の試験の詳細も確認できず、試験結果の信頼性が乏しいことから、評価の対象としなかった。

h. ラット発生毒性試験（Bernuzzi ら（1989）（JECFA（2007）で引用））

妊娠 Wistar ラット（雌、各群 6～12 匹）に塩化アルミニウム又は乳酸アルミニウムを表 57 のような投与群を設定して、妊娠 1 日（交尾確認日）から分娩まで混餌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については報告されていない。

表 57 用量設定

被験物質	用量設定（アルミニウムとして）
対照群	0 mg/kg 体重/日
塩化アルミニウム	100、300、400 mg/kg 体重/日
乳酸アルミニウム	100、200、400 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 塩化アルミニウム 300 mg /kg 体重/日以上投与群：体重の妊娠 18 日での減少（母動物）、死亡率の上昇（児動物）、体重の生後 1 日での低値（児動物）、

生後 6 日での握力低下 (児動物)

- ・乳酸アルミニウム 400 mg/kg 体重/日 投与群: 体重の妊娠 18 日での減少 (母動物)、死亡率の増加 (児動物)、体重の生後 1・4・14 日での低値 (児動物)
- ・乳酸アルミニウム 100 mg/kg 体重/日 以上投与群: 生後 6 日での握力低下 (児動物)

なお、母動物の摂餌量及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。

JECFA (2007) は、本試験における握力低下の所見から、塩化アルミニウムの LOAEL を 200³⁸ mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして)、乳酸アルミニウムの LOAEL を 100 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) としている。(参照 19、126)

本専門調査会としては、本試験の児動物に関するデータは同腹児数の未調整や雌雄別体重測定の実施とといった評価上不適切な実験条件下で得られたものであり、母動物に対する毒性所見が見られた投与群での例数が 6~8 匹と少ないなど試験結果の信頼性が乏しいことから、評価の対象としなかった。

i. ラット発生毒性試験 (Muller ら (1990) (JECFA (2007) で引用))

妊娠 Wistar ラット (交尾確認日: 妊娠 1 日、各群 6~9 匹) に乳酸アルミニウムを表 58 のような投与群を設定して、妊娠 1~7 日 (I 群)、妊娠 1~14 日 (II 群) 又は妊娠 1 日から分娩まで (III 群) 混餌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については報告されていない。

表 58 用量設定

用量設定 (アルミニウムとして)	0 (対照群)、400 mg/kg 体重/日
------------------	------------------------

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・背地走性反応の遅れ (児動物、II 及び III 群、生後 9 日)
- ・自発運動の低下 (児動物、I ~ III 群、生後 20 日)
- ・学習行動の低下 (児動物、I ~ III 群、生後 65 日)
- ・体重の減少 (母動物、III 群、妊娠 16 及び 19 日)
- ・摂餌量の減少 (母動物、III 群、妊娠 19 日)

なお、同腹児数並びに児動物の生存率及び体重に投与の影響は認められなかった。

JECFA (2007) は、自発運動の低下の結果から、本試験における LOAEL を 400 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) としている。(参照 19、127)

³⁸ JECFA (2007) の表の数値をそのまま記載した。

本専門調査会としては、本試験での1群当たりの例数が6~9匹と少なく、1用量で実施されたものであるなど試験結果の信頼性が乏しいことから、評価の対象としなかった。

j. ラット発生毒性試験 (Agarwal ら (1996) JECFA (2007))

CD ラット (雌、各群約3匹、合計31匹) に乳酸アルミニウム溶液を表59のような投与群を設定して、妊娠5~15日の間、強制経口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については報告されていない。

表 59 用量設定

用量設定	アルミニウムとして
試験 A	0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
試験 B	0、5、25、50、250、500 mg/kg 体重/日

その結果、出生児の体重及び肛門生殖突起間距離、膣開口の時期、膣開口後の約1か月間及びその後に偽妊娠状態とした期間における膣垢像の変化、過排卵させた卵細胞数、生殖腺重量といった生殖機能に関する形態学的・生理学的な要因について被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。

Agarwal らは、アルミニウムの生殖発生毒性は認められなかったとしている。

JECFA (2007) は、本試験において生殖発生毒性は認められなかったとしている。(参照19、128)

本専門調査会としては、本試験は1群当たりの例数が3匹と少なく、詳細が確認できずに試験結果の信頼性が乏しいことから、評価の対象としなかった。

k. ラット発生毒性試験 (Colomina ら (2005) (JECFA (2007) で引用))

SD ラット (雌、各群9~17匹) に無水硝酸アルミニウム及びクエン酸 (355~710 mg/kg 体重/日) を表60のような投与群を設定して、交配15日前から妊娠・哺育期間中及び離乳後の児動物の生涯を通じて飲水投与し、妊娠6~20日に2時間/日で拘束ストレスを与える試験が実施されている。

表 60 用量設定及び妊娠6~20日の母動物への拘束ストレス負荷の有無

群	用量設定 (無水硝酸アルミニウム、アルミニウム換算) (mg/kg 体重/日)	拘束ストレス
1	0 (対照群)	+
2	50	+
3	100	+
4	0 (対照群)	-
5	50	-

6	100	—
---	-----	---

なお、餌に含まれるアルミニウム量は平均 41.85 mg/kg であった。

その結果、以下のような所見が認められた。(参照 19、129)

- ・ 100 mg/kg 体重/日投与群：授乳中の摂水量及び摂餌量の低下（母動物）
- ・ 100 mg/kg 体重/日投与群（拘束ストレスなし）：性成熟（精巣降下）の遅延（児動物、雄）、前肢握力の有意な低下（児動物、雄：生後 11 及び 13 日）
- ・ 50 mg/kg 体重/日以上投与群（拘束ストレスなし）性成熟（膣開口）の遅延（児動物、雌）
- ・ 50 mg/kg 体重/日投与群（拘束ストレスなし）：切歯萌出の遅延（児動物、雌雄）
- ・ 100 mg/kg 体重/日投与群（拘束ストレスあり）：前肢握力の低下（児動物、雌：生後 11 及び 13 日）

本専門調査会としては、児動物の体重に関する詳細が確認できず試験結果の信頼性が乏しいことから、評価の対象としなかった。

1. マウス精子毒性試験（D'Souza ら（2014））（再掲 p41）

Swiss アルビノマウス（雄、各群 5 匹）に、酢酸アルミニウム を表 61 のような投与群を設定して、単回腹腔内投与し、5 週間後に精巣上体の精子の形態異常及び数を調べる試験が実施されている。

表 61 用量設定

用量設定	0（対照群）、50、100、150 mg/kg 体重
------	----------------------------

その結果、精子の形態異常の頻度に用量依存的な有意な増加及び精子数に用量依存的な有意な減少が認められたとしている。(参照 85)

(6) その他の毒性

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムアンモニウムのその他の毒性に関する知見は認められなかった。

② 硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムのその他の毒性に関する知見は認められなかった。

③ その他のアルミニウム塩

a. ラット 120 日間経口投与試験 (Sun ら (2011))

Wistar ラット (雄、各群 10 匹) に塩化アルミニウムを、表 62 のような投与群を設定して 120 日間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については報告されていない。

表 62 用量設定

用量設定 (アルミニウムとして)	0 (対照群)、64.18、128.36、256.72 mg/kg 体重/日
------------------	--

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 128.36 mg/kg 体重/日以上投与群：血中テストステロン及び黄体形成ホルモンの発現並びに用量依存的な精巣アンドロゲンレセプター発現の減少
- ・ 64.18 mg/kg 体重/日以上投与群：精巣アンドロゲンレセプター mRNA の発現の減少

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考察している。(参照 130)

本専門調査会としては、本試験において、食餌中のアルミニウム濃度に関する情報がなく、本試験により NOAEL を算出しないところであり、さらに、病理組織学的検査を含む各種検査が実施されていないことから、本試験により NOAEL を算出することはできないと考えた。

b. ラット 120 日間経口投与試験 (Wang ら (2012))

Wistar ラット (雌、各群 10 匹) に塩化アルミニウムを、表 63 のような投与群を設定して 120 日間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については報告されていない。

表 63 用量設定

用量設定 (アルミニウムとして)	0 (対照群)、64.18、128.36、256.72 mg/kg 体重/日
------------------	--

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 64.18 mg/kg 体重/日以上投与群：体重、血中エストロゲン、プロゲステロン、卵巣刺激ホルモン及び黄体形成ホルモンの減少並びに血中アルミニウム濃度の増加
- ・ 64.18 及び 128.36 mg/kg 体重/日投与群：用量相関性のないテストステロンの増加

Wang らは、雌ラットの生殖機能が、長期間のアルミニウムばく露によりアルミニウムの用量依存的に阻害されたと考察している。(参照 1 3 1)

本専門調査会としては、本試験において、食餌中のアルミニウム濃度に関する情報がなく、本試験により NOAEL を算出しないところであり、さらに、病理組織学的検査を含む各種検査が実施されていないことから、本試験により NOAEL を算出することはできないと考えた。

c. ラット 6 か月間経口投与試験 (Sethi ら (2008) (JECFA (2012) で引用))

Wistar ラット (雄、各群 10 匹、4 か月齢及び 18 か月齢) に、塩化アルミニウム・6 水和物を、表 64 のような投与群を設定して 6 か月間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については報告されていない。

表 64 用量設定

用量設定 (アルミニウムとして)	0 (対照群)、50 mg/kg 体重/日
------------------	-----------------------

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・投与群 (18 か月齢) : Morris 水迷路試験における学習能力の継時的低下
- ・投与群 (4 及び 18 か月齢) : 海馬 CA3 領域における脳波集合的ユニット活動の有意な増加、排便指数の有意な増加 (投与群間では年齢依存的な有意な減少)、過酸化脂質濃度の有意な増加 (投与群間でも年齢依存的な有意な増加)、Na-KATPase 活性の有意な減少 (投与群間では年齢依存的な有意な減少)、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性の有意な減少 (対象 6 匹)、海馬 CA1 領域の神経細胞の有意な減少、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、錐体細胞構築の乱れ (対象 4 匹) (参照 2 2、1 3 2)

本専門調査会としては、本試験が食餌中のアルミニウム濃度に関する情報がなく、本試験により NOAEL を算出しないところであり、さらに、単用量での試験であることから、本試験により NOAEL を算出することはできないと考えた。

④ 参考資料

以降の知見については、各知見に記載された理由から評価対象とせず参考資料として記載する。

a. ラット最長 60 日間経口投与試験 (Moselhy ら (2012))

Wistar ラット (雄、各群 15 匹) に表 65 のような投与群を設定して、60 日間経口投与し、その間の投与 30、45、60 日目に各群 5 匹ずつ所見を調べる試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表 65 用量設定

群	用量設定 ³⁹ (mg/kg 体重/日)
I (対照群)	0
II	34
III	34 (ショウガ 40mg/kg 体重/日を塩化アルミニウムの投与 2 週間前から投与)

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ II 群：血清テストステロン濃度の減少、精巣ホモジネート中のマロンジアルデヒド (MDA) 量の増加、精子の活動性の低下、精子生存/死亡比率の低下、精子異常率の増加 (30、45、60 日)、精巣における DNA 断片の増加 (60 日ピーク)、輸精管の縮小、精子形成細胞の壊死、精巣上体上皮剥離 (45 日)、前立腺の石灰化 (60 日)

なお、II 群と比べ、III 群で検査した全ての項目の改善が認められた。

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るが、ショウガの投与により改善するものと考察している。(参照 1 3 3)

本専門調査会としては、本試験については病理組織学的所見の結果や、投与物質の形態など詳細が不明な点があることから、評価の対象としなかった。

b. ウサギ 3 か月間経口投与試験 (Abd-Elghaffar ら (2005) (JECFA (2012) で引用))

ウサギ (雄、各群 10 匹、対照群 5 匹) に塩化アルミニウムを表 66 のような投与群を設定して、3 か月間飲水投与する試験が実施されている。その他、塩化アルミニウム投与後又は併行してメラトニン (10 mg/kg 体重) を皮下投与する群が設定されている。なお食餌のアルミニウム量は報告されていない。

表 66 用量設定

用量設定	0 (対照群)、20 mg/L
mg/日換算	0 (対照群)、約 5~6.6 mg/日
mg/kg 体重/日 (アルミニウム換算) ⁴	0 (対照群)、約 1~1.3 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 投与群：大脳皮質及び海馬の大部分のニューロンにおける明白な萎縮、神経

³⁹ 塩化アルミニウムとしての投与量か、アルミニウムとしての投与量か、不明である。

周囲浮腫、血管周囲浮腫及び血管外膜細胞の増殖、神経細胞ニッスル小体消失、アポトーシスを生じた神経細胞の核の出現、神経原線維構造の出現、シュワン細胞の変性、ミエリン鞘の空胞化、脈絡叢上皮における好銀性封入体の高頻度な発現、大脳における脂質過酸化産物量の増加と SOD 活性の低下（これらの影響は、抗酸化剤でラジカル捕捉剤であるメラ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。）（参照 2 2、 1 3 4）

本専門調査会としては、本試験の結果について、病理組織学的所見に関する信頼性が乏しいと考えられることから、評価の対象としなかった。

（7）一般薬理試験

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムアンモニウムの一般薬理試験に関する知見は認められなかった。

② 硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムの一般薬理試験に関する知見は認められなかった。

③ その他のアルミニウム塩

a. ニワトリ十二指腸上皮細胞及びラット薬理試験 (Orihuela ら (2005a) (JECFA (2007) で引用))

ニワトリの十二指腸上皮細胞に乳酸アルミニウムを添加し、1時間インキュベートする試験が実施されている。

その結果、乳酸アルミニウム (100 μ mol/L) 存在下で、十二指腸上皮細胞におけるカルシウム取込み量の減少と親和定数 (Km) の低下が認められ、アルミニウムを除去しても回復しなかった。また、乳酸アルミニウム (0~150 μ mol/L) の添加により、⁴⁵Ca の取込みは濃度依存的に約 50%減少した。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て、カルシウムチャネル活性剤である A23187 とカプサイシンは作用しなかった。

また、同報告において、成獣 Wistar ラット (雄) に塩化アルミニウム (アルミニウムとして 50mg/kg 体重)、還元型グルタチオン (GSH) (5 又は 10mmol/kg 体重) 及びブチオニンスルホキシミン (2mmol/kg 体重) を強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、小腸におけるアルミニウム含有量について、全ての塩化アルミニウム投与群で増加が認められた。また、小腸におけるカルシウムの吸収について、全ての塩化アルミニウム投与群で、投与終了 24 時間後で減少が認められたが、塩化アルミニウムと GSH10mmol/kg 体重併用投与群で、投与終了 7 日後で、減少の抑制が認められた。また、ブチオニンスルホキシミンの投与により、小腸の

カルシウム吸収に減少が認められたが、対照群と比較して、塩化アルミニウム投与群でより大きな減少が認められた。(参照 19、135)

b. ラット薬理試験 (El-Demerdash (2004)) (JECFA (2007) で引用)

SD ラット (雄 7 匹) に塩化アルミニウム (34 mg/kg 体重/回^{40,41,42}) を 1 日おきに 30 日間経口投与する試験が実施されている。

その結果、投与群で血漿、肝臓、脳、精巣及び腎臓におけるチオバルビツール酸反応性物質 (TBARS)⁴³の増加並びに血漿、肝臓、精巣及び腎臓におけるグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ (GST) 活性やスルフヒドリル基レベルの減少が認められ、アミノトランスフェラーゼの、肝臓や精巣における減少及び血漿における増加が認められた。

また、上記の試験の投与群にビタミン E (100 mg/kg 体重) 又はセレン (200 µg/kg 体重) を併せて投与する試験が実施されている。

その結果、塩化アルミニウムの投与により認められた影響の減少が認められた。(参照 19、136)

c. ラット薬理試験 (Orihuela ら (2005b)) (JECFA (2007) で引用)

Wistar ラット (雄) に塩化アルミニウム (30、60、120 又は 200 mg/kg 体重/日⁴¹) を 7 日間強制経口投与する試験が実施されている。なお、データは提供されていないが、食餌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量であるとされている。

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 30 mg/kg 体重/日以上投与群：小腸の GSH 量の用量依存的な現象 (60 mg/kg 体重/日以上投与群で有意)、グルタチオンの酸化型/還元型の比 (GSSG/GSH) の増加 (200 mg/kg 体重/日投与群で有意)
- ・ 60 mg/kg 体重/日以上投与群：グルタチオン合成酵素の活性の低下
- ・ 120 mg/kg 体重/日以上投与群：グルタチオンレダクターゼの活性の低下

また、GST 活性については、わずかな変化しか認められなかった。

Orihuela らは、小腸における GSH の減少とカルシウムの吸収量減少との間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影響によるものと考察している。(参照 19、137)

d. ラット薬理試験 (Kaur & Gill (2005)) (JECFA (2007) で引用)

Wistar ラット (各群雄 6 匹) に乳酸アルミニウム (アルミニウムとして 0 又

⁴⁰ ラットにアルミニウムを経口投与した場合の LD₅₀ の 1/25 であるとされている。

⁴¹ 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。

⁴² 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。

⁴³ 通常、MDA 量として測定される。

は 10 mg/kg 体重/日⁴²⁾ を 12 週間強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、神経前終末部におけるカルシウム量の増加、Ca²⁺ATPase 活性の低下、カルシウム取込みの増加及び脳におけるカルパイン活性の亢進が認められた。

Kaur & Gill はカルシウム恒常性の変化が示唆されたと考察している。(参照 19、138)

e. ラット薬理試験 (Sharma & Mishra (2006) 再掲 (p28)) (JECFA (2012) で引用)

妊娠ラット (各群 8 匹) 及び授乳 Wistar ラット (各群 5 匹) に塩化アルミニウム (アルミニウムとして 0 又は 70 mg/kg 体重/日) を妊娠後 16 日間又は分娩後 16 日間経口投与する試験が実施されている。

その結果、母動物、胎児及び児動物の脳で、GSH、グルタチオンレダクターゼ、GPx、カタラーゼ、SOD 及びアセチルコリンエステラーゼの減少並びに TBARS 及び GST の増加が認められた。

Sharma & Mishra は、これらの変化は酸化ストレスを受けていることを示唆していると考察している。(参照 22、56)

f. ウサギ薬理試験 (Abd-Elghaffar ら (2005) 再掲 (p79)) (JECFA (2012) で引用)

ウサギ (各群雄 10 匹) に塩化アルミニウム (20 mg/L) を 3 か月間飲水投与する試験及び飲水投与と併せてメラトニン (抗酸化剤、フリーラジカル消去剤) を 15 日間皮下注射投与する試験が実施されている。なお、摂水量に基づき、塩化アルミニウムの摂取量は 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、塩化アルミニウム単独投与群では、脳内の MDA、4-ヒドロキシアルケナール (脂質過酸化を示す指標) 濃度の増加及び SOD 活性の減少が認められたが、メラトニン投与群では、これらの変化は抑制された。また、脳内のアルミニウム濃度について、塩化アルミニウム単独投与群で増加が認められたが、メラトニン投与群ではこの変化は抑制された。(参照 22、134)

g. サル薬理試験 (Sarin ら (1997a)) (JECFA (2007) で引用)

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 25 mg/kg 体重/回⁴²⁾ を 1 日おきに 52 週間強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、投与群で脳における Ca²⁺ATPase 活性の低下、総カルシウム含量の増加及び脂質過酸化レベルの上昇が認められた。

Sarin らは、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の変化に基づくものであると示唆している。(参照 19、139)

h. サル薬理試験 (Sarin ら (1997b)) (JECFA (2007) で引用)

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 25 mg/kg 体重/回⁴²⁾) を 1 日おきに 52 週間強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、投与群で脳の総脂質、糖脂質及びリン脂質の量の低下並びにリン脂質に対するコレステロールの割合の増加が認められた。

Sarin 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づく脂質過酸化や脂質の低下によるものであると考察している。(参照 19、140)

(8) ヒトにおける知見

硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムのヒトにおける知見は認められなかった。その他のアルミニウム塩についての知見は以下のとおりである。

① 骨への影響に関する知見

a. 症例報告 (Neumann & Jensen (1989)、Foldes ら (1991)、Pivnick ら (1995)、Shetty ら (1998)、Woodson (1998) (JECFA (2007) で引用))

腎機能は正常で、消化管疾患の治療にアルミニウムを含む制酸剤を大量に使用した結果、骨格変化が認められた数例の大人、子ども及び幼児の症例が報告されている。

JECFA (2007) は、これらの症例において、制酸剤の摂取によりリン酸塩が消失し、骨が変化するものとしている。(参照 19、141、142、143、144、145)

b. 症例報告 (Woodson (1998) 再掲 (p83) (JECFA (2007) で引用))

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 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。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、制酸剤の摂取中止により、症状の改善が認められた。(参照 19、145)

c. 症例対照研究 (Hellström ら (2005) (JECFA (2012) で引用))

スウェーデンのウプサラにおいて股関節骨折の患者 103 例 (平均年齢 82 歳：男性 22 例、女性 81 例) 及び対照群 69 例 (平均年齢 58 歳：男性 36 例、女性 33 例) について、症例対照研究が実施されている。その結果、股関節骨折の患者の 49 例が認知症 (そのうち 16 例がアルツハイマー病) であった。骨生検において、各例のアルミニウム含有量は、58~13,300 ng/g (乾燥重量として) であり、

加齢に伴う増加が認められた。また、性別及び年齢について調整を行ったアルミニウム含有量では認知症患者群又は非認知症患者群と対照群とで差は認められなかった。アルミニウム含有量と股関節骨折のリスクとの関連は認められなかった。(参照 2 2、1 4 6)

d. 介入研究 (Fewtrell ら (2009) (JECFA (2012) で引用))

英国のケンブリッジやノーウィッチの早産期新生児 227 例について、112 例に Standard Aluminium (SA) solution (アルミニウムとして 45 µg/kg 体重/日)、115 例に Low Aluminium(LA) solution (アルミニウムとして 4.0~4.5 µg/kg 体重/日) を非経口栄養法で投与し、15 年後に骨密度等を調べる試験を実施している。その結果、59 例 (SA 群 26 例、LA 群 33 例) が追跡可能であった。平均アルミニウム摂取量について、LA 群と比べて SA 群で高値が認められた。骨密度について、SA 群と比べて LA 群では高い傾向が認められ、骨塩量 (BMC) 及び骨面積については腰椎で有意な差が認められた。ただし、身長、体重及び腰椎骨の面積について調整を行った腰椎 BMC では両群で差は認められなかった。Fewtrell らは、アルミニウムのばく露量によって BMC への影響は認められないとしている。しかし、股関節の BMC について、アルミニウムばく露が中央値 (55 µg/kg 体重) 未満の群と比べ、それ以上の群で低値が認められた。(参照 2 2、1 4 7)

② アルツハイマー病を含む神経疾患に関する知見

a. 飲料水中のアルミニウム

(a) 地域相関研究 (Flaten (1990) (JECFA (2007) で引用))

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) との関連を調べる地域相関研究が実施されている。その結果、年齢による調整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 であった。パーキンソン病及び ALS については、飲料水中のアルミニウム濃度による差は認められなかった。(参照 1 9、1 4 8)

(b) 地域相関研究 (Bakar ら (2010) (JECFA (2012) で引用))

アルミニウム濃度の高い水源 (13~16 mg/L) があるトルコ北西部の Biga Peninsula の 73 例と他地域 (0.005~0.010 mg/L) の 164 例について、血液試料の解析が実施されている。その結果、被験者の血清アルミニウム濃度について、地域差は認められなかった。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った。(参照 2 2、1 4 9)

(c) 横断研究 (Martyn ら (1989) (JECFA (2007) で引用))

英国の 88 地方において、40～69 歳の集団について、飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病及びてんかんの関連を調べる横断研究が実施されている。その結果、1,203 例が認知症 (アルツハイマー病を含む) と診断された。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 0.01 mg/L 以下の群と比較すると、0.02 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なかった。65 歳以上の患者を除き年齢による調整を行って同群の比較をした相対危険度は 1.4～1.7 で、用量依存性が認められた。アルツハイマー病以外の認知症及びてんかんについては、飲料水中のアルミニウム濃度による差は認められなかった。(参照 19、150)

(d) 横断研究 (JECFA (2007) で引用 (Michel ら (1991)))

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。その結果、年齢、教育及び出身地による調整を行った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 0.01 mg/L 上昇するごとに 1.16、0.1 mg/L 上昇するごとに 4.53 (95%CI= 3.36～6.10) 上昇した。(参照 19)

(e) 横断研究 (Wettstein ら (1991) (JECFA (2007) で引用))

スイスにおいて、飲料水のアルミニウム濃度が高い (98 µg/L) 地域と低い (4 µg/L) 地域に 15 年以上居住している 800 例 (81～84 歳) について横断研究が実施されている。その結果、アルツハイマー病のテスト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。(参照 19、151)

(f) 横断研究 (Jacqmin ら (1994) (JECFA (2007) で引用))

フランスにおいて、男女 3,777 例 (65 歳以上) について横断研究が実施されている。その結果、ほとんどの交絡因子で調整しても、認知障害とアルミニウム濃度の関係に明らかな関連は認められなかったが、pH で調整した場合のみ関連が認められた。(参照 19、152)

(g) 症例対照研究 (Neri & Hewitt (1991) (JECFA (2007) で引用))

カナダのオンタリオにおいて、アルツハイマー病又は初老性認知症と診断された 2,344 例 (55 歳以上)、対照群 2,232 例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、オッズ比による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 0.01 mg/L 未満群と比較すると、0.01～0.099 mg/L 群で 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、有意な影響は認められなかった。(参照 19、153)

(h) 症例対照研究 (Forster ら (1995) (JECFA (2007) で引用))

英国北部において、若年性アルツハイマー型認知症と診断された 109 例 (65 歳以下)、対照群 109 例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、飲料水中のアルミニウム濃度、茶飲料⁴⁴の摂取及び制酸剤の使用とアルツハイマー病とに関連は認められなかった。(参照 19、154)

(i) 症例対照研究 (Forbes ら (1995a) (JECFA (2007) で引用))

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 (95%CI=1.42~4.11) であった。75 歳以上に限定して同群の比較をした相対危険度は 3.15 であった。また、同濃度が 0.075 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 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及び 0.085 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 1.0 を下回っていた。また、飲料水中のフッ化物が 0.5 mg/L 以上かつ pH が 7.96 以上の群に限定すると、高濃度のアルミニウムによる相対危険度は低下することが認められた。(参照 19、155)

(j) 症例対照研究 (McLachlan ら (1996) (JECFA (2007) で引用))

カナダにおいて、死亡時の病理組織学的検査における、ア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化や臨床学的認知症を伴う 89 例) 又は対照群 (死亡時の病理組織学的所見がない 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変化が認められた 170 例) の分類を基に症例対照研究が実施されている。その結果、オッズ比は、飲料水中のアルミニウム濃度が 100 µg/L 以上の群で 1.7 (95%CI=1.2~2.5)、10 年間のアルミニウム摂取量で調整して同群の比較をしたオッズ比は 2.5 (95%CI=1.2~5.3) であった。(参照 19、156)。

(k) 症例対照研究 (Martyn ら (1997) (JECFA (2007) で引用))

英国においてアルツハイマー病と診断された 106 例 (42~75 歳) 及び対照群 (アルツハイマー病以外の認知症患者 99 例、脳腫瘍患者 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。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められなかった。(参照 19、157)

⁴⁴ JECFA (2007) 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。

(l) 症例対照研究 (Gauthier (2000) (JECFA (2007) で引用))

カナダのケベックにおいて、アルツハイマー病症例 68 例及び対照群 68 例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、教育状況、家族のアルツハイマー病診断歴の有無及びアポリポタンパク質 E(ApoE)遺伝子の対立遺伝子 $\epsilon 4$ の有無で調整したオッズ比は、飲料水中の有機単量体アルミニウム濃度が低い群と比べると、高い群で 2.67 (95%CI=1.04~6.90) であった。(参照 19、158)

(m) 症例対照研究 (Gillette-Guyonnet ら (2005) (JECFA (2007) で引用))

フランスにおいて、女性 7,598 例 (75 歳以上) を基に症例対照研究が実施されている。その結果、年齢、教育状況、収入等の交絡因子で調整を行ったところ、認知障害と飲料水中のアルミニウム濃度に関連は認められなかった。また、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アルミニウム濃度に関連は認められなかった。(参照 19、159)

(n) コホート研究 (Forbes ら (1992、1994、1995b、1997) 及び Forbes & Agwani (1994) (JECFA (2007) で引用))

カナダにおいて、男性 2,000 例 (45 歳) について 30 年間のコホート研究が実施されている。その結果、870 例 (本人 545 例、親類 276 例、代理人 49 例) について、精神状態や記憶力に関するアンケートの回答が得られた。回答例について、コホート内症例対照研究を行うと、精神機能障害のオッズ比は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.085 mg/L 未満の群と比較すると、0.085 mg/L 以上の群で 1.14 となり、有意な関連は認められなかった。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 (95%CI= 0.94~2.51) であり、有意な関連は認められなかった。飲料水中のアルミニウム濃度が 0.085 mg/L 以上かつフッ化物濃度が 0.13 mg/L 以下の群のオッズ比は、アルミニウム濃度が低くフッ化物濃度が高い群と比較した場合は、2.72 であり、有意な関連が認められた。飲料水の pH が 8.05 以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すると、高い群で 1.30 (95%CI= 0.85~2.04) であり、有意ではない関連が認められたが、pH を 7.85~8.05 又は 7.85 以下に限定して同群を比較したオッズ比はそれぞれ 0.68 (95%CI= 0.21~2.19)、0.76 (95%CI=0.28~2.06) であり、抑制方向の有意ではない関連が認められた。また、フッ化物、pH、濁度、シリカ、鉄、水源レベル、教育レベル、62 歳以上の健康、45 歳以上の収入、引越し回数及び年齢で調整を行い比較したオッズ比は、飲料水中のアルミニウム濃度が 3.14 μ M/L 未満の群と比較すると、3.14 μ M/L 以上の群で 2.35 (95%CI=1.32~4.18) となり、有意な関連が認められ

た。Forbesらは、脱落者がかなりの数存在すること、精神機能のスクリーニング検査異常が認知症そのものではないこと及びその他の交絡因子による影響が考慮されていないことに注意を要するとしている。(参照 19、160、161、162、163、164)

(o) コホート研究 (Rondeau ら (2000) (JECFA (2007) で引用))

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。年齢、性別、教育状況、居住地及びワイン摂取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 0.1 mg/L 未満の群と比べると、0.1 mg/L 以上の群でそれぞれ 1.99 (95%CI=1.20~3.28)、2.14 (95%CI=1.21~3.80) であった。Rondeau らは、閾値の存在を示唆している。(参照 19、165)

(p) コホート研究 (JECFA (2012) で引用 (Boom (2008)))

カナダ人 7,155 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 年間の追跡研究が実施されている。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関連が認められたが、エビデンスは曖昧なものだった。(参照 22)

(q) コホート研究 (Rondeau ら (2009) (JECFA (2012) で引用))

フランス南西部の 2 地域 (Gironde、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、認知症及びアルツハイマー病の関連を調査する 15 年間の追跡研究における 10 年目の集団及び 75 歳以上の 400 例を基にした結果が示されている。追跡 10 年目において、認知症と診断されておらず、飲料水からのアルミニウムの一日摂取量が判明している 1,925 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。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。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。また、15 年間の追跡中に、1,677 例のうち 461 例が認知症、そのうち 364 例がアルツハイマー病として診断された。認知症及び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/日以上群の相対危険度はそれぞれ 2.26 (95%CI: 1.00~5.07) 及び 2.80 (95%CI: 1.24~6.32) で、0.1 mg/日の増加ごとの相対危険度はそれぞれ 1.28 (95%CI: 1.05~1.58) 及び 1.34 (95%CI: 1.09~1.65) であった。アルミニウ

ムの摂取量ごとに4つの群を設定した場合、最低量摂取群と比べると、最高量(0.1 mg/日以上)摂取群で相対危険度がそれぞれ2.34(95%CI: 1.03~5.32)及び3.04(95%CI: 1.32~6.97)であり、有意であった。また、二酸化ケイ素の摂取量10 mg/日増加ごとの相対危険度はそれぞれ0.89(95%CI: 0.81~0.99)及び0.88(95%CI: 0.79~0.99)であり、逆相関が認められた。ただし、本試験では、アルミニウム最高量摂取群の症例が13例、そのうち認知症患者が6例と症例数が少なく、また、食物からのアルミニウム摂取について考慮されていない。(参照22、166)

b. 食品中のアルミニウム

(a) 症例対照研究 (Broeら(1990)(JECFA(2007)で引用))

オーストラリアでアルツハイマー病と診断された170例及び対照群170例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、茶飲料⁴⁴の摂取とアルツハイマー病に関連は認められなかった。1日に茶飲料を4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(95%CI=0.93~2.17)であった。(参照19、167)

(b) 症例対照研究 (The Canadian Study of Health and Aging(1994)(JECFA(2007)で引用))

カナダにおいて、アルツハイマー病と診断された258例及び対照群535例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、年齢、性別、教育状況及び居住地域で調整した茶飲料⁴⁴の摂取とアルツハイマー病のオッズ比は、1.40(95%CI=0.86~2.28)であり、関連は認められなかった。(参照19、168)

(c) 症例対照研究 (Rogers & Simon(1999)(JECFA(2007)で引用))

米国のニューヨーク州において、アルツハイマー病と診断された23例及び対照群23例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、アルミニウムを多く含有する食品ごとの摂取頻度とアルツハイマー病の関連は全体的に小さく、有意でなかったが、パンケーキ等を1日1回以上摂取する群でのみアルツハイマー病のリスクの有意な増加が認められた。(参照19、169)

c. 制酸剤中のアルミニウム

(a) 症例対照研究 (Flaten(2001)(JECFA(2007)で引用))

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、制酸剤の使用とアルツハイマー病に関連は認められなかった。(参照19、170)

d. その他

(a) 症例報告 (Perl ら (1982) (JECFA (2007) で引用))

グアムにおいて、ALS 又はパーキンソン病で死亡した 3 例及び非神経障害で死亡した 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、ALS 又はパーキンソン病で死亡した 3 例及び非神経障害で死亡した 5 例のうち 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、海馬神経にもつれが認められた。(参照 1 9、1 7 1)

(b) 症例報告 (Owen ら (2002) (JECFA (2007) で引用)、Exley & Esiri (2006) (JECFA (2007、2012) で引用))

1988 年に、英国 Camelford で水道水中のアルミニウム濃度が規制値 (0.200 mg/L) の 500~3,000 倍 (最高で 620 mg/L) となったことがあり、その後 2004 年に詳細不明の神経学的症状のために死亡した Camelford の住民 (58 歳) 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 -アミロイド血管障害のまれな形態が認められた。また、わずかではあるが、皮質及び海馬で神経原線維変化 (NFT) が認められた。さらに、深刻な影響が認められた皮質領域に高濃度のアルミニウムが認められた。(参照 1 9、2 2、1 7 2、1 7 3)

(c) 症例報告 (Walton (2006) (JECFA (2012) で引用))

アルツハイマー病の患者 6 例及び非認知症の 6 例の皮質辺縁系神経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、全例の錘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。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た顆粒空胞変性により付随して起こる) 及びアルミニウムを豊富に含む細胞質における NFT の形成段階) が認められた。ヒトの神経中の NFT が細胞質のアルミニウムと結合して発達し、アルミニウムはこれらの形成に関連している可能性があること示唆されている。(参照 2 2、1 7 4)

(d) 症例報告 (Yumoto ら (2009) (JECFA (2012) で引用))

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アルミニウムの蓄積が認められた。(参照 2 2、1 7 5)

(e) 症例報告 (Walton (2010) (JECFA (2012) で引用))

アルツハイマー病患者 5 例及び非認知症患者 6 例の脳から得られた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者全例及び非認知症患者 3 例で、成熟型 NFT が認められた。NFT は、アルミニウム及び高リン酸化タウタンパク質の双方に染色されるものであり、アルツハイマー病患

者の脳においてアルミニウム及び高リン酸化タウタンパク質が共に局在する可能性が示唆されている。(参照 2 2、1 7 6)

(f) 症例報告 (Itoh ら (2008) (JECFA (2012) で引用))

20 歳女性 1 例が呼吸器感染症の後、瞳孔不同及び左瘻性片側不全麻痺を伴った昏睡に陥り、緩やかに植物状態へ進行した症例が報告されている。脳撮像において、白質で異常なシグナルが認められた。脳の生検において、ミエリン鞘におけるアルミニウムの蓄積が認められた。アルミニウムばく露源は不明とされている。Itoh らは、ア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ウムが原因である可能性があるとしている。(参照 2 2、1 7 7)

(g) 症例報告 (Bhattacharjee ら (2013))

死後経過時間の短い、アルツハイマー型認知症患者 12 例及び同年齢層の健康者対照群 6 例を対象に、海馬に血液を供給する経路にある各動脈の動脈壁におけるアルミニウム蓄積量が電気加熱原子吸光分析法で調査されている。また、肝細胞及び種々の内皮細胞、脳細胞の細胞膜におけるアルミニウムとの親和性について調べる試験が実施されている。その結果、大動脈から後大脳動脈にかけて、動脈壁における濃度勾配的なアルミニウム蓄積量の増加 (2.5~54.2 µg/g、湿重量) が認められた。アルツハイマー型認知症の病変が最初に現れる海馬領域に血液を供給する後大脳動脈において、最もアルミニウム蓄積量が高く対照群の 9 倍の蓄積が認められた。また、各細胞のアルミニウム親和性は異なり (細胞膜のアルミニウム濃度で 1.1~104 µg/g、湿重量)、脳微小血管内皮細胞、脳皮質神経細胞及び大型錐体細胞において、高い親和性が認められた。(参照 1 7 8)

(h) 症例報告 (Mirza ら (2017))

検死により家族型アルツハイマー病と診断された患者 12 例 (女性 7 例、男性 5 例) について、原子吸光分析法により脳 (前頭葉、頭頂葉、側頭葉及び後頭葉) の各皮質中のアルミニウム量が測定され、また、これらの患者のうち 6 例 (女性 3 例、男性 3 例) について、蛍光顕微鏡を用いて、脳の各皮質内のアルミニウムの観察が行われている。その結果、患者脳の各部位のアルミニウム量は 0.01~35.65 µg/g (乾燥重量) であり、患者 5 例 (女性 4 例、男性 1 例) で 10 µg/g (乾燥重量) を超える部位があった。患者脳全体の平均アルミニウム量は 0.34~6.55 µg/g (乾燥重量) であった。また、蛍光顕微鏡での観察を行った 6 例全て (脳全体の平均アルミニウム量が最も低かった患者と最も高かった患者を含む。) で脳組織中にアルミニウムの沈着があり、アミロイド β タン

パク質との共局在も観察された。Mirza らは、家族性アルツハイマー型認知症患者の脳組織中では、アミロイドβタンパク質がアルミニウムを脳内に保持、蓄積させている可能性が示唆されているとしている。（参照 179）

(i) 横断研究 (Guo ら (2009) (JECFA (2012) で引用))

透析患者 45 例（認知症患者 20 例及び非認知症患者 25 例。認知症患者のうち 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、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高値が認められた。また、血中のミネラル濃度について、非認知症患者群と比べて認知症患者群で銅及びマグネシウムの高値並びに亜鉛の低値が認められた。さらに、認知症患者では、脂質の過酸化指標である MDA 濃度について、非認知症患者群と比べて認知症患者群で増加が認められた。（参照 22、180）

(j) 症例対照研究 (Bergomi ら (2002) (JECFA (2007) で引用))

イタリアにおいて、ALS と診断された 22 例（女性 10 例、男性 12 例）、対照群 40 例（女性 18 例、男性 22 例）を基に症例対照研究が実施されている。その結果、足指の爪に含まれるアルミニウム量と ALS に関連は認められなかった。（参照 19、181）

(k) 介入研究 (Molloy ら (2007) (JECFA (2012) で引用))

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た患者 16 例、患者年齢に対応した対照群 17 例及び若年ボランティア 10 例について、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 µg/L となるよう調整された量）摂取群へ 3 日間連続投与の後、3 週間の排出期間を経て、更に 3 日間投与させる二重盲検法による無作為割付け臨床試験が実施されている。その結果、55 例中 38 例で試験が完了した。神経心理学的試験において、グループ間及び個人間でのスコアの変化は認められなかった。投与開始 3 日目、投与 90 分後の血中アルミニウム平均濃度は 294 µg/L (95%CI: 181～407 µg/L) で、被験者の 1/4 が目標範囲（50～150 µg/L）であり、66%が目標範囲以上であった。短期間ばく露後の血清アルミニウ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。認知症と関連がある血中アルミニウム濃度は 60～200 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。（参照 22、182）

③ 透析脳症症候群 (DES) に関する知見

a. 症例報告 (JECFA (2007))

透析治療により言語障害、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あり、アルミニウムばく露が原因の一つと考えられているとされている。また、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められたとされている。（参照19）

b. 症例報告（Parkinson ら（1979、1981）及び Platts ら（1977）（JECFA（2007）で引用））

アルミニウム濃度が 50 µg/L 以下の水を透析に用いていた地域では、DES がほとんど認められなかった。また、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、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かった患者の透析に用いられた水では平均 80 µg/L であった。（参照19、183、184、185）

c. 症例報告（Parkinson ら（1981）及び Kerr ら（1992）（JECFA（2007）で引用））

透析液に用いられる水に含まれるアルミニウムの濃度が 200 µg/L 以上であるとき、DES の原因となる可能性がある。また、不適切な処理によって、汚染された透析液により DES が発症し、透析に用いる水にろ過、軟化、炭素吸着、逆浸透、脱イオン等の処理を行うことにより、DES の発症を低減させる可能性が示唆されている。（参照19、184、186）

d. 症例報告（Kerr ら（1992）、Starkey（1987）及び Drüeke（2002）（JECFA（2007）で引用））

慢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。その原因は、1) 血液透析、腹膜透析、血液ろ過及び静脈注射において汚染した液体に大量ばく露すること、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と、としている。また、透析治療を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、小球性貧血及び心停止等といったアルミニウムと関連すると考えられる障害が認められているとしている。（参照19、186、187、188）

④ 職業ばく露による影響に関する知見

a. メタアナリシス（Meyer-Baron ら（2007）（JECFA（2012）で引用））

溶接、溶錬又は電気分解からのアルミニウムばく露に関する計9研究(449例)及び315件の関連論文をまとめた、アルミニウムの職業ばく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、平均ばく露年数は 4.7~19.2 年であった。ばく露群で運動能力の低下傾向が認められたが、digital symbol test のみ有意な影響が認められた。Meyer-Baron らは、有意な影響が認められた試験について、偶然の可能性があるとしている。また、アルミニウムの尿中濃度について負の関連が認められた。(参照 2 2、1 8 9)

b. コホート研究 (Kiesswetter ら (2007、2009) (JECFA (2012) で引用))

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 例と対照群として同じ企業の 37 例の従業員に基づく 4 年間のコホート研究、及び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ミニウムにばく露しない組立工 50 例に基づく 4 年間のコホート研究が実施されている。その結果、4 年間の試験期間においてアルミニウムばく露労働者と対照群との間に有意な影響は認められなかった。(参照 2 2、1 9 0、1 9 1)

c. 横断研究 (Sakr ら (2010) (JECFA (2012) で引用))

北米のアルミニウム製錬(精錬)工場の検査室で働く女性で好ましくない妊娠・出産への影響が報告された。この影響が工場における何らかの職業ばく露と関連するかどうかの確認のための横断研究が実施されている。

対象は製錬工場に働くすべての人(730名)で、職業歴と出産歴等に関する情報が収集された。回答率は 85%で、そのうち、一回以上の妊娠について回答した女性 76 名・男性 343 名(男性の場合は配偶者)の妊娠結果(919 件)について、職業に就く前と就いた後の流産、早産、先天異常のオッズ比が分析された。職種(生産現場、検査室、事務(管理)部門)別に、人口統計学的な特性のほかに妊娠中の健康状態(高血圧・糖尿病・妊娠中毒症・甲状腺機能異常・全身性エリトマトーデス)、喫煙、飲酒等の交絡要因を共変量として含めて多変量ロジスティック回帰で分析された。

その結果、女性が検査室で勤務することは先天異常の増加と有意な関連があった(オッズ比=7.89、95%CI: 1.16~53.77)。先天異常は、筋骨格系・腎・染色体で一定の傾向は無かった。勤務している男性の配偶者の妊娠では、生産現場では早産が有意に多かった(オッズ比=2.85、95%CI: 1.25~6.49)。また、共変量では配偶者の妊娠中の健康状態は早産(オッズ比=3.62、95%CI: 1.50~8.70)と、配偶者の妊娠中の飲酒は流産(オッズ比=3.24、95%CI: 1.07~9.84)と有意に関連した。

職場(生産現場と検査室)の環境測定も、アルミニウムに加え、他の金属類、フッ素化合物、石綿、アンモニア、一酸化炭素、コールタールピッチからの蒸発物、二酸化硫黄、電磁場等について行われた。その結果は、American Conference of Governmental Industrial Hygienists の許容濃度値に比較してかなり低値で

あった。アルミニウムでは、中央値 1.1、平均値 2.8226 (0.073~8.3) mg/m³で中央値・平均値ともに許容濃度値 (10 mg/m³) より低値であった。また、フッ化物ガス (フッ化水素として測定) も中央値 0.02、平均値 0.1066 (0.001~2.639) mg/m³で中央値・平均値ともに許容濃度値 (0.4 mg/m³) より低値であった。

Sakr らは、検査室で働く女性に先天異常を伴う出産が多かったのは、調査のきっかけとなった報告に一致しているが、先天異常が多様であることや他の悪影響が認められないこと、さらには環境測定の結果等から、何らかの職業ばく露が影響しているとは考えられないとしている。(参照 2 2、1 9 2)

⑤ その他

a. 死亡率についてのコホート研究 (Owen ら (2002) (再掲 p90) (JECFA (2007) で引用))

イギリスの Camelford において、アルミニウム汚染のあった地域 (11,114 例) と汚染されていない地域 (5,359 例) とで死亡率が比較されている。その結果、標準化死亡比は、汚染されていない地域と比べて、汚染された地域で 1.08 (95%CI=0.97~1.21) であり、汚染の有無と死亡に関連は認められなかった。(参照 1 9、1 7 2)

b. 中枢神経系組織におけるアルミニウム濃度 (Ejima ら (1996))

Ejima らによれば、非神経疾患で死亡し、又は事故死した 9 名の脳及び 4 名の脊髄について、誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) を用いて、中枢神経系組織中の 16 種類の微量元素の分析が行われている。アルミニウムへのマトリックス干渉をロジウムにより補正した結果、前頭葉皮質、前頭葉白質、小脳、脊髄前角、脊髄後角、脊髄側索及び脊髄後索における平均アルミニウム量は、それぞれ、1.08、1.34、1.16、0.95、1.00、1.09 及び 1.15 µg/g 湿重量であった。(参照 1 9 3)

⑥ ヒトにおける知見のまとめ

JECFA (2007) では、飲料水中のアルミニウムの摂取とアルツハイマー病との関連について、研究によって一致性がないとしている。また、これらのいずれの研究も、重要な交絡因子となり得る食事中的アルミニウム量を考慮しておらず、ほとんどの研究が住宅の水道水中のアルミニウム濃度をばく露指標としており、ボトル入りの飲料水をばく露指標とする研究が 1 つあった。

食事中的アルミニウムの摂取と神経症状との相関についての知見は少なく、アルツハイマー病を評価する症例対照研究は試行的なもので、これらから得られる情報は確立したものではないと考えられるとしている。アルミニウムを含有する制酸剤の使用についての研究は、用量の情報がなく、神経症状との関連を示さないとしている。腎機能が健常なヒトについて、頻繁な制酸剤の服用による骨格の

変化の症例報告が少数存在する。

以上から、リスク評価に耐え得る重要な疫学の知見は存在しないと結論付けている。

JECFA (2012) では、飲料水又は制酸剤中のアルミニウムによる神経毒性を扱った研究について、認知症やアルツハイマー病との関連を示すものがある一方、神経心理的な影響がないことを示すものもあり、結論は得られないとしている。また、これらのいずれの研究も、食事中的アルミニウム量を考慮していないとしている。アルミニウムとアルツハイマー病で見られる神経病理学的特徴とが、脳において同時に観察された例があったものの、アルミニウムとアルツハイマー病との因果関係を示すものではないとしている。また、アルミニウムへの職業ばく露は、認知機能、運動機能及び生殖機能に影響するとは考えられないとしている。近年の研究は、飲料水中のアルミニウムとアルツハイマー病との間の正の関連を完全には否定しないものの、利用可能な情報は一致性がなく、因果関係のある関連を裏付けないとしている。非経口栄養法でアルミニウムにばく露した新生児は、青年期に腰椎及び寛骨が小さくなるが、高齢者では、骨中のアルミニウム量と股関節骨折のリスクの上昇とは関連がないとしている。食事中的アルミニウムへのばく露による影響についての知見からは、情報が得られなかったとしている。

これらの制約を踏まえると、リスク評価に耐え得る重要な疫学の知見は存在しないと結論付けている。

EFSA (2008) では、ヒトでのアルミニウムによる神経毒性は、十分に精製されていない水を使用した透析患者で確認されており、したがって、患者は経口以外の経路で高濃度のアルミニウムにばく露したとしている。また、アルミニウムのアルツハイマー病への関与及び他の神経変性疾患との関連が示唆されているが、これらの仮説は確立されたものではないとしている。利用可能な科学データに基づき、食事経由のアルミニウムへのばく露は、アルツハイマー病の発症リスクになるとは考えられないとしている。

本専門調査会としては、次のように考えた。

アルミニウムの摂取との関連が報告されている症状として、骨への影響、アルツハイマー病を含む神経疾患及び DES が挙げられる。ただし、DES は経口以外の経路によるアルミニウムの摂取によるものである。

骨への影響については、大量の制酸剤を投与した場合の消化管でのリン酸の吸収阻害による影響や、新生児において非経口栄養法でアルミニウムを摂取した場合の影響を示唆する研究報告が存在する。また、高齢者における、骨中のアルミニウム量と股関節骨折のリスクとの関連はないとする研究報告もある。これらを踏まえると、食事経由のアルミニウムの摂取と骨への影響との間に因果関係あり

とする十分な根拠はないと判断した。

アルツハイマー病を含む神経疾患については、2011年のJECFAの評価以降に報告された症例報告も含めて検討したが、これまでの疫学研究の結果においては、一部の研究がアルミニウムの摂取とアルツハイマー病との関連を示唆する一方で、関連なしとする研究も複数あり、一致性がない。また、いずれの研究においても、摂取経路としては、飲水、食品及び薬剤がそれぞれ単独で検討されているが、他の経路による摂取が考慮されておらず、生物学的メカニズムも明らかでない。これらを踏まえると、食事経由のアルミニウムの摂取とアルツハイマー病を含む神経疾患との間に、因果関係ありとする十分な根拠はないと判断した。

以上から、ヒトの知見からは、食事経由のアルミニウムの摂取に係る安全性の懸念を示す根拠はないと判断した。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

一日摂取量の推計等においては、アルミニウムの摂取量について評価することとした。

1. 我が国における摂取量

要請者は、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム（以下Ⅲ.において「ミョウバン」という。）の使用基準改正前の現在の食品由来のアルミニウム摂取量及びミョウバンの使用基準改正後の食品等由来のアルミニウム摂取量について推計している。

(1) ミョウバンの使用基準改正前の食品由来アルミニウム摂取量

① マーケットバスケット方式による加工食品及び未加工食品由来の摂取量の推計

平成23～24年度のマーケットバスケット方式による一日摂取量調査の結果、加工食品由来及び未加工食品由来のアルミニウムの推定一日摂取量は、表67のとおりである。

なお、アルミニウム摂取量への寄与率の高かった食品群（加工食品1、2、6群）に含まれる個別食品について分析した結果、アルミニウム含量が高い食品は、2群の天ぷら粉（222 mg/kg）、菓子パン（156 mg/kg）、あんまん（59.2 mg/kg）、肉まん（57.5 mg/kg）、6群の蒸し饅頭（172 mg/kg）、ケーキドーナツ（258 mg/kg）等であった。

表 67 食品群別、年齢層別のアルミニウムの一日本摂取量の推定 (mg/人/日)

年齢層	食品群							総摂取量
	1群	2群	3群	4群	5群	6群	7群	
	調味嗜好飲料	穀類	イモ類・豆類	魚介類・肉類	油脂類・乳類	砂糖類	菓子類	果実類 野菜類

			種実類	卵類				海藻類	
小児 (1-6歳)	未加工食品 ⁴⁵	— ⁴⁶	0.027	0.018	0.041	— ⁴⁶	— ⁴⁶	0.082	0.168
	加工食品 ⁴⁷	0.226	0.557	0.075	0.012	0.090	0.830	0.013	1.801
	合計	0.226	0.583	0.093	0.053	0.090	0.830	0.094	1.969
学童 (7-14歳)	未加工食品 ⁴⁵	— ⁴⁶	0.054	0.031	0.055	— ⁴⁶	— ⁴⁶	0.171	0.311
	加工食品 ⁴⁷	0.350	0.735	0.105	0.015	0.097	0.698	0.024	2.023
	合計	0.350	0.789	0.135	0.070	0.097	0.698	0.195	2.335
青年 (15-19歳)	未加工食品 ⁴⁵	— ⁴⁶	0.065	0.023	0.091	— ⁴⁶	— ⁴⁶	0.171	0.350
	加工食品 ⁴⁷	0.491	0.998	0.103	0.027	0.095	0.749	0.031	2.494
	合計	0.491	1.062	0.127	0.118	0.095	0.749	0.202	2.844
成人 (20歳以上)	未加工食品 ⁴⁵	— ⁴⁶	0.068	0.022	0.059	— ⁴⁶	— ⁴⁶	0.220	0.370
	加工食品 ⁴⁷	0.697	0.592	0.144	0.017	0.030	0.572	0.108	2.160
	合計	0.697	0.660	0.166	0.077	0.030	0.572	0.328	2.530

加工食品及び未加工食品由来のアルミニウムの推定一日摂取量は、小児、学童、青年及び成人それぞれ、1.969 mg/人/日、2.335 mg/人/日、2.844 mg/人/日及び2.530 mg/人/日であり、この値から、平均体重（小児 16.0 kg、学童 36.5 kg、青年 56.5 kg 及び成人 58.6 kg）を用いて体重 1 kg 当たりの週間摂取量に換算すると、小児 0.863 mg/kg 体重/週、学童 0.448 mg/kg 体重/週、青年 0.352 mg/kg 体重/週及び成人 0.302 mg/kg 体重/週となり、全ての年齢層において JECFA (2012) の設定した PTWI 2 mg/kg 体重/週を下回っていた。PTWI 比は小児>学童>青年>成人の順で高かった。（参照 8、194、195）

② 加工食品中のアルミニウム含有量調査（荻本ら（2012））

平成 21 年度にアルミニウム含有食品添加物を使用した食品（菓子・パン類、小麦粉調整品、野菜加工食品、海産物、即席めん、春雨、大豆及び大豆加工品）を購入し、計 105 試料について、アルミニウム含有量の測定を行った。

その結果、5 試料（蒸しパン、パウンドケーキ、スコーンミックス、ホットケーキミックス及び塩くらげ各 1 試料）について、体重 16 kg の 3～5 歳児が週 1 回喫食すると、アルミニウムの摂取量が 1.13～1.34 mg/kg 体重/週となり、JECFA が 2006 年に設定した PTWI (1 mg/kg 体重/週) を超えるものがあった。（参照 196）

③ 生産流通量調査に基づく摂取量の推計

「平成 25 年度 食品添加物の生産量統計調査を基にした摂取量の推定に関わ

⁴⁵ 未加工食品群試料から推定されたアルミニウムの一日本摂取量。

⁴⁶ 対象となる食品がなかったため今回の調査では摂取量推計を実施していない。

⁴⁷ 加工食品群試料から推定されたアルミニウムの一日本摂取量。

る研究 その 1 指定添加物品目」報告書及び「平成 28 年度 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究 その 1 指定添加物品目」報告書によれば、食品添加物の生産流通量調査に基づくミョウバン由来のアルミニウム摂取量は表 68 のとおりである。(参照 7、197、198、199)

表 68 生産流通量調査によるミョウバン由来のアルミニウム摂取量

	平成 25 年度報告		平成 28 年度報告	
	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	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
一日摂取量 ⁴⁸ （アルミニウムとして）（mg/人/日）	0.34	4.05	0.27	3.24
合計（mg/人/日）	4.39		3.51	
PTWI 比（%） ⁴⁹	27.9		22.3	

④ 陰膳サンプルを用いた分析調査（一般財団法人日本食品分析センター（2014））

環境省の実施した「ダイオキシン類をはじめとする化学物質の人への蓄積量調査」における陰膳調査で採取した食事試料を用いて、我が国における食事からのアルミニウムばく露量の調査が行われた。

その結果、949 試料を用いたアルミニウムの一週間当たりの摂取量の算術平均値は 0.459mg/kg 体重/週、幾何平均値は 0.265mg/kg 体重/週、95 パーセンタイル値は 1.42mg/kg 体重/週であり、JECFA（2012）の設定した PTWI 2mg/kg 体重/週を下回っていた。（参照 200）

⑤ アルミニウムの高摂取者の摂取量推計（厚生労働省（2013））

上述（p97）の平成 23～24 年度の加工食品及び未加工食品由来のアルミニウムの摂取量に関するマーケットバスケット調査において、喫食量の割合に応じて調整されたアルミニウム含有量が食品群ごとに示されている。これに、1 日の個人の摂取量データにおける各食品群の摂取量を乗じ、個人ごとのアルミニウム摂取量を算出し、個別の体重で除し、7（日）を乗じることで、アルミニウム摂取量

⁴⁸ 要請者によれば、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムの純食品向け出荷量は、平成 25 年度報告では 200,000 kg 及び 2,480,000 kg、平成 28 年度報告では 172,000 kg 及び 1,972,930 kg とされている。これらの値を基に、業界団体（全国ミョウバン工業会、日本無機薬品協会）による使用量報告等を考慮に入れた査定量から、漬物の漬け液など使用後除去されるものを除き、食品廃棄率 20%を補正・乾燥物に換算し、当時の総人口（平成 25 年度報告では 128,000,000 人、平成 28 年度報告では 127,000,000 人）及び 365 日で除し、硫酸アルミニウムアンモニウムのアルミニウム含量比 0.114 又は硫酸アルミニウムカリウムのアルミニウム含量比 0.104 を用いて算出されている。

⁴⁹ JECFA（2012）の PTWI（2 mg/kg 体重/週）に対する割合（国民全体の平均体重 55.1 kg として。）。

のパーセンタイル値を求めた。

その結果、小児、学童、青年及び成人における、加工食品からのアルミニウムの一週間当たりの摂取量の 90 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値は表 69 のとおりであった。また、小児における 50 パーセンタイル値は 0.618 mg/kg 体重/週、90 パーセンタイル値は 1.614 mg/kg 体重/週、95 パーセンタイル値は 2.027 mg/kg 体重/週であり、50 及び 90 パーセンタイル値では JECFA (2012) の設定した PTWI (2 mg/kg 体重/週) を下回っていたが、95 パーセンタイル値では上回っていた。(参照 8、195)

表 69 アルミニウムの週間摂取量のパーセンタイル値

	90 パーセンタイル (mg/kg 体重/週)	95 パーセンタイル (mg/kg 体重/週)
小児 (1-6 歳)	1.614 (81%)	2.027 (101%)
学童 (7-14 歳)	0.782 (39%)	0.975 (49%)
青年 (15-19 歳)	0.632 (32%)	0.802 (40%)
成人 (20 歳以上)	0.498 (25%)	0.612 (31%)

※カッコ内は JECFA (2012) の PTWI (2 mg/kg 体重/週) に対する割合

(2) ミョウバンの使用基準改正後の食品等由来アルミニウム摂取量

要請者は、ミョウバンの使用基準改正後のアルミニウム摂取量について、ミョウバンの使用基準改正の対象となる加工食品（パン及び菓子）及びその他の加工食品由来の摂取量（①及び②）、一部の着色料等のミョウバン以外のアルミニウム含有添加物（ろ過助剤を除く。）を使用した加工食品由来の摂取量（③）、ろ過助剤由来の摂取量（④）、未加工食品由来の摂取量（⑤）、アルミニウム製食品容器包材由来の間接的な摂取量（⑥）及び飲料水（水道水）由来の摂取量（⑦）を併せて推計している。

① 加工食品（パン及び菓子）にミョウバンを使用した場合の摂取量の推計

ミョウバンを使用基準改正案（アルミニウムとして、パン及び菓子にあってはその 1 kg につき 0.1 g 以下）に基づいてパン及び菓子に使用した場合のミョウバン由来のアルミニウム摂取量について、食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計に基づき、小児（1～6 歳）及び国民全体について推計した推定摂取量は、表 70 のとおりである。なお、使用濃度はいずれの食品においても 100 ppm として推計している。(参照 201)

表 70 パン及び菓子へのミョウバン使用によるアルミニウム摂取量の推定

食品分類	食品名	小児 ⁵⁰		国民全体 ⁵¹	
		平均 喫食量 (g/人/ 日)	アルミ 摂取量 (mg/人/ 週)	平均 喫食量 (g/人/日)	アルミ 摂取量 (mg/人/ 週)
その他の小麦加工 品	ピザクラスト	0.618	0.433	0.500	0.350
和菓子類	今川焼	0.546	0.382	0.541	0.379
和菓子類	カステラ	0.825	0.578	1.002	0.701
和菓子類	げっぺい	0.015	0.011	0.077	0.054
和菓子類	タルト	0.000	0.000	0.061	0.043
和菓子類	どら焼	0.473	0.331	0.607	0.425
和菓子類	カステラまんじゅう	0.175	0.123	0.213	0.149
和菓子類	くりまんじゅう	0.014	0.010	0.237	0.166
和菓子類	蒸しまんじゅう	0.176	0.123	1.291	0.904
中華まん	あんまん	0.261	0.183	0.132	0.092
中華まん	肉まん	0.935	0.655	0.816	0.571
和菓子類	黒かりんとう	0.215	0.151	0.257	0.180
和菓子類	白かりんとう	0.037	0.026	0.019	0.013
和菓子類	炭酸せんべい	0.021	0.015	0.010	0.007
和菓子類	巻きせんべい	0.000	0.000	0.002	0.001
和菓子類	中華風クッキー	0.009	0.006	0.015	0.011
ケーキ・ペストリ ー類	シュークリーム	0.765	0.536	1.047	0.733
ケーキ・ペストリ ー類	スポンジケーキ	0.434	0.304	0.417	0.292
ケーキ・ペストリ ー類	ショートケーキ	1.161	0.813	1.768	1.238
ケーキ・ペストリ ー類	イーストドーナツ	0.520	0.364	0.236	0.165
ケーキ・ペストリ ー類	ケーキドーナツ	2.032	1.422	1.005	0.704

⁵⁰ 小児 1～6 歳、対象者数 1,619 人、平均年齢 3.8 歳、平均体重 16.5 kg

⁵¹ 国民全体、対象者数 40,394 人、平均年齢 45.4 歳、平均体重 55.1 kg

ケーキ・ペストリー類	バターケーキ	0.678	0.475	0.877	0.614
ケーキ・ペストリー類	ホットケーキ	1.102	0.771	0.471	0.330
ケーキ・ペストリー類	カスタードクリーム入りワッフル	0.243	0.170	0.268	0.188
ケーキ・ペストリー類	ジャム入りワッフル	0.000	0.000	0.014	0.010
ビスケット類	ウエーハース	0.172	0.120	0.057	0.040
ビスケット類	サブレ	0.230	0.161	0.158	0.111
ビスケット類	ソフトビスケット	1.960	1.372	1.066	0.746
ビスケット類	プレッツェル	0.170	0.119	0.069	0.048
キャンディー類・その他の食品	小麦粉あられ	0.244	0.171	0.059	0.041
キャンディー類・その他の食品	コーンスナック	0.826	0.578	0.243	0.170
ケーキ・ペストリー類	ベイクドチーズケーキ	0.062	0.043	0.350	0.245
ケーキ・ペストリー類	レアチーズケーキ	0.420	0.294	0.219	0.153
菓子パン類	メロンパン	0.508	0.356	0.536	0.375
合計			11.096		10.249

ミョウバンの使用基準改正後のパン及び菓子由来のアルミニウム摂取量は、小児 11.096 mg/人/週（平均体重 16.5kg として 0.672mg/kg 体重/週）及び国民全体 10.249 mg/人/週（平均体重 55.1 kg として 0.186 mg/kg 体重/週）であり、JECFA（2012）の PTWI（2mg/kg 体重/週）に対する割合は、それぞれ 33.6%、9.3%である。（参照 7）

② 加工食品（その他の食品）にミョウバンを使用した場合の摂取量の推計

ミョウバンをパン及び菓子（類）以外の食品へ使用した場合の、ミョウバン由来のアルミニウム摂取量について、厚生労働省によるミョウバンの使用実態に関する調査及び GSEFA における最大使用濃度並びに食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計（西（2013））に基づき、小児（1～6歳）及び国民全体について推計した推定摂取量は、表 71 のとおりである。（参照 9、201、202）

表 71 パン、菓子以外の食品へのミョウバン使用によるアルミニウム摂取量

食品分類	食品名	ミョウバンの 使用濃度 ⁵² (mg/kg 食品) アルミニウム として	小児 ⁵³		国民全体 ⁵⁴	
			平均 喫食量 (g/人/ 日)	アルミ 摂取量 (mg/人/ 週)	平均 喫食量 (g/人/ 日)	アルミ 摂取量 (mg/人/ 週)
小麦粉類	てんぷら粉	270	0.187	0.353	0.343	0.648
漬物類	かぶ（塩漬け）	520	0.067	0.244	0.494	1.798
漬物類	かぶ葉（ぬかみそ漬け）	520	0.000	0.000	0.012	0.044
漬物類	かぶ・皮つき （ぬかみそ漬け）	520	0.000	0.000	0.212	0.772
漬物類	なす（塩漬け）	520	0.005	0.018	0.899	3.272
漬物類	なす（ぬかみそ漬け）	520	0.007	0.025	0.313	1.139
漬物類	なす（こうじ漬）	520	0.000	0.000	0.120	0.437
漬物類	なす（からし漬）	520	0.000	0.000	0.040	0.146
漬物類	なす（しば漬）	520	0.000	0.000	0.066	0.240
漬物類	生らっきょう	520	0.000	0.000	0.020	0.073
漬物類	らっきょう甘酢漬	520	0.041	0.149	0.664	2.417
漬物類	梅漬（塩漬）	520	0.021	0.076	0.071	0.258
漬物類	梅漬（調味漬）	520	0.009	0.033	0.037	0.135
魚介類	あかいか	14	0.084	0.008	0.251	0.025
魚介類	けんさきいか	14	0.000	0.000	0.069	0.007
魚介類	こういか	14	0.454	0.044	0.459	0.045
魚介類	するめいか	14	0.982	0.096	3.941	0.386
魚介類	水煮するめいか	14	0.000	0.000	0.045	0.004
魚介類	するめいか（焼き）	14	0.096	0.009	0.124	0.012
魚介類	ほたるいか	14	0.000	0.000	0.022	0.002

⁵² 漬物類、かぶ（塩漬け）～らっきょう甘酢漬けの使用濃度は、GSEFA（食品分類 04.2.2.3）による。それ以外の食品への使用濃度は、厚生労働省の調査による。

⁵³ 小児 1～6 歳、対象者数 1,619 人、平均年齢 3.8 歳、平均体重 16.5kg

⁵⁴ 国民全体、対象者数 40,394 人、平均年齢 45.4 歳、平均体重 55.1kg

魚介類	ほたるいか (ゆで)	14	0.000	0.000	0.141	0.014
魚介類	やりいか	14	0.081	0.008	0.216	0.021
魚介類	いいたこ	70	0.011	0.005	0.051	0.025
魚介類	まだこ	70	0.088	0.043	0.422	0.207
魚介類	まだこ (ゆで)	70	0.249	0.122	0.944	0.463
魚介類	うに	33	0.000	0.000	0.074	0.017
魚介類	粒うに	33	0.000	0.000	0.007	0.002
魚介類	練りうに	33	0.001	0.000	0.011	0.003
魚介類	魚肉ハム	58	0.019	0.008	0.017	0.007
魚介類	魚肉ソーセージ	58	0.456	0.185	0.393	0.160
野菜類	栗 (ゆで)	50	0.080	0.028	0.120	0.042
野菜類	栗 (甘露煮)	50	0.070	0.025	0.078	0.027
野菜類	れんこん (ゆで)	50	0.045	0.016	0.146	0.051
いも類及びでん粉類	はるさめ	300	0.656	1.378	0.777	1.632
合 計				2.873		14.531

ミョウバンをパン、菓子（類）以外の食品へ使用した場合のアルミニウム摂取量は、小児 2.873 mg/人/週（平均体重 16.5 kg として 0.174 mg/kg 体重/週）及び国民全体 14.531 mg/人/週（平均体重 55.1 kg として 0.264 mg/kg 体重/週）であり、JECFA (2012) の PTWI (2 mg/kg 体重/週) に対する割合は、それぞれ 8.7% 及び 13.2% である。（参照 7）

③ 加工食品にミョウバン以外のアルミニウム含有添加物（ろ過助剤を除く）を使用した場合の摂取量の推計

現在、我が国では、上述（p11）のとおり、ミョウバン以外のアルミニウム含有添加物の使用が認められていることから、これらの添加物に由来するアルミニウム摂取量について推計した。

指定添加物であるタール色素アルミニウムレーキに由来するアルミニウム摂取量については、「平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」報告書及び「平成 25 年度 生産量統計を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究、指定添加物品目」報告書に基づき、表 72 のとおり推計した。該当のタール色素は食用赤色 2 号、3 号及び 40 号、食用黄色 4 号及び 5 号、食用緑色 3 号並びに食用青色 1 号及び 2 号である。

表 72 タール色素アルミニウムレーキ由来のアルミニウム摂取量

品 目	アルミニウム含有割合 (%)	平成 22 年度報告		平成 25 年度報告	
		純食品出荷査定量 ⁵⁵ (kg)	アルミニウム含有量 ⁵⁶ (kg)	純食品出荷量 (kg)	アルミニウム含有量 ⁵⁶ (kg)
食用赤色 2 号アルミニウムレーキ	0	0	0	0	0
食用赤色 3 号アルミニウムレーキ	20～25	600	120～150 (135)	460	92～115
食用赤色 40 号アルミニウムレーキ	約 20	50	10 (10)	30	6
食用黄色 4 号アルミニウムレーキ	20～25	2,300	460～575 (518)	1,420	284～355
食用黄色 5 号アルミニウムレーキ	20～25	1,250	250～313 (282)	1,420	284～355
食用緑色 3 号アルミニウムレーキ	0	0	0	0	0
食用青色 1 号アルミニウムレーキ	20～30	1,000	200～300 (250)	970	194～291
食用青色 2 号アルミニウムレーキ	20～30	180	36～54 (45)	260	52～78
合 計		5,380	1076～ 1402 (1240)	4560	912～1200 (1056)
食用用途補正量 ⁵⁷			620		528
食品廃棄補正量 ⁵⁸			496		422
一日摂取量 (アルミニウムとして) ⁵⁹ (mg/人/日)			0.011		0.0090

表 72 より、一人当たりの週間摂取量は、平成 22 年度で 0.077 mg/人/週、平成 25 年度で 0.063 mg/人/週である。これより、体重 1 kg 当たりの週間アルミニ

⁵⁵ 年間出荷量から輸出量を差し引いた純食品向け出荷量に、平成 18 年から平成 20 年までの 3 年間の国家検定量の平均値を考慮した査定量。

⁵⁶ 括弧内は中心値。

⁵⁷ レーキ色素の食品用途を 50%として補正。

⁵⁸ タール色素 (レーキ色素) 使用食品の廃棄率を 20%として補正。

⁵⁹ 人口 12,800 万人、1 年 365 日として換算。

ウム摂取量は、小児（1～6歳、平均体重16.5kg）及び国民全体（平均体重55.1kg）について、平成22年度でそれぞれ、0.0047及び0.0014mg/kg体重/週、平成25年度でそれぞれ0.0039及び0.0012mg/kg体重/週である。なお、小児の摂取量は、国民全体の摂取量と同じ量を摂取したと仮定して推計した。（参照7、197、203）

④ 加工食品にアルミニウム含有添加物（ろ過助剤）を使用した場合の摂取量の推計

既存添加物のうち、アルミニウムについては、流通が確認されていないため推計していない。また、既存添加物のうち、食品加工時のろ過助剤等に使用されるカオリン、活性白土、酸性白土、ゼオライト、タルク及びベントナイトの主要成分は含水ケイ酸アルミニウムである。これらは不溶性であり最終食品中にはほとんど残留しないが、アルミニウムの溶出量を示す実測値は入手できなかった。そのため、アルミニウムが溶出しろ液中に残る場合、そのアルミニウムの量は、後述するアルミニウム製器具・容器包装での推計値と同程度と考え、週間摂取量換算で、小児1.939mg/人/週、学童2.989mg/人/週、青年3.472mg/人/週及び成人3.990mg/人/週と推計した。

要請者は、食品加工時のろ過助剤由来のアルミニウム摂取量の推計値については、アルミニウム製器具・容器包装での推計値を代用し算定したので、小児の摂取量が約0.12mg/kg体重/週と比較的大きいとしている。（参照7）

⑤ 未加工食品由来の摂取量の推計

未加工食品由来アルミニウムの推定一日摂取量は、上述（p97）のマーケットバスケット方式による調査において、小児（1～6歳）0.168mg/人/日、学童（7～14歳）0.311mg/人/日、青年（15～19歳）0.350mg/人/日及び成人（20歳以上）0.370mg/人/日であり、この値から、週間摂取量に換算すると、小児1.176mg/人/週、学童2.177mg/人/週、青年2.450mg/人/週及び成人2.590mg/人/週となる。（参照8、194）

⑥ アルミニウム製器具・容器包装に由来するアルミニウム摂取量推計

食品の調理加工が全てアルミニウム製器具・容器包装材料を用いて行われると仮定し、アルミニウム製鍋及びアルミニウム箔鍋・トレイを用いた調理モデル系における溶出試験の結果と国民健康・栄養調査等における食品摂取量を組み合わせ、これらのアルミニウム製品由来のアルミニウム摂取量を小児、学童、青年及び成人について推計した。一方、アルミニウム製缶飲料については、購入後常温保管でも飲料中のアルミ含量は変わらないことから、アルミニウムの溶出はないものと推定した。

推定一日摂取量は平均値で小児0.277mg/人/日、学童0.427mg/人/日、青年

0.496 mg/人/日及び成人 0.570 mg/人/日であり、週間摂取量に換算すると小児 1.939 mg/人/週、学童 2.989 mg/人/週、青年 3.472 mg/人/週及び成人 3.990 mg/人/週であった。

要請者は、器具・容器包装に用いられるアルミニウムが食品の調理・加工時食品中に溶出・移行することによる摂取量の推計では、小児の摂取量が、約 0.12 mg/kg 体重/週と比較的大きいが、ステンレス製鍋の普及や電子レンジによる加熱調理もあることから、実際の摂取量はより少ないものと考えられるとしている。(参照 7、204)

⑦ 水道水に由来するアルミニウム摂取量推計

水道水に由来するアルミニウムの摂取量について、我が国の水道基準におけるアルミニウムの限量(0.2 mg/L)と、WHO 飲料水水質ガイドライン(第4版)に基づく1人1日当たりの水道水の摂水量(体重 10 kg の小児平均 1 L、体重 60 kg の成人平均 2 L。調理加工に使用する水を含む。)を用いて推定した結果、小児及び成人について、それぞれ、1.4 mg/人/週、2.8 mg/人/週であった。(参照 7、205)

⑧ その他

要請者は、改正後のミョウバンの使用基準に基づき、上述(p99)と同様の方法で小児における加工食品におけるアルミニウムの高摂取者の摂取量を推計すると、50パーセンタイル値で 0.524 mg/kg 体重/週、90パーセンタイル値で 1.295 mg/kg 体重/週、95パーセンタイル値で 1.598 mg/kg 体重/週となり、摂取量は使用基準改定前を下回り、95パーセンタイル値でも JECFA(2012)が設定した PTWI(2 mg/kg 体重/週)を下回るとしている。(参照 8)

⑨ ミョウバン使用基準改正後の摂取量(まとめ)

本専門調査会は、食品等由来のアルミニウム摂取量について、要請者の①～⑦の推計を基に、小児及び国民全体(一部、成人(20歳以上)のデータを含む。)それぞれについて表 73 のとおり推計した。なお、平均体重として小児 16.5 kg 及び国民全体 55.1 kg を用いた⁶⁰。(参照 206)

表 73 ミョウバンの使用基準改正後の食品等由来アルミニウム摂取量(まとめ)

摂取の由来	アルミニウム摂取量 (mg/人/週)	
	小児(1-6歳)	国民全体(一部、成人(20歳))

⁶⁰ ⑦で用いた水道水の摂水量については、小児の体重を 10 kg、成人の体重を 60 kg とした値であるものの、本専門調査会としては合算することは可能と考えた。

			以上) のデータを含む)
①	パン、菓子に使用されるミョウバン	11.096	10.249
②	パン、菓子以外に使用されるミョウバン	2.873	14.531
③	着色料	0.077	0.077
④	食品加工用過助剤	1.939	3.990
⑤	未加工食品	1.176	2.590
	小 計	17.161	31.437
⑥	アルミニウム製器具・容器包装	1.939	3.990
⑦	水道水	1.4	2.8
	合 計	20.500	38.227
	合計アルミニウム摂取量 (mg/kg 体重/週)	1.2	0.69

ミョウバンの使用基準改正後の食品等に由来するアルミニウム摂取量は、食品由来(①～⑤)を合計すると、小児及び国民全体(一部、成人(20歳以上)のデータを含む)について、それぞれ1.0mg/kg体重/週及び0.57mg/kg体重/週と推計される。また、アルミニウム製器具・容器包装及び水道水由来を含めると、小児及び国民全体(一部、成人(20歳以上)のデータを含む。)の推計摂取量は、それぞれ、1.2mg/kg体重/週及び0.69mg/kg体重/週となる。

2. 国際機関等における推計

(1) JECFA

JECFA(2012)においては、各国及び国際機関が評価したアルミニウムのばく露量について、オーストラリア17mg/人/週、中国23～136mg/人/週、香港36mg/人/週、EU(EFSA)11～91mg/人/週、日本84mg/人/週、米国60mg/人/週及びJECFA11～136mg/人/週であったとされている。

JECFAは、これらのデータから、天然食品由来、食品添加物由来、飲用水由来及び食品接触容器由来を含め、総合的なアルミニウム摂取量は成人において、10～140mg/人/週(体重60kgとすると、アルミニウムとして0.2～2.3mg/kg体重/週)としている。(参照22)

(2) EU

EFSA(2008)においては、飲食に由来するアルミニウムのばく露量について、成人(60kg体重)0.2～1.5mg/kg体重/週、英国の97.5パーセントイル摂取者の小児2.3mg/kg体重/週であり、欧州の人口のうち多くがEFSAが設定したTWI(1

mg/kg 体重/週) を超過している可能性があるとされている。(参照 2 5)

(3) オーストラリア、ニュージーランド

FSANZ (2011) においては、オーストラリアのトータルダイエツトスタディーによる年齢層別 (9 月、2~5 歳、13~16 歳及び 17 歳以上) のアルミニウム摂取量について、平均値、90 パーセントイル値のいずれも JECFA (2012) の PTWI (2 mg/kg 体重/週) の範囲内であり、PTWI 比は、2~5 歳で最も高く、平均値で約 30%、90 パーセントイル値では約 60%であったとされている。(参照 2 0 7)

3. 摂取量の推計等のまとめ

本専門調査会としては、ミョウバンの使用基準改正後の食品等に由来するアルミニウム摂取量は、食品由来 (表 73 の①~⑤) を合計すると、小児及び国民全体 (一部、成人 (20 歳以上) のデータを含む) について、それぞれ 1.0 mg/kg 体重/週及び 0.57 mg/kg 体重/週と判断した。また、アルミニウム製器具・容器包装由来及び水道水由来を含めると、小児及び国民全体の推定摂取量はそれぞれ、1.2 mg/kg 体重/週及び 0.69 mg/kg 体重/週と判断した。

IV. 食品健康影響評価

本専門調査会としては、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムは、消化管内でイオン化して吸収されることを考えると、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の評価に当たっては、これらを構成する各イオンの体内動態及び毒性を評価する必要があると考えた。そこで、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに加え、硫酸イオン、アンモニウムイオン、カリウムイオン及びアルミニウムイオンで構成される物質を被験物質とした体内動態及び毒性に係る知見も併せ、総合的に添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の安全性に関する検討を行うこととした。

1. アンモニウムイオン、硫酸イオン及びカリウムイオン

アンモニウムイオンについては、添加物「アンモニウムイソバレレート (第 2 版)」の評価書 (2014) において、ヒトが食品を摂取することにより、消化管内において、1 日当たり十二指腸で 10 mg、結腸で約 3g のアンモニアが産生されるとされている。産生されたアンモニアはほとんどが吸収された後、門脈循環に入るとされている。健常なヒトではアンモニウムイオンは肝臓で速やかに尿素に変換され、尿中に排泄されるとされている。

「硫酸アルミニウムアンモニウム」を摂取することで体内に取り込まれるアンモニアの量は、ヒトにおいて食事から産生されるアンモニアの量の変動の範囲内と考えられること、また、ヒト体内で産生されたアンモニアと同様に代謝されると考え

られることから、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

硫酸イオン及びカリウムイオンについては、添加物「硫酸カリウム」の評価書（2013）及び添加物「硫酸亜鉛」の評価書（2015）で体内動態及び毒性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るような知見は認められていない。また、その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態及び毒性の検討は行わないこととした。

以上から、本専門調査会としては、硫酸イオン、アンモニウムイオン及びカリウムイオンについては、安全性に懸念のある知見はないと考えた。

2. アルミニウムイオン

今回の添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」に係る評価要請は、添加物の使用基準の改正に係るものであるが、アルミニウムは添加物を使用していない食品等にも含まれることから、アルミニウムについては、近年、国際的なリスク評価機関等においても、添加物だけでなく汚染物質としてのアルミニウムを考慮した評価がなされているところである。以上を踏まえ、本専門調査会としては、アルミニウムイオンとしての評価に当たっては、添加物及び汚染物質由来の摂取を考慮して評価することとした。

（1）体内動態

本専門調査会としては、アルミニウム化合物の体内動態に関する各種知見を評価した結果、アルミニウムの吸収率は、他の化合物の場合に比べて、クエン酸塩の場合に高いと考えた。また、吸収されたアルミニウムの大部分は速やかに排泄されるものの、骨等に分布した一部のアルミニウムは半減期が長く、蓄積する可能性があることから、毒性試験を評価するに当たっては、長期間の摂取による影響を考慮する必要があると考えた。さらに、骨等の一部組織での半減期が長いことや、溶液としてアルミニウムを単回摂取しても、血中のアルミニウムの濃度は比較的長時間高濃度を維持することを踏まえると、強制経口投与、飲水投与、混餌投与といった、経口投与の中での投与方法及び摂取源の違いによるアルミニウムの体内動態の差による影響は小さいと考えた。

（2）毒性

本専門調査会としては、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」並びにこれらを含むアルミニウム塩について、DNA損傷は誘発されるが、その損傷を含む細胞はアポトーシスにより排除されると考えられること、また、染色体異常が誘発されるが、それは間接的な遺伝毒性メカニズムによるものと考えられることから、生体にとって特段問題となる遺伝

毒性はないと判断した。

本専門調査会としては、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」並びにこれらを含むアルミニウム塩の急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及びその他の毒性の試験成績を検討した結果、ラット発生毒性試験（Semple（2010）及びPoirierら（2011））から、雄児動物の体重増加抑制及び腎臓への影響を根拠に、30 mg/kg 体重/日をアルミニウムイオンのNOAELと判断した。

なお、ラット13週間混餌投与試験（川崎ら（1994））において認められた脂質代謝に関する所見及びラット90日間混餌投与試験（曹ら（2014））において認められた膀胱粘膜上皮の過形成については、他の試験には関連する所見が認められないことから毒性と判断しなかった。ラット6か月間飲水投与試験（Somova & Khan（1996）及びSomovaら（1997））及びラット6か月間飲水投与試験（Sethiら（2008））において認められた神経に関する所見については、詳細が不明であること、ヒトで同様の病理学的所見が見られるかどうかは不明であること、後述のヒトにおける知見の判断において、食事経路のアルミニウムの摂取とアルツハイマー病を含む神経疾患との間に因果関係ありとする十分な根拠はないと判断されていることから、ヒトにおける安全性に直ちに懸念を示す知見ではないと判断した。ラット120日間飲水投与試験（Sunら（2011））及びラット120日間飲水投与試験（Wangら（2012））において認められたホルモンの減少に関する所見については、ヒトにおいて内分泌毒性に関する知見は認められていないことから、ヒトにおいて問題となる知見ではないと判断した。

また、発がん性は認められないと判断した。

本専門調査会としては、ヒトにおける知見を検討した結果、次のように考えた。

アルミニウムの摂取との関連が報告されている症状として、骨への影響、アルツハイマー病を含む神経疾患及びDESが挙げられる。ただし、DESは経口以外の経路によるアルミニウムの摂取によるものである。

骨への影響については、大量の制酸剤を投与した場合の消化管でのリン酸の吸収阻害による影響や、新生児において非経口栄養法でアルミニウムを摂取した場合の影響を示唆する研究報告が存在する。また、高齢者における、骨中のアルミニウム量と股関節骨折のリスクとの関連はないとする研究報告もある。これらを踏まえると、食事経路のアルミニウムの摂取と骨への影響との間に因果関係ありとする十分な根拠はないと判断した。

アルツハイマー病を含む神経疾患については、2011年のJECFAの評価以降に報告された症例報告も含めて検討したが、これまでの疫学研究の結果においては、一部の研究がアルミニウムの摂取とアルツハイマー病との関連を示唆する一方で、関連なしとする研究も複数あり、一致性がない。また、いずれの研究においても、

摂取経路としては、飲水、食品及び薬剤がそれぞれ単独で検討されているが、他の経路による摂取が考慮されておらず、生物学的メカニズムも明らかでない。これらを踏まえると、食事経由のアルミニウムの摂取とアルツハイマー病を含む神経疾患との間に、因果関係ありとする十分な根拠はないと判断した。

以上から、ヒトの知見からは、食事経由のアルミニウムの摂取に係る安全性の懸念を示す根拠はないと判断した。

(3) 摂取量の推計等

本専門調査会としては、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の使用基準改正後の食品等に由来するアルミニウム摂取量は、食品由来を合計すると、小児及び国民全体（一部、成人（20歳以上）のデータを含む）について、それぞれ 1.0mg/kg 体重/週及び 0.57mg/kg 体重/週と判断した。また、アルミニウム製器具・容器包装由来及び水道水由来を含めると、小児及び国民全体の推定摂取量はそれぞれ、1.2mg/kg 体重/週及び 0.69mg/kg 体重/週と判断した。

(4) 食品健康影響評価

本専門調査会としては、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の使用基準改正後の食品等に由来するアルミニウム摂取量を勘案すると、アルミニウムイオンの添加物及び汚染物質由来の摂取量に関する上限値を特定することが必要と判断した。

なお、アルミニウムの摂取量に関する上限値に関する評価指標については、JECFA 及び EFSA は、添加物及び汚染物質由来のアルミニウムを併せて評価していることから、評価指標として耐容週間摂取量 (TWI)¹を用いている。

本専門調査会としては、上述 (p110) のとおり、アルミニウムイオンとしての評価に当たっては、添加物及び汚染物質由来の摂取を考慮して評価することとし、また、昨今の国際的な動向及び体内動態も考慮し、アルミニウムの評価指標として TWI を用いることとした。

本専門調査会としては、ラット発生毒性試験から得られた NOAEL 30 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）を根拠とし安全係数 100 で除し、一週間当たりの摂取量に換算した 2.1 mg/kg 体重/週（アルミニウムとして）をアルミニウムの TWI と評価した。

TWI	2.1 mg/kg 体重/週（アルミニウムとして）
（TWI 設定根拠試験）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	飲水投与
（NOAEL 設定根拠所見）	雄児動物の体重増加抑制及び腎臓への影

(NOAEL)	響
(安全係数)	30 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして)
	100

<別紙：略称>

略称	名称等
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALS	amyotrophic lateral sclerosis：筋萎縮性側索硬化症
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMS	accelerator mass spectrometry：加速器質量分析法
BBr	brain：blood ratio
BMC	bone mineral content：骨塩量
CHL	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CI	confidence interval：信頼区間
DES	dialysis encephalopathy syndrome：透析脳症症候群
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EHC	Environmental Health Criteria：環境保健クライテリア
EU	European Union：欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization：国際連合食糧農業機関
FASEB	Federation of American Societies for Experimental Biology：米国生物実験科学連合
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
GMP	Good Manufacturing Practice：適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe：一般的に安全とみなされる
GSFA	Codex General Standard for Food Additives：食品添加物に関するコーデックス一般規格
GST	glutathione <i>S</i> transferase：グルタチオン <i>S</i> トランスフェラーゼ
ICP-MS	inductively coupled plasma mass spectrometry：誘導結合プラズマ質量分析法
IPCS	International Programme on Chemical Safety：国際化学物質安全性計画
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
LOEL	Lowest Observed Effect Level：最小影響量
MDA	Malondialdehyde：マロンジアルデヒド
NFT	neurofibrillary tangle：神経原線維変化
PN	papillary or nodular：乳頭状及び結節状
PTWI	Provisional Tolerable Daily Intake：暫定耐容週間摂取量
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
SOD	superoxide dismutase：スーパーオキシドジスムターゼ
TFIII A	transcription factor III A
TBARS	thiobarbituric acid-reactive substances：チオバルビツール酸反応性物質
Tmax	最高濃度到達時間
TWI	Tolerable Weekly Intake：耐容週間摂取量

WHO	World Health Organization : 世界保健機関
-----	------------------------------------

<参照>

- 1 厚生労働省：「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び「硫酸アルミニウムカリウム」の規格基準の改正に関する食品健康影響評価について，第 644 回食品安全委員会（平成 29 年 3 月 28 日）
- 2 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．厚生労働省：第 8 版 食品添加物公定書 2007；652-3
- 3 O'Neil MJ, Heckelman PE, Dobbelaar PH, Roman KJ, Kenny CM, Karaffa LS (ed.) : Aluminum ammonium sulfate, Aluminum potassium sulfate. The Merck Index fifteenth edition, The royal society of chemistry, 2013; 61, 64, 65
- 4 合成膨脹剤，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．谷村 顕雄、棚元憲一監修：第 8 版 食品添加物公定書解説書，廣川書店，2007；D578-81, D1735-41
- 5 乾燥硫酸アルミニウムカリウム，硫酸アルミニウムカリウム水和物．日本薬局方解説書編集委員会：第十六改正 日本薬局方解説書，廣川書店，2011；C5238-42, C-4759-60
- 6 添付文書 硫酸アルミニウムカリウム水和物．第 2 版．小堺製薬株式会社，2012 年 4 月
- 7 厚生労働省：硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムの使用基準改正要請資料 概要書
- 8 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会：アルミニウムを含有する添加物への対応について（平成 29 年 3 月 10 日現在）．平成 29 年 3 月 10 日
- 9 General standard for food additives. Codex Alimentarius: CODEX STAN 192-1995. Adopted in 1995. Revision 2016. Codex: 2016; 67, 77-8, 204-5, 241, 246, 248, 253, 295-6, 397, 402, 404
- 10 Aluminum ammonium sulfate, Aluminum potassium sulfate. FDA 21CFR: CFR Title21 Chapter I Subchapter B Part 182 SubpartB-Sec. 182. 1127, Sec. 182. 1129. FDA: Apr. 1, 2015; 480
- 11 Commission Regulation (EU) No 380/2012 of 3 May 2012. Official Journal of the European Union. EU 2012; L 119/14-7, 24, 31, 28. Union list of food additives approved for use in foods and conditions of use. Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008. The European Parliament and of The Council: November 2014; 97-8
- 12 Schdule 15 -Substances that may be used as food additives. Australia New

Zealand Food Standards Code - Standard 1. 1. 1 - 1, 3. 1. F2016C00194.
FSANZ: 1 Mar. 2016; 1-2

- ^{1 3} Food and Nutrition. List of Permitted Food Additives. Health Canada: 2016; List4, 6, 8, 10, 13
- ^{1 4} WHO Technical Report Series 617, Evaluation of certain food additives, Twenty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva(1977), 1978
- ^{1 5} WHO Technical Report Series 683, Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome(1982), 1982
- ^{1 6} WHO Technical Report Series 733, Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva(1985), 1986
- ^{1 7} WHO Technical Report Series 751, Evaluation of certain food additives and contaminants, Thirtieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome(1986), 1987
- ^{1 8} Aluminium.WHO Technical Report Series 776, Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva(1988), 1989; 26-7, 42-8
- ^{1 9} Aluminium from all sources, including food additives (addendum). WHO Food Additives Series 58, Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome(2006), 2007; 119-207
- ^{2 0} Aluminium (from all sources, including food additives). WHO Technical Report Series 940, Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome(2006), 2007; 33-45, 62-78
- ^{2 1} Aluminium-containing food additives. WHO Technical Report Series 996, Evaluation of certain food additives and contaminants. Seventy-fourth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome(2011), 2011, 7-18, 97, 101-105, 107-31, 133-6
- ^{2 2} Aluminum-containing food additives (addendum). WHO Food Additives Series 65, Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Seventy-fourth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome(2011), 2012, 3-86, 809-1
- ^{2 3} Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology(LSRO/FASEB): Evaluation of the health aspects of

aluminum compounds as food ingredients. SCOGS-43, FDA Contract No. 223-75-2004, National Technical Information Service(NTIS) : PB262 655 FDA Contract No. 223-75-2004. 1975; 1-26

- ^{2 4} Commission of the European Communities: First series of food additives of various technological functions, food –science and techniques, Report of the scientific committee for food (SCF) Twenty-fifth series, 1991 (Opinion expressed on 18 May 1990): 1-25
- ^{2 5} Statement of EFSA: Safety of Aluminium from Dietary Intake, Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). The EFSA Journal 2008; 754: 1-34 (Question Nos EFSA-Q-2006-168 and EFSA-Q-2008-254)
- ^{2 6} Statement of EFSA: On the evaluation of a new study related to the bioavailability of aluminium in food. EFSA Journal 2011; 9(5): 2157, 1-16
- ^{2 7} 食品安全委員会：添加物評価書 アンモニウムイソバレレート（第 2 版），2014 年 12 月 9 日
- ^{2 8} 食品安全委員会：添加物評価書 硫酸カリウム，2013 年 1 月 21 日
- ^{2 9} 食品安全委員会：添加物評価書 硫酸亜鉛，2015 年 9 月 15 日
- ^{3 0} 硫酸カリウム安全性関連文献検索（PubMed）、検索期間：2013/01/01～2017 (Publication date)
- ^{3 1} 株式会社 化合物安全性研究所：平成 19 年度 アルミ含有化合物に関する生物学的利用能試験，硫酸アルミニウムアンモニウムのラットにおける生物学的利用能試験（単回投与）（2010 年 8 月 13 日）
（英訳版；Sunaga M: Single dose bioavailability study of aluminium ammonium sulfate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07178), Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010a)
- ^{3 2} 株式会社 化合物安全性研究所：平成 19 年度 アルミ含有化合物に関する生物学的利用能試験，硫酸アルミニウムアンモニウムのラットにおける生物学的利用能試験（反復投与）（2010 年 8 月 13 日）（Sunaga(2010b)）
（英訳版；Sunaga M: Repeated dose bioavailability study of aluminium ammonium sulfate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07179), Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010b)
- ^{3 3} Day JP, Barker J, Evans LJ, Perks J, Seabright PJ, Ackrill P, et al.: Aluminium absorption studied by ²⁶Al tracer. Lancet 1991; 337: 1345
- ^{3 4} Priest ND, Newton D, Talbot B, McAughey J, Day P, and Fifield K: Industry

-
- sponsored studies on the biokinetics and bioavailability of aluminium in man. In: Priest ND, and O'Donnell TV. (ed.). Health in the aluminium industry. Middlesex University Press, London. 1998; 105–29
- ^{3 5} Taylor GA, Moore PB, Ferrier IN, Tyrer SP, and Edwardson JA: Gastrointestinal absorption of aluminium and citrate in man. *J Inorg Biochem* 1998; 69: 165-9
- ^{3 6} Benke GM and Osborn TW: Urinary silicon excretion by rats following oral administration of silicon compounds. *Food Cosmet Toxicol* 1979; 17: 123-7
- ^{3 7} 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
- ^{3 8} Jouhanneau P, Raisbeck GM, Yiou F, Lacour B, Banide H, and Drüeke TB: Gastrointestinal absorption, tissue retention, and urinary excretion of dietary aluminum in rats determined by using ²⁶Al. *Clin Chem* 1997; 43: 1023-8
- ^{3 9} Schönholzer KW, Sutton RAL, Walker VR, Sossi V, Schulzer M, Orvig C, et al.: Intestinal absorption of trace amounts of aluminium in rats studied with ²⁶aluminium and accelerator mass spectrometry. *Clin Sci* 1997; 92: 379-83
- ^{4 0} Yokel RA and Florence RL: Aluminum 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(1–2): 86-93
- ^{4 1} Yokel RA and Florence RL: Aluminum bioavailability from tea infusion. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(12): 3659-63
- ^{4 2} Yokel RA, Hicks CL, and Florence RL: Aluminum bioavailability from basic sodium aluminum phosphate, an approved food additive emulsifying agent, incorporated in cheese. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(6): 2261-6
- ^{4 3} 株式会社 化合物安全性研究所：平成 19 年度 アルミ含有化合物に関する生物学的利用能試験，乳酸アルミニウムのラットにおける生物学的利用能試験（単回投与）（2010 年 7 月 23 日）
（英訳版; Sunaga M: Single dose bioavailability study of aluminium lactate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07176), Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010c)
- ^{4 4} 株式会社 化合物安全性研究所：平成 19 年度 アルミ含有化合物に関する生物学的利用能試験，乳酸アルミニウムのラットにおける生物学的利用能試験（反復投与）（2010 年 7 月 23 日）
（英訳版; Sunaga M: Repeated dose bioavailability study of aluminium lactate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No.

SR07177), Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010d)

- ^{4 5} 株式会社 化合物安全性研究所：平成 19 年度 アルミ含有化合物に関する生物学的利用能試験，硫酸アルミニウムのラットにおける生物学的利用能試験（単回投与）（2010 年 7 月 23 日）
（英訳版；Sunaga M: Single dose bioavailability study of aluminium sulfate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07174), Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010e)
- ^{4 6} 株式会社 化合物安全性研究所：平成 19 年度 アルミ含有化合物に関する生物学的利用能試験，硫酸アルミニウムのラットにおける生物学的利用能試験（反復投与）（2010 年 7 月 23 日）
（英訳版；Sunaga M: Repeated dose bioavailability study of aluminium sulfate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07175), Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010f)
- ^{4 7} Provan SD, and Yokel RA: Aluminium uptake by the *in Situ* Rat gut preparation. J Pharm Exp Ther 1988a; 245(3): 928-31
- ^{4 8} van der Voet GB and de Wolff FA: Intestinal absorption of aluminium, effect of sodium and calcium. Arch Toxicol 1998; 72: 110-4
- ^{4 9} Cefali EA, Nolan JC, McConnell WR, and Walters DL: Pharmacokinetic study of Zeolite A, Sodium aluminosilicate, Magnesium silicate and Aluminum hydroxide in dogs. Pharm Res 1995; 12: 270-4
- ^{5 0} Reiber S, Kukull W, and Standish-Lee P: Drinking water aluminium and bioavailability. J Am Water Works Assoc 1995; 87: 86-100
- ^{5 1} Yokel RA and McNamara PJ: Aluminium toxicokinetics, An updated minireview. Pharmacol Toxicol 2001; 88: 159-67
- ^{5 2} Martin RB, Savory J, Brown S, Bertholf RL, and Wills MR: Transferrin binding of Al³⁺ and Fe³⁺. Clin Chem 1987; 33: 405 - 7
- ^{5 3} Öhman LO and Martin RB: Citrate as the main small molecule binding Al³⁺ in serum. Clin Chem 1994; 40: 598 - 601
- ^{5 4} Fulton B, Jaw S, and Jeffery EH: Bioavailability of Aluminum from Drinking Water. Fundam Appl Toxicol 1989; 12: 144-50
- ^{5 5} Somova LI and Khan MS: Aluminium Intoxication in Rats. II. Chronic Toxicity: Effects on aluminium balance, aluminium plasma and tissue levels and haematology. S Afr J Food Sci Nutr 1996; 8(3): 102-5

-
- ^{5 6} 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. *Reprod Toxicol* 2006; 21(1): 313–321
- ^{5 7} Priest ND: The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer; review and study update; *J Environ Monit*, 2004, 6,375-403
- ^{5 8} Yokel RA and McNamara PJ: Elevated aluminum persists in serum and tissues of rabbits after a six-hour infusion. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989; 99: 133-8
- ^{5 9} Somova L, Gregory MA, Khan MS, Surajpal S, Mabika M, Channa ML, et al.: Aluminium intoxication in rats. I . Acute toxicity. *S Afr J Food Sci Nutr* 1995; 7(4): 151-5
- ^{6 0} Struys-Ponsar C, Kerkhofs A, Gauthier A, Soffié M, and van den Bosch de Aguilar: Effects of aluminum exposure on behavioral parameters in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 643-8
- ^{6 1} Yumoto S, Nagai H, Kobayashi K, Tamate A, Kakimi S, and Matsuzaki H: ²⁶Al incorporation into the brain of suckling rats through maternal milk. *J Inorg Biochem* 2003; 97: 155 - 60
- ^{6 2} Yokel RA: Brain uptake, retention, and efflux of aluminum and manganese. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (Suppl 5): 699-704
- ^{6 3} Talbot RJ, Newton D, Priest ND, Austin JG, and Day JP: Inter-subject variability in the metabolism of aluminium following intravenous injection as citrate. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14(7): 595-9
- ^{6 4} Priest ND, Newton D, Day JP, Talbot RJ, and Warner AJ: Human metabolism of aluminium-26 and gallium-67 injected as citrates. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14: 287 - 93
- ^{6 5} 藤田博, 佐々木美恵子 : *Salmonella* TA97, TA102 を用いた食品添加物の変異原性試験 (第 4 報) . 東京衛研年報 1989 ; 40 : 355-62
- ^{6 6} 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川国衛 : 1 . 食品添加物の変異原性試験成績 (その 3) . 変異原性と毒性 1982 ; 5(6) : 579-87
- ^{6 7} Roy AK, Sharma A, and Talukder G: Effects of aluminium salts on bone marrow chromosomes in rats in vivo. *Cytobios* 1991b; 66: 105-11
- ^{6 8} Nishioka H: Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res*

1975; 31: 185-9

- ^{6 9} Kanematsu N, Hara M, and Kada T: Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat Res* 1980; 77: 109-16
- ^{7 0} Olivier Ph and Marzin D: Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutat Res* 1987; 189: 263-9
- ^{7 1} Lankoff A, Banasik A, Duma A, Ochniak E, Lisowska H, Kuszewski T, et al.: A comet assay study reveals that aluminium induces DNA damage and inhibits the repair of radiation-induced lesions in human peripheral blood lymphocytes. *Toxicology Letter* 2006; 161: 27-36
- ^{7 2} Lima PD, Leite DS, Vasconcellos MC, Cavalcanti BC, Santos RA, Costa-Lotufo LV, et al.: Genotoxic effects of aluminum chloride in cultured human lymphocytes treated in different phase of cell cycle. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 1154-9
- ^{7 3} Sappino AP, Buser R, Lesne L, Gimelli S, Béna F, Belin D, et al.: Aluminium chloride promotes anchorage-independent growth in human mammary epithelial cells. *J Appl Toxicol* 2012; 32(3): 233-43
- ^{7 4} Marzin DR and Phi HV: Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat Res* 1985; 115: 49-51
- ^{7 5} Prival MJ, Simmon VF, and Mortelmans KE: Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat Res* 1991; 260: 321-9
- ^{7 6} Oberly TJ, Piper CE, and McDonald DS: Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J Toxicol Environ Health* 1982; 9: 367-76
- ^{7 7} Litton Bionetics Inc: Mutagenic evaluation of compound FDA 71-45, Synthetic silica sodium silicoaluminate, National Technical Information Service (NTIS) PB-245468 Nov 1974 (Contact FDA71-268)
- ^{7 8} Roy AK, Talukder G, and Sharma A: Effects of aluminium sulphate on human lymphocyte chromosomes in vitro. *Mutat Res* 1990; 244: 179-83
- ^{7 9} Turkez H and Geyikoglu F: The efficiency of bismuth subnitrate against genotoxicity and oxidative stress induced by aluminum sulphate. *Toxicol Ind Health* 2011; 27(2): 133-42
- ^{8 0} Migliore L, Cocchi L, Nesti C, and Sabbioni E: Micronuclei assay and FISH analysis in human lymphocytes treated with six metal salts. *Environ Mol Mutagen* 1999; 34: 279-84
- ^{8 1} 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): 323-7

- ^{8 2} 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
- ^{8 3} Manna GK and Das RK: Chromosome aberration in mice induced by aluminium chloride. *Nucleus* 1972; 15: 180-6
- ^{8 4} Türkez H and Toğar B: Aluminum phosphide-induced genetic and oxidative damages in rats: attenuation by *Laurus nobilis* leaf extract. *Toxicol Ind Health* 2013; 29(7): 579-83
- ^{8 5} D'Souza SP, Vijayalaxmi KK, and Naik P: Assessment of genotoxicity of aluminium acetate in bone marrow, male germ cells and fetal liver cells of Swiss albino mice. *Mutat Res* 2014; 766: 16-22
- ^{8 6} Dhir H, Roy AK, and Sharma A: Relative efficiency of *Phyllanthus emblica* fruit extract and ascorbic acid in modifying lead and aluminium-induced sister-chromatid exchanges in mouse bone marrow. *Environ Mol Mutagen* 1993; 21: 229-36
- ^{8 7} Türkez H, Yousef MI, and Geyikoglu F: Propolis prevents aluminium-induced genetic and hepatic damages in rat liver. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(10): 2741-6
- ^{8 8} Geyikoglu F, Türkez H, Bakir TO, and Cicek M: The genotoxic, hepatotoxic, nephrotoxic, haematotoxic and histopathological effects in rats after aluminium chronic intoxication. *Toxicol Ind Health* 2013; 29(9): 780-91
- ^{8 9} Hanas JG and Gunn CG: Inhibition of transcription factor IIIA-DNA interactions by xenobiotic metal ions. *Nucleic Acids Res* 1996; 24(5): 924-30
- ^{9 0} Moumen R, Ait-Oukhatar N, Bureau F, Fleury C, Bouglé D, Arhan P, et al: Aluminium increases xanthine oxidase activity and disturbs antioxidant status in the rat. *J Trace Elem Med Biol* 2001; 15: 89-93
- ^{9 1} Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology(LSRO/FASEB): Evaluation of the health aspects of certain silicate as food ingredients. National Technical Information Service(NTIS) 1979; PB301402: FDA Contract No. 223-75/2004
- ^{9 2} Kumar S: Acute toxicity of aluminium chloride, acephate, and their coexposure in male Wistar rat. *Int J Toxicol* 2001; 20: 219 - 23
- ^{9 3} 川崎靖, 梅村隆志, 佐井君江, 長谷川隆一, 門馬純子, 齊藤実, 他 : コチニール

(Cochineal) およびミョウバン (Aluminum Potassium Sulfate) のラットにおける 13 週間同時反復投与毒性試験. 衛生試験所報告 1994 ; 第 112 号 : 48-56

- ^{9 4} 曹永晩, 水田保子, 豊田武士, 赤木純一, 小川久美子 : 硫酸アルミニウムカリウムの F344 ラットにおける 90 日間反復投与毒性試験 (厚生労働省委託試験), 平成 26 年 3 月 31 日
- ^{9 5} Golub MS and Keen CL: Effects of Dietary Aluminum on Pubertal Mice. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 595-602
- ^{9 6} Somova LI, Missankov A, and Khan MS: Chronic aluminum intoxication in rats: dose dependent morphological changes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 19: 599-604
- ^{9 7} 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 Toxicol* 1984; 22(1): 7-9
- ^{9 8} International Programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. WHO(ed.): Aluminium. *Environmental Health Criteria (EHC) 194*; World Health Organization 1997
- ^{9 9} Oneda S, Takasaki T, Kuriwaki K, Ohi Y, Umekita Y, Hatanaka S, et al.: Chronic toxicity and tumorigenicity study of aluminum potassium sulfate in B6C3F1 mice. *In Vivo* 1994; 8: 271-8
- ^{1 0 0} Schroeder HA and Mitchener M: Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice. *J Nutr* 1975a; 105: 452-8
- ^{1 0 1} Schroeder HA, Mitchener M, and Nason AP: Influence of various sugars, chromium and other trace metals on serum cholesterol and glucose of rats. *J Nutr* 1971; 101: 247-56
- ^{1 0 2} Species Specific Information: Mouse. Johns Hopkins University
- ^{1 0 3} Roy AK, Talukder G, and Sharma A: Similar effects in vivo of two aluminum salts on the liver, kidney, bone, and *Rattus norvegicus*. *Bull Environ Contam Toxicol* 1991a; 47: 288-95
- ^{1 0 4} Schroeder HA and Mitchener M: Life-term studies in rats: Effects of aluminum, barium, beryllium, and tungsten. *J Nutr* 1975b; 105: 421-7
- ^{1 0 5} Schroeder HA, Vinton JR. WH, and Balassa JJ: Effect of chromium, cadmium and other trace metals on the growth and survival of mice. *J Nutr* 1963; 80: 39-47
- ^{1 0 6} Species Specific Information: Rat. Johns Hopkins University

-
- ^{1 0 7} Pettersen JC, Hackett DS, Zwicker GM, and Sprague GL: Twenty-six week toxicity study with KASAL (basic sodium aluminium phosphate) in beagle dogs. *Environ Geochem Health* 1990; 12: 121-3
- ^{1 0 8} Ecelbarger CA and Greger JL: Dietary citrate and kidney function affect aluminum, zinc, and iron utilization in rats. *J Nutr* 1991; 121: 1755-62
- ^{1 0 9} Greger JL and Powers CF: Assessment of exposure to parenteral and oral aluminum with and without citrate using a desferrioxamine test in rats. *Toxicology* 1992; 76: 119-32
- ^{1 1 0} Bernard BK, Osheroff MR, Hofmann A, and Mennear JH: Toxicology and carcinogenesis studies of dietary titanium dioxide - coated mica in male and female Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 1990; 29: 417-29
- ^{1 1 1} 株式会社 化合物安全性研究所 : 平成 20 年度 アルミ含有化合物に関する繁殖試験 (2010 年 2 月 22 日)
(英訳版; Fujii S: Two-generation toxicity study of aluminium ammonium sulfate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07180). Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010)
- ^{1 1 2} 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 Chem Toxicol* 2011a; 49(9): 1948-59
- ^{1 1 3} Domingo JL, Gómez M, Bosque MA, and Corbella J: Lack of teratogenicity of aluminum Hydroxide in mice. *Life Sciences* 1989; 45: 243-7
- ^{1 1 4} 株式会社 化合物安全性研究所 : 平成 20 年度 アルミ含有化合物に関する繁殖試験 (2009 年 11 月 18 日)
(Fujii S: Two-generation toxicity study of aluminium sulfate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07181). Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2009)
- ^{1 1 5} 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. *Reprod Toxicol* 2011b; 31(2): 219-30
- ^{1 1 6} Semple H: One-year developmental and chronic neurotoxicity study of aluminium citrate in rats. Alberta Research Council Inc. (Study TEH-113); Report No. TOA02982. 03. rpt; Submitted to FAO/WHO by the International Aluminium Institute. 2010 (未公表)
- ^{1 1 7} 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

- ^{1 1 8} Food and Drug Research Laboratories Inc.: Teratologic Evaluation of FDA 71-45(Sodium Silico-aluminate). (PB 223-810. Report No.FDABF-GRAS-129). May 1, 1973
- ^{1 1 9} Donald JM, Golub MS, Gershwin ME, and CL Keen: Neurobehavioral effects in offspring of mice given excess aluminum in diet during gestation and lactation. *Neurotoxicol Teratol* 1989; 11: 345-51
- ^{1 2 0} 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
- ^{1 2 1} Golub MS, Germann SL, Han B, and Keen CL: Lifelong feeding of a high aluminum diet to mice. *Toxicology* 2000; 150: 107-17
- ^{1 2 2} 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. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 365-72
- ^{1 2 3} 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. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 101: 49-56
- ^{1 2 4} 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
- ^{1 2 5} 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
- ^{1 2 6} 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
- ^{1 2 7} 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
- ^{1 2 8} Agarwal SK, Ayyash L, Gourley CS, Levy J, Faber K, and Hughes CL Jr: Evaluation of the developmental neuroendocrine and reproductive toxicology of aluminium. *Food Chem Toxicol* 1996; 34(1): 49-53

-
- ^{1 2 9} 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
- ^{1 3 0} Sun H, Hu C, Jia L, Zhu Y, Zhao, 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
- ^{1 3 1} 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 rats. *Biol Trace Elem Res* 2012; 145: 382-7
- ^{1 3 2} 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(6): 1069-79
- ^{1 3 3} 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 Domest Anim* 2012; 47: 335-43
- ^{1 3 4} Abd-Elghaffar SKH, El Sökkary GH, and Sharkawy AA: Aluminum-induced neurotoxicity and oxidative damage in rabbits: protective effect of melatonin. *Neuroendocrinology Letters* 2005; 26(5): 609-16
- ^{1 3 5} Orihuela D, Meichtry V, and Pizarro M: Aluminium-induced impairment of transcellular calcium absorption in the small intestine: calcium uptake and glutathione influence. *J Inorg Biochem* 2005a; 99: 1879-86
- ^{1 3 6} El-Demerdash FM: Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipid peroxidation, enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed to aluminium. *J Trace Elem Med Biol* 2004; 18: 113-21
- ^{1 3 7} Orihuela D, Meichtry V, Pregi N, and Pizarro M: Short-term oral exposure to aluminium decreases glutathione intestinal levels and changes enzyme activities involved in its metabolism. *J Inorg Biochem* 2005b; 99: 1871-8
- ^{1 3 8} Kaur A and Gill KD: Disruption of neuronal calcium homeostasis after chronic aluminium toxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96: 118-22
- ^{1 3 9} Sarin S, Julka D, and Gill KD: Regional alterations in calcium homeostasis in the primate brain following chronic aluminium exposure. *Mol Cell Biochem* 1997a; 168: 95-100
- ^{1 4 0} Sarin S, Gupta V, and Gill KD: Alterations in lipid composition and neuronal injury in primates following chronic aluminium exposure. *Biol Trace Elem Res*

- ^{1 4 1} Neumann L and Jensen BG: Osteomalacia from Al and Mg antacids. Report of a case of bilateral hip fracture. *Acta Orthop Scand* 1989; 60: 361-2
- ^{1 4 2} Foldes J, Balena R, Ho A, Parfitt AM, and Kleerekoper M: Hypophosphatemic rickets with hypocalciuria following long-term treatment with aluminium-containing antacid. *Bone* 1991; 12: 67-71
- ^{1 4 3} Pivnick EK, Kerr NC, Kaufman RA, Jones DP, and Chesney RW: Rickets secondary to phosphate depletion. *Clin Pediatr* 1995; 34: 73-8
- ^{1 4 4} Shetty AK, Thomas T, Rao J, and Vargas A: Rickets and secondary craniosynostosis associated with long-term antacid use in an infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1243-5
- ^{1 4 5} 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: 695-8
- ^{1 4 6} Hellström HO, Mjöberg B, Mallmin H, and Michaëlsson K: The aluminium 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: 1982-8
- ^{1 4 7} Fewtrell MS, Bishop NJ, Edmonds CJ, Isaacs EB, and Lucas A: Aluminium exposure from parenteral nutrition in preterm infants: bone health at 15-year follow-up. *Pediatrics* 2009; 124: 1372-9
- ^{1 4 8} Flaten TP: Geographical associations between aluminium in drinking water and death rates with dementia (including Alzheimer's disease), Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis in Norway. *Environ Geochem Health* 1990; 12: 152-67
- ^{1 4 9} Bakar C, Karaman HI, Baba A, and Sengünalp F: Effect of high aluminium concentration in water resources on human health, case study: Biga Peninsula, northwest part of Turkey. *Arch Environ Contam Toxicol* 2010; 58: 93-44
- ^{1 5 0} Martyn CN, Barker DJP, Osmond C, Harris EC, Edwardson JA, and Lacey RF: Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Lancet* 1989; 333: 59-62
- ^{1 5 1} Wettstein A, Aeppli J, Gautshi K, and Peters M: Failure to find a relationship between mnemonic skills of octogenarians and aluminum in drinking water. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 97-103
- ^{1 5 2} Jacqmin H, Commenges D, Letenneur L, Barberger-Gateau P, and Dartigues J-F: Components of drinking water and risk of cognitive impairment in the elderly. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 48-57

-
- ^{1 5 3} Neri LC and Hewitt D: Aluminium, Alzheimer's disease, and drinking water. *Lancet* 1991; 338: 390
- ^{1 5 4} Forster DP, Newens AJ, Kay DWK, and Edwardson JA: Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 253-8
- ^{1 5 5} Forbes WF, Lessard S, and Gentleman JF: Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA). V. Comparisons of results, relevant to aluminum water concentrations, obtained from the LSA and from death certificates mentioning dementia.. *Can J Aging* 1995a; 14: 642-56
- ^{1 5 6} McLachlan DRC, Bergeron C, Smith JE, Boomer D, Rifat SL: Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminium in municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology* 1996; 46: 401-5
- ^{1 5 7} Martyn CN, Coggon DN, Inskip H, Lacey RF, and Young WF: Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997; 8: 281-6
- ^{1 5 8} Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, and Gauvreau D: Aluminum forms in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Environ Res* 2000; 84: 234-46
- ^{1 5 9} Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, La Guéronnière V, Grandjean H, and Vellas B: Cognitive impairment and composition of drinking water in women: findings of the EPIDOS Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 897-902
- ^{1 6 0} Forbes WF, Hayward LM, and Agwani N: Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA). I. Results from a preliminary investigation. *Can J Aging* 1992; 11: 269-80
- ^{1 6 1} Forbes WF, McAiney CA, Hayward LM, and Agwani N: Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA). II. The role of pH. *Can J Aging* 1994; 13: 249-67
- ^{1 6 2} Forbes WF, Agwani N, and Lachmaniuk P: Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA). IV. The role of silicon-containing compounds. *Can J Aging* 1995b; 14: 630-41
- ^{1 6 3} Forbes WF, Gentleman JF, Agwani N, Lessard S, and McAiney CA: Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA). VI. The effects of iron on the associations of aluminum and fluoride water concentrations and of pH with mental

-
- functioning, based on results obtained from the LSA and from death certificates mentioning dementia. *Can J Aging* 1997; 16: 142-59
- ^{1 6 4} Forbes WF and Agwani N: Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA). III. The effects of different aluminum-containing compounds. *Can J Aging* 1994; 13: 488-98
- ^{1 6 5} Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, and Dartigues J-F: Relation between aluminium concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 59-66
- ^{1 6 6} Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, and Dartigues JF: Aluminium and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 489-96
- ^{1 6 7} Broe GA, Henderson AS, Creasey H, McCusker E, Korten AE, Jorm AF, et al.: A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990; 40: 1698-1707
- ^{1 6 8} The Canadian Study of Health and Aging(CSHA): Risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 1994; 44: 2073-80
- ^{1 6 9} Rogers MAM and Simon DG: A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1999; 28: 205-9
- ^{1 7 0} Flaten TP: Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res Bull* 2001; 55: 187-96
- ^{1 7 1} Perl DP, Gajdusek DC, Garruto RM, Yanagihara RT, and Gibbs CJ: Intraneuronal aluminium accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. *Science* 1982; 217: 1053-5
- ^{1 7 2} Owen PJ, Miles DPB, Draper GJ, and Vincent TJ: Retrospective study of mortality after water pollution incident at Lowermoor in north Cornwall. *BMJ* 2002; 324: 1189
- ^{1 7 3} 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: 877-9
- ^{1 7 4} Walton JR: Aluminium in hippocampal neurons from humans with Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 2006; 27(3): 385-94
- ^{1 7 5} Yumoto S, Kakimi S, Ohsaki A, and Ishikawa A: Demonstration of aluminium in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. *J Inorg Biochem* 2009; 103: 1579-84

-
- ^{1 7 6} Walton JR: Evidence for participation of aluminium in neurofibrillary tangle formation and growth in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010; 22: 65-72
- ^{1 7 7} Itoh M, Suzuki Y, Sugai K, Kozuka N, Ohsawa M, Otsuki T, et al.: Progressive leukoencephalopathy associated with aluminium deposits in myelin sheath. *J Child Neurol* 2008; 23: 938-43
- ^{1 7 8} Bhattacharjee S, Zhao Y, Hill JM, Culicchia F, Kruck TP, Percy ME, et al.: Selective accumulation of aluminum in cerebral arteries in Alzheimer's disease (AD). *J Inorg Biochem* 2013; 126: 35-7
- ^{1 7 9} Mirza A, King A, Troakes C, and Exley C: Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease. *J Trace Elem Med Biol* 2017; 40: 30-6
- ^{1 8 0} Guo CH, Ko WS, Chen PC, Hsu GS, Lin CY, and Wang CL: Alterations in trace elements and oxidative stress in uremic patients with dementia. *Biol Trace Elem Res* 2009; 131(1): 13-24
- ^{1 8 1} Bergomi M, Vinceti M, Nacci G, Pietrini V, Brätter P, Alber D, et al.: Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Environ Res* 2002; 89: 116-23
- ^{1 8 2} Molloy DW, Standish TI, Nieboer E, Turnbull JD, Smith SD, and Dubois S: Effects of acute exposure to aluminum on cognition in humans. *J Toxicol Environ Health Part A* 2007; 70(23): 2011-19
- ^{1 8 3} Parkinson IS, Ward MK, Feest TG, Fawcett RWP, and Kerr DNS: Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy: an epidemiological survey. *Lancet* 1979; 313: 406-9
- ^{1 8 4} Parkinson IS, Ward MK, and Kerr DNS: Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: the aluminium intoxication syndrome during regular haemodialysis. *J Clin Pathol* 1981; 34: 1285-94
- ^{1 8 5} Platts MM, Goode GC, and Hislop JS: Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis. *BMJ* 1977; 2: 657-60
- ^{1 8 6} Kerr DNS, Ward MK, Ellis HA, Simpson W, and Parkinson IS: Aluminium intoxication in renal disease. In Chadwick DJ & Whelan J (ed.) *Aluminium in biology and medicine* (Ciba Foundation Symposium). Wiley, Chichester, 1992; 169: 123-41
- ^{1 8 7} Starkey BJ: Aluminium in renal disease: current knowledge and future developments. *Ann Clin Biochem* 1987; 24: 337-44
- ^{1 8 8} Drüeke TB: Intestinal absorption of aluminium in renal failure. *Nephrol*

- ^{1 8 9} Meyer-Baron M, Schäper M, Knapp G, and van Thriel C: Occupational aluminium exposure: evidence in support of its neurobehavioral impact. *Neurotoxicology* 2007; 28(6): 1068-78
- ^{1 9 0} Kiesswetter E, Schäper M, Buchta M, Schaller KH, Rossbach B, Kraus T, et al.: Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: I. Assessment of exposure and neurobehavioral performance of Al welders in the train and truck construction industry over 4 years. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 81: 41-67
- ^{1 9 1} Kiesswetter E, Schäper M, Buchta M, Schaller KH, Rossbach B, Kraus T, et al.: 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* 2009; 82(10): 1191-210
- ^{1 9 2} Sakr CJ, Taiwo OA, Galusha DH, Slade MD, Fiellin MG, Bayer F, et al.: Reproductive outcomes among male and female workers at an aluminium smelter. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 137-43
- ^{1 9 3} Ejima A, Watanabe C, Koyama H, and Satoh H: Analysis of trace elements in the central nerve tissues with inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Tohoku J Exp Med* 1996; 178: 1-10
- ^{1 9 4} 佐藤 恭子, 久保田 浩樹, 建部 千絵, 大槻 崇, 穂山 浩, 平成 23 年度 食品・添加物等規格基準に関する試験検査等調査研究 食品添加物等 (アルミニウム) の一日摂取量調査研究報告書
- ^{1 9 5} 佐藤 恭子, 久保田 浩樹, 建部 (佐々木) 千絵, 大槻 崇, 穂山 浩, 平成 24 年度 食品・添加物等規格基準に関する試験検査等調査研究 食品添加物等 (アルミニウム) の一日摂取量調査研究報告書
- ^{1 9 6} 荻本真美, 鈴木公美, 樺島順一郎, 中里光男, 植松洋子: アルミニウム含有食品添加物を使用した食品中のアルミニウム含有量. *食品衛生学雑誌* 2012; 53(1): 57-62
- ^{1 9 7} 佐藤恭子, 食品添加物の生産量統計調査を基にした摂取量の推定に関わる研究 その 1 指定添加物品目 (第 10 回最終報告). 平成 25 年度
- ^{1 9 8} 厚生労働省, 硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムの食品健康影響評価に係る補足資料. 平成 29 年 7 月
- ^{1 9 9} 佐藤恭子, 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究 その 1 指定添加物品目 (第 11 回最終報告). 平成 28 年度

-
- 200 一般財団法人日本食品分析センター，平成 25 年度陰膳サンプルを用いた化学物質・汚染物質の分析調査報告書．平成 26 年 3 月
- 201 西信雄：食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務 追加資料別添 1．平成 25 年 5 月 27 日；1-35
- 202 厚生労働省，アルミニウムを含有する添加物の使用実態に関する調査について（平成 26 年）
- 203 佐藤恭子，食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する研究 分担研究 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究その 1 指定添加物品目（第 9 回最終報告）．平成 22 年度
- 204 河村葉子，馬場二夫，渡辺悠二，六鹿元雄：我が国におけるアルミニウム製アルミ製器具・容器包装由来のアルミニウム摂取量の推定．日本食品化学学会誌．2016；23 巻 1 号：1-8
- 205 国立保健医療科学院：WHO 飲料水水質ガイドライン 第 4 版（日本語版）．平成 24 年 12 月；170-1, 325-7
- 206 食品安全委員会：食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について，2014 年 3 月 31 日
- 207 FSANZ: The 23rd Australian total diet study. Food Standards Australia New Zealand; 2011: 1-41, 109-17

**硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムに係る
食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成 29 年 11 月 1 日～平成 29 年 11 月 30 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 5 通
4. 意見・情報の概要及び添加物専門調査会の回答

	意見・情報の概要*	専門調査会の回答
1	<p>(4) 食品健康影響評価について、異論ありません。「摂取量に関する上限値を特定することが必要」との判断に異論ありません。また、TWI を「2.1mg/kg 体重/週（アルミニウムとして）」とされたことに異論ありません。</p> <p>(3) 摂取量の推計等について、小児及び国民全体の推計量に異論ありません。ただし、95 パーセンタイル値も推計し公表していただきたいと思えます。</p> <p>厚生労働省における速やかな規格・基準の改正（設定）を望みます。</p>	<p>御意見ありがとうございます。</p> <p>小児のアルミニウム推計摂取量における 95 パーセンタイル値は、本評価書にも記載しているとおり、使用基準改正前で 2.027 mg/kg 体重/週、使用基準改正後で 1.598 mg/kg 体重/週と推計されています。なお、要請者から提出された資料によると、成人は小児に比べて体重当たりのアルミニウムの摂取量が少ないとされています。</p> <p>頂いた御意見については、厚生労働省にお伝えいたします。</p>
2	<p>アルミニウム添加物について、含有量の上限を設定すること自体は賛成である。しかしアルツハイマー型認知症との関連を示唆する論文もあり、さらに引き下げることも考慮するべきである。</p>	<p>御意見ありがとうございます。</p> <p>専門調査会においては、アルツハイマー病との関連を示唆する論文も参照したうえで、アルミニウムの摂取とアルツハイマー病との関連については一致性がないこと及び食事、飲水又は薬剤を単独で考慮するのみで他の経路による摂取が考慮されておらず、生物学的メカニズムが明らかでないことから、食事経由のアルミニウムの摂取とアルツハイマー病を含む神経疾患の間には、因果関係ありとする十分な根拠はないと判断しました。</p>

	<p>なお膨張剤などの一括名表示は廃止すべきであり、消費者庁と連携するべきである。</p>	<p>表示制度等に関する御意見については、消費者庁にお伝えいたします。</p>
3	<p>・硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムについての健康影響評価が目的であるのに対して、結論がアルミニウムとしての評価に変えているのは何故か。化合物の吸収形態から、乖離する各イオンで評価し、有害影響の最も高いアルミニウムの評価結果で評価することは理解できるが、結論はあくまでも対象化合物の摂取量で示し、補助的にアルミニウム換算値をつけるとすべきではないか。</p> <p>・評価できた NOAEL は一般毒性として 1 件、生殖毒性として 2 件、発生毒性として 1 件しかない状況下では、科学的根拠となる評価案件が少なく信憑性が薄くなることから、アルミニウムの評価指標を週間耐用摂取量とする場合であっても、TWI ではなく PTWI として暫定的な基準として定め、科学的根拠となるデータが追加され、再評価が可能となった時点で恒常的な基準にするべきではないか。</p>	<p>専門調査会としては、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムの評価に当たっては、これらを構成する各イオンについて評価する必要があると考えました。硫酸イオン、アンモニウムイオン及びカリウムイオンについては、安全性に懸念のある知見はないと考えました。アルミニウムイオンについてはその摂取量推計にあたり、添加物由来だけでなく、自然由来のアルミニウム等についても考慮する必要があると考えたことから、耐受週間摂取量 (TWI) についても、評価対象添加物としてよりも、アルミニウムとしての値で表現することが適切と考えました。</p> <p>専門調査会では、現時点で入手可能な最新の知見に基づき、適切な評価を行ったと考えています。引き続き、最新のデータの情報収集に努めてまいります。</p>
4	<p>1. 今回の結果案は J E C F A の見解を軸に結論が出されていると感じます。米国では現在または将来使用されると考えられる使用量で人に有害影響を示す合理的な根拠はないとしています。この様な見解は反映されているのでしょうか？</p>	<p>御指摘については、1975 年、米国において、「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び「硫酸アルミニウムカリウム」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ない」とされており、本評価書にも記載されています。専門調査会では 1975 年以降に実施された試験成績等も踏まえて、評価を行いました。</p>

<p>2. NOAEL : 30 mg / kg 体重 / 日の判断基準としては、(5) 生殖発生毒性「(3)」c ラット発生毒性試験の結果を反映されているかと思いますが、そもそも本試験結果について、試験期間中のラットの摂餌量はどうなっているのでしょうか？摂餌量の減少に起因して体重増加抑制等へ影響が出ている可能性はないのでしょうか？</p> <p>3. (5) 生殖発生毒性において調査対象とされている文献（「(1)」a～「(3)」d）の内、「(3)」c 以外は、専門調査会の結論として特段の発生毒性がなかったと判断されたものや、NOAELをとっても最高容量で考えられています。これらの結果を考慮し判断をお願いしたいと思います。</p> <p>4. 今回、(5) 生殖発生毒性の文献「(3)」cにある雄の100 mg / kg 体重 / 日投与群の「体重増加抑制」を考慮し毒性影響としてNOAEL : 30 mg / kg 体重 / 日（アルミニウムとして）を評価されていますが、専門調査会のコメントとして「アルミニウム又はクエン酸による影響かを明確に判断することが困難であるものの、アルミニウムによる毒性影響であることが否定されるものではないと考えた」の記載があり、クエン酸の影響がある可能性も含み、アルミニウム単独の影響と断定されているわけではありません。また、「腎臓への影響」に関しては、雄児動物の100 mg / kg 体重 / 日投与群では腎臓への影響を示す剖検所見が認められることですが、所感として事例数が少ないようにも感じますが、アルミニウムによ</p>	<p>本試験では被験物質が飲水投与されており、摂水量は適切に制御されていたことが報告されています。このため、摂餌量の減少に起因していたとしても、体重増加抑制は、食餌の忌避等の被験物質の投与以外の原因によるものではない、すなわち、被験物質の投与によって生じたものと判断しました。</p> <p>「添加物に関する食品健康影響評価指針」では、ADIの設定については、「毒性試験を総合的に評価した結果、複数のNOAELを基にADIを設定する場合、動物種、毒性試験ごとに比較した上で、原則として、最小のNOAELを根拠とする。」としています。専門調査会では、ご指摘の知見も含め各種試験成績を検討した結果、ラット発生毒性試験（Semple(2010)及びPoirierら(2011)）で得られた最小のNOAEL (30 mg/kg 体重/日) をアルミニウムのNOAELと判断しました。</p> <p>添加物専門調査会において十分に議論を行い、当該試験の、雄児動物の100 mg/kg 体重/日投与群については、体重増加抑制と腎臓への影響を示す剖検所見が認められたと判断しました。体重増加抑制についても、アルミニウム又はクエン酸のいずれによるものかを明確に判断することは困難であるものの、アルミニウムによる毒性影響である可能性は否定できないと考えました。また、腎臓への影響を示す剖検所見については、例数は少ないものの用量依存的に100 mg/kg 体重/日投与群から所見が観察されています。これらの結果を踏まえ、専門調査会としては雄児動物の100 mg/kg 体重/日投与群で毒性影響が認められると判断しました。</p>
---	--

<p>る毒性影響と断定できるのでしょうか？もし、断定ができない場合は、どちらの見解もアルミニウムの毒性影響について推測の域を出ません。毒性影響が断定されていない状態でNOAELを設定するのは時期尚早であり、NOAEL設定の妥当性等についてさらなる議論の必要性を感じます。</p> <p>5. H23～24 厚生労働省にて行ったマーケットバスケット調査の結果、全ての年齢層における摂取量はJECFAの設定した PTWI:2.0mg/kg 体重/週を下回っていましたが、パーセントタイル値を求めたところ小児の95パーセントタイル値では2.027 mg/kg 体重/週となり、PTWIを上回ったことが判明し、小児に寄与が大きいパン・菓子類について、①使用基準の検討、②自主的な低減化の取り組み依頼の対応を取ることになっています。</p> <p>添加物評価書（案）にはアルミニウムの TWI を 2.1mg/kg 体重/週（アルミニウムとして）と評価されていますが、この場合、使用基準の検討の要因になっているマーケットバスケット調査の小児の95パーセントタイル値を下回っています。</p> <p>また、厚生労働省からの通達により②自主的な低減化の取り組みを行った結果、食品添加物協会の調査では H23 から 5 年間で膨脹剤に使用されるミョウバンの使用量は1/3以下になっていること、また、小児の大量摂取が懸念されたホットケーキミックスにはほとんど使用されていないとみられていることから、十分に対応ができているものと考えられ、使用基準の設定に関しては過剰対応ではないかと考えます。</p> <p>6. 使用基準の範囲がパン及び菓子となっていますが、どの食べ物がそれに該当するか明確でなく、使用者側において混乱が生じる可能性があります。混乱を</p>	<p>食品安全委員会は、リスク管理機関からの評価の要請に基づき、リスク評価を行っています。その後、厚生労働省において、リスク評価結果の通知を踏まえ、使用基準の設定等を行っています。</p> <p>使用基準等のリスク管理措置に関する御意見については、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p>
--	---

	避けるため曖昧な表現は避けないと風評被害が広がる可能性があります危険であると思われます。	
5	平成 23～24 年に厚生労働省が行ったマーケットバスケット調査の結果、全ての年齢層において、JECFA の設定した PTWI:2.0mg/kg 体重/週を下回っていたが、小児の 95 パーセントタイル値では上回っていたことが判明し、パン・菓子類について使用基準の検討及び自主的な使用量の低減化の取り組みを厚生労働省が通達した。この通達により、自主的な低減化の取り組みが行われた為、平成 23 年から 5 年間でミョウバンの使用量は 1/3 以下(食添協会の調査)になっている。このことから、すでに使用量の低減化が進んでいると考えられ、使用基準の設定は過剰な対応と考えられる。	頂いた御意見については、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。

※ 頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

「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」評価書の変更点

※ 修正箇所は、意見・情報の募集時の公表資料におけるページ数等

修正箇所	第 678 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
94 ページ 17～27 行目	<p>c. 横断研究 (Sakr ら (2010) (JECFA (2012) で引用))</p> <p>北米のアルミニウム製錬 (精錬) 工場の検査室で働く女性で好ましくない妊娠・出産への影響が報告された。この影響が工場における何らかの職業ばく露と関連するかどうかの確認のための横断研究が実施されている。</p> <p>対象は製錬工場に働くすべての人 (730 名) で、職業歴と出産歴等に関する情報が収集された。回答率は 85% で、そのうち、一回以上の妊娠について回答した女性 76 名・男性 343 名 (男性の場合は配偶者) の妊娠結果 (919 件) について、職業に就く前と就いた後の流産、早産、先天異常のオッズ比が分析された。職種 (生産現場、検査室、事務 (管理) 部門) 別に、人口統計学的な特性のほかに妊娠中の健康状態 (高血圧・糖尿病・妊娠中毒症・甲状腺機能異常・全身性エリトマトーデス)、喫煙、飲酒等の交絡要因を共変量として含めて多変量ロジスティック回帰で分析された。</p> <p>その結果、女性が検査室で勤務することは先天異常の増加と有意な関連があった (オッズ比 = 7.89、95%CI : 1.16 ~ 53.77)。先天異常は、筋骨格系・腎・染色体で一定の傾向は無かった。勤務している男性の配偶者の妊娠では、生産現場では早産が有意に多かった (オッズ比 = 2.85、95%CI : 1.25 ~ 6.49)。また、共変量では配偶者の妊娠中の健康状態は早産 (オッズ比 = 3.62、95%CI : 1.50 ~ 8.70) と、配偶者の妊</p>	<p>c. 症例対照研究 (Sakr ら (2010) (JECFA (2012) で引用))</p> <p>北米のアルミニウム溶融炉における 621 例の労働者 (男性 515 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 症例及び泌尿生殖器異常 1 症例が認められた。工場内の空气中平均アルミニウム濃度は、2.8 mg/m³ (0.07 ~ 8.3 mg/m³、中央値 1.1 mg/m³) であり、American Conference of Governmental Industrial Hygienist によって定められている閾値である 10 mg/ m³ よりかなり低いものであった。Sakr 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れないこと及びばく露量が低いことから、先天異常と職業ばく露の関係は認められないとしている。</p>

娠中の飲酒は流産（オッズ比＝3.24、95%CI：1.07～9.84）と有意に関連した。

職場（生産現場と検査室）の環境測定も、アルミニウムに加え、他の金属類、フッ素化合物、石綿、アンモニア、一酸化炭素、コールターールピッチからの蒸発物、二酸化硫黄、電磁場等について行われた。その結果は、American Conference of Governmental Industrial Hygienistsの許容濃度値に比較してかなり低値であった。アルミニウムでは、中央値 1.1、平均値 2.8226 (0.073～8.3) mg/m³ で中央値・平均値ともに許容濃度値 (10 mg/m³) より低値であった。また、フッ化物ガス(フッ化水素として測定)も中央値 0.02、平均値 0.1066 (0.001～2.639) mg/m³ で中央値・平均値ともに許容濃度値 (0.4 mg/m³) より低値であった。

Sakr らは、検査室で働く女性に先天異常を伴う出産が多かったのは、調査のきっかけとなった報告に一致しているが、先天異常が多様であることや他の悪影響が認められないこと、さらには環境測定の結果等から、何らかの職業ばく露が影響しているとは考えられないとしている。