

平成 24 年 5 月 1 日

内閣府食品安全委員会事務局評価課 御中

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

酸性リン酸アルミニウムナトリウムの食品健康影響評価に係る
資料の提出について

平成 23 年 4 月 19 日付け厚生労働省発食安 0419 第 4 号にて評価を依頼した酸性リン酸アルミニウムナトリウムにつきまして、資料がまとまったことから提出いたします。

なお、本資料は、平成24年3月1日付け府食第220号により示された「JECFA の安全性評価が終了し、欧米諸国で長期間使用が認められているいわゆる国際汎用添加物（国際汎用香料を除く。）についての食品健康影響評価依頼をするために必要な資料に関するガイダンス」に基づいたものであることを申し添えます。

また、本資料は、平成23年5月2日付け府食第367号により示された補足資料の提出依頼のうち補足資料 1 に基づき収集・整理した内容を反映したものです。



酸性リン酸アルミニウムナトリウム 指定のための検討報告書
(反映版)

厚生労働省医薬食品局
食品安全部基準審査課

2012年5月

目 次

1.	酸性リン酸アルミニウムナトリウムの指定の必要性	1
2.	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況	2
1)	起源又は発見の経緯	2
2)	外国における使用及び摂取状況	2
3.	物理化学的性質及び成分規格案	7
1)	物理化学的性質等	7
(1)	名称・定義	7
(2)	化学式、構造式、分子量	7
(3)	性状	7
(4)	性質	7
(5)	製造方法	7
2)	成分規格案・他の規格との対比表及び規格案設定の根拠	7
(1)	成分規格案	7
(2)	他の規格との対比表	10
(3)	成分規格案設定の根拠	10
3)	酸性リン酸アルミニウムナトリウムの安定性	11
4)	食品中の分析	11
4.	有効性及び必要性	13
1)	食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	13
(1)	基礎的知見	13
(2)	食品への利用	15
2)	食品中の安定性	15
3)	食品中の栄養成分に及ぼす影響	15
5.	体内動態	16

6.	安全性	20
1)	一般毒性	20
2)	変異原性	24
3)	発がん性	30
4)	生殖発生毒性	31
5)	一般薬理試験	41
6)	ヒトについての知見	42
7.	国際委員会などにおける安全性評価	44
1)	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)における評価	44
2)	米国 FDA における評価	45
3)	欧州連合における評価	45
8.	安全性評価と PTWI の試算	47
9.	推定摂取量	48
10.	使用基準案	50

引用文献一覧

1. 酸性リン酸アルミニウムナトリウム指定の必要性

酸性リン酸アルミニウムナトリウム (Sodium aluminium phosphate, acidic) はベーカリー製品等の膨脹剤として国際的に広く使用されている食品添加物である。

酸性リン酸アルミニウムナトリウムは FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) 第 33 回会議 (1988 年) においてアルミニウム及びその塩類としてグループ評価され、PTWI (暫定耐容週間摂取量) をアルミニウムとして 7mg/kg 体重/週とされた (文献 1、2)。

その後、2006 年 7 月、JECFA 第 67 回会議においてアルミニウムとしての安全性が再評価され、PTWI (暫定耐容週間摂取量) をアルミニウムとして 1 mg/kg 体重/週に変更している (文献 3、4、5)。

米国においてリン酸アルミニウムナトリウムは GRAS 物質 (一般に安全と認められる物質) のリストに登録されており (§ 182.1781)、GMP 管理の下で使用が認められている (文献 6)。

また、欧州連合においては、EC 委員会指令によって酸性リン酸アルミニウムナトリウムは食品添加物 (E541) としてベーカリー製品に 1 g/kg (アルミニウムとして) までの使用が認められている (文献 7)。

その後、欧州食品科学委員会を引き継いだ欧州食品安全庁の食品添加物・香料・加工助剤・食品接触物質専門家パネル (AFC) は 2008 年 5 月、欧州連合閣僚理事会からの要請を受けて、2006 年 7 月 JECFA 第 67 回会議におけるアルミニウムの安全性再評価結果を踏まえて、TWI (耐容週間摂取量) を 1 mg/kg 体重/週 (アルミニウム) とした (文献 8、9)。

一方、わが国では酸性リン酸アルミニウムナトリウムは食品衛生法による未指定添加物であり、食品への使用が禁止されている。これに伴って酸性リン酸アルミニウムナトリウムを使用した加工食品等の輸入も禁止されている。

厚生労働省は、平成 14 年 7 月、薬事・食品衛生審議会において、国際的に安全性が確認され、かつ広く使用されている食品添加物については、企業からの指定の要請を待つことなく国が主体となって安全性評価等を行い、指定に向けて検討していく方針を示している。

平成 14 年 12 月 19 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会では、酸性リン酸アルミニウムナトリウムは、前述のように既に国際的に安全性が評価され、食品添加物として広く使用されていることから上記方針に従い、国際汎用添加物としての検討対象の品目とされた。

以上により酸性リン酸アルミニウムナトリウムについて国際的整合性を図る目的で安全性等の評価を行い、食品添加物としての指定の可否を検討する必要がある。

2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

1) 起源又は発見の経緯（文献 10、11、12）。

酸性リン酸アルミニウムナトリウムは、19 世紀までパン製造過程に使用されていた酵母に替わり、使用されるようになった膨張剤（ふくらし粉、ベーキングパウダー）としての使用が主用途である。膨張剤は、二酸化炭素などのガスを放出するアルカリ性物質（炭酸水素ナトリウム、炭酸アンモニウムなど）と酸性物質（本物質のほか、リン酸二水素カルシウム、酒石酸水素カリウムなど）とから構成される。

本品は欧米では古くから使用されている。たとえば米国においては、1958 年連邦食品医薬品法の改正により GRAS（一般に安全と認められる物質）制度が発足した際、第 1 次の GRAS 物質として認定された。以後、下に記すように、現在に至るまで引き続き GRAS 物質として使用されている。

2) 外国における使用及び摂取状況

(1) JECFA 等における評価と摂取量

酸性リン酸アルミニウムナトリウムは FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）第 33 回会議(1988 年)において硫酸アルミニウムアンモニウムなどと共に最終的にアルミニウム及びその塩類としてグループ評価され、PTWI（暫定耐容週間摂取量）が 7mg/kg 体重（アルミニウムとして）とされていたが(文献 1、2)、2006 年 6 月に開催された第 67 回会議における再評価の結果、アルミニウムに対する PTWI は 1 mg/kg 体重（アルミニウムとして）と変更された(文献 5)。

JECFA 第 67 回会議では飲食等に由来するアルミニウム摂取量の世界各国に於ける調査結果が改めて収集・評価された。天然食品由来の摂取量は 1-10mg Al/日 (0.16mg Al/kg 体重まで)、無処理の飲用水のアルミニウム濃度は、中性水では 1-50 μ g/l であるが、酸性水では最高 1000 μ g/l まで増加する（最大摂取量 2mg Al/日、0.03mg Al/kg 体重、2 l/日飲水として）。アルミニウムを含む凝集剤で処理した飲用水のアルミニウム濃度は通常 200 μ g/l 以下（最大摂取量 0.4mg Al/日、0.007mg Al/kg 体重）である。一方加工食品由来は、米国の場合、プロセスチーズ、コーンブレッド、マフィン、ベーキングパウダー、食卓塩、ドイツではビスケットとソフトチーズ、英国ではシリアル製品、など特定の日常食品に高濃度のアルミニウムを含む各種の食品添加物が使用されている。各国における食事由来のアルミニウム総摂取量は、成人対象の陰膳調査 (duplicate diet study) で 3-13 mg/日、マーケットバスケット調査 (market-basket study) で 2-40 mg/日である (文献 5)。

年齢層別体重あたり摂取量では幼児が最も高く、英国で 1.5-4.5 歳児が 0.16mg Al/kg 体重、米国で 2 歳児（体重 12kg として）が約 0.5mg Al/kg 体重、また、中国で 2-7 歳児（体重 16.5kg として）及び 8-12 歳児（体重 29.4kg として）が約 1mg Al/kg 体重と報告されている。

母乳中のアルミニウムは少ないが、牛乳由来の調整乳製品のアルミニウムはやや高め

であること (0.01-0.4 mg/L、Al 摂取量 最大 0.06mg/kg 体重/日 (3 ヶ月児、体重 6kg、95 パーセントイル摂取量)、大豆たん白由来の調整乳はさらに高いアルミニウムを含むこと (0.4-6 mg/L、Al 摂取量最大 1.0mg/kg 体重/日) が報告されている (文献 5、13)。

なお、WHO による環境化学物質の安全性評価の一環として作成されたアルミニウムに関する報告書 (EHC194, 1997 年) において、飲食物由来のアルミニウムの一日摂取量は 2-13mg/人/日とされている (文献 14)。

飲食物以外での人のアルミニウム摂取、暴露は、アルミニウムを含む調理用具、医薬品、空気などが考えられる。調理用具由来は通常は無視できるほど少ないが、調理する食品が酸性の場合、微量食品に移行する場合があることが知られており、最高 7mg Al/日の摂取量 (0.1mg Al/kg 体重/日) の報告がある。医薬品は制酸剤 (水酸化アルミニウムなど、一日摂取量最大 5g)、アルミニウム中和鎮痛剤 (例、リュウマチ性関節炎治療薬のアスピリン塩、一日摂取量 0.7g) などがあり、長期間に亘り摂取される可能性がある。空気からの吸入は工場地域でも 0.04mg Al/日/人と少ない。結論として、アルミニウム含有医薬品を定常的に摂っている人を除いて、一般人では食品添加物由来でのアルミニウム摂取が多いと報告されている (文献 5)。

(2) 米国における使用

米国において酸性リン酸アルミニウムナトリウムは、リン酸アルミニウムナトリウム (Sodium aluminum phosphate) として GRAS 物質 (一般に安全と認められる物質) であり (§ 182.1781)、GMP (後記) の下で一般食品への使用が認められている (文献 6) ほか、規格食品ではプレミックス小麦粉 (§ 137.180, self-rising flour) (文献 15) において膨張剤の酸剤として使用が認められている。リン酸アルミニウムナトリウムは成分規格上、酸性リン酸アルミニウムナトリウム (Sodium aluminum phosphate, Acidic; 別名 SALP) と塩基性リン酸アルミニウムナトリウム (Sodium aluminum phosphate, basic) の 2 種類がある (文献 16)。

なお、本品は食品に使用される他のアルミニウム含有物質 (basic sodium aluminum phosphate, aluminium ammonium sulfate, aluminum potassium sulfate, aluminum sodium sulfate, aluminum hydroxide など) と共に、FDA の委託による米国生物実験科学連合 (FASEB) の生命科学研究部 (LSRO)、GRAS 物質評価委員会 (SCOGS) による GRAS 物質の安全性評価の一環として調査検討がなされた結果、「入手可能な情報からは、本物質が現在使用されているかまたは将来使用されることが予想される水準で使用された場合、公衆に危害を及ぼすおそれがあると推定される合理的な根拠を示す証拠はない」との結論を含む報告書を 1975 年に発表している (文献 10、12)。

適正製造規範 (GMP)

① 食品への添加量は、物理的、栄養的若しくは技術的に食品に効果を与えるのに適正な使用量以下とする。

② 食品自体の物理的、技術的効果を目的とせず、製造、加工、包装に使用した結果、

- 1 食品の成分になった物質の量は最小限に抑える。
- 2 ③ 使用物質は適切な食品グレードであって、食品成分として調製・処理されること。
- 3 食品医薬品庁長官は要請がある場合、成分規格と用途に関して、特定の等級若し
- 4 くはロットが食品の使用目的に合致する純度があるか、また、また意図した目的
- 5 に使用した場合一般に安全であると有資格専門家が認めるか、について見解を示
- 6 す。
- 7 酸性リン酸アルミニウムナトリウムを使用するベーキングパウダー（ふくらし粉）、
- 8 ホットケーキミックス、ワッフルミックス、ビスケットミックス等の製品中、並びにレ
- 9 ストランのホットケーキ中のアルミニウム含量分析例を【表 2－1】に記す。

【表2－1】 ふくらし粉、焼きもの、ホットケーキ、ワッフル中のアルミニウム

ブランド	製 品	Al 含有成分*	Al 濃度** mg/kg	1 食当たり 量 (g)	Al/食 (mg)
D06	Baking powder（ふくらし粉）	SALP	18000±9000	0.6	11
D07	Baking powder（ふくらし粉）	SALP	28000±1000	1.1	30
D08	Carrot cake mix（キャロットケーキミックス）	SALP	440±60	51	22
D12	Pancake, waffle mix（ホットケーキ, ワッフルミックス）	SALP	1200±600	47	57
D13	Pancake, biscuit mix（ホットケーキ, ビスケットミックス）	SALP	1080±210	40	43
D16	Pancake mix（ホットケーキミックス）	SALP	620±420	43	27
D17	Blueberry muffin mix bakery style（ブルーベリーマフィンミックス, 焼き菓子タイプ）	SALP	470±210	56	26
D18	Blueberry muffin mix bakery style（ブルーベリーマフィンミックス, 焼き菓子タイプ）	SALP	490±30	36	18
D23	Frozen Cinnamon rolls（冷凍シナモンロール）	SALP	390±220	44	17
D30	Restaurant pancake（レストランのホットケーキ）	NA	880±100	141	124
D31	Restaurant pancake（レストランのホットケーキ）	NA	450±130	210	95
D32	Restaurant pancake（レストランのホットケーキ）	NA	530±80	270	142
D33	Restaurant pancake（レストランのホットケーキ）	NA	560±130	324	182
D34	Restaurant pancake（レストランのホットケーキ）	NA	430±50	120	52
D35	Restaurant waffle（レストランのワッフル）	NA	43±14	140	6

* 製品表示に掲載されている成分: SALP, sodium aluminium phosphate, リン酸アルミニウムナトリウム

NA, Not Applicable, 表示なし

** 同一製品からの 3 回サンプリング(但し、製品 D12 のみ 4 回)測定値の平均値、標準偏差

出典: Salim M. Saiyed et al., Food Add. Contam., 2005, 22(3), 234-244 の Table IV の抜粋（文献 17）

10

- 11 酸性リン酸アルミニウムナトリウムの食品への使用量は、NAS/NRC による GRAS 物質
- 12 等の全米使用量調査書（1987 年）において、1970 年、1975 年、1976 年、1982 年、1987
- 13 年それぞれについて、4,580,000、14,700,000、5,280,000、13,300,000、9,140,000 ポ

ンドと報告されている（文献 18）。ちなみに同調査における塩基性リン酸アルミニウムナトリウムの使用量は 1970 年、1976 年、1982 年、1987 年それぞれについて、4,600,000、4,220,000、1,860,000、1,570,000 ポンドと報告されている。また、他のアルミニウム含有添加物である（GRAS 物質）、硫酸アルミニウム、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、ケイ酸アルミニウムナトリウム、の 1987 年における使用量は、それぞれ、3,310,000、496,000、148,000、2,590,000 ポンドと報告されている（文献 18）。米国においてリン酸アルミニウムナトリウム（酸性及び塩基性物質の合計量）由来のアルミニウムは、米国において食品添加物由来アルミニウムの約 4 分の 3 を占める、との報告がある（文献 19）。

米国食品医薬品庁（FDA）の Pennington は、各種未加工および加工食品中のアルミニウム含量報告をとりまとめ、1987 年に報告している（文献 20）。また、FDA が実施した食事分析調査（Total Diet Study）によれば、成人および 14–16 歳の青年のアルミニウム摂取量（天然食品並びに全てのアルミニウム含有添加物由来、平均値）は、1984 年調査で 8.6–13.7 mg/日、1993 年調査で 8–11.5 mg/日と報告されている（文献 13、21）。また、酸性リン酸ナトリウムなど食品添加物として使用される物質由来のアルミニウム摂取量は 1 人平均年間 9 mg（0.0004mg/日/kg 体重）である。但し、個人差が大きく、成人の 5%の人が 1.5 mg/日/kg 体重以上のアルミニウムを食品添加物由来で摂取しているとの報告（1979 年）がある（文献 5）。

また、米国毒性化学物質・疾病管理庁（Agency Toxic Substances and Disease Control, ADSDR）が実施したアルミニウムの毒性調査報告書（1999）において、アルミニウムの食品群別寄与率は、穀類製品 24–49%、酪農製品 17–36%、デザート 9–26%、飲料 5–10%、と報告されている（文献 22）。野菜中のアルミニウム含量は地域によって高いものがあるが、この原因は恐らく土壤汚染、或いは酸性雨による（文献 22、23）。

（３）欧州連合

酸性リン酸アルミニウムナトリウムは欧州連合において、食品添加物（E541）としてファインペーカリー製品に 1 g/kg（アルミニウムとして）までの使用が認められている（文献 7）。成分規格も定められている（文献 24）。

英国における食品添加物の摂取量調査において（英国政府農林水産食糧省、1984–1986 年調査）、酸性リン酸アルミニウムナトリウムの摂取量は 1.3mg/人/日（アルミニウムとして）と報告されている（文献 25）。

欧州各国における酸性リン酸アルミニウムナトリウムの販売数量にもとづく 1 人一日当たりの平均使用量は、上記と別の調査で、0.1mg/kg 体重（アルミニウムとして 0.01mg/kg 体重）と報告されている（文献 5）。

飲食物に由来するアルミニウムの 1 人一日総摂取量は、英国 4.7 mg（農林水産食糧省、2000 年）、ドイツ 4.1 mg（Anke ら、1996 年）、オランダ 3.1 mg（0.6–33mg の範囲、Ellen ら、1990 年）、イタリア 2.5–6.3 mg（Gramiccioni ら、1996 年）などとの報告がある（文献 13、17）。

1 一方、欧州連合各国が実施した食品添加物の摂取量調査において、酸性リン酸アルミ
2 ニウムナトリウム、硫酸アルミニウムアンモニウムなどアルミニウム含有食品添加物の
3 総摂取量（使用対象食品を含む食品群喫食量に許容最高濃度を組み合わせて算出した理
4 論最高摂取量、アルミニウムとして）は、成人、幼児それぞれについて、PTWI（当時、
5 7 mg/kg 体重）の 6–624%（報告書 Annex V, デンマーク、フランス、イタリア、オラ
6 ンダ、英国、ノルウェー）、40–750%（報告書、Annex VTable2, 英国、オランダ、フ
7 ランス）となっており、今後、より詳細な調査（実際に使用される食品、使用濃度基
8 づく摂取量）が必要とされている（文献 26）。

9 その後、欧州食品科学委員会を引き継いだ欧州食品安全庁の食品添加物・香料・加工
10 助剤・食品接触物質専門家パネル（AFC）は 2008 年 5 月、欧州連合閣僚理事会からの要
11 請を受けて、アルミニウムの安全性ならびに、飲食に由来するヒトのアルミニウムへの
12 暴露の詳細について調査を行い助言した（文献 8、9）

13 これによると、2006 年 7 月 JECFA 第 67 回会議におけるアルミニウムの安全性再評価
14 結果、PTWI（暫定耐容週間摂取量）を 1 mg/kg 体重/週（アルミニウムとして）への変
15 更を踏まえて、TWI（耐容週間摂取量）を 1 mg/kg 体重/週（アルミニウム）を設定した。

16 一般の人の食事からの推定暴露量は、平均で 0.2~1.5mg/kg 体重/週、多い人で 2.3
17 mg/kg 体重/週になる。従って、ヨーロッパのかなりの割合のヒトが TWI（1 mg/kg 体重
18 /週）を超過していると思われる。（文献 8）

19 3 ヶ月未満の乳幼児の摂取量を種々の乳幼児食品から推定しており、調整乳からの摂
20 取量は 0.6mg/kg 体重/週、大豆調整乳では 0.75mg/kg 体重/週としている。また、高暴
21 露では調整乳 0.9mg/kg 体重/週、大豆調整乳で 1.1mg/kg 体重/週と推定している。（文
22 献 8）

3. 物理化学的性質及び成分規格案

1) 物理化学的性質等

(1) 名称・定義

酸性リン酸アルミニウムナトリウム、Sodium Aluminium Phosphate, Acidic, SALP
INS No 541 (i) ; 4 水塩 (tetrahydrate) と無水物 (anhydrous)

(2) 化学式、構造式、分子量

① 4 水塩 (tetrahydrate) : 化学式 : $\text{NaAl}_3\text{H}_{14}(\text{PO}_4)_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、分子量 949.88

(アルミニウム含量比 8.5%)、CAS 番号 10305-76-7、

INS 番号 541i

② 無水物 (anhydrous) : 化学式 $\text{Na}_3\text{Al}_2\text{H}_{15}(\text{PO}_4)_8$ 、分子量 897.82、

(アルミニウム含量比 6.0%)CAS 番号 10279-59-1 INS 番号 541i (文献 16、24、27)

市販製品は 4 水塩が主にであり、他に無水物として流通している (文献 10、28)。

なお、リン酸アルミニウムには上記、酸性リン酸アルミニウムナトリウムのほかに、塩基性リン酸アルミニウムナトリウム (成分は、ほぼ $\text{Na}_3\text{Al}_2(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_4$ と約 30% のリン酸水素 2 ナトリウムの混合物、CAS 番号 7785-88-8、INS 番号 541ii、用途は乳化安定剤など。)がある (文献 16)。

(3) 性状

無色若しくは白色の粉末、臭いはない (文献 16、24、27)。

(4) 性質

水に溶けにくく、塩酸溶液には溶ける。水溶液の pH は 2.7 (1 wt/wt%) (文献 16、24、27、29)。

(5) 製造方法

水酸化アルミニウム ($\text{Al}(\text{OH})_3$) 水溶液にリン酸、炭酸ナトリウム、水酸化カリウムを加えて反応させるか、或いは、酸化アルミニウム (別名 アルミナ、 Al_2O_3) にリン酸を加えてリン酸アルミニウムを得、水酸化ナトリウムで中和して得られるとの情報があるが詳細は不明である。 (文献 30、31)

2) 成分規格案・他の規格との対比表及び規格案設定の根拠

(1) 成分規格案

酸性リン酸アルミニウムナトリウム

Sodium Aluminium Phosphate, Acidic

$\text{NaAl}_3\text{H}_{14}(\text{PO}_4)_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

分子量 : 949.88

1 Sodium Trialuminium Tetradecahydrogen Octaphosphate Tetrahydrate [10305-76-7]
2 $\text{Na}_3\text{Al}_2\text{H}_{15}(\text{PO}_4)_8$ 分子量： 897.82
3 Trisodium Dialuminium Pentadecahydrogen Octaphosphate[10279-59-1]
4
5 **含 量** 本品は，酸性リン酸アルミニウムナトリウム ($\text{NaAl}_3\text{H}_{14}(\text{PO}_4)_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}=949.88$
6 または $\text{Na}_3\text{Al}_2\text{H}_{15}(\text{PO}_4)_8=897.82$) として 95.0%以上を含む。
7 **性 状** 本品は，無～白色の粉末で，においはない。
8 **確認試験** 本品を塩酸（1→2）に溶かした液（1→10）は，アルミニウム塩の反応，
9 ナトリウム塩の反応，及びリン酸塩の反応を呈する。
10 **純度試験** (1) 溶状 澄明 (1.0g, 塩酸（1→2）， 10ml)
11 (2) フッ化物 Fとして $25\mu\text{g/g}$ 以下
12 本品 1.0g を正確に量り，ビーカーに入れ，水 10ml を加えてしばらく
13 かき混ぜる。その後，塩酸（1→20）20ml を徐々に加えて溶かす。この液を
14 加熱し，1 分間沸騰させた後，ポリエチレン製ビーカーに移して直ちに氷
15 冷する。これにエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム溶液（1→40）10ml
16 及びクエン酸ナトリウム溶液（1→4）15ml を加えて混合する。塩酸
17 （1→10）又は水酸化ナトリウム溶液（2→5）で pH5.4～5.6 に調整する。
18 この液を 100ml のメスフラスコに移し，水を加えて 100ml とする。この
19 液約 50ml をポリエチレン製ビーカーにとり，検液とする。電位を比較電
20 極及びフッ素イオン電極を接続した電位差計で測定するとき，検液の電
21 位は，比較液の電位以上である。
22 比較液は，次により調製する。
23 あらかじめ 110℃で 2 時間乾燥したフッ化ナトリウム 2.210g を正確に
24 量り，ポリエチレン製ビーカーに入れ，水 200ml を加えてかき混ぜなが
25 ら溶かす。この液をメスフラスコに入れ，水を加えて 1,000ml とし，ポ
26 リエチレン製容器に入れ，比較原液とする。使用時に，比較原液 5ml を
27 正確に量り，メスフラスコに入れ，水を加えて 1,000ml とする。この液
28 5ml を正確に量り，ポリエチレン製ビーカーに入れ，エチレンジアミン四
29 酢酸二ナトリウム溶液（1→40）10ml 及びクエン酸ナトリウム溶液（1→
30 4）15ml を加えて混合する。塩酸（1→10）又は水酸化ナトリウム溶液（4
31 →10）で pH5.4～5.6 に調整する。この液を 100ml のメスフラスコに移し，
32 水を加えて 100ml とする。この液約 50ml をポリエチレン製ビーカーにと
33 り比較液とする。
34 (3) 鉛 Pbとして $2.0\mu\text{g/g}$ 以下
35 (4) ヒ素 As_2O_3 として $4.0\mu\text{g/g}$ 以下
36 **強熱減量** $\text{NaAl}_3\text{H}_{14}(\text{PO}_4)_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 19.5～21.0%
37 $\text{Na}_3\text{Al}_2\text{H}_{15}(\text{PO}_4)_8$ 15.0～16.0% (750～800℃，2 時間)
38 **定 量 法** 本品約 800mg を精密に量り 500ml のビーカーに入れ，水 100ml，硝酸 25ml

を加え、時計皿で覆い加熱して 10 分間沸騰させる。時計皿の内側を水でビーカーに洗い込み、冷後、500ml のメスフラスコに移し、水を加えて正確に 500ml とする。この液 20ml を正確に量り、500ml のビーカーに入れ、水 100ml を加え、沸騰するまで加熱し、キノリン・モリブデン酸試液 50ml を攪拌しながら加え、時計皿で覆い、加熱して 1 分間沸騰させる。時々振り混ぜながら室温まで冷却し、あらかじめ乾燥し質量を精密に量ったガラスろ過器でろ過し、25ml ずつの水で 5 回洗い、225℃で 30 分間乾燥し、冷後質量を精密に量る。

強熱減量が 19.5～21.0% の場合には、次式により含量を求める
酸性リン酸アルミニウムナトリウム $\text{NaAl}_3\text{H}_{14}(\text{PO}_4)_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ の含量

$$= \frac{\text{沈殿の質量}(g) \times 0.5366}{\text{試料の採取量}(g)} \times 100(\%)$$

強熱減量が 15.0～16.0% の場合には、次式により含量を求める。
酸性リン酸アルミニウムナトリウム $\text{Na}_3\text{Al}_2\text{H}_{15}(\text{PO}_4)_8$ の含量

$$= \frac{\text{沈殿の質量}(g) \times 0.5072}{\text{試料の採取量}(g)} \times 100(\%)$$

試薬・試液

キノリン・モリブデン酸試液：モリブデン酸ナトリウム 70g を水 150ml に溶かし、A 液とする。硝酸 85ml と水 150ml の混液にクエン酸 60g を溶かして冷却し、B 液とする。A 液を徐々に B 液に攪拌しながら加え、C 液とする。硝酸 35ml と水 100ml の混液にキノリン 5ml を加え、D 液とする。D 液を徐々に C 液に加え、よく混ぜ、一夜放置する。ろ過後、ろ液にアセトン 280ml を加え、水を加えて 1,000ml とする。ポリエチレン瓶に保存する。

1 (2) 他の規格との対比表

	本規格 (案)	JECFA(文献 27)	FCC(文献 16)	EU(文献 24)
含量	95.0%以上	95%以上	95.0%以上	95.0%以上
確認試験				
ナトリウム塩の反応	陽性	陽性	陽性	陽性
アルミニウム塩の反応	陽性	陽性	陽性	陽性
リン酸塩の反応	陽性	陽性	陽性	陽性
溶状	純度試験で行う。 塩酸可溶	水不溶, 塩酸可溶	規格無し	水不溶, 塩酸可溶
PH	採用せず	リトマス赤変	規格無し	リトマス赤変
純度試験				
フッ化物 F として	25 μ g/g 以下	25mg/kg 以下	0.0025%以下	25mg/kg 以下
鉛 Pb として	2.0 μ g/g 以下	2mg/kg 以下	2mg/kg 以下	4mg/kg 以下
ヒ素	As ₂ O ₃ として 4.0 μ g/g 以下	As として 3mg/kg 以下	As として 3mg/kg 以下	As として 3mg/kg 以下
カドミウム	規格無し	規格無し	規格無し	1mg/kg 以下
水銀	規格無し	規格無し	規格無し	1mg/kg 以下
乾燥減量	NaAl ₃ H ₁₄ (PO ₄) ₈ ·4H ₂ O 19.5~21.0% Na ₃ Al ₂ H ₁₅ (PO ₄) ₈ 15.0~16.0%	NaAl ₃ H ₁₄ (PO ₄) ₈ ·4H ₂ O 19.5~21% Na ₃ Al ₂ H ₁₅ (PO ₄) ₈ 15~16%	NaAl ₃ H ₁₄ (PO ₄) ₈ ·4H ₂ O 19.5~21.0% Na ₃ Al ₂ H ₁₅ (PO ₄) ₈ 15.0~16.0%	NaAl ₃ H ₁₄ (PO ₄) ₈ ·4H ₂ O 19.5~21.0% Na ₃ Al ₂ H ₁₅ (PO ₄) ₈ 15~16%

2

3 (3) 成分規格案設定の根拠

4 ほぼ JECFA の規格に倣った。

5 JECFA では、確認試験の項で溶解性を調べているが、日本の規格では、溶状は性状又
6 は純度試験に入るため、純度試験の項目とした。

7 JECFA では、リトマス紙で pH を調べているが、乾燥した粉末では反応を示さないこ
8 とから、FCC に倣って採用しなかった。

9 EU では、水銀とカドミウムに対する規制値があるが、JECFA 及び FCC で採用していな
10 いことから、本規格案でも採用しなかった。

11 定量法は、実験のしやすい FCC で用いている方法を採用した。JECFA の方法も、FCC
12 の方法も、沈殿を形成させてその質量を量る方法である。

13

14

15

3) 酸性リン酸アルミニウムナトリウムの安定性

酸性リン酸アルミニウムナトリウムは通常の保管条件で酸化、分解、変質することはない。

4) 食品中の分析

食品中の酸性リン酸アルミニウムナトリウム中のアルミニウムの分析法

(1) 試験法の概要

食品中の酸性リン酸アルミニウムナトリウム中のアルミニウムの分析は、食品中のミョウバンの分析法を用いて行う（文献 32）。

すなわち、原子吸光光度法により分析する。食品中には、天然由来のアルミニウムが存在している。したがって、定量値は食品由来のアルミニウムと添加された酸性リン酸アルミニウムナトリウムに由来するものとの合計値である。

(2) 検液の調製

試料約 5g を精密に量り、250～300ml の分解フラスコ¹⁾に入れ、必要があれば少量の水を加え、硝酸 20ml を加えて穏やかに加熱する。最初の激しい反応が弱まるにつれ、加熱を強めて均一な黄色液状となるまで加熱する。次に過塩素酸 5ml を加えて穏やかに加熱し、二酸化窒素の発生が終わり、発泡が激しく液が濃褐色になったとき、加熱を止め²⁾、硝酸約 2ml を静かに加えて再び加熱する。液が濃褐色を呈したならば、同様に硝酸の追加と加熱を繰り返し、過塩素酸の白煙が生じ、液が微黄色～無色になったとき、加熱を止める。

冷後、分解液を水を用いて定量的に 100ml のメスフラスコに移し、水を加えて正確に 100ml とする。この液 10～20ml を正確に量り、1mol/L 水酸化ナトリウム溶液を用いて pH12³⁾に調整した後、分液漏斗に入れ、水 20～30ml を加える。次にアセチルアセトン・酢酸ブチル混液（1：9）10ml を正確に量って加え、10 分間激しく振り混ぜた後、水層を除き、アセチルアセトン・酢酸ブチル層を分取し、ろ紙でろ過した後検液とする。

(3) 検量線用標準液の調製

硫酸アルミニウムカリウム（無水）0.957g を量り、1mol/L 硝酸を加えて溶かし、1mol/L 硝酸を加えて正確に 100ml とする。この液 1ml を正確に量り、0.5mol/L 硝酸を加えて正確に 100ml とし標準液とする。（この液 1ml はアルミニウム 10 μ g を含む）。標準液 0, 1, 2, 5, 10ml 及び 15ml をそれぞれ正確に量り、それぞれ 1mol/L 水酸化ナトリウム溶液を用いて pH12 に調製した後、分液漏斗に入れ、水 20～30ml を加える。以下、アセチルアセトン・酢酸ブチル混液（1：9）10ml を正確に量って加えるところから検液と同様に操作して、検量線用標準液とする（これらの液 1ml は、それぞれアルミニウム 0, 1, 2, 5, 10 及び 15 μ g を含む）。

1 (4) 測定法

2 ① 測定条件

3 原子吸光光度計を用い、次の条件で測定する。

4 光源：アルミニウム中空陰極ランプ

5 バーナー：N₂O 高温バーナー

6 燃料ガス：亜酸化窒素－アセチレン

7 測定波長：309.3nm

8 ② 空試料液の調製

9 水 5ml を用い、②検液の調製と同様に操作し、空試料液とする。

10 ③ 検量線

11 検量線用標準液それぞれにつき、原子吸光度を測定し、検量線を作成する。

12 ④ 定量

13 検液及び空試料液の原子吸光度を測定し、両者の差を求める。その値と検量線か
14 ら検液中のアルミニウム濃度 (μ g/ml) を求め、次式によって試料中のアルミニウ
15 ム含量(g/kg)を計算する。

16
$$\text{アルミニウム含量(g/kg)} = \frac{C}{WV}$$

17 C：検液中のアルミニウム濃度 (μ g/ml)

18 V：試料を酸分解した後、水で 100ml とした分解液からの採取量(ml)

19 W：試料の採取量(g)

20
21 [注]

22 1) 試験に用いるガラス器具はすべて使用前に温硝酸(1→3)で十分洗うか、又は
23 この硝酸に一夜つけておく。

24 2) 乾固すると爆発の危険があるので、目を離さないように十分注意して操作する。

25 アルミニウムイオンのアセチルアセトン・酢酸ブチル混液(1：9)による抽出は、pH11
26 ～13 の範囲でほぼ一定し、抽出率も良い。

4. 有効性及び必要性

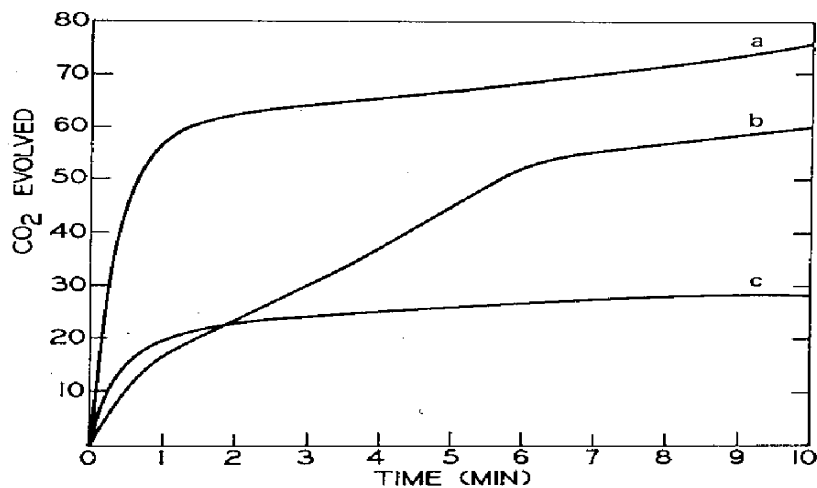
1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

(1) 基礎的知見 (文献 11)

酸性リン酸アルミニウムナトリウムは膨張剤 (一定の温度・湿度下で共存する成分が化学反応することによりガスを発生する製剤成分) のひとつであって、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素アンモニウムなどガスの発生源になる成分と組み合わせてパン、焼菓子等の製造過程で使用すると、化学反応 (中和) により炭酸ガス又は炭酸ガスとアンモニアガスを発生することによって食品を多孔性にし食感を高める。ガスの発生は、即効性が期待される食品 (例えば揚げ粉、バター) と徐放性が期待される食品 (例えばパンやビスケット) とがあるが、本物質は単独では後者の用途に適している。

炭酸塩との化学反応により炭酸ガスを発生させる酸性物質は種々あるが、膨張剤として使用するためには、ガスの放出が急激でなく調理加工に伴ってガスが徐々に発生し目的とする食品組織が形成されること、また、使用した物質が当該化学反応に出来る限り多く消費され最終食品に残留しないこと (酸の残留が多いと酸味や苦味のある食品が出来てしまう) が必要で、本品はかような要件を満たしている。

ガスを緩慢に発生させる物質には、水溶性が少ない酸性物質、水との接触が緩慢なように被覆された酸剤、若しくは、分子内脱水縮合物であって水中で徐々に加水分解して酸が生成する物質 (例えばグルコノ δ ラクトンからグルコン酸の生成) などがあるが、ガスの発生速度は物質の種類により異なる。例えば、リン酸 2 水素カルシウムは比較的水溶性があるため、ガス発生剤の炭酸水素ナトリウム溶液に加えた場合 (室温、27℃)、炭酸ガス理論発生量の 60% が混合後速やかに放出されるのに対し、酸性リン酸アルミニウムナトリウムでは 10 分を経ても約 20% に止まり【図 4-1、表 4-1】、60℃に加熱して始めてより多くのガスが発生する。このような性質は本物質の 4 水塩化合物、無水物いずれでも同様である。但し、食品の種類によっては初期のガス発生も組織の形成に有用なものがあり、早期ガス発生、遅延性ガス発生、それぞれの膨張剤を組み合わせた製剤も実用化されている。



【図 4-1】 NaHCO_3 (炭酸水素ナトリウム) と、(a) monocalcium phosphate $\cdot \text{H}_2\text{O}$ (リン酸 2 水素カルシウム 1 水塩)、(b) coated anhydrous monocalcium phosphate (被覆したリン酸 2 水素カルシウム無水塩)、(c) 1-3-8 sodium aluminum phosphate, acidic (酸性リン酸アルミニウムナトリウム) からの 27°C における炭酸ガスの生成 (文献 11)

もうひとつの要件である中和性 (常温における反応の程度) も膨張剤の種類により大きく異なる。本物質や硫酸アルミニウムナトリウムでは、等量の炭酸水素カルシウムに加えた場合、100% 反応が進み等量の炭酸ガスが発生するが、リン酸二水素カルシウムでは 80%、酒石酸水素カリウムでは 50% しか反応が進まない【表 4-1】。従って、これら膨張剤を使用した場合、酸が食品に残り、呈味性に影響を与える場合がある

【表 4-1】 汎用膨張剤の諸性質 (文献 11)

Acid	Formula	Neutralizing value ^a	Relative reaction rate at room temperature ^b
Sodium aluminum sulfate	$\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$	100	Slow
Dicalcium phosphate dihydrate	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	33	None
Monocalcium phosphate monohydrate	$\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	80	Fast
1-3-8 Sodium aluminum phosphate	$\text{NaH}_{14}\text{Al}_3(\text{PO}_4)_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	100	Slow
Sodium acid pyrophosphate (slow type)	$\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$	72	Slow
Potassium acid tartrate	$\text{KHC}_4\text{H}_4\text{O}_6$	50	Medium
δ -Gluconolactone	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_6$	55	Slow

^aIn simple model systems; parts by weight of NaHCO_3 that will neutralize 100 parts by weight of the leavening acid.

^bRate of CO_2 evolution in the presence of NaHCO_3 .

なお、我が国では指定添加物、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウム

ムカリウム（ミョウバン）が膨張剤用途に用いられている。膨張剤の要件である即効性
或いは徐放性、中和性については、焼きミョウバン製品、他の添加物との組み合わせ製
剤として、様々な食品用途製品が開発されており、酸性リン酸アルミニウムナトリウム
が新規指定された場合も、膨張剤としての用途が特段拡大することはなく、現在使用さ
れている上記添加物の一部が酸性リン酸アルミニウムナトリウムに置き換わることに
なると考えられる。

（２）食品への利用（文献 11、29、33）

酸性リン酸アルミニウムナトリウムは欧米において代表的な膨張剤のひとつとして、
業務用並びに一般消費者向けの、ふくらし粉、膨張剤入り小麦粉、パン・ケーキ用ミッ
クス粉、冷凍ドウなどに、単独若しくは他の膨張剤（リン酸２水素カルシウム、硫酸ア
ルミニウムなど）と組み合わせて使用することが出来る。

本品単独使用時の特徴として、100%反応に与るので経済性がある、食品の品質が安定
している、さくさく感がありかつ口を含むと適度の湿り気がある、空気を含む孔が大き
くかつ薄い、適度の硬さ・弾力性、後味がない、ことが挙げられている。また、リン酸
二水素カルシウムと組み合わせた２剤式の製剤は、ビスケット向けの自家発酵小麦粉用
膨張剤として有用とされている。

２）食品中の安定性

酸性リン酸アルミニウムナトリウムは、水にも油脂にも溶解しないので食品中で安定
であるが、食品に添加された炭酸水素ナトリウムなどのガス発生剤との共存下で、酸ア
ルカリ中和反応によって分解して、炭酸ガス、水酸化アルミニウム、リン酸ナトリウム、
水を生成する。

３）食品中の栄養成分に及ぼす影響

食品中の糖質、脂質、ビタミン、若しくはミネラル類などの栄養成分に対する酸性リ
ン酸アルミニウムナトリウムの影響に関する知見は見出せなかったが、水にも油脂にも
溶解しないので、これらへの影響はないものと考えられる。なお、本品はリン酸塩化合
物であり、４水塩の本品 1 g 中にリン原子 261mg を含む。

5. 体内動態

リン酸アルミニウムナトリウム[SALP]は米国において食品添加物由来アルミニウム(A1)摂取の主たる部分を占めている。リン酸アルミニウムナトリウムはナトリウム、アルミニウム、リンから構成され(A1 含量約 8%)、酸性形と塩基形の 2 種類があるが、酸性リン酸アルミニウムナトリウム[SALP]はその酸性形の方である(文献 16、34)。

アルミニウムの摂取経路は、制酸剤など医薬品としての使用を除けば大部分が食事經由であるが、中でも多いのが食品添加物であり、残りは食品素材、飲料水、調理器具などからである[第 2 章参照](文献 5、35)。

アルミニウムの生体利用性研究の評価に際しては、アルミニウムが環境に常在する物質であることから、研究が適切な分析方法によりなされていることが重要で、この点から古いデータの利用には注意が必要とされている(文献 5)。

アルミニウム含有化合物の生物学的利用性は化学形により異なり、共存物質や溶液の酸性度などの影響を受けることが知られている。(文献 5、13)

本剤(酸性リン酸アルミニウムナトリウム)の体内動態については試験成績は限られており、吸収に関する報告(文献 36)の他には見当たらない。

従って、他のアルミニウム含有化合物の体内動態に関わる知見を参考とし、下記に述べることとした。

1) 吸収

アルミニウム含有化合物摂取後のアルミニウムの吸収には下記に示す種々の因子が影響を与えることが知られている。

まず、アルミニウムの吸収はアルミニウム化合物の化学形によって異なり、塩化物や乳酸塩のように酸性度が低く水溶性が高い物質は水酸化物、ケイ酸塩のような酸性度が中性付近で非水溶性の物質に比べて生物学的利用性が高い。また、アルミニウムの吸収はクエン酸など有機酸が共存すると増加する一方、ケイ酸塩、リン酸塩、などが共存すると低下することが知られている(文献 5、13)。

アルミニウムは主として小腸から吸収される。難水溶性のアルミニウム化合物は摂取後、胃の中では胃酸により解離して溶解性が高まるが、十二指腸、小腸に移行すると中性になり再び溶解性を失い吸収され難くなると考えられている。アルミニウムの吸収は被検物質の濃度に依存すること、消化管の空腹状態によって異なることが知られ、加齢、個体差、病態による影響を調べた報告がある。動物及びヒトでの試験・研究の結果を総合すると、アルミニウムの吸収率は概ね 1 %以下であるが、種々のアルミニウム化合物の吸収率・吸収速度の比較は、分析の方法が異なるため個々の A1 化合物について正確な結論を出すことは困難とされている(文献 5)。また吸収された A1 の正確な定量も困難とされている(文献 13)。

アルミニウムの吸収の機構は、エネルギーに依存しない傍細胞経路(paracellular

pathway) の受動拡散説が示唆されているが、明確な結論には到っていない (文献 13)。

食品中 Al の正味の吸収率は、通常、投与量の 1%以下 (0.1-0.5%に近い) である (文献 13、37)。欧米において食品添加物として使用されている、酸性リン酸アルミニウムナトリウム 1-2%を含むビスケットをラットに与えた場合のアルミニウム吸収率は 0.11-0.13% との報告がある (文献 36)。

健康人 (5 人) に水酸化アルミニウム (アルミニウムとして平均 2.5g/日、体重 60kg として 40mg/kg 体重/日) を 28 日間与えた後、糞便中に回収されるアルミニウム量の測定から、アルミニウムは殆ど吸収されないと推定された。一方、慢性腎炎患者では (5 人)、水酸化アルミニウム (アルミニウムとして 1.5-3.5g/日、体重 60kg として 25-57mg/kg 体重/日) を 20 日から 32 日間与えた試験では尿中へのアルミニウムの排泄から、1 日に 100-568mg のアルミニウムが吸収されたと推定されている (文献 2、5、38)。

アルミニウム化合物の溶解性と吸収との関係について、Sprague Dawley ラットへ 1.2mmol aluminium(35mg)/kg 体重) の用量の種々のアルミニウム化合物を経口投与し、アルミニウムの吸収量を尿排泄により測定した結果、概ね溶解性を反映していると報告されている (文献 14)。即ち、水酸化アルミニウムの投与により、投与量の 0.015%が尿へ排泄することが認められ、塩化アルミニウムと乳酸アルミニウムの投与は水酸化アルミニウムに比べ約 2 倍の排泄量が認められた。クエン酸を加えることにより、アルミニウムの排泄量が 50-100 倍となった。吸収のマーカーとして尿への排出量の有効性は摘出した腸ループの試験で評価され、その有効性が裏付けられた (文献 13、14、39)。

^{26}Al を用い、クエン酸とともにアルミニウムを摂取したラットにおける胃腸でのアルミニウムの吸収、組織での保持、尿への排泄が検討された。ラット (1 群 20 匹) は脱イオン化した水 400 μl を媒体とし、20mg のクエン酸もしくはクエン酸を含まない同じ pH の弱塩酸とともに、 ^{27}Al 63ng と ^{26}Al 3.8ng を強制経口投与した。試験期間中、尿が収集され、各群において、強制経口投与後 0.5、1、1.5、2、4、6、8、120、360 および 720 時間後に 2 匹ずつ屠殺した。血漿中の ^{26}Al 値はクエン酸の存在下でアルミニウムの吸収がゆっくりだが統計学的に有意に増加し、強制経口投与から 1 時間後にピークとなり、投与量の 0.01%までとなった (文献 13、40)。絶食させたラットへ水酸化アルミニウムやクエン酸アルミニウムとして放射標識した、 ^{26}Al を使った、同時期に行われた試験でも、吸収量はわずかであり、それぞれ 0.1%もしくは 5%であったと報告された (文献 13、41)。

また、アルミニウム含有物質は、カルシウム塩、リン酸塩の吸収を妨げるとの報告があるが、通常の食事由来で摂取する濃度での阻害の程度は未解明とされている (文献 5、13)。

2) 分布

比較的吸収され易いアルミニウム化合物を著量、ラットに投与すると骨、脳、肝臓、

脾臓、及び腎臓へのアルミニウム移行が認められている（文献 2、5、13、14、42）。

哺乳類組織での高いアルミニウム濃度は骨、肺、腎臓、脾臓、甲状腺、副甲状腺で観察された（文献 35）。ラットを $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ 含有食餌で飼育し、組織中の Al 濃度を調べたところ、肝臓、脳、睾丸、血中、大腿骨中の濃度の増加、特に肝臓及び骨での増加が著しかった（文献 2）。

上記のアルミニウムの臓器分布に関する報告例を以下に示す。

1 群雄 10 匹の Wistar ラットに脱イオン水もしくは塩化アルミニウムを添加した飲料水（5 もしくは 20mg Al/kg 体重/日）を 6 ヶ月間投与した。血漿、脳、肝臓、骨および腎臓のアルミニウム濃度が測定され、投与群は対照群に比べ、アルミニウム濃度が用量相関的に有意な増加が認められた（文献 13）。

1 群雄 20 匹の Wistar ラットへ塩化アルミニウムを 5mg Al/kg 体重/日の用量で 3 日間静脈注射した。ラットの半数を 4 日目に屠殺し、残りの半数を 22 日目に屠殺した。血液学的パラメータや脳、肝臓、腎臓および骨のアルミニウム濃度や鉄の濃度が測定され、4 日後に屠殺したラットの脳、骨、腎臓にアルミニウムが蓄積していたことが注目された（文献 13）。これらのアルミニウムの濃度レベルは 22 日後には正常値に戻った。この時、肝臓のアルミニウム値の増加が認められている（文献 13）。

水酸化アルミニウムもしくは塩化アルミニウムを水、クエン酸もしくは酢酸塩とともに 0.1、0.2 もしくは 100mg Al/l（0、0.01、0.2 および 5.5mg Al/kg 体重/日に相当）の用量でラット（1 群 6 匹）へ 10 週間投与した。頸骨、脳、肝臓、腸、血液及び腎臓のアルミニウム濃度はフレイムレス原子吸光光度法により測定された。これらの値は腸細胞のアルミニウム値がクエン酸の存在下で用量依存的に増加したのを除いて、投与群の間で差異は見られなかった（文献 13、43）。

3) 排泄

^{26}Al （3.8ng with $^{63}\text{ng}^{27}\text{Al}$ ）を経口投与したラットにおいて、投与から 48 時間内に投与されたアルミニウムのほぼ 90%が尿中に排泄されたことが観察された（文献 13、40）。

摂取されたアルミニウムの排泄経路として胆汁の重要性が調査されている。

雄の Sprague Dawley ラット 30 匹を用い、胆汁の採取と胆汁酸の再注入が可能なように胆管にカニューレを挿入した。5 日後に、ラット（平均体重＝ $191 \pm 4\text{g}$ ）に 16%クエン酸が 1ml 溶液中に乳酸アルミニウムとして、アルミニウムを（0、0.2、0.4、もしくは 0.8 モル、アルミニウムとして 0、0.04、0.08 及び 0.16mg Al/kg 体重/日に相当）強制経口投与した。投与から 1～7 時間後に、無麻酔のラットから胆汁を採取した。胆汁の採取開始から 1～2 時間後、胆汁中のアルミニウム値が最も高かった。アルミニウム全投与群において、対照群と比べ胆汁中に有意に高用量のアルミニウムが分泌した。しかし、胆汁中のアルミニウム値は異なる投与量群の間で違いがなく、アルミニウムの胆汁への分泌はこれらの用量で飽和状態となったことが示唆された（文献 13、97）

1 ヒトでのアルミニウムの排泄に関しては、前記吸収の項で記したように、健常人に水
2 酸化アルミニウムを長期間与えた場合、殆どが大便に排泄され、尿への排泄は検出され
3 ないと報告されている（文献 2、5、38）。

4 クエン酸ナトリウム水溶液に ^{26}Al を加え、1 人の男性志願者の静脈に投与した試験か
5 ら、尿や便への排泄率はそれぞれ、投与から 13 日目で、投与量の 83% と 1.8% であっ
6 た。 ^{26}Al の全身保持率は投与から 13 日間で 15% であり、1178 日目で 4% まで低下し、
7 ヒトでの生物学的半減期は 7 年に相当する（文献 13、14）。

8 少人数（6 人）の同様の試験では、投与後 24 時間内、5 日内にそれぞれ平均 59%、72%
9 のアルミニウムが尿から排泄されており、アルミニウムの体外への排出には個人差があ
10 ることが示されている（文献 5、13、14）。

11 12 （まとめ）

13 酸性リン酸アルミニウムナトリウム自身を用いて試験された体内動態研究は少ない
14 が、塩化アルミニウム、乳酸アルミニウムのような可溶性のアルミニウム化合物、及び、
15 水酸化アルミニウム、ケイ酸アルミニウムのような難溶性のアルミニウム化合物を用い
16 て行われた試験結果を総合して以下のように考えられている。即ち、経口摂取されたア
17 ルミニウム化合物の胃腸管からの吸収は水溶性の程度によって異なるが通常 0.1 -1%程
18 度であって、クエン酸や乳酸が共存すると吸収が促進される。

19 吸収の機構は傍細胞経路（paracellular pathway）の吸収が考えられているが詳細は
20 未確定である。吸収されたアルミニウムは血液、骨組織、脳、肝臓、腎臓などに分布さ
21 れた後、主として尿から排泄されるが、骨組織、脳、腎臓に分布したアルミニウムの排
22 出に比較的時間がかかることが知られている。

6. 安全性

1) 一般毒性

酸性リン酸アルミニウムナトリウムの毒性に関してはビーグル犬を用いた 13 週間ならびに 6 ヶ月間経口反復投与した試験成績を見出すことができた。また、類縁物質として塩基性リン酸アルミニウムナトリウムをラットならびにビーグル犬に経口投与した毒性試験成績が報告されている。しかしながら、酸性リン酸アルミニウムナトリウムについての試験成績はビーグル犬のみであり、本物質の安全性評価には必ずしも十分とは言えない。

一方、アルミニウム化合物の毒性に関してはラット、マウスおよびイヌを用いたいくつかの短期ならびに長期間反復投与した試験成績が報告されている。これら入手可能なアルミニウム化合物の毒性試験成績も含めて酸性リン酸アルミニウムナトリウムの安全性を類推することとした。

(まとめ)

ラットおよびマウスを用いた急性毒性については、アルミニウム化合物は低い毒性を示した。

反復投与毒性において最も低い用量で影響が観察されたのは、硫酸アルミニウムをラットに 21 日間経口投与した毒性試験における 17mg/kg 体重/日であった(文献 5、13)。また、塩化アルミニウムのラットを用いた 6 ヶ月経口投与毒性試験で、5 および 20mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制および脳内のアセチルコリン関連酵素の減少が観察されたが、いずれも用量依存性を示さなかった。また同試験では、20mg/kg 体重/日投与群で腎および脳に病理組織学的変化が認められた(文献 5、13)。これらの試験で認められた変化は、その他の試験では観察されていない。また一般的なマウス飼料には 1kg あたり約 200mg のアルミニウムが含まれるとの報告があり、JECFA ではこれを換算し、マウスは飼料から 30mg アルミニウム/kg 体重、同様にラットは飼料中から 20mg アルミニウム/kg 体重を摂取していると報告している(文献 13)。しかし、これらの二つの試験では、飼料中のアルミニウム含量は示されていない。2006 年の第 67 回 JECFA 報告書では 2 つの試験について、評価に十分使用可能とは考えられないと記載している(文献 13)。

イヌで最も低い用量で影響が観察されたのは、塩基性リン酸アルミニウムナトリウムの 6 ヶ月間経口投与した毒性試験である。投与に関連した変化として同試験では、高用量群(75mg アルミニウム/kg 体重/日)の雄で餌および体重の低値、精巣・肝・腎に軽度な病理組織学的変化が、雌で体重増加抑制が観察されたが、雌には体重これ以外に影響は認められず、同様に行った酸性リン酸アルミニウムナトリウムでは雌雄ともに投与に関連した変化は認められなかった。

また、報告されている長期反復投与毒性試験では投与による影響は認められなかった。

（１）単回投与毒性試験

マウスおよびラットを用いたアルミニウム化合物の急性経口毒性試験の結果を以下に示す。

動物種	投与物質	投与経路	LD50(mg/kg 体重)	報告年（文献）
ラット	アルミノケイ酸ナトリウム	経口	1 050	1979（文献 27）
ラット	塩化アルミニウム	経口	3 700	1956（文献 2）
ラット	塩化アルミニウム	経口	1 100	1972（文献 2）
マウス	塩化アルミニウム	経口	3 800	1966（文献 2）
ラット	硫酸アルミニウム	経口	1 500	1972（文献 2）
マウス	硫酸アルミニウム	経口	6 200	1966（文献 2）
ラット	硝酸アルミニウム	経口	4 280	1956（文献 2）

Wistar ラット雄における塩化アルミニウムの死亡中央値(median oral lethal dose)は 3630 ± 400 mg/kg 体重(アルミニウム換算 737 ± 81 mg/kg 体重)との報告がある(文献 13)。

（２）反復投与毒性試験

酸性リン酸アルミニウムナトリウムについては、イヌを用いた 90 日間の混餌投与試験が報告されている。また、関連物質として塩基性リン酸アルミニウムナトリウムについてイヌを用いた 90 日間混餌投与試験及びラットを用いた 28 日間の混餌投与試験が報告されている。また、その他のアルミニウム化合物の反復投与毒性試験に関してはラット、マウスあるいはイヌに塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム、水酸化アルミニウム、およびアルミノケイ酸ナトリウムを経口投与した試験成績を確認することが出来たので、その概要を以下に記す。

①酸性リン酸アルミニウムナトリウム

a) イヌを用いた 90 日間経口投与毒性試験

イヌを用いた試験として、1 群雌雄 4 匹のビーグル犬に酸性リン酸アルミニウムナトリウムを 0.3、1.0 および 3.0%の濃度で 90 日間混餌投与した試験が行われており、投与群および対照群ともに体重、血液・血液生化学的検査成績、尿検査成績に有意な差は認められなかった。剖検における臓器重量、病理組織学的検索においても投与に関連した変化は認められなかった(文献 44)。

b) イヌを用いた 6 ヶ月日間経口投与毒性試験

1 群雌雄 6 匹のビーグル犬(7-9 ヶ月齢)に酸性リン酸アルミニウムナトリウムを 6 ヶ月間 0、0.3、1.0 および 3.0%混餌投与(摂餌量:雄 118、317、1034、雌 112、361、1087mg/kg 体重/day)した試験が実施された(GLP 対応試験)(文献 13、19)。

本試験におけるアルミニウム摂取量を以下に示す。

飼料中濃度 (ppm)	0	3, 000	10, 000	30, 000
平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 0 雌 0	雄 120 雌 110	雄 320 雌 360	雄 1030 雌 1090
平均アルミニウム摂取量 (mg アルミニウム/kg 体重/日)	雄 0 雌 0	雄 10 雌 9	雄 27 雌 31	雄 88 雌 93

臨床症状、血液・血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、臓器重量および病理組織学的検査に投与に関連した変化は認められなかった。摂餌量において、雄では投与に関連した変化は認められなかったが、雌の全投与群で有意な減少を示す時期が散見された。しかし、雌雄いずれの投与群においても体重に有意差は認められなかった。第 33 回 JECFA では本試験における 3%飼料中の被験物質摂取量を 1250mg/kg 体重、約 110mg アルミニウム/kg 体重と換算した (文献 13)。

②塩基性リン酸アルミニウムナトリウム

1 群 25 匹の雄性 SD 系ラット (約 7 週齢) に塩基性リン酸アルミニウムナトリウムを 7000 および 30000ppm (摂餌量: 558、2471mg/kg 体重/day)、また、水酸化アルミニウムを 14470ppm (摂餌量: 1139mg/kg 体重/day) で 28 日間混餌投与し、投与終了後に 15 匹/群、回復性観察のために投与終了 2 および 5 ヶ月後にそれぞれ 5 匹/群を検査する試験が実施された (GLP 対応試験) (文献 34)。その結果、体重、摂餌量、摂水量、血液・血液生化学的検査および病理肉眼的・組織学的検査において投与に関連した変化はいずれの時期においても認められなかった。また本試験では投与終了後に 10 匹/群の大腿骨中のアルミニウム沈着の測定を実施したが、塩基性リン酸アルミニウムナトリウムならびに水酸化アルミニウムとも有意な増加は認められなかった (GLP 対応試験) (文献 34)。従って本試験における無毒性量は 30000ppm と考えられた (文献 34)。

1 群雌雄 4 匹のビーグル犬に塩基リン酸アルミニウムナトリウムを 0.3、1.0 および 3.0%の濃度で 90 日間混餌投与した試験では、3%群において 3 例 (雄 2 例、雌 1 例) に大きな膀胱結石が認められたとの報告がある (文献 44)。

1 群雌雄 4 匹のビーグル犬 (20-22 週齢) に塩基性リン酸アルミニウムナトリウムを 0、3000、10000 および 30000ppm の濃度 (摂餌量: 雄 112、390、1143mg/kg 体重/day、雌 106、323、1251mg/kg 体重/day) で 26 週間混餌投与した試験が実施された (GLP 対応試験) (文献 5、13、46)。

本試験におけるアルミニウム摂取量を以下に示す。

飼料中濃度 (ppm)	0	3, 000	10, 000	30, 000
飼料中平均アルミニウム濃度 (mg アルミニウム/kg 飼料/日)	94	284	702	1922
平均アルミニウム摂取量 (mg アルミニウム/kg 体重/日)	雄 4 雌 3	雄 10 雌 10	雄 27 雌 22	雄 75 雌 80

本試験では投与期間終了後、骨、脳および血漿中のアルミニウム濃度も測定した。30000ppm 群の雌雄の体重が試験期間中を通じて抑制・抑制傾向、および雄で摂餌量の低値を示した。臨床症状、眼科学的検査、尿検査、病理肉眼的検査ではいずれの群においても投与に関連した変化は認められなかった。高用量群の雄において、腎の相対重量増加、精巣の絶対重量低下、病理組織学的検査において軽度から中等度の肝細胞空胞化(3/4 例)および胆汁栓(3/4 例)、軽微から軽度の腎炎(3/4 例)が観察された。脳内アルミニウム濃度は 30000ppm 投与群の雌のみ僅かに増加したが、病理組織学的検査において脳に異常は観察されなかった。本試験における無毒性量は 10000ppm と考えられた。1997 年の WHO では、本試験における LOAEL を 75-80mg アルミニウム/kg 体重/日と結論している(文献 5、13)。

なお、2006 年第 67 回 JECFA ではイヌを用いた 26 週間の二つの毒性試験を比較した結果、リン酸アルミニウムナトリウムについて投与に関連した明らかな毒性は認められないものの、塩基性の方が酸性より毒性がやや強い傾向にあることを示唆している。(文献 13)。

③硫酸アルミニウム

1 群 15 匹(系統不明)の雄性アルビノラットに硫酸アルミニウムを 0、17、22、29、43、86 および 170mg アルミニウム/kg 体重で 21 日間経口投与した試験成績(投与方法の詳細は不明)が報告されており、アルミニウム化合物による最も低用量における変化として、17mg 投与群で腎および肝に軽度な病理組織学的変化が観察され、これらの変化は用量相関性に程度が増強した。また高用量群では神経細胞、精巣、骨および胃に影響が観察された(文献 13、5)。1997 年の WHO の評価では、本試験のデータは不十分であると報告されており、2006 年の第 67 回 JECFA では、本試験では飼料中に含まれるアルミニウム量が計算されておらず、評価に十分使用可能な試験とは考えられないと報告されている。

④塩化アルミニウム

1 群 10 匹の雄性 Wistar ラットに塩化アルミニウムを 0、5 および 20mg/kg アルミニウム/kg 体重で 6 ヶ月間飲水投与した試験では、体重増加抑制、赤血球数、ヘモグロビン濃度の低下等血液学的検査項目の変化および赤血球アセチルコリンエステラーゼの低下が認められたがいずれも用量相関性のないものであった。また同試験の 20mg 投与群では、病理組織学的検査において腎に萎縮と線維化、脳海馬に海綿状変化と神経原線維変性が観察された。この試験の無毒性量は 5mg/kg 体重/day と考えられた。2006 年の第 67 回 JECFA において、本試験では飼料中に含まれるアルミニウム量が計算されておらず、評価に十分使用可能な試験とは考えられないと報告されている(文献 5、13)。

⑤硫酸アルミニウムカリウム

1 群雌雄 15 匹の Wistar ラット(試験開始時 5 週齢)に 3%の硫酸アルミニウムカリウムを 13 週間混餌投与した試験では、3%群の雄で、軽度な体重増加抑制、血液生化学的検査におけるリン脂質、中性脂肪あるいは総コレステロール値の低下が認められた。一方、

一般状態、摂餌量、血液および病理組織学的検査において投与に関連した変化は認められなかった。腎重量については、投与開始4週で増加したが、投与開始13週では低下し、また投与に関連する病理組織学的変化も観察されないことから投与に関連した変動とは考えられなかったと報告されている(文献45)。

1群雌雄各60匹のB6C3F1マウスに0、1.0、2.5、5.0および10.0%の濃度で硫酸アルミニウムカリウムを20ヶ月間混餌投与した試験では、雌雄の10%群では体重増加抑制が観察されたが、生存率は雌雄ともむしろ増加傾向を示した。臓器重量において、腎臓の絶対および相対重量の増加が雄の5.0%群以上、雌の10%群で認められたが、病理組織学的検査では腎臓を含め投与に関連して増加した所見は観察されなかった(文献49)。本試験では10%群で投与に関連した体重増加抑制が観察されたことから、無毒性量は5%と考えられた**⑥アルミノケイ酸ナトリウム**

1群雌雄3匹/群のイヌにアルミノケイ酸ナトリウムを1、3および10%の濃度で30日間混餌投与し、また、対照群として無処置群と栄養分が少なく塩分が高い物質を10%含む飼料を投与した群(equi-ion群)を設けた。高用量投与群では、equi-ion群と同様の変化を示した。また、変化の程度は飼料中の被験物質濃度に関係して減少した。認められた変化は主に、飲水量、尿量およびpHの増加、さらに、これに伴って尿比重の低下であった。また、高用量投与群においては、雌で腎臓重量の減少、雄雌における白血球数や血中尿素窒素の増加、雄雌における単球の増加や好酸球の減少(高、中用量投与群で影響あり)、そして、雌雄における体重減少がequi-ion群や無処置対照群に比べ顕著であったことが示された。なお、低用量投与群(1%)においてもわずかな変化が認められた。それゆえ、本試験条件化における、有害影響が認められない濃度を0.5%とみなしている(文献2)。

2) 変異原性

(1) まとめ

酸性リン酸アルミニウムナトリウム(Sodium aluminium phosphate, acidic)については変異原性試験成績の報告が見出されていない。そのため、類縁化合物である塩化アルミニウム(Aluminium chloride)、硫酸アルミニウム(Aluminium sulphate)、酸化アルミニウム(Aluminium oxide)、リン酸アルミニウム(Aluminium phosphate)、硫酸アルミニウムカリウム(Aluminium potassium sulfate)および硫酸アルミニウムアンモニウム(Aluminium ammonium sulfate)、についての変異原性試験成績を合わせて記載し、それらを含めて総合的に酸性リン酸アルミニウムナトリウムの変異原性について評価を行った。

上記の類縁化合物は、枯草菌(*Bacillus subtilis*) M45 (Rec-)および H17 (Rec+)を用いたDNA修復試験(Rec-assay)(文献50、51、52)、大腸菌(*Escherichia coli*) PQ37 (uvrB-)および PQ35 (uvrB+)を用いたDNA修復試験(SOS chromotest)(文献53)、

1 *Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537 または TA97 及び
2 /または TA102 を用いた復帰変異試験 (文献 54、55、56、57)、マウスリンフォーマ細
3 胞 L5178Y を用いた遺伝子(tk)突然変異試験 (文献 58)、シリアン・ハムスター胚由来
4 細胞を用いた形質転換試験 (文献 59) またはチャイニーズ・ハムスター培養細胞株
5 (CHL/IU)を用いた染色体異常試験 (文献 55、60) においては、いずれも陰性の結果が
6 得られている。

7 塩化アルミニウムについてのヒト培養リンパ球を用いた小核試験では、1~25 $\mu\text{g/mL}$
8 の範囲の 5 用量段階で試験が行われ、2 核細胞における小核の出現頻度は用量依存的に
9 増加したが、高用量域では減少する傾向がみられた (文献 61)。塩化アルミニウム六水
10 和物($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)についてのヒト培養リンパ球を用いたコメットアッセイでは、1~25
11 $\mu\text{g/mL}$ の範囲の 5 用量段階で試験が行われ、DNA 損傷は用量依存的に増加し、5 および
12 10 $\mu\text{g/mL}$ で統計的な有意差が認められた (文献 62)。硫酸アルミニウムについてのヒ
13 ト培養リンパ球を用いた細胞遺伝学的研究では、培養開始時に 20 $\mu\text{g/mL}$ の 1 用量で処
14 理し 72 時間後に標本を作製して試験が行われ、小核の出現頻度は統計的に有意な増加
15 がみられた。染色体異常と姉妹染色分体交換の出現頻度は増加傾向がみられ、一部統計
16 学的に有意な増加がみられ、いずれも陰性対照値の 2 倍以下であった (文献 63)。

17 硫酸アルミニウムについてのヒト培養リンパ球を用いた小核試験では、培養開始後
18 24 時間に 0.5~4 mM の用量で処理し、72 時間後に標本を作製して試験が行われた。2
19 核細胞における小核の出現頻度は用量依存的に増加したが、高用量域では減少する傾向
20 がみられた。小核出現頻度のピークは 1 mM または 2 mM でみられ、陰性対照値の 2.5~
21 3.5 倍であった。(文献 64)。硫酸アルミニウムについての弧発性と家族性のアルツハイ
22 マー病患者及びそれぞれの対照者の末梢血リンパ球あるいは皮膚線維芽細胞を用いた
23 小核試験では、培養開始後 24 時間に 1 mM の用量で処理し、72 時間後に標本作製して
24 試験が行われた。アルツハイマー病患者における自然誘発小核出現頻度は健常人の 2 倍
25 以上の値を示すが、硫酸アルミニウム処理による小核出現頻度の増加はみられず、健常
26 人では、1 mM の処理で陰性対照値の 2 倍程度の小核出現頻度の増加がみられている (文
27 献 65)。

28 塩化アルミニウムについてのマウス骨髄染色体異常試験では、0.01 M、0.05 M、0.1 M
29 の溶液を 1 mL/30 g 体重で腹腔内投与して試験が行われ、染色分体切断の出現頻度は
30 用量依存的に増加していたが、処理時間 (1~72 時間) に対応した異常出現はみられて
31 いない (文献 66)。硫酸アルミニウムについてのラット骨髄染色体異常試験では、212
32 ~2,120 mg/kg 体重/日の 6 用量段階で 21 日間連続経口投与し、7 日、14 日、21 日後
33 の最終投与 24 時間後に染色体標本を作製して試験が行われた。染色体異常をもつ細胞
34 の出現頻度は、いずれの処理期間でも用量依存的に増加し且つ統計的に有意であり、さ
35 らに処理期間の長い方で異常頻度が高い傾向がみられた。高用量群(1,062, 2120 mg/kg
36 体重/日)の異常頻度はいずれも陰性対照値の約 4~6 倍であった (文献 67)。硫酸アル

ミニウムについてのマウス骨髄姉妹染色分体交換試験では、100、200、400 mg/kg 体重の用量で腹腔内単回投与後 24 時間に標本を作製して試験が行われ、細胞当りの姉妹染色分体交換の頻度は用量依存的に増加し、400 mg/kg では陰性対照値の 2.8 倍であった（文献 68）。硫酸アルミニウムカリウムについてのラット骨髄染色体異常試験では、503、764 mg/kg 体重/日の 2 用量段階で 21 日間連続経口投与し、7 日、14 日、21 日後の最終投与 24 時間後に染色体標本を作製して試験が行われた。染色体異常をもつ細胞の出現頻度は、いずれの処理期間でも 2 用量共に統計的に有意に増加したが、処理期間による影響は明らかではなかった。2 用量群の異常頻度はいずれも陰性対照値の約 2～3 倍であった（文献 67）。

総合的にみると、類縁のアルミニウム化合物は、微生物等を用いた突然変異試験や DNA 修復試験では陰性の結果が得られているが、ヒト培養リンパ球を用いた小核試験等で陽性の結果が得られ、さらにラット骨髄染色体異常試験では経口投与によって陽性の結果が得られている。酸性リン酸アルミニウムナトリウムは、アルミニウム塩として生体内に吸収されるような状況がありうる場合には、変異原性の面からヒトに対する安全性への懸念を排除しきれないものと判断される。

（２）個別データ

①塩化アルミニウム (AlCl_3)

塩化アルミニウムについての枯草菌 (*Bacillus subtilis*) M45 (Rec-) および H17 (Rec+) を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay) は、コールド・インキュベーション法で 0.005～0.5 M の溶液を 0.05 ml 用いて行われており、陰性の結果が得られている（文献 50、51）。枯草菌 (*Bacillus subtilis*) M45 (Rec-) および H17 (Rec+) を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay) は、ストリーク法で 0.05 M の溶液を 0.05 ml 用いて行われており、陰性の結果が得られている（文献 52）。

塩化アルミニウムについての大腸菌 (*Escherichia coli*) PQ37 (uvrB-) および PQ35 (uvrB+) を用いた DNA 修復試験 (SOS chromotest) は、0.001～3000 nM の用量を用いて行われており、陰性の結果が得られている（文献 53）。

塩化アルミニウム六水和物 ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) についての *Salmonella typhimurium* TA102 を用いた復帰変異試験では、プレート法で最高用量 1,000 nM/plate までの 5 用量段階で試験が行われており、陰性の結果が得られている（文献 57）。

塩化アルミニウムについてのヒト培養リンパ球を用いた小核試験では、20～30 歳の健康な男性 3 名の末梢血を用い、1～25 $\mu\text{g/mL}$ の範囲の 5 用量段階で、培養開始後 0～4 時間、10～72 時間、0～72 時間の 3 通りで処理し、培養開始後 44 時間に cytochalasin B を添加し、培養開始後 72 時間に標本作製して試験が行われた。2 核細胞における小核の出現頻度はいずれの処理方法でも用量依存的に増加したが、高用量域では減少する傾向がみられた。小核出現頻度のピークは 0～4 時間処理では 10 $\mu\text{g/mL}$ 、10～72 時間

処理では 5～10 $\mu\text{g/mL}$ でみられ、陰性対照値の約 3 倍、0～72 時間処理では 5 $\mu\text{g/mL}$ でピークがみられ、陰性対照値の約 4 倍であった（文献 61）。同時に FISH 法で小核におけるセントロメアの有無について、陰性対照群におけるセントロメアのある小核とな
い小核の割合を比較したところ、処理群ではセントロメアのある小核の割合が増加する
傾向がみられたが、セントロメアのない小核の出現頻度が処理群で増加していることか
ら、両方の小核が誘発されているものと判断されている（文献 61）。

塩化アルミニウム六水和物 ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) についてのヒト培養リンパ球を用いたコメッ
トアッセイでは、19～30 歳の健康な 3 名の末梢血を用い、培養開始時に 1～25 $\mu\text{g/mL}$
の範囲の 5 用量段階で処理し、72 時間後にサンプリングして試験が行われた。DNA 損傷
は用量依存的に増加し、10 $\mu\text{g/mL}$ でピークとなり、5 および 10 $\mu\text{g/mL}$ で統計的に有
意な増加が認められた（文献 62）。

塩化アルミニウムについてのマウスリンフォーマ細胞 L5178Y を用いた遺伝子 (tk) 突
然変異試験では、非代謝活性化法で 570～625 $\mu\text{g/mL}$ の用量範囲で試験が行われ、陰性
の結果が得られている（文献 58）。

塩化アルミニウムについてのシリアン・ハムスター胚由来細胞を用いた形質転換試験
では、非代謝活性化法で 20 $\mu\text{g/mL}$ の用量まで試験が行われ、陰性の結果が得られてい
る（文献 59）。

塩化アルミニウムについてのマウス骨髄染色体異常試験では、0.01 M、0.05 M、0.1 M
の溶液を 1 mL/30 g 体重で腹腔内投与し、0.1 M の場合は 1、2、4～24（4 時間間隔で）、
48 および 72 時間後に、0.01 M と 0.05 M の場合には 20 時間後のみで染色体標本を作製
して試験が行われた。陰性対照群の染色分体切断の出現頻度が 0.1%であるのに対し、
20 時間後の 0.01 M、0.05 M、0.1 M 処理ではそれぞれ 4.5%、8.4%、13.5%と用量依存的
に増加していたが、0.1 M での 1～72 時間処理では 5.0%～15.0%の範囲でふれており、
処理時間に対応した異常出現はみられていない（文献 66）。

②硫酸アルミニウム ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$)

硫酸アルミニウムについての枯草菌 (*Bacillus subtilis*) M45 (Rec-) および H17
(Rec+) を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay) は、コールド・インキュベーション法で 0.005
～0.5 M の溶液を 0.05 ml 用いて行われており、陰性の結果が得られている（文献 50、
51）。

硫酸アルミニウム ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) についての *大腸菌* (*Escherichia coli*) PQ37
(uvrB-) および PQ35 (uvrB+) を用いた DNA 修復試験 (SOS chromotest) は、1～3000 nM
の用量を用いて行われており、陰性の結果が得られている（文献 53）。

硫酸アルミニウムについてのヒト培養リンパ球を用いた細胞遺伝学的研究では、0～
10 歳 (I)、21～30 歳 (II)、41～50 歳 (III) の 3 グループの男女それぞれ 5 名の末梢
血を用い、各末梢血の 1 セットは陰性対照群、1 セットは処理群とし、各セットは 4 本
のチューブで培養し、2 本は小核試験用、2 本は染色体異常試験と姉妹染色分体交換試

1 験用とし、培養開始時に 20 $\mu\text{g/ml}$ の 1 用量で処理し 72 時間後に標本を作製して試験
2 が行われた。小核の出現頻度はいずれも処理群で増加傾向がみられ、男性ではⅡグルー
3 プで（陰性対照値の 2 倍以下）、女性ではⅢグループで（陰性対照値の約 2 倍）統計的
4 に有意な増加がみられた。染色体異常の出現頻度はいずれの処理群でも増加傾向がみら
5 れ、女性のⅢグループで統計的に有意な増加がみられたが、陰性対照値の約 2 倍程度で
6 あった。姉妹染色分体交換の出現頻度はいずれの処理群でも増加傾向がみられ、男性で
7 はⅡグループで、女性ではⅢグループにおいて統計的に有意な増加がみられたが、いず
8 れも陰性対照値の 2 倍以下であった（文献 63）。

9 硫酸アルミニウム ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$) についてのヒト培養リンパ球を用いた小核試験では、若
10 い健康な男性 2 名の末梢血を用い、培養開始後 24 時間に 500、1000、2000、4000 μM
11 の用量で処理し、培養開始後 44 時間に cytochalasin B を添加し、72 時間後に標本を
12 作製して試験が行われた。男性 1 名からの標本については、FISH 法を用いてセントロ
13 メアシグナルの有無を調べた。2 核細胞における小核の出現頻度は用量依存的に増加し
14 たが、高用量域では減少する傾向がみられた。1 名の男性での小核出現頻度のピークは
15 2000 μM でみられ、陰性対照値の 2.5 倍であった。他の 1 名の男性でのピークは 1000 μ
16 M でみられ、陰性対照値の 3.5 倍であった。陰性対照群におけるセントロメアのある小
17 核とない小核の割合と比較したところ、1000 μM では同等の割合であることから、両
18 方の小核が誘発されていると考えられ、2000 μM ではセントロメアのある小核の割合
19 が高まっており、染色体分離に影響を与えていると考えられた（文献 64）。

20 硫酸アルミニウム ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$) についての弧発性アルツハイマー病患者（14 名）とその
21 対象者（11 名）の末梢血リンパ球あるいは家族性アルツハイマー病患者（8 名）とその
22 対照者（6 名）の皮膚線維芽細胞を用いた小核試験では、培養開始後 24 時間に 1 mM の
23 用量で処理し、培養開始後 44 または 48 時間に cytochalasin B を添加し、72 時間後に
24 標本作製して試験が行われた。弧発性あるいは家族性のアルツハイマー病患者における
25 自然誘発小核出現頻度は健常人の 2 倍以上の値を示すが、硫酸アルミニウム処理による
26 小核出現頻度の増加はみられていない。一方、健常人では、1 mM の処理で陰性対照値
27 の 2 倍程度の小核出現頻度の増加がみられている（文献 65）。

28 硫酸アルミニウム ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$) についてのラット骨髓染色体異常試験では、各
29 群 15 匹の雄ラットに 212~2,120 mg/kg 体重/日の 6 用量段階で 21 日間連続経口投与
30 し、それぞれ 5 匹を 7 日後、14 日後、21 日後の最終投与 24 時間後に屠殺し、染色体標
31 本を作製して試験が行われた。染色体異常をもつ細胞の出現頻度は、いずれの処理期間
32 でも用量依存的に増加し且つ統計的に有意であり、さらに処理期間の長い方で異常頻度
33 が高い傾向がみられた。高用量群 (1,062, 2120 mg/kg 体重/日) の異常頻度はいずれも
34 陰性対照値の約 4~6 倍であった（文献 67）。

35 硫酸アルミニウム ($\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$) についてのマウス骨髓姉妹染色分体交換試験で
36 は、各群 5 匹の雄マウスに 100、200、400 mg/kg 体重の用量で腹腔内単回投与後 24 時

間に標本を作製して試験が行われた。細胞当りの姉妹染色分体交換の頻度は用量依存的に増加し、統計的にも有意差がみられ、400 mg/kg では陰性対照値の 2.8 倍であった（文献 68）。

③酸化アルミニウム (Al_2O_3)

酸化アルミニウムについての枯草菌 (*Bacillus subtilis*) M45 (Rec-) および H17 (Rec+) を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay) は、コールド・インキュベーション法で 0.005 ~ 0.5 M の溶液を 0.05 ml 用いて行われており、陰性の結果が得られている（文献 50、51）。

④リン酸アルミニウム (AlPO_4)

リン酸アルミニウムについての枯草菌 (*Bacillus subtilis*) M45 (Rec-) および H17 (Rec+) を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay) は、コールド・インキュベーション法で 0.005 ~ 0.5 M の溶液を 0.05 ml 用いて行われており、陰性の結果が得られている（文献 50、51）。

⑤焼ミョウバン（無水硫酸アルミニウムカリウム： $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2$ ）

焼ミョウバンについての *Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535 および TA1537 を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、200~10,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている（文献 55、56）。

焼ミョウバンについてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験では、S9 mix 非存在下での 24 時間および 48 時間の連続処理法で、250, 500, 1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている（文献 55、60）。

⑥硫酸アルミニウムカリウム ($\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)

硫酸アルミニウムカリウム (Aluminium potassium sulfate) についての *Salmonella typhimurium* TA97 および TA102 を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、100~10,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている（文献 54）。

硫酸アルミニウムカリウムについてのラット骨髓染色体異常試験では、各群 15 匹の雄ラットに 503, 764 mg/kg 体重/日の 2 用量段階で 21 日間連続経口投与し、それぞれ 5 匹を 7 日後、14 日後、21 日後の最終投与 24 時間後に屠殺し、染色体標本を作製して試験が行われた。染色体異常をもつ細胞の出現頻度は、いずれの処理期間でも 2 用量共に統計的に有意に増加したが、処理期間による影響は明らかではなかった。2 用量群の異常頻度はいずれも陰性対照値の約 2~3 倍であった（文献 67）。

⑦硫酸アルミニウムアンモニウム (Aluminium ammonium sulfate： $\text{AlNH}_4(\text{SO}_4)_2$)

硫酸アルミニウムアンモニウムについての *Salmonella typhimurium* TA97 および TA102 を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラット肝由来

の S9 mix 存在下および非存在下で、100～10,000 μ g/plate の用量範囲で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている（文献 54）。

3) 発がん性

文献検索を行った限りでは、酸性リン酸アルミニウムナトリウム (ASALP) を用いた長期毒性試験あるいは発がん性試験は見出せなかった。少数ながら認められた試験報告では硫酸アルミニウムあるいは水酸化アルミニウムもしくは金属アルミニウムが用いられているが、本報告の体内動態の項に記載されているように、体内に吸収された場合、これらアルミニウム化合物は同一の体内動態を示すものと推測されることから、これら試験の成績からアルミニウムの発がん性につき考察を試みることにする。

発がん性試験ではないが JECFA 報告書（文献 2）に記載されているマウスおよびラットを用いた生涯経口投与毒性試験がある（文献 47、48）。Schroeder らは多数の微量元素（金属）の必須性ならびに生体影響を評価する目的で、必須金属のほかに検索目的とする金属を 5ppm 添加した飲水あるいは飼料により雌雄のラット及びマウスを飼育し、毒性学的検索と共に、発生腫瘍を病理組織学的に検索している。硫酸アルミニウムカリウムを 2 群のチャールズブリバー CD 系雌雄マウス 54 匹に 0 あるいは 5ppm (A1 として) で混餌投与した試験 (936 $\pm$ 49 日) では (文献 48)、雌において白血化リンパ腫数が増加したが、担腫瘍マウス数は増加しなかったと報告している（文献 2、48）が、組織所見等は明確でない。一方、雌雄の Long Evans ラット、52 匹に硫酸アルミニウムカリウムを 5ppm (A1 として) で飲水として生涯投与 (1064 $\pm$ 20 日) する試験では (文献 47)、担腫瘍雄ラット数が著明に増加したが、被験物質投与に起因した腫瘍の増加は認められなかったと報告している（文献 2、47）。一方、Oneda らは (文献 49)、硫酸アルミニウムカリウムを一群雌雄各 60 匹の B6C3F1 マウスに 0、1.0、2.5、5.0 および 10.0% (w/w) の濃度で 20 ヶ月間混餌投与した試験において、病理組織学的検索の結果、10%飼料投与群雄ラットでは対照群と比較して肝細胞がんの発生の有意な低下を認め、肺腺癌などの腫瘍でも減少を認めたが、雌では対照群を含めてすべての群で肝細胞がんの発生が低値であったと記載している。

発がん性試験の報告が乏しく、腫瘍の発生増加を指摘した Schroeder らの試験は、単一濃度での試験であり、かつ、自然発生腫瘍の増加を認めたに留まることから、その結果の意義は限定的と思われる。地球環境にあまねく分布し、植物を含め生物体に広くかつ時には高濃度に含有が認められるアルミニウムが、食品添加物としての使用によりヒトに有意な発がん性を示すとの判断は下し難いが、一方で、変異原性の項では、突然変異試験や DNA 損傷試験では陰性の結果が得られているが、ヒト培養リンパ球を用いた小核試験等での陽性結果や、経口投与によるラット骨髄染色体異常試験が陽性であるため、ヒトに対する安全性に懸念なしとしないと判断している。食品添加物として用いられる酸性リン酸アルミニウムナトリウムの濃度や使用頻度・使用量等の評価を含め、発がん

性については総合的判断が必要と思われる。

4) 生殖発生毒性

酸性リン酸アルミニウムナトリウムに関する生殖発生毒性試験を見出すことはできなかったが、アルミニウムあるいはアルミニウム化合物の生殖発生毒性に関しては、知見の蓄積がある。これらの中には、特定の影響に研究の焦点を絞っているために評価している毒性指標が狭い範囲に限定されているものも含まれるが、酸性リン酸アルミニウムナトリウムを添加した食品を摂食したラットでは、僅かではあるがアルミニウムが吸収される（文献 36）[5. 体内動態の項参照]ことから、酸性リン酸アルミニウムナトリウムの生殖発生毒性を、アルミニウムあるいはアルミニウム化合物の経口投与による生殖発生毒性から類推することとした。

(1) 生殖毒性

経口的な投与によって摂取したアルミニウム塩が成熟動物の生殖能力に及ぼす影響に関しては、定型的な生殖毒性試験に近い方法で、雌雄ラットに硝酸アルミニウム 9 水和物を、アルミニウムとして 0（無処置対照群）、13、26 および 52 mg/kg 体重/日（文献 14）になるように経口投与して交配させ、妊娠および分娩後の哺育期間中も投与を継続した試験の成績が報告されている。各群の半数は妊娠 13 日に帝王切開して着床状態を観察し、残りは自然分娩させたが、投与動物の受胎能および一般的な生殖指標に影響は認められていない。出生児については生存数の減少および発育抑制が認められている（文献 14、69）。

(個別データ)

・ Sprague Dawley系雌雄成熟ラット（雌25匹／群、雄の匹数不明）に、交配前（雄は60日前、雌は14日前）から硝酸アルミニウムをアルミニウムとして0（無処置対照群）、13、26および52 mg/kg体重/日（文献14）になるように胃管を用いて経口投与した。雌雄は、同じ処置群間で交配し、交尾した雌については、半数を妊娠13日に帝王切開して黄体数ならびに胎児の着床状況を観察し、残りは自然分娩させて分娩後21日まで出生児の生存および発育を観察し、その間、投与を継続した。その結果、投与動物の生存に影響は認められず、交尾および受胎能にも影響が認められなかった。帝王切開では、52 mg/kg体重/日投与群における黄体数が対照群と比較してやや減少していたが、着床数および胎児の生存率に影響は認められていない。出生児については、アルミニウム投与群で、一腹当たりの死亡児数が増加し、生存児数が減少したが、対照群との有意差は26 mg/kg体重/日以上以上の投与群で認められている。また、生存児の成長が用量に依存して遅延し、対照群の体重と比べると、雌では哺育1日に、全てのアルミニウム投与群において、また、雄では哺育4日に26 mg/kg体重/日以上以上の投与群において有意に低い値を示した（文献14、69）。

(2) 多世代試験

多世代に亘る、アルミニウム塩による経口摂取の影響を、総合的に評価した試験を見出すことはできなかったが、マウスを用いて、乳酸アルミニウムを、受胎後の親動物およびそれらの出生児の離乳後に混餌投与した試験(文献 13、70、71、72)、あるいは雌ラットに硝酸アルミニウムをクエン酸とともに、交配前 15 日から分娩を経て離乳するまで飲水投与し、離乳後の出生児にも親と同様の投与を継続した試験の成績(文献 13、73、74)が報告されている。これらは神経行動発達に及ぼす影響の評価を目的としたもので、評価している毒性指標の範囲は限られているものの、親動物の生存、妊娠の維持および分娩ならびに分娩時における一腹当たりの児数(リッターサイズ)あるいは生下時体重に影響は認められていない。しかし、出生後の発育に影響を認めているものがある[神経発生毒性の項参照]。

(3) 発生毒性

アルミニウム塩の中には、経口的な投与によっても、胎児毒性を示すものがあると指摘されている(文献 14)。影響の程度は、アルミニウム塩の種類や投与方法によって異なると考えられている(文献 13、14、75)。アルミニウム塩の中でも水酸化アルミニウムについては、768 mg/kg 体重/日(アルミニウムに換算して約 267 mg/kg 体重/日と試算)の用量を、Wistar 系ラットに、妊娠 6 日から 15 日まで毎日胃管で経口投与しても、母動物にも胚胎児にも影響が認められないと報告されている(文献 13、14、76)。また、Swiss マウスに対する経口投与(266 mg/kg 体重/日までの用量を妊娠 6 日から 15 日まで投与)でも同様の結果が得られている(文献 13、77)。

乳酸アルミニウムについては、アルミニウムとして 1000 mg/kg 体重/日までの用量を妊娠 5 日から 15 日まで Sprague-Dawley 系ラットに経口投与しても出生児の生殖機能に影響は認められないと報告されている(文献 13、14、78)。しかし、Swiss CD-1 マウスに、乳酸アルミニウムをアルミニウムとして 57.5 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6 日から 15 日まで胃管で経口投与した試験では、母動物の体重増加抑制が認められ、さらに胎児体重が低下して口蓋裂および頭蓋の化骨遅延を認める胎児の頻度が上昇し、骨格変異の頻度にも増加傾向が認められている(文献 13、79)。この試験では、乳酸の影響も検討しているが、乳酸アルミニウムと同じアルミニウム摂取量になる用量の水酸化アルミニウムを 570 mg/kg 体重/日 の乳酸と併用投与した群では、母動物の体重増加抑制が認められているものの、胎児に影響は認められていない。

水酸化アルミニウムについては、クエン酸との併用投与の影響も調べられている(文献 13、14、80)。この試験では、Sprague-Dawley 系ラットに、アルミニウムとして 13 mg/kg 体重/日の水酸化アルミニウムを、妊娠 6 日から 15 日まで経口投与しているが、62 mg/kg 体重/日 のクエン酸を併用投与すると、胎児体重が減少し、骨格変異(化骨

遅延など)を認める胎児の頻度が上昇した。同じアルミニウムの用量になるクエン酸アルミニウムを経口投与しても胎児に影響は認められていない(文献 13、80)。

塩化アルミニウムについては、500 あるいは 1000 ppm の濃度で飼料に混入して、これを Sprague-Dawley 系ラットに、妊娠 6 日から妊娠 19 日に帝王切開するまで与えているが、胎児に影響は認められていない(文献 14、81)。

硝酸アルミニウムについては、アルミニウムに換算して 13 mg/kg 体重/日の用量を、妊娠 5 日から 13 日まで Sprague-Dawley 系ラットに胃管で毎日経口投与すると、胎児体重が低下し、化骨遅延や骨格変異の増加など胎児の形態に影響が認められるとの報告がある(文献 13、82)。この報告では、高用量群において浮腫、小下顎、無指といった外表奇形ならびに、胸腔および腹腔内の血腫の増加も報告されている。また、母動物の体重増加抑制も用量に依存して認められている(文献 13、82)。この用量の硝酸アルミニウムを、妊娠 13 日から分娩後 21 日まで Sprague-Dawley 系ラットに経口投与し、生後 21 日まで出生児を観察した試験では、胎児毒性の兆候は認められていないが、出生児の体重増加抑制が認められている(文献 13、83)。

JECFA は、1997 年に行った評価(文献 14)以降に蒐集したラットおよびマウスを用いたアルミニウム塩およびアルミニウム塩とクエン酸あるいは乳酸との併用投与した発生毒性試験の報告をもとに、アルミニウムの発生における最小影響量 (LOAEL) を、硝酸アルミニウム投与によって胎児に影響が認められた 13 mg/kg 体重/日とした(文献 13)。なお、硝酸アルミニウムも含めて、入手したアルミニウム塩の発生毒性に関する報告の中で、胚胎児の生存に及ぼす影響を示唆するものはなかった。

(個別データ)

①水酸化アルミニウム

・ Swissマウス(20匹/群)に66.5、133、266 mg/kg体重/日(アルミニウムとして23、46、92 mg/kg体重/日と試算)の用量を、妊娠6日から15日まで毎日、胃管で経口投与し、妊娠18日に帝王切開して胎児の外表、骨格および内臓の形態を観察したが、母動物にも胚胎児にも毒性は認められず催奇形性も認められていない(文献13、77)。

・ Wistar系ラット(18-19匹/群)に、192、384、768 mg/kg体重/日(アルミニウムとして66.5、133、266 mg/kg体重/日と試算)の用量を、妊娠6日(精子確認日=妊娠0日)から15日まで胃管で毎日経口投与し、妊娠20日に帝王切開して胎児外表の形態を観察したが、胚胎児に毒性は認められず催奇形性も認められなかった。また、母動物にも毒性は認められなかった。母動物の肝臓、骨および脳、胎盤、胎児におけるアルミニウム濃度は用量間で差が認められていない(文献13、14、76)。

・ クエン酸の影響を調べるために、Sprague-Dawley系ラットに、妊娠6日から15日まで、アルミニウムとして133 mg/kg体重/日 の用量になるように、384 mg/kg体重/日の水酸化アルミニウム、あるいは1064 mg/kg体重/日 のクエン酸アルミニウム、あるいは384 mg/kg体重/日の水酸化アルミニウムとともに62 mg/kg体重/日 のクエン酸を毎日

1 経口投与した。妊娠20日に帝王切開して胎児の外表、骨格および内蔵の形態を観察した
2 結果、いずれの処置によっても胚胎児の生存に影響は認められず奇形の増加も認められ
3 なかった。しかし、水酸化アルミニウムをクエン酸と併用投与した群では、対照群と比
4 較して胎児体重が減少し、骨格変異（化骨遅延など）を認める胎児の頻度が上昇した。
5 母動物の肝臓、骨および脳、胎盤、胎児におけるアルミニウム濃度はクエン酸アルミニ
6 ウム投与群で上昇していた（文献13、14、80）。

7 ・ 乳酸との併用投与による影響を調べるために、Swiss CD-1マウス（10-13匹/群）に、
8 妊娠6日（精子確認日＝妊娠0日）から15日まで、アルミニウムとして57.5 mg/kg体重/
9 日の用量になるように、166 mg/kg体重/日の水酸化アルミニウム、あるいは627 mg/kg
10 体重/日 の乳酸アルミニウム、あるいは166 mg/kg体重/日の水酸化アルミニウムとと
11 もに570 mg/kg体重/日 の乳酸を毎日経口投与した。妊娠18日に帝王切開して胎児の外
12 表、骨格および内蔵の形態を観察した結果、乳酸アルミニウムあるいは水酸化アルミニ
13 ウムと乳酸との併用投与群で母動物の体重増加抑制が認められ、さらに乳酸アルミニウ
14 ム投与群では胎児体重が低下して口蓋裂および頭蓋の化骨遅延を認める胎児の頻度が
15 上昇し、骨格変異の頻度にも増加傾向が認められた。しかし、いずれの投与群において
16 も胎児の生存に影響は認められなかった。胎児組織中アルミニウム濃度は、乳酸を併用
17 投与すると、上昇したが、最も濃度が高かったのは、胎児に影響が認められた乳酸アル
18 ミニウム投与群であった（文献13、79）。

19 ②硝酸アルミニウム

20 ・ Sprague-Dawley系ラット（10匹/群）に、硝酸アルミニウム9水和物を水に溶解（水
21 酸化ナトリウムでpH 4.0から4.5に調整）して、アルミニウムとして13、26および52 mg
22 /kg体重/日 を妊娠13日から分娩後21日まで経口投与し、21日齢まで出生児の生存およ
23 び成長を観察して剖検した。帝王切開は実施していないが、胎児毒性の兆候は認められ
24 ないと報告されている。一方、哺育期間中における出生児の成長抑制が、13 mg/kg体重
25 /日を含む全ての硝酸アルミニウム投与群で認められている（文献13、83）。

26 ・ Sprague-Dawley系ラットに、硝酸アルミニウム9水和物を水に溶解して、アルミニ
27 ウムとして13、26および52 mg/kg体重/日を妊娠5日から13日まで経口投与し、妊娠20
28 日に帝王切開して胎児を観察した。黄体数、着床数、死亡あるいは生存胎児数、吸収胚
29 数に影響は認められていないが、アルミニウム投与群における妊娠期間中の体重増加は
30 対照群と比べて小さく、26 mg/kg体重/日以上投与群で胎盤重量も低くなっていた。
31 胎児については、アルミニウム投与群で、矮小胎児が用量に依存して増加し、対照群と
32 比べて全てのアルミニウム投与群で胎児体重の低下および尾長の短縮が認められてい
33 る。また、26 mg/kg体重/日以上投与群では体長の短縮も認められている。胎児の形
34 態観察では、26 mg/kg体重/日以上投与群で外表奇形および内蔵奇形が観察され、骨
35 格の奇形および変異の認められる胎児の割合は全てのアルミニウム投与群で対照群と
36 比べて高いことが報告されている（文献13、82）。

③乳酸アルミニウム

• Sprague-Dawley系ラット(3匹以上/群)に、アルミニウムとして0, 5, 25, 50, 250, 500, 1000 mg/kg体重/日を、妊娠5日(妊娠日の起算方法不明)から15日まで毎日経口投与した。母動物を自然分娩させて得られた出生児について生下時体重ならびに生殖機能に関連した形態あるいは生理学的な指標を検索した。250 mg/kg体重/日投与群において性成熟開始時期の性周期が一過性に不正となったが高用量群では認められず、その他の指標に影響は認められていない。これらのことから、著者らは、出生児の生殖機能の発達に影響を及ぼさないと示唆している(文献13、78)。

④塩化アルミニウム

• Sprague-Dawley系ラットに、塩化アルミニウムを500あるいは1000 ppmの濃度で含む飼料を妊娠6日(妊娠日の起算方法不明)から妊娠19日に帝王切開するまで与えたが、胎児の生存、発育、ならびに外表、骨格および内臓の形態に影響は認められず、胎児におけるアルミニウム濃度の上昇も認められていない(文献13、14、81)。

(4) 神経発生毒性

アルミニウムが実験動物に対して神経毒性を示すことが指摘され、神経系の発達過程におけるアルミニウム塩の経口摂取による影響が、マウスあるいはラットを用いて検討されている。JECFA は、経口投与によるアルミニウム塩の神経発生毒性に関する文献を蒐集し、乳酸アルミニウムや塩化アルミニウムのような可溶性の高いアルミニウム塩を混餌あるいは飲水投与した実験では、一般的には 200 mg/kg/日以上投与量で、神経病理学的影響あるいは神経生理学的影響を伴わない行動の変化が認められていると指摘しているが、神経行動発達に及ぼす影響を評価するためには、その他の器官系に及ぼすアルミニウムの影響も充分評価する必要のあることも指摘している(文献13)。以下に、JECFA が蒐集した文献ならびに関連文献で報告されている神経行動発達の変化を、投与時期に分けて述べる。

妊娠期間中の母動物に対する投与

ラットに、塩化アルミニウムを、妊娠7日から混餌投与した試験(母動物の平均アルミニウム摂取量 155.3 および 192.3 mg/kg 体重/日)において、乳児期における行動発達検査のうち、正向反射、握り反射、背地走性に対照群との間で有意差が認められているが用量間の差は認められていない。この試験では出生児死亡率の増加、生後1週間まで出生児の体重増加抑制も認められている(文献13、84)。

ラットに、塩化アルミニウムあるいは乳酸アルミニウムを、妊娠0日から混餌投与した試験(母動物の推定アルミニウム摂取量、塩化アルミニウム摂食群:100、300 および 400 mg/kg 体重/日、乳酸アルミニウム摂食群:100、200 および 400 mg/kg 体重/日)では、乳児期における行動発達検査のうち、正向反射、握り反射、背地走性および運動協調性に対照群との間で影響が認められている。有意差は、塩化アルミニウム摂食群では3

00 mg/kg 体重/日以上用量で（正向反射、握り反射）、また、乳酸アルミニウム摂取群では全ての用量で（握り反射）認められている。これらの他に死亡率の増加が認められ、新生児期の体重も対照群と比べて低くなっている（文献 13、85）。

乳酸アルミニウムを異なる妊娠時期のラットに混餌投与（母動物の推定アルミニウム摂取量 400 mg/kg 体重/日）して、投与時期と出生児にみられる影響とを比較した実験では、対照群と比較して、妊娠 0 日から 13 日の投与群および妊娠 0 日から分娩までの投与群で背地走性に有意差が認められ、運動協調性は妊娠 0 日から 6 日までの投与時期にも有意差が認められた。しかし、正向反射および握り反射はいずれの投与時期にも有意差は認められていない。離乳後に行ったオペラント学習試験では妊娠 0 日から 6 日までの投与時期も含めて対照群との間に有意差が認められている。この試験では、出生児の生存および体重増加に影響は認められていない（文献 13、86）。

妊娠期および授乳期の母動物に対する投与

マウスに乳酸アルミニウムを混餌投与（母動物のアルミニウム推定摂取量、妊娠初期 100、200 mg/kg 体重/日、授乳期末期 210、420 mg/kg 体重/日）した試験において、離乳後の出生児における神経行動検査において、着地時の後肢間距離の増加、温熱感受性（低下）および前後肢の握力（増加）が認められているが、背地走性に影響は認められていない。また、出生児の生存および発育にも影響は認められていない（文献 13、72）。

乳酸アルミニウムを混餌投与したマウス（母動物のアルミニウム推定摂取量、250 mg/kg 体重/日）を分娩日に養母交換して、出生児におけるアルミニウム曝露時期を胎児期のみ、胎児期および哺育期、ならびに哺育期のみに分けて、発育および神経行動発達に及ぼす影響を比較した実験では、離乳時に行った行動発達検査では、曝露時期により異なる検査項目に影響が認められ、胎児期曝露群で前肢握力の低下が、また、哺育期曝露では背地走性への影響が認められている。胎児期および哺育期を通じた曝露では、後肢握力の増加および温熱感受性の低下が認められている。出生児の体重増加抑制は曝露時期に関わりなく認められている（文献 13、87）。

妊娠期および授乳期の母動物ならびに離乳後の出生児に対する投与

マウスに妊娠 0 日から乳酸アルミニウムを混餌投与した試験（成熟動物における推定アルミニウム摂取量<1（対照群）、10、50 および 100 mg/kg 体重/日）では、離乳後の出生児に対して、35 日齢まで投与を継続した。3 ヶ月齢で雌の出生児を対象に行った空間学習検査（Morris 迷路試験）ならびに 5 ヶ月齢で雄について行った神経行動検査において、100 mg/kg 体重/日投与群で軽度な影響が認められている。また、体重増加抑制が 50 mg/kg 体重/日以上投与群で認められている（文献 13、71）。

マウスに乳酸アルミニウムを混餌投与した試験（成熟動物における推定アルミニウム摂取量<1（対照群）、100 mg/kg 体重/日）では、離乳後は 2 年齢まで投与を継続したが、神経変性性疾患の兆候は認められなかった。18 および 23 ヶ月齢に行った神経行動検査では、対照群と比べて前後肢の握力低下および温熱感受性の低下が 24 ヶ月齢において

のみ認められたが、背地走性に有意差は認められなかった。Morris 迷路試験ではアルミニウム投与群の方が対照群より勝っていた(文献 13、70)。

乳酸アルミニウムをマウスに混餌投与して、離乳時に投与を中止した群と離乳後も投与を継続した群との間で、出生児に及ぼす影響を比較した試験(成熟マウスにおける推定アルミニウム平均摂取量、1.4(対照群)、100 および 200 mg/kg 体重/日、母動物における最大摂取量 2.9、210 および 420 mg/kg/体重/日)では、アルミニウム投与を離乳後まで継続しても、出生児に認められる影響は、離乳までの投与と差はなく、用量依存性もないと報告されている(文献 13、88)。

ラットに硝酸アルミニウムを、クエン酸とともに交配前から雌動物に飲水投与し、離乳後には出生児にも同様の投与を行った試験(アルミニウム摂取量 0(対照群)、50 および 100 mg/kg 体重/日)において、100 mg/kg 体重/日投与群の雄出生児についてのみ哺育期間中に実施した神経行動検査で前肢握力の低下が認められている。同時期に、この動物には体重増加抑制も認められている(文献 13、73)。同様の試験計画で、雄出生児に 2 年齢まで投与を継続した試験では、自発運動検査および空間学習検査を 1 および 2 年齢で実施したが、対照群との間に有意差は認められていない(文献 74)。

(個別データ)

・ Wistar系ラット(12-14匹/群)に、アルミニウム投与量が160および200 mg/kg体重/日になるように、塩化アルミニウムを添加した飼料を、妊娠7日から分娩日まで与えて飼育し、自然分娩させて、哺育児数を調整することなく、そのまま出生児を哺育させた。この間、母動物は、体重、摂餌量を測定するとともに、母性行動も観察した。出生児は、生死を確認し、体重を測定するとともに、行動発達および開眼を観察した。母動物の実際のアルミニウム摂取量は、160 mg/kg体重/日投与群では平均155.3 mg/kg体重/日、200 mg/kg体重/日投与群では平均192.3 mg/kg体重/日と報告されている。その結果、母動物については、体重増加、摂餌量ならびに母性行動に影響は認められず、生下時のリッターサイズにも影響は認められていない。一方、出生児については、死亡率の増加し、生後 1 週間までの体重増加抑制が認められ、正向反射、握り反射および背地走性の行動発達に影響が認められた。これらの変化に用量依存性は認められないが、著者らは、実際のアルミニウム摂取量が投与群間で近接していたことによると考察している(文献13、84)。

・ Wistar系ラット(6-12匹/群)に、アルミニウムを、塩化アルミニウムからは100、300および400 mg/kg体重/日、乳酸アルミニウムからは100、200および400 mg/kg体重/日を摂食するように、アルミニウム塩を添加した飼料を、妊娠0日から20日まで与えて飼育し、自然分娩させて、哺育児数を調整することなく、そのまま出生児を哺育させた。その結果、母動物については、妊娠18日の体重がそれぞれの対照群と比較して、塩化アルミニウム添加飼料摂食群では300 mg/kg体重/日以上、投与群において、また、乳酸アルミニウム添加飼料摂食群では400 mg/kg体重/日 投与群において、有意に低下した

他に影響は認められなかった。出生児については、リッターサイズに影響は認められていないが、これらの投与群で哺育期間中における死亡率が上昇し、新生児期の体重も対照群と比べて低くなっている。乳児期における神経行動検査のうち、正向反射、握り反射、背地走性および運動協調性に影響が認められている。影響は、塩化アルミニウム摂食群では300 mg/kg体重/日以上用量で（正向反射、握り反射）、また、乳酸アルミニウム摂食群では全ての用量で（握り反射）認められている（文献13、85）。

・ Wistar系ラット（匹数不明）にアルミニウムを、400 mg/kg体重/日摂食するように飼料に乳酸アルミニウムを添加して、妊娠0日から6日、妊娠0日から13日、あるいは妊娠0日から分娩まで与えて、いずれも自然分娩させて、哺育児数を調整することなく、そのまま出生児を哺育させた。出生児について、哺育期間中に神経行動検査を行い、離乳後にはオペラント学習試験を行った。リッターサイズ、ならびに出生児の死亡率および体重増加には投与時期にかかわらず影響は認められていない。神経行動検査では、妊娠1日から14日の投与群および妊娠1日から分娩までの投与群で背地走性の成績に対照群との間で有意差が認められ、運動協調性は、全ての投与時期で有意差が認められた。また、オペラント学習試験でも、全ての投与時期で有意差が認められている（文献13、86）。

・ 飼料に乳酸アルミニウム9水和物を添加して、アルミニウムをkg当たり25（対照群）、500、1000 mgを含む飼料を調製し、これをSwiss Websterマウス（16匹/群）に対して、妊娠0日から分娩を経て離乳するまで与えて母動物と出生児に及ぼす影響を検討した。母動物のアルミニウム摂取量は、妊娠初期では5、100、200 mg/kg体重/日、また、授乳期末期では10、210、420 mg/kg体重/日と推定されているが、母動物に毒性は認められず、離乳までの出生児の死亡率、出生児の成長、行動発達ならびに毒性兆候は用量間で差は認められていない。離乳後の出生児には、対照群と同じ飼料を与えて2週間飼育したが、離乳後に行った神経行動検査において、着地時の後肢間距離の増加、温熱感受性の低下および前後肢の握力の増加が認められている（文献13、72）。

・ 飼料に乳酸アルミニウム9水和物を添加してkg当たり1000 mgのアルミニウムを含む飼料を調製し、これをSwiss Websterマウス（9匹/群）に対して、妊娠0日から分娩を経て離乳するまで与えた（母動物に対するアルミニウムの投与量は250 mg/kg体重/日と試算されている）。対照群の動物（14匹/群）にはアルミニウムを25 mg/kg飼料含む基礎飼料を同様に与えた。その間、分娩日に対照群と1000 mg/kg飼料群との間で養母交換を行い、対照群あるいは1000 mg/kg飼料の出生児を、同じ処置群あるいは異なる処置群の母動物に哺育させて、胎児期のみの投与群、胎児期および哺育期の投与群および哺育期のみの投与群に分けて、発育および神経行動発達を比較した。1000 mg/kg飼料の母動物の哺育期間中における摂餌量および体重増加は対照群と比べて抑制されていた。出生児は、妊娠期間中投与群でも哺育期間中のみの投与群でも、10日齢から体重増加抑制が認められるようになったが、最も強い影響が認められたのは、妊娠および哺育期間を通じた曝

露であることが報告されている。離乳時に行った神経行動検査では、胎児期曝露によって前肢の握力が低下し、哺育期曝露によって背地走性が影響を受け、また、後肢の握力と温熱感受性は胎児期および哺育期を通じた曝露によって影響を受けると報告されている。離乳時に測定した出生児の脳内アルミニウム濃度は、曝露時期に関わりなく対照群との間に有意差は認められていない(文献 13、87)。

・ 一般の若い女性の平均的な摂取量に近い濃度のミネラル類を含んだ基礎飼料(アルミニウム7 mg/kg飼料含有)に乳酸アルミニウムを混合して、アルミニウムをkg当たり7(対照群)、100、500、1000 mgを含む飼料を調製し、Swiss Websterマウス(匹数不明)に妊娠0日から分娩を経て離乳するまで与え、さらに離乳後の出生児に35日齢まで投与を続けた。これらの飼料摂取によるアルミニウム投与量は、成熟動物では、 <1 、10、50および100 mg/kg体重/日になると試算されている。妊娠の継続、妊娠期間、妊娠期間中の体重増加、分娩時における一腹当たりの児数(リッターサイズ)あるいは生下時体重に投与の影響は認められていない。出生児については、離乳までの雌雄出生児体重が対照群と比べて低下し、また、離乳後も、35日齢および3ヶ月齢(雌のみ測定)では100 mg/kg体重/日投与群において、また、5ヶ月齢(雄のみ測定)では50および100 mg/kg体重/日投与群において、それぞれ対照群と比べて体重の低下が認められている。この試験では、3ヶ月齢で雌の出生児を対象に空間学習検査(Morris迷路試験)を行い、5ヶ月齢では雄の出生児を対象に神経行動検査を行っているが、100 mg/kg体重/日投与群において迷路学習に軽度な影響が認められた。神経行動検査では同じ群で、ローターロッド試験およびワイヤーサスペンション試験に軽度な影響が認められた。また、後肢握力の低下が検査動物の15%に認められたが、体重で補正すると対照群との間に有意差は認められなくなった。(文献13、71)。

・ 飼料に乳酸アルミニウムを添加してアルミニウムをkg当たり7(対照群)あるいは1000 mg含む飼料を調製し、これをSwiss Websterマウス(匹数不明)に妊娠0日から分娩を経て離乳するまで与えた。さらに離乳後の出生児に親動物と同じ飼料を2年間与えた。著者らは、飼料の摂食によるアルミニウム投与量は、成熟期では、 <1 (対照群)あるいは100 mg/kg体重/日と試算している。出生児の死亡率には群間で差が認められず、神経変性性疾患の兆候も認められていない。18および23ヶ月齢に行った神経行動検査では、対照群と比べて前後肢の握力低下および温熱感受性の低下が24ヶ月齢においてのみ認められたが、背地走性に有意差は認められなかった。Morris 迷路試験ではアルミニウム投与群の方が対照群より勝っていた。C57/BL/6Jマウスについても同様の試験を行っているが、Morris 迷路試験では同様の結果が得られている(文献13、70)。

・ 飼料に乳酸アルミニウムを添加してアルミニウムをkg当たり7(対照群) 500あるいは1000 mg含む飼料を調製し、これをSwiss Websterマウス(匹数不明)に妊娠0日から分娩を経て離乳するまで与えた。さらに離乳後の出生児に親動物と同じ飼料を継続して与える群と、無添加の飼料を与える群を設定した。この処置による成熟マウスにおける

アルミニウム平均摂取量は、1.4、100および200 mg/kg体重/日、母動物における最大摂取量は、2.9、210および420 mg/kg/体重/日と推定されているが、母体重、妊娠期間、リッターサイズ、出生児体重ならびに器官重量に影響は認められなかった。離乳後に神経行動検査および弁別課題学習試験を行った結果、アルミニウム投与群ではいずれの用量においても、握力の低下が認められた。しかし、弁別課題学習試験ではアルミニウム投与の影響は認められなかった。脳内のアルミニウム濃度を50日齢および150-170日齢に測定したが、離乳後にもアルミニウム投与を継続しないと脳内アルミニウム濃度は上昇しないことが認められた。しかし、離乳後もアルミニウム投与を継続しても、出生児に及ぼす影響は、離乳までの投与と差はなく、用量依存性もないと結論されている(文献13、88)。

・ Sprague-Dawley系雌ラット (11-17匹/群) に、交配前15日から、0、50および100 mg/kg体重/日のアルミニウムを、クエン酸 (0、355、710 mg/kg体重/日) とともに摂取するように、硝酸アルミニウム9水和物とクエン酸を飲水に添加し、無処置雄動物と交配後、分娩を経て離乳するまでの期間与えた。離乳後の出生児にも親と同様の投与を継続し、雌雄出生児が性成熟に到達するまで投与を継続した。妊娠および出生児の生存にアルミニウム投与の影響は認められていない。出生児の哺育期間中 (生後12-21日) における体重増加抑制が100 mg/kg体重/日投与群の雌で認められているが、哺育期間中に行った神経行動検査では100 mg/kg体重/日投与群の雄に前肢握力の低下が認められた他に影響は認められていない。また、耳介の開展、眼瞼の開裂、切歯の萌出といった身体分化に影響は報告されていない。しかし、全てのアルミニウム投与群で腭開口が遅延し、雄では100 mg/kg体重/日投与群において精巣下降の遅延が認められ、雌雄ともに性成熟が遅延することが報告されている。剖検時に、脳内各部位におけるアルミニウム濃度を測定したが、蓄積は認められていない(文献13、73)。

・ 上記試験(文献13、73)と同様に、Sprague-Dawley系雌ラット (匹数不明) に、交配前15日から、0、50および100 mg/kg体重/日のアルミニウムを摂取するように、硝酸アルミニウム9水和物をクエン酸とともに飲水に添加し、無処置雄動物と交配後、分娩を経て離乳するまでの期間与えた。離乳後の出生児にも親と同様の投与を継続し、雄出生児に対して2年齢に達するまで投与を継続した。1年齢および2年齢における体重には投与の影響は認められていない。1年齢および2年齢で行った、自発運動検査 (オープンフィールド試験) および空間学習検査 (Morris迷路試験) では、自発運動性には、いずれの年齢でも投与の影響は認められていない。空間学習検査では、いずれの年齢においても100 mg/kg体重/日投与群の成績が50 mg/kg体重/日投与群と比較して劣っていたが、対照群との間に差は認められていない。2年齢の剖検時に脳内各部位におけるアルミニウム濃度を測定しているが、対照群との間の有意差は100 mg/kg体重/日投与群で認められている(文献74)。

（５）まとめ

アルミニウム塩の経口投与による生殖毒性に関する報告は限られているが、入手した報告に生殖毒性を示唆するものはなかった。複数の種類のアルミニウム塩について、妊娠ラットあるいは妊娠マウスに経口投与した実験が報告されているが、妊娠の維持に影響を認める報告はなかった。また、自然分娩させても、分娩に影響は認められず、妊娠期間あるいは生下時のリッターサイズにも影響は認められていないことから、酸性リン酸アルミニウムナトリウムについても経口投与が投与動物の生殖、妊娠の維持および分娩に影響を及ぼす可能性は乏しいと考えられる。

発生毒性に関して、JECFA は、可溶性アルミニウム化合物には生殖発生毒性を示すものがあることを認めている（文献 13）。JECFA は、蒐集した文献から推定されるアルミニウムの最小影響量（LOAEL）は、硝酸アルミニウム投与によって胎児および出生児に影響が認められた 13 mg/kg 体重/日であるが（文献 13、82）、飼料に含有されているアルミニウム量を勘案して、実際の最小影響量（LOAEL）は 20 mg/kg 体重/日付近になるものと推測している（文献 13）。この用量で認められたのと類似した影響は、乳酸アルミニウム投与（文献 13、79）や水酸化アルミニウムとクエン酸との併用投与（文献 14、80）でも認められている。いずれも胎児体重の低下および胎児骨格の化骨遅延といった成長抑制を示唆する変化で、胎児の生存に影響は認められていない。また、奇形の発生は、高用量の硝酸アルミニウム（文献 13、82）あるいは乳酸アルミニウム（文献 13、79）で報告されているのみで、酸性リン酸アルミニウムナトリウムのバイオアベイラビリティが低いこと（文献 36）[5. 体内動態の項参照]ならびに分子量がこれらのアルミニウム塩より大きいこと[3. 物理化学的性質及び成分規格の項参照]を考慮すれば、通常の用量のリン酸アルミニウムナトリウムを妊娠動物に経口投与しても、硝酸アルミニウムなどで報告されている胎児毒性が生じる可能性は乏しいと考えられる。神経発生毒性については、多くの実験が報告されているが、それらの殆どが神経発生毒性の研究を目的としたもので、安全性評価の視点から行われたものは少ない。JECFA は、可溶性の高いアルミニウム塩を経口投与した実験の中に神経行動発達に及ぼす影響を示唆する報告があると指摘しているが（文献 13）、酸性リン酸アルミニウムナトリウムは水に溶解難いアルミニウム塩であることから、一般的な用量の経口投与によって神経発生毒性が生じる可能性は低いと考えられる。

５）一般薬理試験

酸性リン酸アルミニウムナトリウムの生体に及ぼす作用については、アルツハイマー病（AD）発症の解明などを目的とした反復投与による毒性試験が行われているが、一般薬理試験に関する直接的データを見出すことが出来なかった。しかし、単回投与毒性試験結果の記述の中にわずかに関連の記録が報告されている。すなわち、塩化アルミニウムの Wistar 雄性ラット経口投与による死亡中央値が 3630mg/kg 体重（アルミニウム換

算 737mg/kg 体重)であり、1600mg/kg 体重(アルミニウム換算 325mg/kg 体重)では
なんら影響が見られなかったが、2560mg/kg 体重やそれ以上の投与において、死亡、自
発運動性の低下、涙液分泌増加、呼吸困難が認められたと報告されている(文献 13)。
なお最近、飲料水中のアルミニウムと AD マーカートンパク質(TfC 2 や ApoE(ε 4))
の相関関係を調べた結果、相関性は無かったという報告があり(文献 89)、AD に対する
Al の関わりは不明のままであるという総説が出されている(文献 90)。

6) ヒトについての知見

健康人に 1 日当たり 2.5g の水酸化アルミニウムゲルを 28 日間摂取させた臨床試験にお
いて、摂取した量のアルミニウムのほとんどすべてが糞中から回収され、尿中排泄は認
められないか、もしくは最大 2mg/日であったことからアルミニウムの消化管吸収は極
めて低いと判断されている。なお、試験期間中、カルシウムとリンの動態には影響はな
かったと述べられている(文献 2)。

一方、慢性腎疾患の患者に 1 日当たりアルミニウム換算で 1.5-3.4g の水酸化アルミニ
ウムを 20-32 日間投与した試験では、糞中への排泄量を根拠にした計算により、1 日
100-568mg のアルミニウムが吸収される結果になると報告されている(文献 2)。

総胆管に T 字管を外科的に挿入した 6 例の患者(肝機能と腎機能は正常)に水酸化アル
ミニウム制酸剤 32ml (7.2g のアルミニウムを含有)を 4 時間おきに経口投与し、24
時間目と 48 時間目に尿と胆汁を採取してアルミニウムの排泄量を測定した試験では、
尿および胆汁のいずれにおいても制酸剤投与後のアルミニウムの排泄量は制酸剤投与
前に比べて 5 倍に増加していたと記載されている(文献 2)。

健康人について実施されたアルミニウムの組織内濃度に関する英国からの調査によ
るとアルミニウム濃度は肝(2.6 μg/g)、肺(18.2 μg/g)、リンパ節(32.5 μg/g)、骨
(73.4 μg/g)が高く、他の組織では通常、0.5 μg/g(湿重量)である(文献 2)。

大量の水酸化アルミニウム制酸剤を投与すると、消化管からのリンの吸収が阻害され、
その結果、カルシウムの消失が増加するとの知見は知られているが、比較的低用量のア
ルミニウム制酸剤の投与でも同様の効果があるとの報告もある(文献 2)。

○ アルミニウム摂取とアルツハイマー病の関連について

1988 年第 33 回 JECFA 会議において、食事からのアルミニウム摂取による吸収、分布、
及び神経毒性の可能性、特にアルツハイマー病との関係についての疫学調査が取り上げ
られている。しかし、食品からのアルミニウム摂取と吸収、分布について疫学調査では
アルツハイマー病のような異常疾患との関連性は立証されていないと報告されている
(文献 1、2)。

2006 年第 67 回 JECFA 会議においては、その後実施された多くの飲料水、食品、制酸
剤由来のアルミニウム摂取とアルツハイマー病などの神経疾患との関連性についての
疫学調査結果の評価がなされた。飲料水中のアルミニウムとアルツハイマー病との関

1 連を示唆する報告はあるが、他の調査では確認されていない。また、これらの調査では
2 飲料水以外の重要な影響因子の可能性のある食品由来のアルミニウム摂取についての
3 検討がなされていない。結論として食品由来のアルミニウム摂取と神経疾患との関連を
4 示す疫学調査は少なく、また、症例対象研究（case control study）も予備的なものに
5 限られている。制酸剤使用に関する疫学調査では投与量の情報が無く、神経症状との関
6 連は示唆されない。一方、腎機能が正常な成人及び乳幼児が制酸剤を頻繁に服用すると
7 体内のリン酸の貯えが減少し、骨格の変化が認められたとの少数報告がある。

8 結論としてはアルミニウムの食事からの摂取と神経症状との関係資料が少なく、制酸
9 剤の摂取量と神経症状との関連についても注意が払われていないこと等から、概して、
10 リスク評価に有用な疫学調査が無いとしている（文献 5）。

7. 国際委員会などにおける安全性評価

1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価

JECFA は 1982 年の JECFA 第 26 回会議において、食品由来の主要なアルミニウム源であるリン酸アルミニウムナトリウムに対し、0–6mg/kg (アルミニウム換算 0–0.6mg/kg) の暫定 ADI を設定している (文献 91)。引き続き、1985 年の第 29 回会議において、JECFA はアルミニウムの消化管吸収に関する知見を調査し、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こと、②アルミニウムの体内蓄積とある種の神経系疾患との関係について懸念を示している (文献 92)。

JECFA は 1986 年の第 30 回会議において、リン酸アルミニウムナトリウムおよび他のアルミニウム塩のデータに基づいて、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、この判断に基づいて、リン酸アルミニウムナトリウムについて設定した暫定 ADI、アルミニウム換算 0–0.6mg/kg を食品に添加されるすべてのアルミニウム塩にも適用すると提案した (文献 93)。

JECFA は 1988 年の JECFA 第 33 回会議において、食品からのアルミニウム摂取量についての新しい分析法によるデータを調査し、新しい分析値は従来のデータに比して低く、1 日当りの摂取量は子供で 2–6mg/日、10 才代および成人で 6–14mg/日としている。消化管から吸収されたアルミニウムは主として心臓、脾臓および骨に分布するが、これらの部位にアルミニウムによる病理組織学的変化はみられないとしている。これらの知見を総合して、アルミニウムについて 7mg/kg の暫定耐容週間摂取量 PTWI を設定するのが妥当と判断し、個々のアルミニウム塩について別々の ADI を設定する必要はないとしている (文献 1)。

その後、JECFA は国際食品規格委員会食品添加物・汚染物質部会 (CCFAC) からの要請に応じ、2006 年の第 67 回会議において、食品添加物由来および食品由来のアルミニウムによる有害影響の発現と摂取量の関係について入手可能な情報を調査した (文献 5)。その結果、アルミニウム化合物がラット、家兔の試験において、従来の PTWI 以下の用量で生殖系および神経発達に有害影響を与える可能性を示唆する知見があることから、まず、現状の PTWI を改定すべきとした。一方、入手可能な個々の試験が用量作用関係の解析には内容的に不十分であることから、複数の試験の結果を総合して評価に用いている。更に、経口投与による毒性試験には強制経口投与によるものと、飼料添加によるものとがあるが、強制経口投与による試験では血中濃度の推移等が食品からの摂取の場合と異なるため、飼料添加による試験のデータの方が妥当との見解を示している。以上の観点からマウス、ラット、イヌを用いた飼料添加による様々な試験の結果を比較してアルミニウムの最低影響量 LOEL が 50–75mg/kg 体重と判断した。

安全係数について種間差および個体差についての標準的な値、100 の他に、試験データの不備、特に長期投与毒性試験で NOEL が決められていないことを考慮した追加値と

して、3 を補足し、300 を LOEL の下限値 50mg/kg に適用して、アルミニウムの PTWI を 1mg/kg に設定し、アルミニウムについての従来の ADI および PTWI を撤回した(文献 5、13)。

JECFA は上記の PTWI を超える量のアルミニウムを摂取する集団があり、特に小児集団では大豆を主とした飲食物により大量のアルミニウムを摂取する可能性があることに懸念を示した。JECFA はアルミニウムの健康影響を評価するための検討課題として、アルミニウムを含む食品添加物のそれぞれについての生物学的利用性 Bioavailability の研究が必要とした。その他に、ヒトの食生活に関連のあるアルミニウム化合物について適切な発生毒性試験および神経行動を評価の対象とした多世代試験の実施、更に、大豆乳中のアルミニウム化合物の同定および生物学的利用性の研究を挙げた。

2) 米国 FDA における評価

FDA は 1920 年から 1973 年に公表された科学的情報に基づいて、アルミニウム化合物を食品成分として摂取する際の健康影響について評価し、その結果を 1975 年にアルミニウム化合物を GRAS 物質として確認するための資料として公表している(文献 10)。以下に要約を示す。

アルミニウムおよびアルミニウム塩類は天然の食品中に広く存在する。植物中の濃度は乾燥重量で平均約 200ppm であるが、植物の種類により異なり、茶葉での濃度の範囲は 100ppm から 17,000ppm と報告されている(但し、茶葉滲出液中のアルミニウム濃度は低いことが 2006 年の JECFA 報告書で記されている)(文献 13)。食品中のアルミニウムには天然由来のもの他に、添加されたもの、調理器具から移行したものも含まれる。食品に添加されたアルミニウムの一日当りの摂取量はほぼ 20mg で、その 75% がリン酸アルミニウムナトリウムと報告されている。

過剰のアルミニウム塩を摂取すると、体内でのリン代謝が影響を受け、くる病や骨軟化症の発症、腎毒性、糖代謝障害につながる。これらの影響は十分なリンの摂取により軽減される。

一方、腎機能は過剰のアルミニウムの摂取で悪化することから、腎疾患例については、アルミニウムの過剰摂取は注意が必要としている。

アルミニウム塩についての毒性試験は、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウムを中心に実施されているが、既存のデータを総合して、FDA 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、硫酸アルミニウムナトリウム、硫酸アルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウム、塩基性リン酸アルミニウムナトリウム、水酸化アルミニウムについて、これらの物質が現在決められている条件で使用される限り、有害性の発現を疑わせる根拠はないとしている。

3) 欧州連合における評価

1 欧州連合（EU）では加盟各国において使用されている食品添加物について ADI 等の規
2 制値が設定され、それぞれの物質について摂取量の調査が開始されている（文献 26）。
3 アルミニウムを含む化合物については、酸性リン酸アルミニウムナトリウム等、9 種の
4 無機アルミニウム塩が食品添加物としてリストされ、摂取上の規制値については 1988
5 年の JECFA での評価に準じてアルミニウムとして 7mg/kg の暫定週間耐容量 PTWI が採用
6 されている（文献 26）。摂取量調査報告によると、アルミニウム含有食品添加物の理論
7 最大摂取量（アルミニウム換算値）と上記の PTWI との割合は、成人で 6－624%，小児
8 で 40－750%であるが、今後、アルミニウム含有食品添加物が実際に使用される食品、
9 使用濃度ならびに摂取量に基づく詳細な調査が必要とされている（文献 26）。

10 その後、欧州食品科学委員会を引き継いだ欧州食品安全庁の食品添加物・香料・加工
11 助剤・食品接触物質専門家パネル（AFC）は 2008 年 5 月、欧州連合閣僚理事会からの要
12 請を受けて、アルミニウムの安全性（第 67 回 JECFA 会議と同様に PTWI 1mg/kg 体重/
13 週を設定。）ならびに、飲食に由来するヒトのアルミニウムへの暴露の詳細について調
14 査を行ない公表した（文献 8、9）。

15 これによると、2006 年 7 月 JECFA 第 67 回会議におけるアルミニウムの安全性再評価
16 結果、PTWI（暫定耐容週間摂取量）を 1 mg/kg 体重/週（アルミニウムとして）への変
17 更を踏まえて、TWI を 1 mg/kg 体重/週（アルミニウム）とした。

18 一般の人の食事からの推定暴露量は、平均で 0.2～1.5mg/kg 体重/週、多い人で 2.3
19 mg/kg 体重/週になる。従って、ヨーロッパ人のうちかなりの割合の人が TWI 1 mg/kg 体
20 重/週を超過していると思われる。

21 また、報告の内容は特定集団（アルミ含量の高い穀類、穀類製品、ある種の野菜等の
22 高摂取者、幼児、豆乳ミルク摂取の乳児など）の摂取量がアルミニウムの暫定週間耐容
23 摂取量（1mg/kg 体重/日）を超える可能性、食品添加物として利用されるアルミ化合に
24 ついて実施された毒性試験および生物学的利用研究データの不足、食品からのアルミは
25 アルツハイマー病のリスクとはならないなど第 67 回 JECFA 報告書（文献 5、13）に準
26 じている。また、摂取後微量吸収されたアルミは、尿に排出されるまで各種臓器（特に
27 骨）に長期間滞留すること、げっ歯類よりヒトの方が長期間滞留するようであるが、げ
28 っ歯類からヒトに外挿するための情報が欠如しているとの指摘がなされている（文献 8、
29 9）。

8. 安全性評価と PTWI の試算

アルミニウムは主として食事経由で摂取され、全摂取量の中で食品添加物が占める割合は高い。今回の評価対象物である酸性リン酸アルミニウムナトリウムについて、適切な毒性試験／安全性試験のデータを見出し得なかったが、消化管から吸収されたアルミニウムイオンの体内における挙動と影響は他の無機アルミニウム塩と同様であるとの観点に立って、塩基性アルミニウムナトリウム、水酸化アルミニウム、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム等のデータに基づいて、酸性リン酸アルミニウムナトリウムの毒性／安全性を推察することとした。

既存データを総合した結果、酸性リン酸アルミニウムナトリウムは急性毒性は低く、催奇形性、発がん性および微生物による変異原性試験は陰性と判断される。反復投与毒性試験および生殖毒性試験の結果は、投与方法（強制経口投与、飼料添加による投与）により異なる事が確認され、ヒトでの摂取条件に近い飼料添加による試験データを評価に用いることとした。以上の方針で既存データを調査した結果、ラット、マウスおよびイヌを用いた反復投与毒性試験でアルミニウム換算の最小影響量が 50mg/kg と判断され（文献 13）、更に生殖毒性試験においても、JECFA における評価（文献 5）と同様に従来の暫定 PTWI（7mg/kg）以下の摂取量で生殖器系および神経系の発達に対し有害影響を及ぼす可能性が示唆された。

以上の知見に基づき、ラット、マウスおよびイヌを用いた反復投与毒性試験での最小毒性量 50mg/kg を PTWI 算定の基盤データに採用し、安全係数として JECFA での評価に準じて標準値 100、他にデータの不備と生殖器系および神経系の発達に対する低用量での影響の可能性による追加値 3 を加えて 300 とするのが適切と判断した。これらの値に基づいて算出すると、暫定週間耐容量 PTWI はアルミニウムとして 1mg/kg 体重/週となる。

JECFA は新しい PTWI の設定に当り、アルミニウムについての従来の ADI および PTWI をすべて撤回するとしている（文献 5）。この改定 PTWI 1mg/kg 体重/週については、非現実的な値であるとの批判もあるが、その後の欧州食品科学委員会を引き継いだ欧州食品安全庁（EFSA）の食品添加物・香料・加工助剤・食品接触物質専門家パネル（AFC）は 2006 年 7 月 JECFA 第 67 回会議におけるアルミニウムの安全性再評価結果、PTWI（暫定耐容週間摂取量）を 1mg/kg 体重/週（アルミニウムとして）への変更を追認していること（文献 8、9）などを踏まえ、国際的整合性および予防原則の立場から、この値は現時点において適切であると判断し、酸性リン酸アルミニウムナトリウムの暫定週間耐容量 (PTWI) を 2006 年の第 67 回 JECFA 会議の評価に準じ、アルミニウムとして 1mg/kg 体重と設定した。

9. 推定摂取量

前述のように酸性リン酸アルミニウムナトリウムは欧米において専ら膨張剤として使用されている食品添加物である（第2、4章）。我が国では指定添加物、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（ミョウバン）がこの用途に用いられ、酸性リン酸アルミニウムナトリウムが新規指定された場合も、膨張剤としての用途が特段拡大することはなく、現在使用されている上記添加物の一部が酸性リン酸ナトリウムに置き換わると考えられる。従って、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の現在の添加物使用量の合計を、酸性リン酸ナトリウムの最大推定摂取量として記すことにする。酸性リン酸アルミニウムナトリウムの健康影響はアルミニウムの摂取であることから、タール色素のレーキ製品由来のアルミニウム推定摂取量、並びに、飲食に由来するアルミニウムの推定摂取量（マーケットバスケット調査）も併せて記す。

1) 食品添加物、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摂取量

標題の添加物（ミョウバン、用途は膨張剤のほか種々の製造用剤）由来のアルミニウム推定摂取量は生産流通調査方式により、平成19年度厚生労働科学研究報告（調査年2004年）（文献95）において以下のように報告されている。

生産流通調査方式によるミョウバン由来のアルミニウム推定摂取量

(1) 硫酸アルミニウムアンモニウム摂取量 3.9 mg/人/日

(2) 硫酸アルミニウムカリウム由来摂取量 33.7 mg/人/日

合計量 37.6 mg/人/日

(1) 硫酸アルミニウムアンモニウム中のアルミニウム含量比

（無水物として $26.98/237.15=0.114$ ）

(2) 硫酸アルミニウムカリウム中のアルミニウム含量比

（無水物として $26.98/258.21=0.104$ ）

(1)及び(2)由来アルミニウム摂取量

$3.9 \text{ mg/人/日} \times 0.114 + 33.7 \text{ mg/人/日} \times 0.104 = 3.95 \text{ mg/人/日}$

(27.7mg/人/週)

2) タール色素（レーキ色素）由来のアルミニウム摂取量

タール色素検定量報告（調査年 2003年に基くアルミニウム摂取量）（文献96）

(1) レーキ色素中の原体色素量（＝検定量） 5,071.5 kg

- (2) レーキ色素量 (原体色素量の 10 倍量) 50,715 kg
 (3) レーキ色素中のアルミニウム含量比 約 0.16
 (4) レーキ色素由来アルミニウム摂取総量 6,491kg
 (廃棄率 20%として、 $50,715 \times 0.16 \times 0.8 = 6,491$)
 (5) 同上 1 人一日摂取量 0.14mg/人/日 (0.98mg/人/週)
 ($6,491 \times 10^6 / (127 \times 10^6 \text{ (人口)} \times 365 \text{ (日)})$)

従って、上記ミョウバン由来及びレーキタール色素由来のアルミニウム推定 1 人週間摂取合計量は、 $27.7 + 0.98 = 28.7 \text{ mg}$ (4.10mg/人/日/)。

ちなみに、この量は JECFA 設定の暫定週間耐容摂取量 (PTWI, 67th JECFA) (文献 13) 比率は (50kg 体重/人として)、 $28.7/50 \rightarrow 57.4 \%$ に相当する。

3) 食品由来のアルミニウムの摂取量

アルミニウムは天然の食品自身 (未加工食品) にも含まれている。加工食品には上記、ミョウバン類とレーキタール色素類がある。ほかに、既存添加物で酸性白土、カオリン、ベントナイト、タルク、珪藻土、パーライトなどの不溶性鉱物性物質があるが、不溶性鉱物質は食品加工時使用されても最終食品には殆んど残留しない。食品由来のアルミニウム指定摂取量は、マーケットバスケット方式による 1998-1999 年調査 (文献 94) により以下の通りである。

未加工食品由来	1.58 mg/人/日	(アルミニウムとして)
加工食品由来	3.65 mg/人/日	
合計	5.23 mg/人/日	(36.6 mg/人/週)

アルミニウムの暫定週間耐容摂取量 (PTWI, 67th JECFA) (文献 13)

$1 \text{ mg/kg 体重/週} = 50 \text{ mg/人/週}$ (50kg 体重として)

摂取量合計の対 PTWI 比 $36.6/50 \rightarrow 73.3 \%$

ちなみに、本マーケットバスケット調査による加工食品由来のアルミニウム摂取量 (3.65 mg/人/日) は、前記の、生産流通調査による添加物由来総摂取量 (4.10mg/人/日) と比較的近似している。

10. 使用基準案

本品の欧米における使用基準については、米国では特段の使用基準は設定されていないが（文献 6）、欧州連合では fine bakery wares（但し、スコーン、スポンジケーキのみ）にのみ使用が認められている（文献 7）（使用最高濃度 1 g/kg、アルミニウムとして、以下同様）。

我が国において使用が認められているアルミニウム化合物、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の使用基準は、「みそに使用してはならない」とされている。これらアルミニウム化合物の欧米における使用基準は米国では使用基準が設定されていない（文献 98）。一方、欧州連合では、卵白（egg white、最高使用濃度 30mg/kg）、及び、一部の果実・野菜加工品（Candied, crystallized and glace fruit and vegetables、最高使用濃度 200mg/kg）（いずれの場合も、複数のアルミニウム化合物を使用する際はそれらの合計量として）とされている（文献 7）。

前述の本品の安全性評価の結論、欧米における使用基準の状況、さらに、わが国において膨張剤等に使用が認められている、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の使用基準を踏まえて、以下の使用基準が考えられる。

使用基準案

みそに使用してはならない。

（我が国における現在の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の使用基準に準じる）

引用文献一覧（酸性リン酸アルミニウムナトリウム）

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
1	Thirty-third Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series No.776, pp.26-27,42-48, 1988
2	JECFA	657. Aluminium	WHO Food Additives Series 24 (1989) IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je07.htm 【11.02.07現在】
3	JECFA	Summary and Conclusions of the Sixty-seventh Meeting of the JECFA issued 7 July 2006	JECFA/67/SC
4		Aluminium (From All Sources, Including Food Additives)	67th JECFA, June 2006 (資料)
5	Sixty-seventh Report of the JECFA (2006)	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series No.940, pp.1, 33-45, 62-78, 2007
6	Food and Drug Administrations, HHS	§ 182.1781 Sodium Aluminum Phosphate	21CFR Ch.1 , pp.474 (4-1-06 Edition)
7	Office for Official Publications of the EC	European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives Other than Colours and Sweeteners (抜粋)	Consleg: 1995L0002-29/01/2004, pp.1-8, 32, 40
8	EFSA (European Food Safety Authority)	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 754, 1-34, 2008 (Question Nos EFSA-Q-2006-168 and EFSA-Q-2008-254)
9	国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部	食品化学物質関連情報 (抜粋)	食品安全情報 No.15/2008 (2008.07.16) pp.24-27, http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2008/foodinfo200815.pdf 【11.02.07現在】
10	LSRO/FASEB	Evaluation of the Health Aspects of Aluminum Compounds as Food Ingredients	National Technical Information Service(NTIS) PB262663, FDA Contract No.223-75-2004, 1975
11	Lindsay,R.C.	Food Additives [Acids][Flour Bleaching Agents and Bread Improvers]	Food Chemistry Second Edition, pp.630-636, 663-665, 1985, Marcel Dekker Inc
12		Information as to History of Food Use of LEVAIR (Sodium Aluminum Phosphate, Acidic) in the US.	Jim Elftrum, Memorandum to Steve Schneider (書簡) March 2007
13	67th JECFA	Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants [Aluminium] (抜粋)	WHO Food Additives Series: 58, pp.119-207, WHO Geneva 2007 (IPCS)
14	UNEP/ILO/WHO	Environmental Health Criteria 194, Aluminium (抜粋)	EHC 194 (WHO, 1997), IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc194.htm 【11.02.07現在】
15	Food and Drug Administrations, HHS	§ 137.180 Self-rising Flour	21CFR Ch.1 , pp.374-375 (4-1-06 Edition)
16	Institute of Medicine of the National Academies	Sodium Aluminum Phosphate, ACIDIC	Food Chemical Codex First Supplement to the Fifth Edition, pp.22-23, 2006
17	Saiyed,S.M., Yokel,R.A.	Aluminium Content of Some Food and Food Products in the USA, with Aluminium Food Additives	Food Additives and Contaminants, Vol22(3), pp.234-244, 2005
18	National Research Council, Washington, DC Prepared for : FDA	1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food	NTIS PB91-127266, Dec 89
19	Katz,A.C., Frank,D.W., Sauerhoff,M.W., Zwickler,G.M., Freudenthal,R.I.	A 6-Month Dietary Toxicity Study of ACIDIC Sodium Aluminium Phosphate in Beagle Dogs	Food Chem Toxic, Vol.22, No.1, pp.7-9, 1984
20	Pennington,J.A.T.	Aluminium Content of Food and Diets	Food Additives and Contaminants, Vol.5, No.2, pp.161-232, 1987
21	Pennington,J.A.T., Schoen,S.A.	Estimates of Dietary Exposure to Aluminium	Food Additives and Contaminants, Vol.12, No.1, pp.119-128, 1995
22	Carson,B.L.	Aluminum Compounds /Review of Toxicological Literature Abridged Final Report	Integrated Laboratory Systems (ILS), Contract No.N01-ES-65402, Oct 2000
23	Medappa,N.	Risk of Aluminium Toxicity in the Indian Context	ICMR Bulletin, Vol.29, No.8, August, 1999
24	Commission Directive 2000/63/EC of 5 October 2000	Amending Directive 96/77/EC Laying Down Specific Purity Criteria on Food Additives Other than Colours and Sweeteners (抜粋)	OJL277/1-2,36, 30.10.2000

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
25	Ministry of Agriculture, Fisheries and Food	Dietary Intake of Food Additives in the UK: Initial Surveillance	Food Surveillance Paper No.37, HMSO
26	The European Commission	Report from the Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union	01 Oct. 2001 http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf 【11.02.07現在】
27	JECFA	Sodium Aluminium Phosphate, ACIDIC	Monograph1(2006) Online Edition: "Combined Compendium of Food Additive Specifications" http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/details.html?id=382 【11.02.07現在】
28		LEVAIR / Material Safety Data Sheet	Innophos社資料 (10/26/05)
29		LEVAIR / Product Information	Innophos社資料 (09/05)
30		Phosphates Value Chain/Markets	Innophos社資料 (August 21 2006)
31		Sodium Aluminum Phosphate, ACIDIC (LEVAIR) Process Flow Diagram	Innophos社資料 (07-02-04)
32	厚生省環境衛生局食品化学課編	食品添加物分析法/ミョウバン類	食品中の食品添加物分析法, pp.70-73, 1982, 講談社サイエンスフィク
33		Sodium Aluminum Phosphate, LEVAIR, BL-60 / Application Data Sheet	Innophos社資料 (06/05)
34	Hicks,J.S., Hackett,D.S., Sprague,G.L.	Toxicity and Aluminium Concentration in Bone Following Dietary Administration of Two Sodium Aluminium Phosphate Formulations in Rats	Food Chem Toxic, Vol.25, No.7, pp.533-538, 1987
35	Health Canada	Aluminum	http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/water-eau/aluminum/aluminum-eng.pdf 【11.02.07現在】
36	Yokel,R.A., Florence,R.L.	Aluminum Bioavailability from the Approved Food Additive Leavening Agent Acidic Sodium Aluminum Phosphate, Incorporated into a Baked Good is Lower than from Water	Toxicology, Vol.227, pp.86-93, 2006
37	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit	Aluminium Distearate, Aluminium Hydroxide Acetate, Aluminium Phosphate and Aluminium Tristearate. Summary report	EMA/MRL/393/98-FINAL, April 1998 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_Report/2009/11/WC500010018.pdf 【11.02.07現在】
38	Cam,J.M., Luck,V.A., Eastwood,J.B., de Wardener,H.E.	The Effect of Aluminium Hydroxide Orally on Calcium, Phosphorus and Aluminium Metabolism in Normal Subjects	Clinical Science and Molecular Medicine, Vol.51, pp.407-414, 1976
39	Froment,D.H., Buddington,B., Miller,N., Alfrey,A.C.	Effect of Solubility on the Gastrointestinal Absorption of Aluminum from Various Aluminum Compounds in the Rat	J Lab Clin Med, Vol.114:3, pp.237-242, 1989
40	Jouhanneau,P., Raisbeck,G.M., Yiou,F., Lacour,B., Banide,H., Druke,T.B.	Gastrointestinal Absorption, Tissue Retention, and Urinary Excretion of Dietary Aluminum in Rats Determined by Using ²⁶ Al	Clinical Chemistry, Vol.43:6, pp.1023-1028, 1997
41	Schonholzer,K.W., Sutton,R.A.L., Walker,V.R., Sossi,V., Schulzer,M., Orvig,C., Venczel,E., Johnson,R.R., Vetterli,D., Dittrich-Hennen,B., Kubik,P., Suter,M.	Intestinal Absorption of Trace Amounts of Aluminium in Rats Studied with ²⁶ Aluminium and Accelerator Mass Spectrometry	Clinical Science, Vol.92, pp.379-383, 1997
42	UK Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment	Subgroup Report on the Lowermoor Water Pollution Incident	Draft for Consultation. London, UK Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. Jan 2005
43	Fulton,B., Jaw,S., Jeffery,E.H.	Bioavailability of Aluminum from Drinking Water	Fundamental and Applied Toxicology, Vol.12, pp.144-150, 1989
44	JECFA	Summary of Toxicological Data of Certain Food Additives : 432. Aluminium	WHO Food Additives Series 12 (1977) IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v12je04.htm 【11.02.07現在】
45	川崎靖, 梅村隆志, 佐井君江, 長谷川隆一, 門馬純子, 齊藤実, 松島裕子, 中路幸男, 津田充有, 黒川雄二	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, 第112号, pp.48-56, 1994
46	Pettersen,J.C., Hackett,D.S., Zwicker,G.M., Sprague,G.L.	Twenty-six week Toxicity Study with KASAL (Basic Sodium Aluminum Phosphate) in Beagle Dogs.	Environmental Geochemistry and Health Vol.12, pp.121-123, 1990
47	Schroeder,H.A., Mitchener,M.	Life-term Studies in Rats: Effects of Aluminum, Barium, Beryllium, and Tungsten	The Journal of Nutrition, Vol.105, pp.421-427, 1975

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
48	Schroeder,H.A., Mitchener,M.	Life-term Effects of Mercury, Methyl Mercury, and Nine Other Trace Metals on Mice	The Journal of Nutrition, Vol.105, pp.452-458, 1975
49	Oneda,S., Takasaki,T., Kuriwaki,K., Ohi,Y., Umekita,Y., Hatanaka,S., Fuziyoshi,T., Yoshida,A., Yoshida,H.	Chronic Toxicity and Tumorigenicity Study of Aluminum Potassium Sulfate in B6C3F1 Mice	In Vivo, Vol.8, pp.271-278, 1994
50	Kada,T., Hirano,K., Shirasu,Y.	Screening of Environmental Chemical Mutagens by the Rec-Assay System with <i>Bacillus Subtilis</i>	Chemical Mutagens: Principles and Methods for Their Detection Vol.6, pp.149-173, 1980, Plenum Press
51	Kanematsu,N., Hara,M., Kada,T.	Rec Assay and Mutagenicity Studies on Metal Compounds	Mutation Research, Vol.77, pp.109-116, 1980
52	Nishioka,H.	Mutagenic Activities of Metal Compounds in Bacteria	Mutation Research, Vol.31, pp.185-189, 1975
53	Olivier,Ph., Marzin,D.	Study of the Genotoxic Potential of 48 Inorganic Derivatives with the SOS Chromotest	Mutation Research, Vol.189, pp.263-269, 1987
54	藤田博, 佐々木美枝子	Salmonella Typhimurium 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, 40, pp.355-362, 1989
55	石館基, 祖父尼俊雄, 吉川国衛	I. 食品添加物の変異原性試験成績(その3)	変異原と毒性 Vol.5(6), pp.579-587, 1982
56	石館基, 能美健彦, 松井道子	微生物を用いる変異原性試験データ	微生物を用いる変異原性試験データ集, pp.10-11, Life-science Information Center, 1991
57	Marzin,D.R., Phi,H.V.	Study of the Mutagenicity of Metal Derivatives with <i>Salmonella typhimurium</i> TA102	Mutation Research, Vol.115, pp.49-51, 1985
58	Oberly,T.J., Piper,C.E., McDonald,D.S.	Mutagenicity of Metal Salts in the L5178Y Mouse Lymphoma Assay	J Toxicol Environ Health, Vol.9, pp.367-376, 1982
59	DiPaolo,J.A., Casto,B.C.	Quantitative Studies of <i>in Vitro</i> Morphological Transformation of Syrian Hamster Cell by Inorganic Metal Salts	Cancer Research, Vol.39, pp.1008-1013, 1979
60	祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子	染色体異常試験データ	染色体異常試験データ集, 改訂1998年版 pp.42, Life-science Information Center, 1999
61	Banasik,A., Lankoff,A., Piskulak,A., Adamowska,K., Lisowska,H., Wojcik,A.	Aluminum-Induced Micronuclei and Apoptosis in Human Peripheral-Blood Lymphocytes Treated During Different Phases of the Cell Cycle	Environ Toxicol, Vol.20, pp.402-406, 2005
62	Lankoff,A., Banasik,A., Duma,A., Ochaniak,E., Lisowska,H., Kuszewski,T., Gozdz,S., Wojcik,A.	A Comet Assay Study Reveals that a Aluminium Induces DNA Damage and Inhibits the Repair of Radiation-Induced Lesions in Human Peripheral Blood Lymphocytes	Toxicology Letter, Vol.161, pp.27-36, 2006
63	Roy,A.K., Talukder,G., Sharma,A.	Effects of Aluminium Sulphate on Human Leukocyte Chromosomes <i>in Vitro</i>	Mutation Research, Vol.244, pp.179-183, 1990
64	Migliore,L., Cocchi,L., Nesti,C., Sabbioni,E.	Micronuclei Assay and Fish Analysis in Human Lymphocytes Treated with Six Metal Salts	Environ Mol Mutagen, Vol.34, pp.279-284, 1999
65	Trippi,F., Botto,N., Scarpato,R., Petrozzi,L., Bonuccelli,U., Latorraca,S., Sorbi,S., Migliore,L.	Spontaneous and Induced Chromosome Damage in Somatic Cells of Sporadic and Familial Alzheimer's Disease Patients	Mutagenesis, Vol.16, No.4, pp.323-327, 2001
66	Manna,G.K., Das,R.K.	Chromosome Aberration in Mice Induced by Aluminium Chloride	Nucleus, Vol.15, pp.180-186, 1972
67	Roy,A.K., Sharma,A., Talukder,G.	Effects of Aluminium Salts on Bone Marrow Chromosomes in Rats <i>in Vivo</i>	Cytobios, Vol.66, pp.105-111, 1991
68	Dhir,H., Roy,A.K., 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, Vol.21, pp.229-236, 1993
69	Domingo,J.L., Paternain,J.L., Llobet,J.M., Corbella,J.	The Effects of Aluminium Ingestion on Reproduction and Postnatal Survival in Rats	Life Sciences, Vol.41, pp.1127-1131, 1987
70	Golub,M.S., Germann,S.L., Han,B., Keen,C.L.	Lifelong Feeding of a High Aluminum Diet to Mice	Toxicology, Vol.150, pp.107-117, 2000
71	Golub,M.S., Germann,S.L.	Long-term Consequences of Developmental Exposure to Aluminum in a Suboptimal Diet for Growth and Behavior of Swiss Webster Mice	Neurotoxicology and Teratology, Vol.23, pp.365-372, 2001
72	Donald,J.M., Golub,M.S., Gershwin,M.E., Keen,C.L.	Neurobehavioral Effects in Offspring of Mice Given Excess Aluminum in Diet During Gestation and Lactation	Neurotoxicology and Teratology, Vol.11, pp.345-351, 1989

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
73	Colomina,M.T., Roig,J.L., Torrente,M., Vicens,P., Domingo,J.L.	Concurrent Exposure to Aluminum and Stress During Pregnancy in Rats: Effects on Postnatal Development and Behavior of the Offspring	Neurotoxicology and Teratology, Vol.27, pp.565-574, 2005
74	Roig,J.L., Fuentes,S., Colomina,M.T., Vicens,P., Domingo,J.L.	Aluminum, Restraint Stress and Aging: Behavioral Effects in Rat After 1 and 2 Years of Aluminum Exposure	Toxicology, Vol.218, pp.112-124, 2006
75	Domingo,J.L.	Reproductive and Developmental Toxicity of Aluminum: A Review	Neurotoxicology and Teratology, Vol.17, pp.515-521, 1995
76	Gomez,M., Bosque,M.A., Domingo,J.L., Llobet,J.M., Corbella,J.	Evaluation of the Maternal Developmental Toxicity Aluminum from High Dose of Aluminum Hydroxide in Rats	Vet Hum Toxicol, Vol.32, No.6, pp.545-548, 1990
77	Domingo,J.L., Gomez,M., Bosque,M.A., Corbella,J.	Lack of Teratogenicity of Aluminum Hydroxide in Mice	Life Sciences, Vol.45, pp.243-247, 1989
78	Agarwal,S.K., Ayyash,L., Gourley,C.S., Levy,J., Faber,K., Hughes,C.L.Jr.	Evaluation of the Developmental Neuroendocrine and Reproductive Toxicology of Aluminium	Fd Chem Toxic, Vol.34, No.1, pp.49-53, 1996
79	Colomina,M.T., Gomez,M., Domingo,J.L., Llobet,J.M., Corbella,J.	Concurrent Ingestion of Lactate and Aluminum Can Result in Developmental Toxicity in Mice	Res Commun Chem Pathol Pharmacol, Vol.77, No.1, pp.95-106, 1992
80	Gomez,M., Domingo,J.L., Llobet,J.M.	Developmental Toxicity Evaluation of Oral Aluminum in Rats: Influence of Citrate	Neurotoxicology and Teratology, Vol.13, pp.323-328, 1991
81	Mccormack,K.M., Ottosen,L.D., Sanger,V.L., Sprague,S., Mayor,G.H., Hook,J.B.	Effects of Prenatal Administration of Aluminum and Parathyroid Hormone on Fetal Development in the Rat	Proc Soc Exp Biol Med, Vol.161, pp.74-77, 1979
82	Paternain,J.L., Domingo,J.L., Llobet,J.M., Corbella,J.	Embryotoxic and Teratogenic Effects of Aluminum Nitrate in Rats Upon Oral Administration	Teratology, Vol.38, pp.253-257, 1988
83	Domingo,J.L., Paternain,J.L., Llobet,J.M., Corbella,J.	Effects of Oral Aluminum Administration on Perinatal and Postnatal Development in Rats	Res Commun Chem Pathol Pharmacol, Vol.57, No.1, pp.129-132, 1987
84	Bernuzzi,V., Desor,D., Lehr,P.R.	Effects of Prenatal Aluminum Exposure on Neuromotor Maturation in the Rat	Neurobehav Toxicol Teratol, Vol.8, pp.115-119, 1986
85	Bernuzzi,V., Desor,D., Lehr,P.R.	Developmental Alterations in Offspring of Female Rats Orally Intoxicated by Aluminum Chloride or Lactate During Gestation	Teratology, Vol.40, pp.21-27, 1989
86	Muller,G., Bernuzzi,V., Desor,D., Hutin,M-F., Burnel,D., Lehr,P.R.	Developmental Alterations in Offspring of Female Rats Orally Intoxicated by Aluminum Lactate at Different Gestation Periods	Teratology, Vol.42, pp.253-261, 1990
87	Golub,M.S., Keen,C.L., Gershwin,M.E.	Neurodevelopmental Effect of Aluminum in Mice: Fostering Studies	Neurotoxicology and Teratology, Vol.14, pp.177-182, 1992
88	Golub,M.S., Han,B., Keen,C.L., Gershwin,M.E., Tarara,R.P.	Behavioral Performance of Swiss Webster Mice Exposed to Excess Dietary Aluminum during Development or during Development and as Adults	Toxicol Appl Pharmacol, Vol.133, pp.64-72, 1995
89	Rondeau,V., Iron,A., Letenneur,L., Commenges,D., Duchene,F., Arveiler,B., Dartigues,J-F.	Analysis of the Effect of Aluminum in Drinking Water and Transferrin C2 Allele on Alzheimer's Disease	Eur J Neurol, Vol.13, pp.1022-1025, 2006
90	祐田泰延	アルツハイマー病と金属代謝との関わり	ファルマシア, Vol.43, No.9, pp.881-884, 2007
91	Twenty-sixth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series No.683, pp.24-26, 37, 40-47, 1982
92	Twenty-ninth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series No.733, pp.11-14, 27, 47-51, 1985
93	Thirtieth Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants (抜粋)	WHO Technical Report Series No.751, pp.31-32, 45-52, 1986
94	食品添加物研究会編	マーケットバスケット調査対象食品添加物の摂取量 -膨張剤-	あなたが食べている食品添加物、食品添加物一日摂取量の実態と傾向、本編版, pp.43-45, 日本食品添加物協会, 平成13年
95	日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ	生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その1 指定添加物品目(第8回最終報告) 無機化合物(ミョウバン), (二酸化ケイ素)	平成19年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全性高度化推進事業) pp.3, 318-321, 平成20年3月31日
96	辻澄子, 木下博貴, 古川みづき, 中野真希, 吉井公彦, 外海泰秀	平成15年度における食用タール色素(アルミニウムレーキを含む)製品検査より算出した生産量	Bull Natl Inst Health Sci, Vol.122, pp.47-50, 2004

No.	著 者 等	タイトル	出典・研究施設等
97	Sutherland,J.E., Radzanowski,G.M., Greger,J.L.	Bile is an Important Route of Elimination of Ingested Aluminum by Conscious Male Sprague-Dawley Rats	Toxicology, Vol.109, pp.101-109, 1996
98	Food and Drug Administrations, HHS	§ 182.1127 Aluminum Ammonium Sulfate, § 182.1129 Aluminum Potassium Sulfate	21CFR Ch.1 , pp.477-478 (4-1-09 Edition)