

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 概要書

平成 29 年 3 月 21 日

厚生労働省

目次

要請の経緯・必要性について	4
I. 添加物の概要	5
1. 名称及び用途	5
2. 起源又は発見の経緯	6
3. 諸外国における使用状況	6
(1) 米国における使用状況	6
(2) 欧州連合 (EU) における使用状況	6
(3) ニュージーランド・豪州における使用状況	8
(4) カナダにおける使用状況	9
(5) コーデックス 食品添加物の一般基準	14
4. 国際機関等における安全性評価	16
(1) JECFA における評価	16
(2) 米国における評価	17
(3) EU における評価	17
5. 物理化学的性質	18
(1) 構造式等	18
(2) 製造方法	19
(3) 成分規格	19
(4) 食品添加物の安定性	20
(5) 食品中の食品添加物の分析法	20
6. 使用基準案	20
(1) 使用基準案	20
(2) 使用基準案設定の根拠	21
7. 同種の添加物であるアルミニウム化合物について	21
(1) ケイ酸アルミニウム化合物	21
(2) アルミニウム化合物	21
II. 有効性に関する知見	23
(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	23
(2) 食品中の安定性	24
(3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響	24
III. 安全性に係る知見	25
1. 体内動態試験	25
2. 毒性試験	34
(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験	35
(2) 発がん性試験	42

(3) 1年間反復投与毒性／発がん性併合試験	43
(4) 生殖毒性試験	44
(5) 出生前発生毒性試験	47
(6) 遺伝毒性試験	52
(7) 一般薬理試験	60
3. ヒトにおける知見	62
4. 一日摂取量の推計等	73
I 日本国内	73
(1) 食品由来アルミニウム摂取の現状	73
(2) ミョウバンの使用基準改正後の飲食由来アルミニウム摂取量推計	76
(3) 使用基準改訂後のアルミニウム摂取量の推計	83
II 海外	85
(1) JECFA	85
(2) 欧州連合	85
(3) オーストラリア	86
IV 引用文献	87

要請の経緯・必要性について

1988年（昭和63年）3月開催の第33回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）において、アルミニウムの暫定耐容週間摂取量（PTWI）は7 mg/kg体重/週と設定された（参照1：JECFA TRS776 1989）。

2006年（平成18年）6月開催の第67回JECFAにおいて、従来のPTWI以下の用量で生殖系及び神経発達に影響を与える可能性を示唆する知見があったことからPTWIは、1 mg/kg 体重/週に引き下げられた（参照2：JECFA TRS940 2007）。

その後2011年（平成23年）6月開催の第74回JECFAにおいて、再度議論が行われPTWIは2 mg/kg 体重/週に変更された（参照3：JECFA TRS966 2012）。

コーデックス委員会及び欧州連合（EU）等では、アルミニウムを含有する食品添加物由来のアルミニウムの摂取量を低減することを目的として、これらの添加物の基準の見直しが進められてきた（3. 諸外国における使用状況参照）。

また、我が国では、国際汎用添加物として、アルミニウムを含有する添加物の指定に向けた検討が進められていることもあり、平成23年～24年度にかけて、未加工食品及び加工食品中に含まれるアルミニウムを対象として、マーケットバスケット方式による調査を実施したところ、学童（7～14歳）、青年（15～19歳）及び成人（20歳以上）では99パーセンタイル値でも対PTWI比は100%を超えなかったが、小児（1～6歳）では、95パーセンタイル値以上でPTWI比は100%を超えていることが判明した（参照4：厚生労働省薬食審添加物部会6月21日資料2-2 2013）。

このため、2013年（平成25年）7月1日付け厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長通知「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を含有する膨張剤の使用量の低減について（依頼）」により、小児のアルミニウムの摂取量への寄与が大きいパン及び菓子への膨張剤の使用について、関係業界に対して、自主的な低減の取組みを依頼したところである（参照5：厚生労働省通知7月 2013）。

今般、アルミニウムの摂取量低減のために、関連する添加物の使用実態を踏まえ（参照199：厚生労働省薬食審添加物部会3月10日資料3-1～3-5 2017）、パン及び菓子への膨張剤として使用されるアルミニウムを含有する食品添加物「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」の使用基準の改正を行いたい。

I. 添加物の概要

1. 名称及び用途

1) 名称 (参照 6 : 第 8 版食品添加物公定書)

①和名 : 硫酸アルミニウムアンモニウム

英名 : Aluminium Ammonium Sulfate

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

INS番号 : 523

関連英名

Aluminium ammonium sulfate dodecahydrate (CAS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 番号 : 7784-25-0)

②和名 : 硫酸アルミニウムカリウム

英名 : Aluminium Potassium Sulfate

結晶物 : カリミョウバン、ミョウバン

乾燥物 : 焼ミョウバン

INS番号 : 522

関連英名

Aluminium potassium sulfate dodecahydrate (CAS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 番号 : 10043-67-1)

2) 用途

①硫酸アルミニウムアンモニウム : 膨張剤、製造用剤 (保色剤、形状保持剤等)

②硫酸アルミニウムカリウム : 膨張剤、製造用剤 (保色剤、形状保持剤等)

(参照 7 : 食品添加物公定書解説書 2007)

2. 起源又は発見の経緯

太古から知られており、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 7：食品添加物公定書解説書 2007）。

①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 7 月 13 日に、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 12 月 28 日に、食品添加物として指定された（参照 7：食品添加物公定書解説書 2007）。

②硫酸アルミニウムカリウム（カリウムミョウバン）は昭和 23 年 7 月 13 日に、食品添加物として指定された（参照 7：食品添加物公定書解説書）。

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・皮膚の炎症または潰瘍の収れん・止血、止汗等に使われる（参照 8：日本薬局方解説書 2011、参照 9：小堺製薬添付文書 2012）。

3. 諸外国における使用状況

（1）米国における使用状況

米国では、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は、GRAS 物質（一般に安全と認められる物質）として、GMP の下で食品への使用が認められている（参照 10：FDA 21CFR 2015）。

（2）欧州連合（EU）における使用状況

EU では、硫酸アルミニウムカリウム (E 522)、硫酸アルミニウムアンモニウム (E 523) の使用基準は、グループ化合物、すなわち硫酸アルミニウム塩類（硫酸アルミニウム (E 520)、硫酸アルミニウムナトリウム (E 521)、硫酸アルミニウムカリウム (E 522)、硫酸アルミニウムアンモニウム (E 523)）として、食品添加物に関する規則 (EU. Regulation (EC) No. 1333/2008) で規定されている。使用基準は、2012 年 5 月 3 日付けで、次の様に改定された（参照 11：EC Regulation 2012）。

(E520-523) Aluminium sulphates 硫酸アルミニウム塩類

食品分類番号	食品分類	最大許容濃度 (mg/L, mg/kg)	補足事項	制限・例外
05.2	Other confectionery including breath freshening microsweets (呼気清涼用細粒菓子類を含むその他の菓子類)	200	(1), (38)	only candied, crystallized or glacé fruit and vegetables (砂糖漬け、砂糖まぶし、砂糖がけの果実と野菜類のみ)、適用: 31 January 2014 まで
05.2	Other confectionery including breath freshening microsweets (呼気清涼用細粒菓子類を含むその他の菓子類)	200	(1), (38)	only candied cherries (さくらんぼの砂糖漬けのみ)、適用: 1 February 2014 から
10.2	Processed eggs and egg products (加工卵と卵製品)	30	(1), (38)	only egg white (液卵白のみ)、適用: 31 January 2014 まで

(E520) Aluminium sulphate 硫酸アルミニウム

食品分類番号	食品分類	最大許容濃度 (mg/L, mg/kg)	補足事項	制限・例外
10.2	Processed eggs and egg products (加工卵と卵製品)	25	(38)	Liquid egg white for egg foams only (卵フォーム用の液卵白のみ)、適用: 1 February 2014 から

(1): The additives may be added individually or in combination (これらの添加物は単独或いは組み合わせて添加出来る)

(38): Expressed as aluminium (アルミニウムとして表示)

参考: (E541) Sodium aluminium phosphate acidic 酸性リン酸アルミニウムナトリウム

食品分類番号	食品分類	最大許容濃度 (mg/L, mg/kg)	補足事項	制限・例外
07.2	Fine bakery wares (高級ベーカリー製品)	1000	(38)	only scones and sponge wares(まんじゅう・スポンジ型の製品のみ)、適用: 31 January 2014 まで
07.2	Fine bakery wares (高級ベーカリー製品)	400	(38)	only sponge cakes produced from contrasting coloured segments held together by jam or spreading jelly and encased by a flavoured sugar paste (the maximum limit applies only to the sponge part of the cake) (ジャム又はジェリーを塗って色の部分を対比させ、香料入り砂糖糊で覆って作るスポンジケーキのみ(最大濃度はケーキのスポンジ部分のみに適用)、適用: 1 February 2014から

(38): Expressed as aluminium (アルミニウムとして表示)

(3) ニュージーランド・豪州における使用状況

ニュージーランド・豪州は、以下のとおり、baking compounds (膨張剤) として、Sodium aluminium phosphate (リン酸アルミニウムナトリウム) が指定されている。なお、Aluminium sulphates (硫酸アルミニウム類) は指定されていない(参照 12:FSANZ 2016)。

INS Number	Additive Name	Max Permitted Level	Qualifications

(0.1 baking compounds)

541	Sodium aluminium phosphate	GMP	
-----	----------------------------	-----	--

(4) カナダにおける使用状況

カナダでは、食品添加物は、基本法である食品医薬品法 (Food and Drugs Act) の下に定められた食品医薬品規則 (Food and Drug Regulations) により、使用できる食品添加物とその使用基準が規定されている (参照 13 : Health Canada 2016)。

ミョウバン類似の食品添加物 (硫酸アルミニウム類) の使用基準を以下に抜粋して記載する。

List 6 : FOOD ADDITIVES THAT MAY BE USED AS FIRMING AGENTS

リスト6 : 形状保持剤 (固形化剤) として使用を認める食品添加物

Item No.	Column 1 Additive 添加物	Column 2 Permitted in or Upon 使用許可食品等	Column 3 Maximum Level of Use and Other Conditions 最大許容濃度・その他使用条件
A. 1	Aluminum Sulphate 硫酸アルミニウム	(1) Canned crabmeat, lobster, salmon, shrimp and tuna; Pickles and relishes (1) カニ、ロブスター、鮭、エビ、マグロの缶詰。野菜の漬物類	(1) Good Manufacturing practice (1) 製造・品質管理基準
		(2) Unstandardized foods (2) 基準化されていない食品類	(2) Good Manufacturing Practice (2) 製造・品質管理基準
A. 2	Ammonium Aluminum Sulphate 硫酸アンモニウムアルミニウム	(1) Pickles and relishes (1) 野菜の漬物類	(1) Good Manufacturing Practice (1) 製造・品質管理基準
		(2) Unstandardized foods (2) 基準化されていない食品類	(2) Good Manufacturing Practice (2) 製造・品質管理基準
P. 1	Potassium Aluminum	(1) Pickles and relishes (1) 野菜の漬物類	(1) Good Manufacturing Practice

	Sulphate 硫酸アルミニウムカリウム	(2) Unstandardized foods (2) 基準化されていない食品類	(1) 製造・品質管理基準 (2) Good Manufacturing Practice (2) 製造・品質管理基準
		(3) Sea urchin roe (3) うに	(3) 350 p. p. m. calculated as aluminum (3) アルミニウムとして350 ppm
S. 1	Sodium Aluminum Sulphate 硫酸アルミニウムナトリウム	(1) Pickles and relishes (1) 野菜の漬物類	(1) Good Manufacturing Practice (1) 製造・品質管理基準
		(2) Unstandardized foods (2) 基準化されていない食品類	(2) Good Manufacturing Practice (2) 製造・品質管理基準

List 8 : FOOD ADDITIVES WITH OTHER GENERALLY ACCEPTED USES

リスト 8 : 他の許可用途と併せて使用を認める食品添加物

Item No.	Column 1 Additive 添加物	Column 2 Permitted in or Upon 使用許可食品等	Column 3 Purpose of Use 使用目的	Column 4 Maximum Level of Use and Other Conditions 最大許容濃度・その他使用条件
A. 1. 1	Aluminum Sulphate 硫酸アルミニウム	Dried egg-white (dried albumen); Dried whole egg; Dried yolk; Frozen egg-white (frozen albumen); Frozen whole egg; Frozen yolk; Liquid	To stabilize albumen during pasteurization 滅菌中の卵白安定化	0.036%

		eggwhite (liquid albumen); Liquid whole egg; Liquid yolk 乾燥卵白、乾燥全卵、乾燥卵黄、冷凍卵白、冷凍全卵、液体卵白、液体全卵、液体卵黄		
P. 4	Potassium Aluminum Sulphate 硫酸アルミニウムカリウム	Flour; Whole wheat flour 小麦粉、全粒小麦粉、	Carrier of benzoyl peroxide 過酸化ベンゾイルの担体	900 p. p. m. , in accordance with subparagraphs B. 13. 001 (e) (vi) and B. 13. 005 (d) (vi) 小麦粉及び全粒小麦粉の規格 (B. 13. 001 (e) (vi) と13. 005 (d) (vi)) に準じ 900ppm
S. 2	Sodium Aluminum Sulphate 硫酸アルミニウムナトリウム	Flour; Whole wheat flour 小麦粉、全粒小麦粉	Carrier of benzoyl peroxide 過酸化ベンゾイルの担体	900 p. p. m. in accordance with subparagraphs B. 13. 001 (e) (vi) and B. 13. 005 (d) (vi) 小麦粉及び全粒小麦粉の規格 (B. 13. 001 (e) (vi) と13. 005 (d) (vi)) に準じ 900ppm

List 10 : FOOD ADDITIVES THAT MAY BE USED AS PH ADJUSTING AGENTS, ACID-REACTING MATERIALS AND WATER CORRECTING AGENTS

リスト 10 : 酸度調整剤、酸性素材、水分調整剤として使用を認める食品添加物

Item No.	添加物	使用許可食品等	最大許容濃度・その他使用条件
----------	-----	---------	----------------

A. 3	Ammonium Aluminum Sulphate 硫酸アルミニウムアンモニウム	(1) Baking powder (1) ベーキングパウダー	(1) Good Manufacturing Practice (1) 製造・品質管理基準
		(2) Unstandardized foods (2) 基準化されていない食品類	(2) Good Manufacturing Practice (2) 製造・品質管理基準
P. 3	Potassium Aluminum Sulphate 硫酸アルミニウムカリウム	(1) Ale; Baking powder; Beer; Light beer; Malt liquor; Oil-soluble annatto; Porter; Stout (1) エール（ビール）、膨張剤、ビール、ライトビール、モルト酒、油溶性アナトー、ポーター（ビール）、スタウト（ビール）	(1) Good Manufacturing Practice (1) 製造・品質管理基準
		(2) Unstandardized foods (2) 基準化されていない食品類	(2) Good Manufacturing Practice (2) 製造・品質管理基準
S. 5	Sodium Aluminum Sulphate 硫酸アルミニウムナトリウム	(1) Baking powder (1) ベーキングパウダー	(1) Good Manufacturing Practice (1) 製造・品質管理基準
		(2) Unstandardized foods (2) 基準化されていない食品類	(2) Good Manufacturing Practice (2) 製造・品質管理基準

List 13 : FOOD ADDITIVES THAT MAY BE USED AS STARCH MODIFYING AGENTS

リスト 13 : でん粉改良剤として使用を認める食品添加物

Item No.	添加物	使用許可食品等	最大許容濃度・その他使用条件
A. 3	Aluminum Sulphate 硫酸アルミニウム	Starch でんぷん	Good Manufacturing Practice 製造・品質管理基準

参考 :

List 4 : FOOD ADDITIVES THAT MAY BE USED AS EMULSIFYING, GELLING, STABILIZING

AND THICKENING AGENTS

リスト 4：乳化剤、ゲル化剤、安定化剤、増粘剤として使用を認める食品添加物

Item No.	添加物	使用許可食品等	最大許容濃度・その他使用条件
S. 2A	Sodium Aluminum Phosphate リン酸アルミニウムナトリウム	(1) Cream cheese spread; Cream cheese spread with (naming the added ingredients); Processed (naming the variety) cheese; Processed (naming the variety) cheese with (naming the added ingredients); Processed cheese food; Processed cheese food with (naming the added ingredients); Processed cheese spread; Processed cheese spread with (naming the added ingredients) クリームチーズスプレッド、追加された食材名を付けたクリームチーズスプレッド、様々な名前を付けた加工チーズ、追加された食材名と様々な名前を付けた加工チーズ、チーズ加工食品、追加された食材名を付けたチーズ加工食品、加工チーズスプレッド、追加された食材名を付けた加工チーズスプレッド	(1) 3.5%. If any combination of calcium phosphate dibasic, potassium phosphate dibasic, potassium phosphate tribasic, sodium acid pyrophosphate, sodium aluminum phosphate, sodium hexametaphosphate, sodium phosphate dibasic, sodium phosphate monobasic, sodium phosphate tribasic, sodium potassium hexametaphosphate, sodium pyrophosphate tetrabasic, calcium citrate, potassium citrate, sodium citrate, sodium potassium tartrate, sodium tartrate or sodium gluconate is used, the amount of phosphate salts, calculated as anhydrous salts, not to exceed 3.5% and total anhydrous salts not to exceed 4.0%. (1) 3.5%. ただし、ここに掲げるリン酸塩などを併せて使用する場合は、リン酸塩全量が無水物換算で 3.5% を越えないこと。また、無水物塩全量が 4.0% を越えないこと。

(5) コーデックス 食品添加物の一般基準

CODEX GENERAL STANDARD FOR FOOD ADDITIVES CODEX STAN 192-1995

コーデックス食品添加物の一般基準には、硫酸アルミニウムアンモニウムが収載されている。添加物又は添加物グループ毎に、使用できる食品と使用限度をまとめた基準(表1)を以下に記載する。(参照14: CODEX 2016)

TABLE ONE : Additives Permitted for Use Under Specified Conditions in Certain Food Categories or Individual Food Items

表1 : 食品群或いは各々の食品で規定条件下での使用が認められる添加物

ALUMINIUM AMMONIUM SULFATE (硫酸アルミニウムアンモニウム) INS 523

Acidity regulator, Colour retention agent, Firming agent, Raising agent, Stabilizer 酸度調整剤、保色剤、形状保持剤(固形化剤)、膨張剤、安定剤

食品分類番号	食品分類	最高値 mg/kg	Notes (注記)	採用年
04.2.2.3	Vegetables (including mushrooms and fungi, roots and tubers, pulses and legumes, and aloe vera), and seaweeds in vinegar, oil, brine, or soybean sauce 酢、油、塩水、又は醤油漬野菜(キノコ類、根・塊茎、豆類・マメ科植物、及びアロエを含む)及び海藻	520	6, 245&296	2013
06.4.1	Fresh pastas and noodles and like products (生パスタ及び麺類並びに類似製品)	300	6 & 247	2013
07.1.2	Crackers, excluding sweet crackers (甘いクラッカーを除くクラッカー)	100	6 & 246	2013
07.1.3	Other ordinary bakery products (e.g., bagels, pita, English muffins) (その他の通常のベーカリー製品(ベーグル、ピタ、イングリッシュマフィン等))	100	6, 244 & 246	2013
07.1.5	Steamed breads and buns (蒸しパン及び蒸しロールパン)	40	6, 246 & 248	2013
07.1.6	Mixes for bread and ordinary bakery wares (パン及び通常のベーカリー製品用ミックス)	40	6, 246 & 249	2013

09.2.4. 2	Cooked mollusks, crustaceans, and echinoderms (加熱調理した軟体動物、甲殻類、及び棘皮動物)	200	6 & 250	2013
--------------	---	-----	---------	------

Note 6 As aluminium. (アルミニウムとして) .

Note 244 For use in biscuit dough only. (ビスケット生地のみを使用)

Note 245 For use in pickled vegetables only. (漬物野菜のみを使用)

Note 246 Singly or in combination: aluminium ammonium sulphate (INS 523) and sodium aluminium phosphates (acidic and basic; (INS 541(i), (ii)). (硫酸アルミニウムアンモニウム (INS 523)、酸性又は塩基性リン酸アルミニウムナトリウム (541(i), (ii))の単独或いは組み合わせ)

Note 247 For use in kuzukiri and harusame only. (くずきりとはるさめのみを使用)

Note 248 For use as a raising agent only. (膨張剤のみを使用)

Note 249 For use as a raising agent in mixes for steamed breads and buns only. (蒸しパン及びロールパンのみの膨張剤として組み合わせで使用)

Note 250 For use in boiled mollusks and tsukudani only. (軟体動物の煮物と佃煮のみを使用)

Note 296 Except for use in perilla in brine at 780 mg/kg. (塩水漬け紫蘇での780 mg/kgを例外として)

参考:

SODIUM ALUMINIUM PHOSPHATES (リン酸アルミニウムナトリウム) 酸性及び塩基性

INS 541(i) Sodium aluminium phosphate acidic (酸性リン酸アルミニウムナトリウム)
Functional Class: Acidity regulator, Emulsifier, Emulsifying salt, Raising agent, Stabilizer, Thickener (機能区分: 酸度調整剤、乳化剤、乳化塩、膨張剤、安定剤、増粘剤)

INS 541(ii) Sodium aluminium phosphate basic (塩基性リン酸アルミニウムナトリウム)
Functional Class: Acidity regulator, Emulsifier, Emulsifying salt, Stabilizer, Thickener (機能区分: 酸度調整剤、乳化剤、乳化塩、安定剤、増粘剤)

食品分類番号	食品分類	最高値 mg/kg	Notes (注記)	採用年
--------	------	--------------	---------------	-----

01.6.4	Processed cheese (プロセスチーズ)	1600	6 & 251	2013
06.2.1	Flours (穀物粉)	1600	6 & 252	2013
06.6	Batters (e. g., for breading or batters for fish or poultry) 衣用生地 (魚や家禽肉のパン粉又は衣用生地等)	1000	6	2013
07.1.2	Crackers, excluding sweet crackers (甘いクラッカーを除くクラッカー)	100	6 & 246	2013
07.1.3	Other ordinary bakery products (e. g., bagels, pita, English muffins) (その他の通常のベーカリー製品 (ベーグル、ピタ、イングリッシュマフィン等))	100	6, 244 & 246	2013
07.1.5	Steamed breads and buns (蒸しパン及びロールパン)	40	6, 246 & 248	2013
07.1.6	Mixes for bread and ordinary bakery wares (パン及び通常のベーカリー製品用ミックス)	40	6, 246 & 249	2013

Note 6 As aluminium (アルミニウムとして) .

Note 244 For use in biscuit dough only. (ビスケット生地のみで使用)

Note 246 Singly or in combination: aluminium ammonium sulphate (INS 523) and sodium aluminium phosphates (acidic and basic; (INS 541(i), (ii))). (硫酸アルミニウムアンモニウム (INS 523)、酸性又は塩基性リン酸アルミニウムナトリウム (541(i), (ii))の単独或いは組み合わせ)

Note 248 For use as a raising agent only. (膨張剤のみに使用)

Note 249 For use as a raising agent in mixes for steamed breads and buns only. (蒸しパン及びロールパンのみの膨張剤として組み合わせで使用)

Note 251 For use in processed American cheese only. (米国式プロセスチーズにのみ使用)

Note 252 For use in self-rising flour and self-rising corn meal only. (小麦粉及び挽割りトモロコシのセルフライジング・フラワー (ベーキング・パウダーと塩があらかじめ混ぜて市販されている薄力粉) のみに使用)

4. 国際機関等における安全性評価

(1) JECFA における評価

JECFA は、1988年3月開催の第33回会合で、アルミニウム及びその塩類を含有する食品添加物をまとめて評価している。イヌに酸性リン酸アルミニウムを混餌投与した実験結果から、アルミニウムのPTWI (暫定的週間許容摂取量) を7 mg/kg 体重/週とした(参

照 1: JECFA TRS776 1989)。

2006年6月開催の第67回会合における再評価において、ラット、マウス、イヌを用いた複数の試験で生殖系及び神経発達に影響を与える可能性を示唆する知見があったことから、これらの知見を総合的に評価してアルミニウムのPTWIを1 mg/kg 体重/週に引き下げた。(参照 2: JECFA TRS940 2007)。

その後、2011年6月開催の第74回会合において、新たに得られた知見を基に再度評価を行い、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の結果を基に、アルミニウムのPTWIを2 mg/kg 体重/週に変更した(参照 3: JECFA TRS966 2012)。

(2) 米国における評価

本品は食品に使用される他のアルミニウム含有物質(sodium aluminum phosphate basic and acidic, aluminum calcium silicate, 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、「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が1975年に公表されている(参照 15: LSRO/FASEB 1975)。

(3) EUにおける評価

1990年、SCFは、酸性リン酸アルミニウムナトリウム、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムカルシウムを含む11種類のアルミニウムを含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)を支持するとして、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16: SCF 1991)。

2008年、EFSAは、2006年のJECFAによる添加物を含む全ての食品中アル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。再評価の結果、複数の動物試験成績を組み合わせた神経毒性、生殖発生毒性に係るLOAELは52~100 mg/kg 体重/日(アルミニウムとして)、NOAELは10~100 mg/kg 体重/日(アルミニウムとして)であったとしている。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、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と、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 17 : EFSA 2008)

2011 年、EFSA は、産業界から提出された、ラットにおける数個の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する新しい研究報告の評価を行っている。EFSA は、異なったアルミニウム系の食品添加物(特に、酸性リン酸アルミニウムナトリウム)を調査したこの新しい研究報告が、2008 年に EFSA が実施した安全性評価を変更する端緒となるか問われたものである。新しい研究では、加速器質量分析計を用いて、放射性同位元素 ^{26}Al で標識されたクエン酸アルミニウムの静脈注射後 7 日後の屠体に残る放射能と、放射性同位元素 ^{26}Al で標識された対象アルミニウム化合物の経口投与後 7 日後の屠体に残る放射能の比として、経口でのアルミニウムのバイオアベイラビリティを決定した。

この研究から得られた結果は、食品添加物である硫酸アルミニウム、赤色 40 号アルミニウムレーキとケイ酸アルミニウムナトリウムを含む 12 の異なるアルミニウム含有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、既に報告されているアルミニウム含有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である 10 倍の枠の範囲内であった。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と金属アルミニウムは、加速器質量分析計の検出限界未満であった。

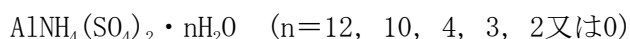
結論として、新しい研究からは、アルミニウム含有化合物におけるアルミニウムのバイオアベイラビリティに関して、2008 年に EFSA パネルが得た結論を変更することに繋がる追加情報は得られなかった。

したがって、EFSA は、この研究報告により、2008 年に EFSA が実施した欧州連合内の許可されたアルミニウム系の食品添加物の安全性評価を再検討する理由を与えないと結論した(参照 18 : EFSA 2011)。

5. 物理化学的性質

(1) 構造式等 (参照 6 : 第 8 版-食品添加物公定書より引用、一部追加)

1) 硫酸アルミニウムアンモニウム



分子量 : 12水和物 453.33 、無水物 237.15

INS番号 : 523

Aluminium ammonium sulfate dodecahydrate (CAS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 番号 : 7784-25-0)

2) 硫酸アルミニウムカリウム

$\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (n=12, 10, 6, 3, 2又は0)
分子量 : 12水和物 474.39 、無水物 258.21
INS番号 : 522

Aluminium potassium sulfate dodecahydrate (CAS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 番号 : 10043-67-1)

(2) 製造方法 (参照7: 食品添加物公定書解説書 2007 より引用)

1) 硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムの濃厚溶液に当量の硫酸アンモニウム溶液を加え、加熱溶解し、ろ過後必要に応じて濃縮し、冷却して結晶を析出分離させる。水から再結晶して純度を高める。

焼アンモニウムミョウバン: 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) を約 200 °C に加熱すると、結晶水を失って本品が出来る。加熱温度が高くなると一部は分解して酸化アルミニウムとなって残る。

2) 硫酸アルミニウムカリウム

ボーキサイトに硫酸を加えて硫酸アルミニウムを作り、これに計算量に硫酸カリウムを加えてミョウバンを結晶させる。

焼ミョウバン: ミョウバンをアルミ板上で時々かき混ぜながら約 200 °C に加熱し、結晶水を揮散し焼ミョウバンとする。このとき、加熱温度が高いと酸化アルミニウムを生じる。

(3) 成分規格

1) 硫酸アルミニウムアンモニウム及び 2) 硫酸アルミニウムカリウムの成分規格は、昭和34年厚生省告示第370号により定められている。

(4) 食品添加物の安定性

1) 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)

12 水和物 (CAS 番号: 7784-26-1) は融点: 94.5 °C。約 250 °C で無水物 (CAS 番号: 7784-25-0) となり、280 °C 以上で分解する。本品 (12 水和物) 1 g は 7 ml の水、0.5 ml の沸騰水に溶解する (参照 19: The Merck Index 2013)。

アンモニウムミョウバンは、臭いを吸収しやすいので臭いのあるもののそばを避けて保管する。水濡れにより固化する。焼アンモニウムミョウバンは、吸湿性があるので湿気を避ける (参照 20: 化学工業日報社 2015)。

2) 硫酸アルミニウムカリウム (カリウムミョウバン)

12 水和物 (CAS 番号: 7784-24-9) は融点: 92.5°C。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基に戻る。約 200°C で無水物 (CAS 番号: 10043-67-1) となり、より高温では SO₃ を失う。本品 (12 水和物) 1 g は 7.2 ml の水、0.3 ml の沸騰水に溶解する。(参照 19: The Merck Index 2013)

カリウムミョウバンは、臭いを吸収しやすいので臭いのあるもののそばを避けて保管する。水濡れにより固化する。焼カリウムミョウバンは、吸湿性があるので湿気を避ける (参照 20: 化学工業日報社 2015)。

(5) 食品中の食品添加物の分析法

第 2 版 食品中の食品添加物分析法 (平成 12 年 3 月 30 日付衛化第 15 号厚生省生活衛生局食品化学課長通知、最終改正: 平成 22 年 10 月 20 日) による。

6. 使用基準案

現行の使用基準

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

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

(参照 21: 添加物使用基準リスト)

(1) 使用基準案

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。

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、パン及び菓子にあつてはその 1 kg につき 0.1 g 以下でなければならない。

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。

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、パン及び菓子にあつて

はその1 kgにつき 0.1 g 以下でなければならない。

(2) 使用基準案設定の根拠

我が国において、平成 23 年度～24 年度に実施したマーケットバスケット法によるアルミニウム摂取量の実態調査において、平均値は年齢層を問わずでは JECFA 評価による PTWI 2 mg/kg 体重/週以下であるが、小児（1～6 歳）の 95 パーセントイル以上で、上記 PTWI 比が 100%を超えていることが判明した。背景として、膨張剤としてパン、菓子に使用される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由来のアルミニウム摂取の寄与が大きい。

アルミニウムを含む食品添加物の使用は米国では特段の規制は設けられていないが、欧州連合およびコーデックスでは、品目、対象食品、最高使用量の制限がある。

小児のアルミニウム摂取量への寄与が大きいパン及び菓子への膨張剤の使用に対し厚生労働省は関係業界に自主的な低減を依頼した（平成 25 年 7 月）。

今般、厚生労働省による使用実態調査結果に基づき、さらにコーデックスにおける基準を参考にして上記基準案を設定した。

7. 同種の添加物であるアルミニウム化合物について

現在、我が国で添加物として使用が認められている同種のアルミニウム化合物とそれらの使用基準は次のとおりである。

(1) ケイ酸アルミニウム化合物

添加物	使用基準
酸性白土 カオリン ベントナイト タルク 活性白土 ゼオライト	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) アルミニウム化合物

添加物	使用基準

食用赤色二号アルミニウムレーキ 食用赤色三号アルミニウムレーキ 食用赤色四〇号そのアルミニウムレーキ 食用黄色四号アルミニウムレーキ 食用黄色五号アルミニウムレーキ 食用緑色三号アルミニウムレーキ 食用青色一号アルミニウムレーキ 食用青色二号アルミニウムレーキ	カステラ，きなこ，魚肉漬物，鯨肉漬物， こんぶ類，しょう油，食肉，食肉漬物，ス ポンジケーキ，鮮魚介類(鯨肉を含む。)， 茶，のり類，マーマレード，豆類，みそ， めん類(ワンタンを含む。)，野菜及びわか め類に使用してはならない
アルミニウム	

(参照 22 : 指定添加物リスト、参照 23 : 既存添加物リスト、参照 21 : 添加物使用基準リスト)

II. 有効性に関する知見

(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

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（以下、「ミョウバン」という）、の主な用途は、膨張剤、漬物類の色止め剤、品質安定剤である。

1) 膨張剤用途について

膨張剤はパン、菓子等の製造工程で添加し、ガスを発生して生地を膨らませ、多孔性にすると共に食感を向上させる食品添加物及びその製剤で、酵母（イースト）など天然の膨張剤に対して合成膨張剤、ベーキングパウダー又はふくらまし粉と呼ばれることもある。膨張剤の配合成分は全て指定食品添加物として特定され、その範囲が定められている（参照 24：消費者庁 2015）。ミョウバンはかような食品添加物であって、炭酸ガス発生源である、炭酸水素ナトリウム（重曹）若しくは、炭酸水素アンモニウムと組み合わせ酸剤として働き、炭酸ガスを放出せしめ、生地を膨らませる。カリミョウバン、アンモニウムミョウバン共に、徐放性確保の為、水溶性が少ない乾燥物、乾燥品の焼きミョウバンが用いられる。

ガス発生成分をパン等の生地に加え単に加熱するだけでもガスは発生するが、概してガス放出が急激に必要な多孔性組織の形成がなされないばかりでなく、ガス発生後に残る分解成分（炭酸水素ナトリウムの場合は炭酸ナトリウム）は製品の風味をそこなう苦味がある。

上記のように、ミョウバンは膨張剤とし有用であるが、収斂味があり多用すると味を損なうという自己規制的な特徴もある。

酸剤として利用される膨張剤にはミョウバンのほか、リン酸二水素カルシウム、フマル酸、グルコノデルタラクトンなど、欧米では、リン酸アルミニウムナトリウム（SALP、我が国において指定外添加物）も良く使われている。

ホットケーキミックス粉、天ぷら粉、一部の菓子パン（メロンパン）、焼き菓子、揚げ菓子（ドーナツ等）、蒸し菓子（小麦饅頭、蒸しパン等）などの食品（国民健康・栄養調査、及び、日本食品標準成分表の食品分類では穀類、菓子類に分類される）に使用されている（参照 7：食品添加物公定書解説書 2007、参照 25：国立健康・栄養研究所 H23）。

2) 保色剤用途について

ミョウバン中のアルミニウムは食品中の色素成分の安定化に効果があり、漬物類（ナス、シソ実など）の色落ち防止、保色剤として有用であり、ミョウバンは古来より我が国においてかような目的に使用されている。（参照 7：食品添加物公定書解説書 2007）。

3) 形状保持剤用途について

魚介類（たこ、いか、くらげ、うに等）の形状安定、野菜等（粟、芋、豆、ごぼう、れんこん等）煮崩れ防止に有用である（参照 7:食品添加物公定書解説書 2007）。

ミョウバンの食品業種別利用割合等について、全国ミョウバン工業会は平成 13 年に下記のように推定しているが、現時点でも大きな変化はないと考えられている（平成 22 年度食品添加物生産流通調査報告からの引用）（参照 26:日本食品添加物協会 2011）。

用 途	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	29%	56%
漬 物	41%	17%
水産加工品	28%	23%
その他	2%	4%

4) コーデックス一般食品添加物規格（GSFA）における、アルミニウム含有食品添加物の規格設定 について

アルミニウムの JECFA 再評価（2011）を受けてアルミニウム含有食品添加物（硫酸アルミニウムアンモニウムを含め JECFA 評価済の食品添加物）の使用濃度について見直された。2013 年のコーデックス総会において採択された内容は、前出、諸外国における使用状況の項（I. 3（5））で紹介したとおりである。硫酸アルミニウムアンモニウムについて、パン、菓子類への最高使用量は 40 ～ 100 mg（アルミニウムとして）/kg となっている。但し、硫酸アルミニウムカリウムは、JECFA 未評価の為 GSFA の検討対象外となっている（参照 14: Codex 2016）。

（2）食品中の安定性

ミョウバンは、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、水を生成する。なお、ミョウバンは食品添加物として指定以来 50 年以上国内で使用されて来ているが、食品中の安定性上問題があるとの知見は見出せなかった。

（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ミョウバンの影響に関する知見は見出せなかった。タンパク質と結合して沈殿させる収斂作用が知られているが（参照 8:日本薬局方解説書 2011）、栄養効果に影響があるとの知見は見出し得なかった。

Ⅲ. 安全性に係る知見

1. 体内動態試験

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被験物質とした体内動態に関する知見は非常に限られている。ここでは、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。

アンモニウムイオンについては、添加物「L-グルタミン酸アンモニウム」の評価書（2008）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ため、本概要書案では体内動態の検討は行っていない（参照27：食品安全委員会 平成20年3月13日；L-グルタミン酸アンモニウム）。

その後、アンモニウムイオンについて新たな知見は確認できなかった。

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）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ため、本概要書案では体内動態の検討は行っていない（参照28：食品安全委員会 平成25年1月21日；硫酸カリウム）。

また、硫酸イオンについては、添加物「硫酸亜鉛」の評価書（2015）で、添加物「硫酸カリウム」における硫酸イオンの安全性情報を参照して評価を行い、同じ結果を得ている（参照29：食品安全委員会 平成27年9月15日；硫酸亜鉛）。

その後、硫酸イオン及びカリウムイオンについて新たな知見は確認できなかった。

(1) 硫酸アルミニウムアンモニウム

JECFA（2011）の報告によれば、Sunaga（2010a）は、SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に硫酸アルミニウムアンモニウム（アルミニウムとして 33、110 mg/kg 体重（JECFA による換算））を単回飲水投与する試験が実施されている。その結果、110 mg/kg 体重投与群の雄 1 匹、雌 3 匹が死亡し、動物を追加したとされている。死亡の原因は明らかにされていない。投与 24 時間後のバイオアベイラビリティは 33 mg/kg 体重投与群の雄で 0.039%、雌で 0.061%、110 mg/kg 体重投与群の雄で 0.048%、雌で 0.067% であったとされている（参照30：JECFA FAS 65 2012、参照31：Sunaga 2010a）。

JECFA（2011）の報告によれば、Sunaga（2010b）は、SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に硫酸アルミニウムアンモニウム（アルミニウムとして 33、110 mg/kg 体重/日（JECFA による換算））を 14 日間、飲水投与する試験が実施されている。その結果、バイオアベイラビリティは 33 mg/kg 体重投与群の雄で 0.008%、雌で 0.003%、110 mg/kg 体

重投与群の雄で 0.006%、雌で 0.023%であったとされている。Cmax と AUC は用量に応じて上昇し、蓄積は認められなかったとされている。Sunaga は、前述の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している（参照30：JECFA FAS 65 2012、参照32：Sunaga 2010b）。

(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) アルミニウムイオン

① 吸収

Benke & Osborn (1979) の報告によれば、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（それぞれ 40、200、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 時間以内であったとされている。尿中アルミニウム濃度の上昇は認められなかったとされている。Benke & Osborn は、アルミノケイ酸ナトリウム及びゼオライトAは、消化管でアルミニウムの部分とケイ酸の部分に分解された後にケイ酸部分のみが吸収されると判断されるとしている（参照33：Benke & Osborn 1979）。

Cefali ら (1995) の報告によれば、ビーグル犬（各群雌 12 匹）にアルミノケイ酸ナトリウム（16 mg/kg 体重）及びゼオライトA（合成アルミノケイ酸ナトリウム）（30 mg/kg 体重）を単回経口投与する試験が実施されている。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とされている。ケイ素のその他の吸収に係る測定値（Cmax、Tmax）、アルミニウムの吸収に係る測定値について被験物質投与に関連する影響は認められなかったとされている（参照34：Cefali ら 1995）。

JECFA(2006)が引用しているYokel & McNamara (2001)、Reiber ら (1995) の報告によれば、アルミニウムの吸収率は、腸管内腔、血中、組織液中の化学種の量、アルミニウムイオンと対になる酸（乳酸、クエン酸など）や、競合するイオン（鉄、ケイ酸等）に影響されるとされている。吸収前に消化管において化学種が変更されることもあるとされている。胃酸によって大部分のアルミニウムは単量体まで分解されるとする知見もある。十二指腸において pH が中性になれば、アルミニウム水和物になると考えられる。アルミニウムイオンの水溶性は、pH が中性で最も低いとされている。よって、ほとんどの化合物は小腸において、アルミニウム水和物として沈降し、取り込まれず糞中に排泄されると考えられる。クエン酸などの有機酸は、アルミニウムイオンと錯体を形成することによって水溶性を高くし、小腸における吸収率も高くすると考えられている（参照35：Reiber ら1995、参照36：JECFA FAS 58 2007、参照37：Yokel & McNamara 2001）。

Provan & Yokel (1988) の報告によれば、ラットの小腸を用いた灌流試験が実施されており、その結果、傍細胞経路やナトリウムトランスポーターの阻害薬の添加によるアルミニウム取り込みの減少、カルシウム欠損培地の使用によるアルミニウムの取り込み増加が認められたとされている。Provan & Yokel は、カルシウム補充培地によるアルミニウム取り込みの増加は、カルシウムの欠乏による傍細胞流の抵抗減少によるものとしている。また、同報告において、追加試験が実施されており、その結果、カルシウムチャンネル阻害薬によるアルミニウム取り込みの阻害、カルシウムチャンネル活性剤によるアルミニウム取り込みの増加が認められたとされている。以上の結果から、Provan & Yokel は、アルミニウムがカルシウム取り込み経路と競合することを示唆している（参照38：Provan & Yokel 1988a、参照39：Provan & Yokel 1988b、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Froment ら (1989) の報告によれば、SD ラットにアルミニウム化合物 (1.2 mmol/kg 体重/日 (アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日)) を投与する試験が実施されている。その結果、尿中排泄率から推定されたアルミニウムの吸収率と、アルミニウムの溶解性に相関が認められたとされている。アルミニウム水和物の尿中排泄率は 0.015% であり、塩化アルミニウム、乳酸アルミニウムの 2 倍であったとされている。クエン酸アルミニウムの尿中排泄率は 50~100 倍であったとされている（参照40：Froment ら1989、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Van der Voet & de Wolff (1998) の報告によれば、ラットの小腸に塩化アルミニウム (20 mmol/L)、塩化ナトリウム、塩化カルシウムを灌流させる試験を実施している。その結果、アルミニウムの吸収は塩化ナトリウム (0~120 mmol/L) の添加に影響されず、塩化カルシウム (0~10 mmol/L) の添加により減少が認められたとされている（参照41：Van der Voet & de Wolff 1998、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Orihuela ら (2005) の報告によれば、トリの腸細胞にアルミニウム、⁴⁵Ca、カルシウムチャンネル活性剤を添加する試験を実施している。その結果、乳酸アルミニウム (0~150 μ mol/L) の添加により、⁴⁵Ca の取り込みは約 50%減少したが、アルミニウムの添加による影響は認められなかったとされている。同報告において、ラットの小腸に同様の操作を行う灌流試験が実施されており、その結果、カルシウムの取り込みは塩化アルミニウム (50 mg/kg 体重) の添加により減少したとされている（参照42：Orihuela ら 2005a、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Jouhannau ら (1997) の報告によれば、ラット (雌雄不明、20 匹) に ²⁶Al (3.8 ng) 及び ²⁷Al (63 ng) を含む脱イオン水 (400 μ l) を強制経口投与する試験が実施されている。その結果、²⁶Al は投与1 時間後に最高血漿中濃度に達し、吸収率は 0.01% であ

ったとされている。また、クエン酸 (20 mg) を併せて投与すると、アルミニウムの吸収が増加したとされている (参照43: Jouhanneau ら1997、参照36: JECFA FAS 58 2007)。

Schonholzer ら (1997) の報告によれば、絶食したラットに ^{26}Al -水酸化アルミニウム又は ^{26}Al -クエン酸アルミニウムを投与する試験が実施されている。その結果、 ^{26}Al -水酸化アルミニウムの吸収率は 0.1%、 ^{26}Al -クエン酸アルミニウムの吸収率は 5%であったとされている (参照44: Schonholzer ら 1997、参照36: JECFA FAS 58 2007)。

Priest ら (1995) 及び Priest (2004) の報告によれば、ボランティア 1 名に ^{26}Al (1.1 μg . クエン酸ナトリウム) を単回経口摂取させる試験を実施している。その結果、投与 6 時間後に放射能の血漿中濃度を測定し、アルミニウムの吸収率は、投与量の 1%であったと推定している (参照45: Priest ら1995、参照46: Priest 2004、参照36: JECFA FAS 58 2007)。

Priest ら (1998) の報告によれば、ボランティアにクエン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム又は両者の混合物 (アルミニウムとして 100 mg) を経口チューブから摂取させる試験が実施されている。その結果、各アルミニウム塩の吸収率は、クエン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム及び混合物でそれぞれ 0.5、0.01、0.136%であったとされている。Priest は、クエン酸にはアルミニウム塩のバイオアベイラビリティを増加させる作用があるとしている。また、吸収率の差は、腸管内での ^{26}Al の滞留時間の差によるものと示唆している (参照47: Priest ら1998、参照36: JECFA FAS 58 2007)。

Taylor ら (1998) の報告によれば、ボランティア (男性3 例) を一晩絶食させ、水酸化アルミニウム (アルミニウムとして 280 mg ; 104 mmol) 及びクエン酸 (3.2 g ; 1.67 mmol) を含むフルーツジュース (100 ml) を摂取させる試験を実施している。その結果、血中クエン酸の最高濃度到達時間は、アルミニウムの最高濃度到達時間より 45~60 分速いものであったとされている。Taylor は、このことから、アルミニウムはクエン酸アルミニウムとして吸収されるのではなく、クエン酸は腸管上皮に作用してアルミニウムの吸収を促進すると示唆している (参照48: Taylor ら1998、参照36: JECFA FAS 58 2007)。

JECFA (2011) の報告によれば、Sunaga (2010c) は、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、91 mg/kg 体重 (JECFA による換算)) を単回飲水投与又は静脈内投与 (2 mg/kg 体重) する試験が実施されている。その結果、投与24 時間後のバイオアベイラビリティは 27 mg/kg 体重投与群の雄で 0.067%、雌で 0.164%、91 mg/kg 体重投与群の雄で 0.161%、雌で 0.175%であったとされている (参照30: JECFA FAS 65 2012、参照49: Sunaga 2010c)。

JECFA (2011) の報告によれば、Sunaga (2010d) は、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、91 mg/kg 体重/日 (JECFA による換算)) を 14 日間、飲水投与する試験が実施されている。その結果、バイオアベイラビリティは 27 mg/kg 体重投与群の雄で 0.009%、雌で 0.007%、91 mg/kg 体重投与群の雄で 0.043%、雌で 0.044%であったとされている。蓄積は認められなかったとされている。Sunaga は、前述のSunaga (2010c) の結果と比較し、反復投与により乳酸アルミニウムの吸収が減少するとしている。AUC は、91 mg/kg 体重投与群で 27 mg/kg 体重投与群より 10~15 倍高かったとされている。Sunaga は、用量比を超えた AUC 比について、血中アルミニウムが 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によるとしている (参照30 : JECFA FAS 65 2012、参照50 : Sunaga 2010d)。

JECFA (2011) の報告によれば、Sunaga (2010e) は、SD ラット (各群雌雄各 4 匹) に硫酸アルミニウム (アルミニウムとして 98、158 mg/kg 体重 (JECFA による換算)、硫酸アルミニウムとして 2,000 mg/kg 体重) を単回飲水投与する試験が実施されている。その結果、2,000 mg/kg 体重投与群の雌 1 匹を除く他全ての動物が死亡したとされている。投与 24 時間後のバイオアベイラビリティは 98 mg/kg 体重投与群の雄で 0.046%、雌で 0.064%、158 mg/kg 体重投与群の雄で 0.053%、雌で 0.069%であったとされている (参照30 : JECFA FAS 65 2012、参照51 : Sunaga 2010e)。

JECFA (2011) の報告によれば、Sunaga (2010f) は、SD ラット (各群雌雄各 4 匹) に硫酸アルミニウム (アルミニウムとして 98、158 mg/kg 体重 (JECFA による換算)、硫酸アルミニウムとして 2,000 mg/kg 体重) を 14 日間、飲水投与する試験が実施されている。その結果、バイオアベイラビリティは 98 mg/kg 体重投与群の雄で 0.012%、雌で 0.035%、158 mg/kg 体重投与群の雄で 0.012%、雌で 0.052%であったとされている。Cmax とAUC は用量に応じて上昇し、蓄積は認められなかったとされている。Sunaga は、前述のSunaga (2010e) の結果と比較し、雄で反復投与により硫酸アルミニウムの吸収が減少するとしている (参照30 : JECFA FAS 65 2012、参照52 : Sunaga 2010f)。

Yokel & Florence (2006) の報告によれば、F344 ラット (雄、各グループ5匹) に ^{26}Al -酸性リン酸アルミニウムナトリウム 1% 又は2% を含むビスケットを与えた場合のアルミニウムのバイオアベイラビリティは 0.11~0.13% であったとされている (参照 53 : Yokel & Florence 2006)。

Yokel & Florence (2008) の報告によれば、F344 ラット (雄、匹数不明) に ^{26}Al -クエン酸アルミニウム (0.65 mg) を含む茶葉の浸潤液 (^{26}Al 50 Bq (71.3 ng) /mL) を強制経口投与試験し、同時に ^{27}Al を静脈内投与する試験を実施している。その結果、

バイオアベイラビリティは $0.37 \pm 0.26\%$ であったとされている。この結果はこれまで報告されてきた飲水投与によるアルミニウムのバイオアベイラビリティ (0.28%) と同等だが、ビスケットに添加した混餌投与によるアルミニウムのバイオアベイラビリティ (0.12%) より大きいとしている (参照54: Yokel & Florence 2008、参照30: JECFA FAS 65 2012)。

Yokel ら (2008) の報告によれば、F344 ラット (各群雄6 匹) に ^{26}Al -塩基性リン酸アルミニウムナトリウム (1.5、3%) をチーズに添加して混餌投与し、同時にうち 1 匹に ^{27}Al を点滴静脈内投与 ($100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/時間) して血中アルミニウム濃度を $500 \mu\text{g}/\text{L}$ に調整する試験が実施されている。その結果、 ^{26}Al の C_{max} は、投与前の平均濃度の少なくとも 200 倍に上昇し、最高濃度到達時間は 1.5% 投与群で 8.0 時間後、3%投与群で 8.6 時間後であったとされている。バイオアベイラビリティは、1.5% 投与群で $0.10 \pm 0.07\%$ 、3%投与群で $0.29 \pm 0.18\%$ であったとされている (参照55: Yokel ら2008、参照30: JECFA FAS 65 2012)。

JECFA (2011) 及び EFSA (2011) の報告によれば、Priest (2010) は、加速器質量分析計を用いて、放射性同位元素 ^{26}Al で標識されたクエン酸アルミニウム (高レベルの ^{26}Al と比較的安定な ^{27}Al を含む) を、SD ラット (10-12 週齢、雌 12 匹) に静脈注射後 7 日後の屠体に残る放射能と、放射性同位元素 ^{26}Al で標識された 12 種類アルミニウム含有化合物 (高レベルの ^{26}Al と比較的安定な ^{27}Al を含む) を SD ラット (10-12 週齢、各群雌 6 匹) に経口投与後 7 日後の屠体に残る放射能の比として、経口でのアルミニウムのバイオアベイラビリティを決定した。背景因子である ^{26}Al と ^{27}Al の比を得るために、比較対象群 (無処置) として SD ラット (10-12 週齢、雌 6 匹) を用いた。投与量、投与形態及びその結果 (吸収率) は次表の通りである。

表 アルミニウム含有化合物の吸収率 (著者計算による)

物質名	投与形態	^{27}Al 投与量 mg/animal	^{26}Al 投与量 ng/animal	吸収率 平均値% ± 標準偏差
クエン酸アルミニウム	水溶液	0 (inj.) 50 (oral)	0.19 (inj.) 1.47 (oral)	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(E520)	水溶液	50	2.44	0.210 ± 0.079

水酸化アルミニウム	懸濁液 ¹	17	12.2	0.025 ± 0.041
酸化アルミニウム	懸濁液 ¹	23	17.9	0.018 ± 0.038
金属アルミニウム(E173)	懸濁液 ²	6.9	1.4	<0.015 ³
Powdered pot electrolyte (粉末ポット電解質) ^{注)}	懸濁液 ²	26	2.40	0.042 ± 0.004
食用赤色 40 号アルミニウムレーキ(E129)	懸濁液 ²	414 ³	0.96	0.093 ± 0.020
酸性リン酸アルミニウムナトリウム(E541)	懸濁液 ¹	10	0.46	<0.024 ⁴
塩基性リン酸アルミニウムナトリウム	懸濁液 ¹	10	0.31	<0.015 ³
アルミノケイ酸ナトリウム(E554)	懸濁液 ¹	27	0.60	0.120 ± 0.011

1 カルボキシメチルセルロース懸濁液

2 蜂蜜と混合し、舌下に投与

3 全化合物（色素レーキ）量

4 検出限界の平均値の 50%として算出

訳注) Powdered pot electrolyte がどのようなものか判然としないが、アルミニウム製錬の際のアルミ（酸化アルミニウム：Al₂O₃）を溶解した電解質と思われる。

JECFA(2011)の報告によれば、各アルミニウム化合物の吸収率は 0.3%以下であったとされている。可溶性のアルミニウム化合物については、吸収率は 0.05~0.2%（硝酸アルミニウム:0.045%、塩化アルミニウム:0.054%、クエン酸アルミニウム:0.078%、硫酸アルミニウム:0.21%）であったとされている。アルミノケイ酸ナトリウムと食用赤色 40 号の吸収率はそれぞれ 0.12%、0.093%で同等であったとされている。非可溶性のアルミニウム化合物については、吸収率はやや小さかった（Powdered pot electrolyte 粉末ポット電解質:0.042%、水酸化アルミニウム:0.025%、酸化アルミニウム:0.018%）とされている。酸性リン酸アルミニウムナトリウム、塩基性リン酸アルミニウムナトリウム、アルミニウム金属の吸収率は、検出限界以下であり測定されなかったが、検出限界の 50%とすると、吸収率は、それぞれ 0.024%以下、0.015%以下、0.015%以下と考えられるとされている。Priest は、これらの試験結果はヒトによる知見と一致するとしているとされている（参照 30 : JECFA FAS 65 2012）。

また、EFSA(2011)は、食品添加物である硫酸アルミニウム、赤色 40 号アルミニウム

レーキとアルミノケイ酸ナトリウムを含む、これら 12 種類のアルミニウム含有化合物のバイオアベイラビリティは、0.02~0.21%の範囲内であり、アルミニウム含有化合物のアルミニウムのバイオアベイラビリティの数値は 10 倍の枠の範囲内にあり、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 EFSA パネルが得た結論を変更することに繋がる追加情報は得られなかったとしている（参照 18 : EFSA 2011）。

② 分布

Somova ら (1995) の報告によれば、Wistar ラット (各群雄各 20 匹) に塩化アルミニウム (アルミニウムとして 5 mg/kg 体重/日) を連続した 3 日間、尾静脈投与し、4、22 日後にと殺する試験を実施している。その結果、臓器中のアルミニウム濃度について、投与 4 日後で脳、骨及び腎臓での蓄積が認められたとされている。投与 22 日後で脳、骨及び腎臓の蓄積は正常値に戻っていたが、肝臓で蓄積量の増加が認められたとされている (参照 56 : Somova ら 1995、参照 36 : JECFA FAS 58 2007)。

Somova & Khan (1996) の報告によれば、Wistar ラット (各群雄各 10 匹) に塩化アルミニウム (アルミニウムとして 5、20 mg /kg 体重/日) 又は脱イオン水を 6 ヶ月間投与する試験を実施している。その結果、血漿、脳、肝臓、骨及び腎臓のアルミニウム量について、用量依存的な増加が認められたとされている (参照 57 : Somova & Khan 1996、参照 36 : JECFA FAS 58 2007)。

Fulton ら (1989) の報告によれば、ラット (各群 6 匹) に水酸化アルミニウム又は塩化アルミニウム (それぞれアルミニウムとして 0、0.1、2.0、100 mg/l (0、0.01、0.2、5.5 mg /kg 体重/日)) 並びにクエン酸又は酢酸を 10 週間飲水投与する試験が実施されている。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、クエン酸の投与量依存的な増加が認められたが、腸管以外の臓器でクエン酸又は酢酸の投与による影響は認められなかったとされている (参照 58 : Fulton ら 1989、参照 36 : JECFA FAS 58 2007)。

Jouhannau ら (1997) の報告によれば、ラット (雌雄不明、20 匹) に ^{26}Al (3.8 ng) 及び ^{27}Al (63 ng) を含む脱イオン水 (400 μl) を投与する試験の結果、放射活性は約 1 時間で骨に分布し、30 日以上保持されたとされている。Jouhannau らは、アルミニウムの貯留期間は約 500 日であると示唆している (参照 43 : Jouhannau ら 1997、参照 36 : JECFA FAS 58 2007)。

JECFA (2006) の報告によれば、Yokel (2005) は、ラット (系統不明) にクエン酸アルミニウム (0.5 mmol/kg 体重) を急速静脈内投与し、前頭葉、側脳室、血液中のアルミニウム濃度を測定する試験を実施している。その結果、前頭葉透析液のアルミニウム

濃度は、5 分以内に最高定常状態に達したとされている。脊髄液と比較して、前頭葉で高いアルミニウム濃度及び高い対血中濃度比が認められたとされていたことから、Yokel は、アルミニウムは血液脳関門から脳内に移行するとしている。定常状態において、脳細胞外液中アルミニウム濃度の対血中濃度比は 0.15 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。マウス由来の内皮細胞のクエン酸アルミニウムの取り込みは、ナトリウムや pH から独立し、エネルギーに依存しているようであるとされている。取り込みは、基質および/あるいはモノカルボン酸トランスポーター阻害剤や有機酸アニオン輸送ファミリーによって阻害されるとされている。アルミニウムのラットの脳における半減期は約 150 日であったとされている。Yokel らは、ラットとヒトにおける取り込み機序の差異について見識が不十分であり、ヒトへの外挿は難しいとしている（参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Struys-Ponsar ら（1997）の報告によれば、2 ヶ月齢のラットにグルコン酸アルミニウム（アルミニウムとして 0.667 mg/250 μ l）を週に 3 回、2 ヶ月間腹腔内投与し、脳と肝臓のアルミニウム濃度を測定する試験を実施している。その結果、アルミニウム濃度について、対照群と比べ投与群で、肝臓では 44 倍、脳では 3.5 倍高く、側頭葉、海馬や前嗅核で最も高濃度の蓄積が認められたとされている。また、同報告において、アルミニウムの暴露によるグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩及びグルタミンの分布への影響が調査されており、その結果、グルタミンの分布に影響が認められたとされている（参照59：Struys-Ponsar ら1997、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Yumoto ら（2003）の報告によれば、授乳ラットに $^{26}\text{AlCl}_3$ （20 dpm/日）と $^{27}\text{AlCl}_3$ （ ^{27}Al として 0.009 mg/日）を含む試料を出生 1~20 日まで皮下投与し、各臓器における ^{26}Al の濃度を測定する試験を実施している。その結果、 ^{26}Al について、投与開始 5~20 日後に増加が認められたとされている。離乳後、肝臓や腎臓で減少が認められたが、脳では離乳 140 日まで、わずかな減少が認められたのみであったとされている（参照60：Yumoto ら2003、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Day ら（1991）の報告によれば、ヒト1例に ^{26}Al （100 ng、70 Bq）、 ^{27}Al （1 μ g）及びクエン酸ナトリウムを摂取させる試験を実施している。その結果、血中の ^{26}Al 濃度は 6 時間後に最大（0.3 ng/L）となったとされている。Martin ら（1987）は、血漿容積を 3L と仮定し、投与量の 1%にあたる 1 ng が体内で循環していると推定している。このうち、低分子画分に 5%、トランスフェリンに 80%、アルブミンに 10%、その他に 5%が認められたとされている。Ohman & Martin（1994）は、アルミニウムの結合試験を実施しており、血中アルミニウムの 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とされている。Martin ら（1987）はトランスフェリンは血中で最も強力にアルミニウムと結合するたんぱく質であり、鉄

と競合しないとしている（参照61：Day ら1991、参照62：Öhman & Martin 1994、参照63：Martin ら1987、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Sharma & Mishra (2006) の報告によれば、妊娠Wistar ラット（各群 8 匹）に塩化アルミニウム（345 mg/kg 体重/日：アルミニウムとして 70 mg/kg 体重/日）を妊娠後 16 日間経口投与する試験を実施している。その結果、母動物の血液、脳、胎盤及び胎児の脳に高濃度のアルミニウム分布が認められたとされている。また、授乳中のラット（各群 5 匹）に塩化アルミニウム（345 mg/kg 体重/日：アルミニウムとして 70 mg/kg 体重/日）を分娩後 16 日間経口投与する試験が実施されている。その結果、児動物の脳にアルミニウムの高い分布が認められたとされ、母乳を通したアルミニウムの輸送が認められたとされている（参照64：Sharma & Mishra 2006、参照30：JECFA FAS 65 2012）。

③ 排泄

Talbot ら (1995) の報告によれば、男性（6 例）に ^{26}Al （84 ng、60 Bq）溶液及びクエン酸（25 mg）を静脈内投与する試験を実施している。その結果、投与 24 時間後までに $59 \pm 10\%$ 、5 日後までに $72 \pm 7\%$ が尿中に排泄されたとされている。 ^{26}Al 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、リン酸の排泄との関連は認められなかったとされている。また、投与 5 日後までに $1.2 \pm 0.3\%$ が糞中に排泄されたとされている。投与 5 日後の生体における残存量は $16 \sim 36\%$ （ $27 \pm 7\%$ ）であったとされている（参照65：Talbot ら1995、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

2. 毒性試験

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被験物質とした毒性試験成績は非常に限られている。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、アルミニウムで構成される物質を被験物質とした毒性に係る知見も併せて総合的に添加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「L-グルタミン酸アンモニウム」の評価書（2008）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いないため、本概要書案では毒性の検討は行わない（参照27：食品安全委員会 平成20年3月13日；L-グルタミン酸アンモニウム）。

その後、アンモニウムイオンについて新たな知見は確認できなかった。

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）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いないため、本概要書案では毒性の検討は行わない（参照28：食品安全委員会 平成25年1月21日；硫酸カリウム）。

また、硫酸イオンについては、添加物「硫酸亜鉛」の評価書(2015)で、添加物「硫酸カリウム」における硫酸イオンの安全性情報を参照して評価を行い、同じ結果を得ている（参照29：食品安全委員会 平成27年9月15日；硫酸亜鉛）。

その後、硫酸イオン及びカリウムイオンについて新たな知見は確認できなかった。

(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

1) 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

Kumar (2001) の報告によれば、雄のWistar ラットに塩化アルミニウムを経口投与する試験を実施しており、その結果、LD₅₀ は 3,630±400 mg/kg 体重（アルミニウムとして 737±81 mg/kg 体重）であるとされている。また、2,560 mg/kg 体重（アルミニウムとして 520 mg/kg 体重）を超える用量の投与により昏睡、自発運動の低下、流涙が認められ、2,560 mg/kg 体重（アルミニウムとして 520 mg/kg 体重）以上の投与により死に至る呼吸困難が認められ、最低用量である 1,600 mg/kg 体重（アルミニウムとして 325 mg/kg 体重）の投与では、被験物質投与に関連した影響が認められなかったとされている（参照66：Kumar 2001、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

FASEB(1979)の報告によれば、Litton Bionetics Inc. (1974)は、アルミノケイ酸ナトリウムの単回経口投与によるLD₅₀ 値は、ラットで1,050 mg/kg 体重と報告している。（参照67：LSRO/FASEB 1979）、参照68：Litton Bionetics Inc. 1974）

2) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

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亜急性毒性及び慢性毒性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

a) Royら (1991) の報告によれば、系統不明のアルビノラット（各群雄各 15 匹）に

硫酸アルミニウム（アルミニウムとして 0、17、22、29、43、86、172 mg/kg 体重/日）又は硫酸アルミニウムカリウム（アルミニウムとして 29、43 mg/kg 体重/日）を 21 日間強制経口する試験を実施している。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。その結果、病理組織学的検査において、硫酸アルミニウム投与群と硫酸アルミニウムカリウム投与群のうち、アルミニウムとしての投与量が同じ群で比較すると、所見に差は認められなかったとされている。アルミニウムとして 17～29 mg/kg 体重/日の投与群で肝細胞の変性像が認められ、より高い用量の投与群で当該変性所見の多発化と線維増生を観察したとされている。アルミニウムとして 17 mg/kg 体重/日の投与群で軽度の尿細管腫大が認められ、用量依存的な尿細管の腫大と変性の増悪を観察したとされている。アルミニウムとして 29 及び 43 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で神経細胞の変性、アルミニウムとして 43 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で精細胞の減少、アルミニウムとして 43 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で骨に用量依存性に増悪する多発性の変性と脱灰が認められ、硫酸アルミニウムの最高用量（86、172 mg/kg 体重/日）投与群で石灰化骨の変性と骨芽細胞の不規則化が認められたとされている。最高用量投与群で、胃の過形成と潰瘍が認められたとされている。EHC（1997）は、現存するデ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69:Royら 1991a、参照70 : EHC 194 1997、参照36 : JECFA FAS 58 2007）。

b) 川崎ら（1994）の報告によれば、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（参照 71 : 川崎ら 1994）。

c) Oneda ら（1994）の報告によれば、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 か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（参照 72 : Oneda ら 1994）。

d) 曹ら（2016）の報告によれば、雌雄各 10 匹/群の F344 ラットに 0、0.44、1.33、4.0%の濃度で硫酸アルミニウムカリウムを混合した飼料を 90 日間混餌投与した試験では、雄の 4.0%投与群で体重の低値および飲水量の増加傾向、雌雄ともに被験物質の用量に

相関して pH の低下および比重の増加傾向、血清生化学的検査において、雄の 4.0% 投与群でグルコースの減少、病理組織学的検査において、雄の 4.0% 群で膀胱上皮の単純性過形成が 10 例中 6 例で、乳頭状ないし結節状 (PN) 過形成が 10 例中 3 例で認められたとされている。曹らは、本試験における NOAEL を雄で 1.33% (768 mg/kg b.w./day、アルミニウムとして 81.8 mg/kg b.w./day)、雌で 4.0% (2676 mg/kg b.w./day、アルミニウムとして 281.3 mg/kg b.w./day) としている (参照 200 : 曹ら (2016))。

③その他のアルミニウム

a) 酸性リン酸アルミニウムナトリウム

Katz ら (1984) の報告によれば、ビーグル犬 (各群雌雄各 6 匹) に酸性リン酸アルミニウムナトリウム (0、0.3、1.0、3.0% : アルミニウムとして雄 10、27、88 mg/kg 体重/日、雌 9、31、93 mg/kg 体重/日) を 6 か月間混餌投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム含有量は報告されていない。その結果、摂餌量について、投与群の雌雄で投与期間を通じた減少傾向が認められ、雌で散発的に有意な減少が認められたとされている。Katz らは、体重減少が認められなかったことから、摂餌量の変化は毒性学的に意義があるものとは考えられないとしている。また、一般状態について所見が認められたが、性質や頻度を考慮すると、被験物質の投与に関連したものであるとは考えられないとしている。血液学的検査及び血液生化学的検査において、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とされている。眼科学的検査、尿検査、糞便潜血検査、器官重量 (絶対重量及び相対重量)、病理組織学的検査において、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。以上より、JECFA は、本試験における NOAEL を 3.0% (アルミニウムとして 110 mg/kg 体重/日 : JECFA 換算値) とし、これを基に 1988 年の第 33 回会合において PTWI を 7.0 mg/kg 体重/週としている (参照 73 : Katz ら 1984、参照 1 : JECFA TRS 776 1989、参照 36 : JECFA FAS 58 2007)。

b) 塩基性リン酸アルミニウムナトリウム

Pettersen ら (1990) の報告によれば、ビーグル犬 (各群雌雄各 4 匹) に塩基性リン酸アルミニウムナトリウム (0、0.3、1.0、3.0% : アルミニウムとして雄で 4、10、27、75 mg/kg 体重/日、雌で 3、10、22、80 mg/kg 体重/日) を 26 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、75 mg/kg 体重/日投与群の雄で、一時的な摂餌量の減少と、それに伴う体重の減少が認められたとされている。血液生化学的検査、血液検査、尿検査において、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。剖検及び病理組織学的検査において、75 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣重量の減少が認められ、そのうち 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、軽度な尿細管糸球体腎炎が認められたとされている。Pettersen らは、精巣や肝臓に認められた影響について、摂餌量の減少に起因する可能性を示唆し

ている。80 mg/kg 体重/日投与群の雌で、脳のアルミニウム濃度の増加が認められたとされている。EHC (1997) 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/日であるとしている(参照74:Pettersen ら 1990、参照70:EHC 194 1997、参照36:JECFA FAS 58 2007)。

c) 塩化アルミニウム

Somova & Khan (1996) 及び Somova ら (1997) の報告によれば、Wistar ラット (各群雄各 10 匹) に塩化アルミニウム (アルミニウムとして 0、5、20 mg/kg 体重/日) を 6 か月間飲水投与する試験を実施している。なお、投与飲料の調製方法と食餌中のアルミニウム含有量は明らかにされていない。その結果、体重について、5、20 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) 投与群で増加抑制が認められ、赤血球数、ヘモグロビン、赤血球グルコース-6-リン酸脱水素酵素、赤血球アセチルコリンエステラーゼ、赤血球容積画分について減少が認められたとされている。白血球数については、いずれの投与群でも被験物質投与に関連した変化は認められなかったとされている。また、20 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) 投与群で、脳の海馬の海綿状変性や神経原線維変性、腎臓の近位尿細管の腫大と拡張、また、尿細管の損傷と周囲の間質線維化を伴う萎縮が認められたとされている(参照57:Somova & Khan 1996、参照75:Somovaら 1997、参照36:JECFA FAS 58 2007)。

Abd-Elghaffarら (2005) の報告によれば、ウサギ (各群雄各 10 匹、対照群 5 匹) に塩化アルミニウム (20 mg/L、5 ~ 6.6 mg/日:アルミニウムとして約 1~1.3 mg/kg 体重/日) を 3か月間飲水投与し、併せてメラトニンを皮下投与する群を設定する試験が実施されている。なお、食餌や飲水中のアルミニウム量は報告されていないとされている。その結果、神経組織学的試験において、アルミニウム投与群で神経原線維変性や好銀性封入体を伴う大脳皮質と海馬でニューロンの萎縮とアポトーシス、シュワン細胞の変性や神経線維の脱髄が認められたとされている。これらの影響は、抗酸化剤でラジカル捕捉剤であるメラトニンの併用投与群で非投与群と比べて抑制されていたとされている(参照76:Abd-Elghaffarら 2005、参照30:JECFA FAS 65 2012)。

Sethi ら (2008) の報告によれば、4 か月齢、18 か月齢のWistar ラット (各群雄各 10 匹) に、塩化アルミニウム (アルミニウムとして 0、50 mg/kg 体重/日) を 6 か月間飲水投与した試験を実施している。なお、食餌中アルミニウム量は報告されていない。認知能力については、オープンフィールド試験において、月齢の違いによる成績の差が認められたが、アルミニウム投与による影響は認められなかったとされている。一般状態について、投与群で、いずれの週齢も排便の増加が認められ、4 か月齢群で顕著であったとされている。病理組織学的試験において、いずれの月齢でも、投与群で海馬の神経細胞数の減少、錐体ニューロンにおける細胞収縮、細胞質への高密度な色素沈着によ

る錐体細胞構築の乱れが認められたとされている。Morris 水迷路試験において、1 日目では 4 か月齢投与群で隠された踏み台への到着時間の遅れが認められたが 18 か月齢投与群で対照群と同様の成績を示したのに対し、4 日目では 4 か月齢投与群でも遅れが認められなかったとされている。一方、18 か月齢投与群では日ごとに遅れの増加が認められ、4 日間の間に学習能力が低下したとされている（参照77：Sethi ら 2008、参照30：JECFA FAS 65 2012）。

Sun ら（2011）の報告によれば、Wistar ラット（各群雄 10 匹）に塩化アルミニウム（0、64.18、128.36、256.72 mg/kg 体重/日）を 120 日間飲水投与する試験が実施されている。その結果、128.36、256.72 mg/kg 体重/日投与群で血中テストステロン、黄体形成ホルモン発現並びに精巣アンドロゲンレセプター発現の減少が認められ、精巣アンドロゲンレセプター発現については用量依存性が認められたとされている。また、全投与群で精巣アンドロゲンレセプター mRNA の発現減少が認められたとされている。Sun らは、アルミニウムは内分泌系異常の原因になり得るとしている（参照78：Sun ら 2011）。

Wang ら（2012）の報告によれば、Wistar ラット（各群雌 10 匹）に塩化アルミニウム（0、64.18、128.36、256.72 mg/kg 体重/日）を 120 日間飲水投与する試験が実施されている。その結果、全投与群で体重、血中エストロゲン、プロゲステロン、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモンの減少及び血中アルミニウム濃度の増加が認められたとされている。64.18、128.36 mg/kg 体重/日投与群でテストステロンの増加が認められたが、用量相関性は認められなかったとされている。Wang らは、雌ラットの生殖機能が、長期間のアルミニウム暴露によりアルミニウムの用量依存的に阻害されたとしている（参照79：Wang ら 2012）。

Moselhy ら（2012）の報告によれば、アルビノラット（系統不明）（各群雄 15 匹）に表 1 のような投与群を設定して、各群5 匹ずつ 30、45、60 日間投与する試験が実施されている。その結果、投与群でテストステロンの減少、精巣ホモジネート中のマロンジアルデヒドの増加、精子の活動低下、生存率低下、異常増加、精巣における DNA 断片の増加が認められたとされている。病理組織学的検査において、輸精管の縮小、精子形成細胞の壊死、精巣上体上皮剥離、前立腺の石灰化が認められたとされている。2 群と比べ、3 群で検査した全ての項目の改善が認められたとされている。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している（参照80：Moselhy ら 2012）。

表 1 Moselhy ら（2012）の試験における群設定

群	被験物質
---	------

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

d) 水酸化アルミニウム

JECFA (2006) 及びEHC (1997) における引用によれば、Greger & Powers (1992) は、SD ラット (各群雄各16 匹) に水酸化アルミニウム (1079、1012 (+クエン酸4%)、2688 (+クエン酸4%) mg/kg : アルミニウムとして約 100、100、200 mg/kg 体重/日) を 29 日間混餌投与する試験を実施している。その結果、脛骨、肝臓、血清のアルミニウム含有量及び尿中のアルミニウム排泄量について、投与用量との相関が認められたとされている。各臓器のアルミニウム含有量について、クエン酸の併用投与では、わずかながら統計学的に有意なアルミニウムの保持が認められたとされている。赤血球容積画分と組織中のアルミニウムの濃度について、逆相関が認められたとされている (参照81: Greger & Powers 1992、参照70: EHC 194 1997、参照36: JECFA FAS 58 2007)。

f) 水酸化アルミニウム、クエン酸アルミニウム他

JECFA (2006) 及びEHC (1997) における引用によれば、Ecelbarger & Greger (1991) は、ラット (各群6 匹) に表2-1 のような投与群を設定して、30 日間投与する試験、ラット (各群7 匹) に表2-2 のような投与群を設定して、28 日間投与する試験、ラット (各群7 匹) に表2-3 のような投与群を設定して、28 日間投与する試験が実施されている。その結果、クエン酸の投与により、骨でのアルミニウムの蓄積、亜鉛の吸収に増加が認められたとされている。カルシウム投与量の増加により、骨でのアルミニウム蓄積の減少が認められたとされている。腎臓の切除により、骨でのアルミニウム蓄積に13%の増加が認められたとされている。アルミニウムの蓄積は、投与量の 0.01~0.5% 程度であったとされている (参照82: Ecelbarger & Greger 1991、参照70: EHC 194 1997、参照36: JECFA FAS 58 2007)。

表 2-1 Ecelbarger & Greger (1991) の試験における群設定 1

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

7	クエン酸アルミニウム (1,100 mg/kg) +カルシウム (2.7 g/kg)
8	クエン酸アルミニウム (1,100 mg/kg) +カルシウム (10 g/kg)

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

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

表 2-3 Ecelbarger & Greger (1991) の試験における群設定 3

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

g) ケイ酸アルミニウムカリウム

JECFA (2011) の報告によれば、Jochmann (1972) 及びKramer & Broshard (2000a) は、ラット (各群雌雄各15 匹) にケイ酸アルミニウムカリウムを含有する着色料 (0、5,000、10,000、20,000 mg/kg 体重/日 :アルミニウムとして 0、75、150、300 mg/kg 体重/日) を14 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、病理組織学的検査において、投与群の肝臓で脂肪変性、Kupffer 細胞過形成が観察され、Kupffer細胞さらに腎臓に鉄の沈着が認められたとされている。その他、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。Jochmann 及び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または障害を受けた赤血球の貪食に基

づくものと認められなかったことから、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している。Jochmann 及びKramer & Broschard らは、本試験における NOAEL を最高用量である 20,000 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして 300 mg/kg 体重/日）としている（参照30：JECFA FAS 65 2012）。

JECFA（2011）の報告によれば、Kieser（1982）及び Kramer & Broschard（2000b）らは、ラット（各群雌雄各20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（3,856～4,466 mg/kg 体重/日：アルミニウムとして 371～875 mg/kg 体重/日）を13週間混餌投与する試験を実施している。その結果、投与群の数匹の動物で投与1週目に下痢が認められ、投与期間を通して軟便が認められたが、投与終了後に寛解したとされている。摂餌量について、全ての投与群で増加が認められたとされている。Kieser 及びKramer & Broschard らは、これらの影響について、餌中の栄養成分の減少によるものとしている。体重について、全投与群で投与に関連した影響は認められなかったとされている。いくつかの投与群の雌でわずかな体重増加抑制が認められたが、生物学的に有意なものではないとされている。その他、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。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30：JECFA FAS 65 2012）。

（2）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

硫酸アルミニウムカリウムの発がん性に関する知見は認められなかった。発がん性試験ではないが、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（参照83：Schroeder & Mitchener 1975a, 参照84：Schroeder & Mitchener 1975b）。Schroeder & Mitchener 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マウス及びラットを飼育し、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。

Schroeder & Mitchener（1975a）の報告によれば、2群のチャールズリバーCD系雌雄マウス54匹に硫酸アルミニウムカリウムを0あるいは5ppm（Alとして）で混餌投与した試験（936±49日）では、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されている（参照83：Schroeder & Mitchener 1975a）が、組織所見等は明確でない。

また、雌雄の Long Evans ラット、52 匹に硫酸アルミニウムカリウムを 0 あるいは 5 ppm (Al として) で飲水として生涯投与 (1064 ± 20 日) した試験では、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されている (参照 84 : Schroeder & Mitchener 1975b)。

一方、Oneda ら (1994) の報告によれば、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率であったと記載している (参照 72 : Oneda ら 1994)。

③その他のアルミニウム

a) ケイ酸アルミニウムカリウム

JECFA (2011) の報告によれば、Pence & Osheroff (1987) は、F344ラット (各群雌雄各10 匹) に二酸化チタニウムでコートしたケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料 (最高用量を 2,500 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして 360 mg/kg 体重/日) とする三段階の用量設定) を52 週間投与する試験を実施しており、Bernard ら (1990) の報告によれば、F344 ラット (各群雌雄各 50 匹) にケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料 (52 週間投与試験と同量) を 130 週間投与する発がん性試験が実施されている。52 週間投与試験の結果、最高用量投与群で糞に呈色が認められたとされている。その他、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。発がん性試験の結果、死亡率について、投与 102 週後までに被験物質の投与に関連した影響は認められず、試験終了時に低用量投与群で低下が認められたとされている。体重について、高用量投与群の雌雄、中用量投与群の雄で投与 25 週後に増加抑制が認められたが、試験終了時には差は認められなかったとされている。全群の雄に単球性白血病が認められ、対照群で 17 匹中 10 匹、低用量投与群で 16 匹中 10 匹、中用量投与群で 16 匹中 13 匹、高用量投与群で 25 匹中 22 匹であったとされている。Bernardらは、高用量群で他群と比べて単球性白血病が多く認められたことについて、高用量群の生存率が高かったことによるものとしている。その他、被験物質の投与に関連する変化は認められなかったとされている。Pence & Osheroff 及びBernard らは、被験物質に毒性や発がん性は認められないとし、本試験におけるNOAEL を最高用量の 2,500 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして 360 mg/kg 体重/日) としている (参照85 : Bernard ら 1990、参照30 : JECFA FAS 65 2012)。

(3) 1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験

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 1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験に関する

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 1 年間反復投与毒性／発がん性併合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

アルミニウム化合物の 1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験に関する知見は認められなかった。

(4) 生殖毒性試験

①硫酸アルミニウムアンモニウム

Hirata-Koizumiら (2011a) と Fujii (2010) の報告によれば、SDラット (F₀) (各群雌雄各 24 匹) に硫酸アルミニウムアンモニウム (0、50、500、5,000 ppm) を生後 5 週齢から交配前 10 週間と交配、妊娠期間中を通じて飲水投与し、得られた児動物 (F₁) (各群雌雄各24匹) についても硫酸アルミニウムアンモニウム (0、50、500、5,000 ppm) を交配前 10 週と交配、妊娠中に飲水投与する試験が実施されている。なお、硫酸アルミニウムアンモニウム 0 ppm 添加水中のアルミニウム量は、5 μg/mL 以下、食餌に含まれるアルミニウムの量は 22~29 ppm であったとされている。その結果、F₁ の 500 ppm 投与群の雄 1 匹が死亡したが、被験物質の投与に関連した変化ではないとされている。摂水量について、全投与群の雌雄で、用量依存的な減少が認められ、F₀ 及び F₁ の 500、5,000 ppm 投与群の雌雄、F₀ の 50 ppm 投与群の雄、F₀ 及び F₁ の 50 ppm 投与群の雌の数例で、有意な変化であったとされている。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、F₀ の 500、5,000 ppm 投与群の雌で投与1週間後、F₀ 及び F₁ の授乳 2、3 週目まで、F₀ の雄で投与 2 週間後までに減少が認められたとされている。体重について、5,000 ppm 投与群の F₀ 及び F₁ の雄で投与 2 週間後まで減少、F₀ 及び F₁ の雌の授乳 3 週目まで減少、F₀ 雄で投与 2 週間後までに増加抑制が、5,000 ppm 投与群の F₁ 雄の児動物で生後 21 日に、F₁ 雌の児動物の生後 14 日、21 日に、F₂ の雌雄の児動物の出生後 26 日 (剖検時) に減少が認められたとされている。F₁ の 5,000 ppm 投与群の雌児動物で、膈開口の遅れが認められたとされている。

剖検において、F₁ の 5,000 ppm 投与群の雄で、下垂体の絶対重量の減少、腎臓の相対重量の増加が認められたとされている。F₀ 及び F₁ の雌で、下垂体絶対重量の用量依存的な減少が認められ、5,000 ppm 投与群では有意な差が認められたとされている。F₀ の 500、5,000 ppm 投与群と F₁ の 5,000 ppm 投与群で腎臓の相対重量の減少が認められたが、用量依存性は認められなかったとしている。F₁ の高用量投与群の雌で、胸腺の絶対重量の減少が認められたとされている。病理組織学的検査において、生殖器官に被験物質の投

与に関連した影響は認められなかったとされている。

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が認められ、F₁の 500 及び 5,000 ppm 投与群の雌とその他の 5,000 ppm投与群で、有意な減少が認められたとされている。5,000 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ の児動物で肝臓と脾臓の絶対重量、いくつかの場合には相対重量の減少も認められたが、病理組織学的な異常は認められなかったとされている。高用量投与群の児動物で脳及び腎臓の相対重量の増加が認められたが、5,000 ppm 投与群のF₁ 及びF₂ 雄児動物で腎臓、副腎、精巣、精巣上体の絶対重量の減少が認められたとされている。雌の児動物では、胸腺、肝臓、脾臓以外の臓器重量の変化として、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、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としている。JECFA (2011) は、これらの知見は、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。Hirata-Koizumi らは、F₁ の雌で認められた生殖発達の遅延、成長阻害、F₁ 及び F₂ の児動物で認められた体重増加率、肝臓、脾臓、胸腺重量の減少を被験物質の投与に起因する変化と判断し、本試験における NOAELを500 ppm (硫酸アルミニウムアンモニウムとして 33.5 mg/kg 体重/日) としている。

JECFA (2011) は、本試験における NOAEL を3.81 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) とし、食事から 1.6 mg/kg 体重/日摂取することから、合計の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、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 (2006) 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86 : Hirata-Koizumiら 2011a、参照87 : Fujii 2010、参照30 : JECFA FAS 65 2012、参照36 : JECFA FAS 58 2007) 。

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

a) 硫酸アルミニウム

Hirata-Koizumi ら (2011b) と Fujii (2009) の報告によれば、SD ラット (F₀) (各群雌雄各24 匹) に硫酸アルミニウム (0、120、600、3,000 ppm) を生後 5 週齢から交配前 10 週間と交配、妊娠期間中を通じて飲水投与し、得られた児動物 (F₁) (各群雌雄各 24 匹) についても硫酸アルミニウム (0、120、600、3,000 ppm) を交配前 10 週

と交配、妊娠期間中を通じて飲水投与する試験が実施されている。なお、硫酸アルミニウム 0 ppm 添加水中のアルミニウムの量は 5 μ g/mL 以下、食餌に含まれるアルミニウムの量は 25~29 ppmであったとされている。その結果、摂水量について、全投与群で用量依存的な減少が認められたとされている。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、F₀及び F₁の 3,000 ppm投与群の雌雄で投与開始から投与 3 週間後まで減少、F₀と F₁の投与群の雌で、授乳 3 週間目まで用量依存的な減少、600 と3,000 ppm 投与群では有意な減少が認められたとしている。精子数について、F₀の 3,000 ppm 投与群の雄で精巣上体尾部における絶対数の減少が認められたとされている。体重について、3,000 ppm 投与群の F₀の雌雄で投与開始から投与 3 週間後まで減少及び増加抑制、F₁の雌雄及びF₂の雌で出生 21 日後に減少、F₁及び F₂の雌雄で出生 26 日 (剖検時) に減少が認められたとされている。F₂の 600 ppm 投与群の雌で耳介開展の遅れ、F₁の 3,000 ppm 投与群の雌で膈開口の遅れが認められたとされている。F₀の 3,000 ppm 投与群の雄で、肝臓の絶対及び相対重量の低値、脾臓の絶対重量の減少、F₁の 3,000ppm 投与群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としている。病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。F₁及び F₂児動物の 3,000 ppm 投与群で、肝臓と脾臓の絶対重量 (いくつかは相対重量も) の減少が認められたが、病理組織学的な異常は認められなかったとされている。600 及び 3,000 ppm 投与群の児動物で胸腺、腎臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮の絶対重量や胸腺の相対重量の減少、脳の相対重量の増加が認められたとされているが、これらは体重の減少に伴う二次的な所見であるとされている。Hirata-Koizumi らは、F₁の 3,000 ppm投与群の雌で認められた性発達の遅延、3,000 ppm のF₁及び F₂の投与群の児動物で認められた体重増加抑制、体重減少及び肝臓、脾臓重量の減少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 (硫酸アルミニウムとして 41.0 mg/kg 体重/日) としている。

JECFA (2011) は、本試験における NOAEL を 6.47 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) とし、食事から 1.6 mg/kg 体重/日摂取することから、合計の 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、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 (2006) 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88 : Hirata-Koizumi ら 2011b、参照89 : Fujii 2009、参照30 : JECFA FAS 65 2012、参照36 : JECFA FAS 58 2007) 。

b) 硝酸アルミニウム

Colomina ら (2005) の報告によれば、SD ラット (雌) に無水硝酸アルミニウム (アルミニウムとして 0、50、100 mg/kg 体重/日) 及びクエン酸 (それぞれ 355、710 mg/kg 体重/日) を交配 15 日前から妊娠、授乳中、離乳後の生涯を通じて飲水投与する試験が実施されている。なお、餌に含まれるアルミニウム量は 42 mg/kg であったとされている。その結果、100 mg/kg 体重/日投与群で母動物の授乳中の摂餌量の低下、雌雄児動物の体重の低下がみられたとされている。100 mg/kg 体重/日投与群の雄児動物、50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌児動物で性成熟の遅延が認められたとされている。また、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で、前肢の握力低下が認められたとされている (参照90 : Colomina ら 2005、参照36 : JECFA FAS 58 2007)。

(5) 出生前発生毒性試験

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出生前発生毒性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出生前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

a) クエン酸アルミニウム

Poirier ら (2011) の報告によれば、妊娠SD ラット (各群 20 匹) にクエン酸アルミニウム (アルミニウムとして 0 (脱イオン水又はクエン酸ナトリウム溶液 (27.2 g/L))、30、100、300 mg/kg 体重/日) をpH を 6~7 に調製して妊娠 6 日から飲水投与し、児動物を生後 22 日に離乳させ、離乳後の児動物に母動物と同様の飲水投与を生後 364 日まで行う試験が実施されている。また、食餌中のアルミニウム量の摂取は 1 µg/kg 体重/日未満とされている。その結果、母動物の 100、300 mg/kg 体重/日投与群で摂水量の増加が認められたとされている。そのほか、母動物には投与に関連した影響は認められなかったとされている。児動物について、300 mg/kg 体重/日投与群の離乳前の雌雄及び離乳後の雄で体重低下が認められ、雄で腎障害 (結石、水腎症、尿道拡張等) によると考えられる瀕死状態、死亡が多く認められたとされている。このため、300 mg/kg 体重/日投与群の児動物は生後 89 日に観察を終了したとされている。また、300 mg/kg 体重/日投与群で雌雄の性成熟の遅延が観察されたとされている。後肢及び前肢の握力について、100、300 mg/kg 体重/日投与群雌雄で用量依存的な低下が認められたとされている。しかしながら、自発運動、音響驚愕反応、水迷路試験、脳の病理組織学的検査ではアルミニウム投与によると考えられる影響は認められなかったとされている。児動物の組織中のアルミニウム含有量について、各組織、特に骨で用量依存な増加が認められ、他の組織と比べ血中で多く認められたとされている。Poirier らは、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もとに 30 mg/kg 体重/日としている。JECFA (2011) は、摂水量の減少や影響の感受期が不明瞭なことから、LOAEL や NOAEL の評価は容易ではないとしている。母動物の 30 mg/kg 体重/日投与群では、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。従って、児動物への影響が子宮内暴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、授乳中または離乳数週間後の暴露によるものであれば、過小評価になるとされている。JECFA (2011) は、クエン酸アルミニウム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、アルミニウムの NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と評価している (参照91:Poirier ら 2011、参照92:Semple H 2010、参照30:JECFA FAS 65 2012)。

b) 塩化アルミニウム

Bernuzzi ら (1989) の報告によれば、妊娠ラット (妊娠確認日:妊娠 1 日) に塩化アルミニウム (アルミニウムとして 100、300、400 mg/kg 体重/日) 又は乳酸アルミニウム (アルミニウムとして 100、200、400 mg/kg 体重/日) を妊娠1 日から分娩まで混餌投与する試験が実施されている。その結果、母動物の摂餌量及び飲水量に被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。母動物の体重について、塩化アルミニウム300、400 mg /kg 体重/日投与群及び乳酸アルミニウム 400 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 18 日に減少が認められたとされている。児動物の死亡率の上昇が塩化アルミニウム 300 mg/kg 体重/日投与群及び乳酸アルミニウム 400 mg/kg 体重/日投与群で認められたとされている。行動試験において、すべての乳酸アルミニウム投与群及び塩化アルミニウム 300、400 mg/kg 体重/日投与群で、握力低下が認められたとされている。JECFA (2006) は、本試験における握力低下に係る塩化アルミニウムの LOAEL を 200 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして)、乳酸アルミニウムの LOAEL を 100 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) としている (参照93:Bernuzzi ら 1989、参照36:JECFA FAS 58 2007)。

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

少が用量依存的に認められたとされている（参照94：Abu-Taweel ら 2012）。

c) 乳酸アルミニウム

Golub ら（1995）の報告によれば、Swiss Webster マウス（各群40 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 7（対照群）、500、1,000 ppm（成熟マウスで最大 1.4、100、200 mg/kg 体重/日、母マウスで最大 2.9、210、420 mg /kg 体重/日））を受胎から離乳又は 150～170 日齢まで混餌投与する試験が実施されている。その結果、母動物及び児動物の体重、胎児数に被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。離乳後に 1000 ppm を与えた群の児動物で、攻撃性の増加が認められたとされている。前肢及び後肢の握力について、1000 ppm 投与群で低下が認められたが、持続投与と離乳前みの投与では差はみられなかったとされている。アルミニウム濃度について、投与群の児動物で、離乳後、脳、脊髄、肝臓で増加が認められたが、用量依存性は認められなかったとされている。JECFA（2006）は、本試験における握力低下に係る LOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている（参照95：Golub ら 1995、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Agarwal ら（1996）の報告によれば、CD ラット（雌 31 匹）に乳酸アルミニウム溶液（アルミニウムとして 0、5、25、50、250、500、1,000 mg/kg 体重/日）を妊娠 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、餌中のアルミニウム量は報告されていない。その結果、出生児体重、児動物の肛門生殖突起間距離、膣開口の時期、偽妊娠期間、過剰排卵卵母細胞数、生殖腺重量を含む生殖機能に関する形態学的、生理学的要因について被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。250 mg/kg 体重/日投与群で性成熟後の一過性の異常発情周期の増加が認められたとされている。Agarwal らは、アルミニウムの生殖発達毒性は認められなかったとしている。JECFA（2006）は、本試験において生殖発生毒性、神経毒性は認められなかったとしている（参照96：Agarwal ら 1996、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Donald ら（1989）の報告によれば、Swiss Webster マウス（各群10～13 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 25（対照群）、500、1,000 ppm（妊娠初期で 5、100、200 mg/kg 体重、授乳終了期 10、210、420 mg/kg 体重、児動物で 4、75、100 mg/kg 体重/日））を受胎から離乳時まで混餌投与する試験が実施されている。その結果、親動物について、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。離乳前の児については、1000 ppm 投与群の登り試験（climbing test）の悪化を除いて、致死率、成長、毒性兆候及び神経行動学的発達に影響は認められなかったとされている。500 ppm 以上の投与群で生後 21 日に接地開脚幅の増加、生後 25 日に前肢又は後肢の握力増強、生後 25 及び 39 日に熱感受性の低下が認められたとされている。JECFA（2006）は、本試験における乳酸アルミニウムの一般状態の変化に係る LOAEL を 75 mg/kg 体

重/日（アルミニウムとして）としている（参照97：Donald ら 1989、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Golub & Keen (1999) の報告によれば、Swiss Webster マウス（雄 10～11 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 7（対照群）、100、500、750、1,000 ppm）及びクエン酸（3.2%）を生後 45 日から 4 週間又は 8 週間混餌投与する試験が実施されている。摂餌量について、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。器官重量について、肝臓、脾臓及び脛骨で被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。1,000 mg/kg の 4 週間投与群で、脳重量の低下が認められたが、同投与量の 8 週間投与群では認められなかったとされている。握力について、4 週間投与群で用量依存的な影響が認められたが、投与継続により消失したとされている。JECFA (2006) は、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている（参照98：Golub & Keen 1999、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Golub ら (2000) の報告によれば、Swiss Webster 及び C57BL/6J マウス（各群雌雄各18 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 0、1,000 ppm：<1、100 mg/kg 体重/日）及びクエン酸（3.2 %）を受胎から生後 24 か月まで混餌投与する試験が実施されている。その結果、生存率、一般状態、握力、温度感受性、迷路テスト結果に被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。投与群で、低い発生率の赤色眼、脱毛、円転行動が認められたとされている。両系統のマウスとも JECFA (2006) は、本試験における乳酸アルミニウムの赤色眼、脱毛、円転行動にかかる LOAEL を100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている（参照99：Golub ら 2000、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Golub & Germann (2001) の報告によれば、Swiss Webster マウスに乳酸アルミニウム（アルミニウムとして7（対照群）、100、500、1,000 ppm：<1、10、50、100 mg/kg 体重/日）を受胎から生後 35 日まで混餌投与する試験が実施されている。その結果、投与群で、妊娠母動物数、妊娠期間、妊娠中の体重、新生児の体長、体重に被験物質投与による影響は認められなかったとされている。体重について、50、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、増加抑制が認められたとされている。また、児動物の行動試験により、100 mg/kg 投与群で神経系への影響が示唆されたとされている。握力について、100 mg/kg投与群で低下が認められたが、成長遅延によると考えられたとされている。JECFA (2006) は、本試験における乳酸アルミニウムの体重減少にかかる LOAEL を 50 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている（参照100：Golub & Germann 2001、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Muller ら (1990) の報告によれば、妊娠ラット（妊娠確認日：妊娠 1 日）に乳酸ア

ルミニウム（アルミニウムとして 400 mg/kg 体重/日）を妊娠 1～7 日、妊娠 1～14 日又は妊娠 1 日から分娩まで混餌投与する試験が実施されている。その結果、母動物の体重について、妊娠 1 日から出産まで投与した群で妊娠 16～19 日に減少が認められたとされている。同腹胎児数、児動物の生存率や体重に投与の影響は認められなかったとされている。行動試験において、投与群の児動物で背地走性反応の遅れ、自発運動及び学習行動の低下が認められたとされている。JECFA（2006）は、本試験における乳酸アルミニウムの LOAEL を 400 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている（参照 101 : Mullerら 1990、参照36 : JECFA FAS 58 2007）。

d) 硝酸アルミニウム

Paternain ら（1988）の報告によれば、妊娠SD ラット（各群雌各 7～10 匹）に、硝酸アルミニウム（0、180、360、720 mg/kg : アルミニウムとして 0、13、26、52 mg/kg 体重/日）を妊娠 6～14 日の間、強制経口投与する試験が実施されている。なお、餌中のアルミニウム量は報告されていない。その結果、すべてのアルミニウム投与群で母体重の低下がみられたが、黄体数、総着床数、死亡胎児数、生存胎児数及び吸収胚数について、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。胎児では、すべてのアルミニウム投与群で体重の低下がみられ、13 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）以上で骨化遅延、26 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）で小顎、52 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）で腹腔の血腫がみられたとされている。胎児の形態異常は母毒性量発現量でみられているとされている。JECFA（2006）は、本試験における硝酸アルミニウムの催奇形性に係る LOAEL を 13 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としているが、強制経口投与によるアルミニウムの体内動態は混餌投与と異なると考えられ、吸収されたアルミニウムの量が不明確であり、混餌投与による試験の方がより食品中に含まれるアルミニウムの評価に資するものとしている（参照102 : Paternain ら 1988、参照36 : JECFA FAS 58 2007）。

Domingo ら（1987）の報告によれば、妊娠SD ラット（妊娠確認日＝妊娠1 日、各群雌各4～10 匹）に、硝酸アルミニウム（0、180、360、720 mg/kg : アルミニウムとして 0、13、26、52 mg /kg 体重/日）を妊娠 14 日～授乳 21 日まで強制経口投与す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 6 mg/kg 体重/日であったとされている。その結果、出生児体重について、13 mg/kg 体重/日以上で低下が認められたが、同腹胎児数の減少については用量相関性は見られなかったとされている。器官重量について、投与群で心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓または脳の相対重量増加が投与群に散見されたが、Domingo らは、これらは成長遅延に起因するものとしている。JECFA（2006）は、本試験における硝酸アルミニウムの生存率低下に係る LOAEL を、13 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としているが、強制経口投与によるアルミニ

ウムの動態は混餌投与と異なると考えられ、吸収されたアルミニウムの量が不明確であり、混餌投与による試験の方がより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103：Domingo ら 1987、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

e) 水酸化アルミニウム

Domingo ら (1989) の報告によれば、妊娠Swiss マウス (各群 18~20 匹) に水酸化アルミニウム (0、66.5、133、266 mg/kg) を妊娠 6~15 日の間、強制経口投与し、妊娠 18 日にと殺する試験が実施されている。その結果、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。JECFA (2006) 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104：Domingo ら 1989、参照36：JECFA FAS 58 2007)。

f) アルミノケイ酸ナトリウム

FASEB (1979) の報告によれば、Food and Drug Res.Lab. Inc. (1973) は、妊娠ラット及びマウスにアルミノケイ酸ナトリウム (最高用量 1,600 mg/kg 体重/日) を妊娠 6~15 日に、妊娠ハムスターにアルミノケイ酸ナトリウム (最高用量 1,600 mg/kg 体重/日) を妊娠 6~10 日に、妊娠ウサギにアルミノケイ酸ナトリウム (最高用量 1,600 mg/kg 体重/日) を妊娠 6~18 日に経口投与する試験を実施した。その結果、いずれの動物においても催奇形性は認められなかったとされている (参照67：LSRO/FASEB 1979、参照105：Food and Drug Res.Lab. Inc. 1973)。

(6) 遺伝毒性試験

1) まとめ

硫酸アルミニウムアンモニウムおよび硫酸アルミニウムカリウムについての遺伝毒性試験の報告は限られている。そのため、類縁化合物であるアルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、ケイ酸アルミニウムカリウム、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、酸化アルミニウム、酢酸アルミニウム、リン酸アルミニウムについての遺伝毒性試験成績を併せて記載し、それらを含めて総合的に硫酸アルミニウムアンモニウムおよび硫酸アルミニウムカリウムの遺伝毒性について評価を行った。

硫酸アルミニウムアンモニウムについては、細菌を用いた復帰変異試験の報告が1報あり、陰性の結果が得られている (参照 106：藤田・佐々木 1989)。硫酸アルミニウムカリウムについての細菌を用いた復帰変異試験およびほ乳類培養細胞株を用いた染色体異常試験では陰性の結果が報告されている (参照 106：藤田・佐々木 1989、参照 107：石館ら 1982、参照 108：石館ら 1991、参照 109：祖父尼ら 1999) が、ラット骨髄を用いた染色体異常試験では陽性の結果が報告されている (参照 110：Roy ら 1991b)。

アルミノケイ酸ナトリウムについては細菌を用いた復帰変異試験、細菌を用いた宿主経路試験、ヒト培養細胞を用いた染色体異常試験、ラット骨髄を用いた染色体異常試験、ラットを用いた優性致死試験が行われており、いずれも陰性の結果が報告されている (参照 111：Prival ら 1991、参照 68：Litton Bionectics Inc. 1974)。

ケイ酸カルシウムアルミニウムについての細菌を用いた復帰変異試験では陰性の結果が報告されている（参照 111：Prival ら 1991）。

ケイ酸アルミニウムカリウムについては、これを含む着色料についての細菌を用いた復帰変異試験およびラット骨髄を用いた小核試験が行われており、いずれも陰性の結果が報告されている（参照 30：JECFA FAS65 2012）。

塩化アルミニウムについては、細菌を用いた復帰変異試験（参照 112：Marzin & Phi 1985）、枯草菌を用いた DNA 修復試験（Rec-assay）（参照 113：Kada ら 1980、参照 114：Kanematsu ら 1980、参照 115：Nishioka 1975）、大腸菌を用いた DNA 修復試験（SOS chromotest）（参照 116：Olivier & Marzin 1987）、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（参照 117：Oberly ら 1982）、シリアン・ハムスター胚由来培養細胞を用いた形質転換試験（参照 118：DiPaolo & Casto 1979）が行われており、いずれも陰性の結果が報告されている。一方、ヒト培養リンパ球を用いたコメットアッセイ（参照 119：Lankoff ら 2006、参照 120：Lima ら 2007）、ヒト培養乳房上皮細胞（MCF-10A）を用いた DNA 損傷試験（参照 121：Sappino ら 2012）、ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験（参照 120：Lima ら 2007）、ヒト培養リンパ球を用いた小核試験（参照 122：Banasik ら 2005）、マウス骨髄を用いた染色体異常試験（参照 123：Manna & Das 1972）、ラット肝臓を用いた小核試験（参照 124：Türkez ら 2010、参照 125：Turkez ら 2013、参照 126：Geyikoglu ら 2013）では、いずれも陽性の結果が報告されている。

硫酸アルミニウムについては、枯草菌を用いた DNA 修復試験（Rec-assay）（参照 113：Kada ら、1980、参照 114：Kanematsu ら 1980）、大腸菌を用いた DNA 修復試験（SOS chromotest）（参照 116：Olivier & Marzin 1987）において陰性の結果が報告されている。一方、ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験（参照 127：Roy ら 1990、参照 128：Turkez & Geyikoglu 2011）、ヒト培養リンパ球を用いた小核試験（参照 127：Roy ら 1990、参照 129：Migliore ら 1999、参照 130：Trippi ら 2001）、ヒト培養リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験（参照 127：Roy ら 1990）、ラット骨髄を用いた染色体異常試験（参照 110：Roy ら 1991b）、マウス骨髄を用いた姉妹染色分体交換試験（参照 131：Dhir ら 1993）では、いずれも陽性の結果が報告されている。

酸化アルミニウムについては、枯草菌を用いた DNA 修復試験（Rec-assay）において陰性の結果が報告されている（参照 113：Kada ら 1980、参照 114：Kanematsu ら 1980）。

酢酸アルミニウムについては、マウス骨髄を用いる染色体異常試験および小核試験においていずれも陽性の結果が報告されており（参照 132：D'Souza ら 2014）、さらに精子形態異常試験および経胎盤投与による胎児肝臓の小核試験においても陽性の結果が報告されている（参照 132：D'Souza ら 2014）。

リン酸アルミニウムについては、枯草菌を用いた DNA 修復試験（Rec-assay）において陰性の結果が報告されている（参照 113：Kada ら 1980、参照 114：Kanematsu ら 1980）が、ラット骨髄を用いた染色体異常試験および小核試験においては陽性の結果が報告されている（参照 133：Türkez & Togar 2013）。

硫酸アルミニウムアンモニウムについての細菌を用いた復帰変異試験では陰性の結果が得られ、硫酸アルミニウムカリウムについての細菌を用いた復帰変異試験およびほ乳類培養細胞株を用いた染色体異常試験でも陰性の結果が得られているが、ラット骨髄を用いた染色体異常試験では陽性の結果が得られている。

類縁のアルミニウム化合物においては、細菌を用いた復帰変異試験、DNA 修復試験等で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染色体異常試験、小核試験等で陽性の結果が得られ、さらにげっ歯類を用いた染色体異常試験、小核試験等では経口投与によっても陽性の結果が得られている。

EFSA パネルは、遺伝毒性試験でみられた、比較的高いレベルでのアルミニウムの暴露によって起こる、遺伝毒性の直接的でないメカニズムは、人における食事からのアルミニウム摂取に関連するとは考えられないとしている（参照 17：EFSA 2008）。

2) 個別データ

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についての細菌を用いた復帰変異試験では、*Salmonella typhimurium* TA97, TA102 を用いて、プレインキュベーション法でラット肝由来の 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（参照 106：藤田・佐々木 1989）。

②焼ミョウバン（無水硫酸アルミニウムカリウム）

焼ミョウバンについての細菌を用いた復帰変異試験では、*Salmonella typhimurium* TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537 を用いて、プレインキュベーション法でラット肝由来の 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（参照 107：石館ら 1982、参照 108：石館ら 1991）。

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（参照 107：石館ら 1982、参照 109：祖父尼ら 1999）。

③硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムについての細菌を用いた復帰変異試験では、*Salmonella typhimurium* TA97, TA102 を用いて、プレインキュベーション法でラット肝由来の 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（参照 106：藤田・佐々木 1989）。

硫酸アルミニウムカリウムについてのラット骨髄を用いた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、それぞれ7日後、14日後、21日後の最終投与24時間後に標本作製して試験が行われた。染色体異常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なかった。(参照110: Royら1991b)。

④その他のアルミニウム塩(アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、ケイ酸アルミニウムカリウム)

a) アルミノケイ酸ナトリウム

アルミノケイ酸ナトリウムについての細菌を用いた復帰変異試験では、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 および *Escherichia coli* WP2 を用いて、S9 mix の存在下ならびに非存在下で0.033~10 mg/plate 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(参照111: Privalら1991)。

Litton Bionetics Inc. からのFDAへの報告は非公開のものであるが、National Technical Information Service (NTIS) PB-245468 (1974) よりその報告書入手し、アルミノケイ酸ナトリウムについての細菌を用いる宿主経路試験、培養細胞を用いる染色体異常試験、ラットを用いる染色体異常試験およびラットを用いる優性致死試験による結果が得ることができた(参照68: Litton Bionetics Inc. 1974)。

宿主経路試験は、細菌と被験物質を同時に動物体内に投与することにより、代謝活性化や解毒などの生体内の影響を受けた後の遺伝毒性の有無を調べるための試験である。使用菌株は *Salmonella typhimurium* TA1530、G46 および *Saccharomyces cerevisiae* D3 で、前者では遺伝子突然変異を、後者では遺伝子変換を検索するものである。アルミノケイ酸ナトリウムについての1回目の試験ではマウスに4.25、42.5、425.0 mg/kg、2回目の試験では5000 mg/kg を単回投与および5連続投与を行ったが、いずれも陰性の結果が得られている。尚、同じ菌株を用いた *in vitro* 試験での陰性結果が付記されている(参照68: Litton Bionetics Inc. 1974)。

アルミノケイ酸ナトリウムについてのヒト組織由来の培養細胞(WI-38)を用いた染色体異常試験では、1.0、10.0、100.0 μ g/mL の用量で試験が行われており、陰性の結果が得られている(参照68: Litton Bionetics Inc. 1974)。

アルミノケイ酸ナトリウムについてのラット骨髄を用いた染色体異常試験では、1回目の試験で4.25、42.5、425.0 mg/kg、2回目の試験で5,000 mg/kg を経口単回および5連続投与し、最終投与6、24、48時間後に標本作製して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(参照68: Litton Bionetics Inc. 1974)。

アルミノケイ酸ナトリウムについての優性致死試験では、1回目の試験で4.25、42.5、425 mg/kg、2回目の試験で5,000 mg/kg を雄ラットに交配前単回および5連続胃内投与して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(参照68: Litton Bionetics Inc. 1974)。

b) ケイ酸カルシウムアルミニウム

ケイ酸カルシウムアルミニウムについての細菌を用いた復帰変異試験では、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 および *Escherichia coli* WP2 を用いて S9 mix の存在下ならびに非存在下で 0.033~10 mg/plate の用量で試験が行われており、いずれも突然変異の誘発は認められていない(参照 111:Prival ら 1991)。

c) ケイ酸アルミニウムカリウム

JECFA (2011) の報告によれば、Utesch (2006) は、ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料についての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 および *Escherichia coli* WP2) を用いた復帰変異試験 (最高用量 5,000 μ g/plate) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が得られている (参照 30 : JECFA FAS65 2012)。

JECFA (2011) の報告によれば、Utesch (2000) は、ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料の小核試験では、Wistar 雄ラットに 2,000 mg/kg 体重の用量で経口投与し、投与後 24 および 48 時間に標本作製して試験が行われており、陰性の結果が得られている (参照 30 : JECFA FAS65 2012)。

⑤ 上記④を除くその他のアルミニウム塩 (塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、酸化アルミニウム、酢酸アルミニウム、リン酸アルミニウム)

a) 塩化アルミニウム

塩化アルミニウム六水和物についての細菌を用いた復帰変異試験では、*Salmonella typhimurium* TA102 を用いて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 (参照 112 : Marzin & Phi 1985)。

塩化アルミニウムについての枯草菌 (*Bacillus subtilis* M45、H17) 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 (参照 113 : Kada ら 1980、参照 114 : Kanematsu ら 1980)。枯草菌 (*Bacillus subtilis* M45、H17) 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 (参照 115 : Nishioka 1975)。

塩化アルミニウムについての大腸菌 (*Escherichia coli* PQ37、PQ35) 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 (参照 116 : Olivier & Marzin 1987)。

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 μ g/mL の用量範囲で試験が行われており、陰性の結果が得られている (参照 117 : Oberly ら 1982)。

塩化アルミニウム六水和物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 時間後に標本作製して試験が行われている。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ている（参照 119 : Lankoff ら 2006）。

塩化アルミニウムについてのヒト末梢血リンパ球を用いたコメットアッセイでは、5 用量段階（5、10、15、25 μM ）の 3 時間処理で試験が行われ、全ての用量で DNA 損傷が誘発されたが、用量依存性はみられていない（参照 120 : Lima ら 2007）。

塩化アルミニウムについてのヒト培養乳房上皮細胞（MCF-10A）を用いた DNA 損傷試験では、免疫蛍光抗体法により $\gamma\text{-H2AX nuclear foci}$ を測定して DNA 二重鎖切断を検出している。10、100、300 μM の用量で 1 時間および 16 時間処理することにより、用量および時間に依存して DNA 二重鎖切断が誘発されている。ヒト乳房上皮細胞の初代培養細胞（100、300 μM 、16 時間処理）においても DNA 二重鎖切断が誘発されているが、ヒト培養角質細胞（HaCaT 株、100、300 μM 、16 時間処理）では誘発されていない（参照 121 : Sappino ら 2012）。

塩化アルミニウムについてのヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では、5 用量段階（5、10、15、25 μM ）で、異なる細胞周期に処理が行われている。G1 と G1/S の処理では全ての用量で構造異常の出現頻度が有意に増加し、細胞周期 G1 と G2 の処理では核内倍加と倍数体が誘発されている。G2 では構造異常も誘発されるが、S 期の処理によって構造異常の出現頻度が最も高くなっている（参照 120 : Lima ら 2007）。

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ている。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ている（参照 122 : Banasik ら 2005）。同報告では FISH 法で小核のセントロメアの有無について検討しており、処理群では陰性対照群に比べ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ているが、セントロメアのない小核の出現頻度も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と判断されている（参照 122 : Banasik ら 2005）。

塩化アルミニウムについてのシリアン・ハムスター胚由来培養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（参照 118 : DiPaolo & Casto 1979）。

塩化アルミニウムについてのマウス骨髄を用いた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 時間後のみに標本作製して試験が行われている。染色分体切断の出現頻度は 20 時間後では用量依存的に増加しているが、0.1 M での 1～72 時間では投与後の時間による依存性はみられてい

ない（参照 123 : Manna & Das 1972）。

塩化アルミニウムについてのラット肝臓を用いた小核試験では、34 mg/kg 体重の用量での 30 日間連続経口投与で行われており、小核を有する肝細胞の出現頻度が有意に増加している（参照 124 : Türkez ら 2010）。

塩化アルミニウムについてのラット肝臓を用いた小核試験では、5 mg/kg 体重の用量での 4 日間連続腹腔内投与で行われており、小核を有する肝細胞の出現頻度が有意に増加している（参照 125 : Turkez ら 2013）。

塩化アルミニウムについてのラット肝臓を用いる小核試験では、5 mg/kg 体重の用量での 10 日間連続腹腔内投与で行われており、小核を有する肝細胞の出現頻度が有意に増加している（参照 126 : Geyikoglu ら 2013）。

b) 硫酸アルミニウム

硫酸アルミニウムについての枯草菌 (*Bacillus subtilis* M45、H17) 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（参照 113 : Kada ら 1980、参照 114 : Kanematsu ら 1980）。

硫酸アルミニウムについての大腸菌 (*Escherichia coli* PQ37、PQ35) 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（参照 116 : Olivier & Marzin 1987）。

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 3 種の遺伝毒性試験では、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について、20 μ g/mL の 1 用量の処理後 72 時間に標本作製して試験が行われている。小核の出現頻度はいずれの処理群でも増加傾向がみられ、男性では II グループで、女性では III グループで統計的に有意な増加がみられている。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れ、女性の III グループで統計的に有意な増加がみられている。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、男性では II グループで、女性では III グループで統計的に有意な増加がみられている（参照 127 : Roy ら 1990）。

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染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験では、10 および 20 μ g/mL の用量で 72 時間培養して試験が行われている。10 μ g/mL の用量ではどちらも増加傾向はみられないが、20 μ g/mL の用量では染色体異常および姉妹染色分体交換の出現頻度が共に有意に増加している（参照 128 : Turkez & Geyikoglu 2011）。

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 24 時間に 500、1000、2000、4000 μ M の用量で処理し、培養開始後 44 時間に cytochalasin B を添加し、72 時間後に標本作製して試験が行われている。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ているが、高用量域では減少する傾向がみられている。同時に FISH 法で小核におけるセントロメアの有無を比較したところ、1000 μ M では同等の割合であることから、両方の小核が誘発されており、2000 μ M ではセン

トロメアのある小核の割合が高まっていることから、染色体分離に影響を与えていると考えられている（参照 129 : Migliore ら 1999）。

硫酸アルミニウムについての弧発性アルツハイマー病患者（14 名）とその対象者（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 時間後に標本作製して試験が行われている。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の 2 倍程度の小核出現頻度の増加がみられている（参照 130 : Trippi ら 2001）。

硫酸アルミニウムについてのラット骨髄を用いた染色体異常試験では、212~2,120 mg/kg 体重/日の 6 用量段階で 21 日間連続経口投与し、7、14、21 日後の最終投与 24 時間後に標本作製して試験が行われている。染色体異常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、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が高い傾向がみられている（参照 110 : Roy ら 1991b）。

硫酸アルミニウムについてのマウス骨髄を用いた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 時間に標本作製して試験が行われている。姉妹染色分体交換の出現頻度は用量依存的に増加しており、統計的にも有意差がみられている（参照 131 : Dhir ら 1993）。

c) 酸化アルミニウム

酸化アルミニウムについての枯草菌 (*Bacillus subtilis* M45、H17) 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（参照 113 : Kada ら 1980、参照 114 : Kanematsu ら 1980）。

d) 酢酸アルミニウム

酢酸アルミニウムについてのマウス骨髄を用いた染色体異常試験および小核試験では、50、100、150 mg/kg 体重の用量での単回腹腔内投与および 50 mg/kg 体重の用量での 7 日間連続投与が行われ、単回投与では投与後 24、48、72 時間に、連続投与では最終投与後 24 時間に標本作製して試験が行われている。単回投与では用量に依存して染色体異常が増加したが、投与後の時間に依存して異常頻度が低下している。連続投与においても異常頻度の増加がみられている。小核試験の単回投与では陰性であったが、連続投与では陽性であった。さらに精子形態異常試験並びに経胎盤投与による胎児肝臓の小核試験では、50、100、150 mg/kg 体重の用量での単回腹腔内投与後 24 時間に標本作製して試験が行われ、異常精子の頻度が用量依存的に増加し、精子数の減少もみられている。胎児肝臓の小核試験では小核赤血球頻度が用量依存的に増加し、体細胞および

生殖細胞共に遺伝毒性を示している（参照 132 : D'Souza ら 2014）。

e) 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、H17) 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（参照 113 : Kada ら 1980、参照 114 : Kanematsu ら 1980）。

リン酸アルミニウムについてのラットの骨髄を用いた染色体異常試験および小核試験は、4 mg/kg 体重の用量で 14 日間の連続腹腔内投与で行われており、染色体異常と小核の出現頻度が有意に増加している（参照 133 : Türkez & Togar 2013）。

(7) 一般薬理試験

Orihuela ら (2005a) の報告によれば、ニワトリの十二指腸上皮細胞に乳酸アルミニウム ($100 \mu\text{mol/L}$) を添加し、1 時間インキュベートする試験を実施している。その結果、アルミニウム存在下で、十二指腸上皮細胞におけるカルシウム取り込み量と親和定数 (K_m) の減少が認められ、アルミニウムを除去しても回復しなかったとされている。アルミニウムがカルシウムの取り込みに与える影響について、濃度依存性が認められたとされている。このアルミニウムのカルシウム取り込みに与える影響に対して、Calcium channel activator である A23187 とカプサイシンは作用しなかったとされている。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 50 mg/kg 体重) 及びグルタチオン (glutathione : GSH) (0、5、10 mmol/kg 体重) を 7 日間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、小腸におけるアルミニウム含有量について、全投与群で増加が認められたとされている。また、小腸におけるカルシウムの吸収について、全投与群で、投与終了 24 時間後で減少が認められたが、投与終了 7 日後、アルミニウムと GSH (10 mmol/kg) 体重併用投与群で減少の抑制が認められたとされている。また、同報告において、全群に buthionine sulfoximine (2 mmol/kg 体重) を腹腔内投与する試験が実施されており、その結果、小腸のカルシウム吸収について、全群で減少が認められ、対照群と比べ、アルミニウム投与群でより減少が認められたとされている (参照 42 : Orihuela ら 2005a、参照 36 : JECFA FAS 58 2007)。

Orihuela ら (2005b) の報告によれば、Wistar ラット (雄) に塩化アルミニウム (30、60、120、200 mg/kg 体重/日) を 7 日間経口投与する試験を実施している。なお、データは提供されていないが、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。なお、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は、不明である。その結果、小腸において、GSH の量について、用量依存的な低下が認められ、60 mg/kg 体重/日以上投与群で有意な低下が認められたとされている。酸化型/還元型グルタチオン (GSSG/GSH) の値について、アルミニウムの投与量依存的な増加が認められ、200 mg/kg 体重/日で有為な増加が認められたとされてい

る。GSH合成酵素の活性について、60 mg/kg 体重/日以上投与群で低下が認められたとされている。GSH還元酵素の活性について、120 mg/kg 体重/日以上投与群で低下が認められたとされている。グルタチオンS-転移酵素(Glutathione S-transferase : GST)活性について、わずかな変化しか認められなかったとされている。小腸における GSH の減少やカルシウムの吸収低下には正の直線的相関が認められ、いずれもアルミニウムの影響によるものとされている(参照134: Orihuea ら2005b、参照36: JECFA FAS 58 2007)。

Kaur & Gill (2005) の報告によれば、Wistar ラット (各群雄 6 匹) に乳酸アルミニウム (アルミニウムとして 0、10 mg/kg 体重/日を 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の増加、Ca²⁺ ATPaseの低下、カルシウム取り込みの増加、脳におけるカルパイン活性の亢進が認められ、カルシウム恒常性の変化が示唆されたとされている。なお、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(参照135: Kaur & Gill 2005、参照36: JECFA FAS 58 2007)。

El-Demerdash (2004) の報告によれば、SD ラット (雄 7 匹) に塩化アルミニウム (34 mg/kg 体重/回) を一日おきに 30 日間経口投与する試験を実施している。この投与量は、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。また、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、不明であり、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。その結果、投与群で血漿、肝臓、脳、精巣、腎臓におけるチオバルビツール酸反応性物質 (thiobarbituric acid reactive substances : TBARS) の増加、GTS活性やSH基レベルの減少が認められ、アミノ酸転移酵素類の肝臓や精巣における減少、血漿における増加が認められたとされている。また、同報告において、上記の試験の投与群にビタミン E (100 mg/kg 体重) 又はセレンウム (200 μg/kg 体重) を併せて投与する試験が実施されており、その結果、塩化アルミニウムの投与により認められた影響の減少が認められたとされている (参照136: El-Demerdash 2004、参照36: JECFA FAS 58 2007)。

Sarin ら (1997a) の報告によれば、アカゲザル (雄 3 匹) に乳酸アルミニウム (アルミニウムとして 25 mg/kg 体重/回) を一日おきに 52 週間強制経口投与する試験を実施している。なお、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。その結果、投与群で脳における Ca²⁺ ATPase 活性の低下、総カルシウム含有量の増加、脂質過酸化レベルの上昇が認められたとされている。Sarin らは、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137: Sarin ら 1997a、参照36: JECFA FAS 58 2007)。

Sarin ら (1997b) の報告によれば、アカゲザル (雄 3 匹) に乳酸アルミニウム (ア

ルミニウムとして25 mg/kg 体重/回) を一日おきに 52 週間消化管強制経口投与する試験を実施している。なお、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。その結果、投与群で脳の総脂質、糖脂質、リン脂質の低下、コレステロール中のリン脂質の割合の増加が認められたとされている。Sarinらは、これらの知見は膜構造の脆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 (lipid peroxidation) や脂質の低下(loss of lipids)によるものであるとしている(参照138:Sarin ら 1997b、参照36 : JECFA FAS 58 2007)。

Sharma & Mishra (2006) の報告によれば、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、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を実施している。その結果、母動物、胎児及び児動物の脳で、GSH、GSH還元酵素、GSHペルオキシダーゼ、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 及びアセチルコリンエステラーゼの減少並びに TBARS、GST の増加が認められたとされている。これらの変化は、酸化ストレスを受けていることを示す因子であるとされている(参照64 : Sharma & Mishra 2006、参照30 : JECFA FAS 65 2012)。

Abd-elghaffar ら (2005) の報告によれば、ウサギ (各群雄 10 匹) に塩化アルミニウム (20 mg/L) を 3 ヶ月間飲水投与する試験及び飲水投与と併せてメラトニンを 15 日間皮下注射投与する試験を実施している。その結果、摂水量に基づき、塩化アルミニウムの摂取量は 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、脳内のマロンジアルデヒド(malondialdehyde:MDA)や 4-ヒドロキシAD(4-hydroxyalkenal : 4-HAD) (脂質過酸化を示す因子) 濃度の増加、SOD 活性の減少が認められたとされている。メラトニン投与群では、これらの変化は抑制されたとされている。メラトニンは抗酸化剤、フリーラジカル消去剤である。脳内のアルミニウム濃度について、アルミニウム投与群で増加が認められたとされている。メラトニン投与群では、この変化は抑制されたとされている(参照76 : Abd-elghaffar ら2005、参照30 : JECFA FAS 65 2012)。

3. 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について、ヒトにおける知見は確認できなかった。

ここでも、1. 体内動態試験、2. 毒性試験の項と同様に、アルミニウムで構成される物質についてヒトにおける知見の調査を行った。

① 骨への影響

Neumann & Jensen (1989)、Foldes ら (1991)、Pivnick ら (1995)、Shetty ら (1998)、

Woodson (1998) の報告によれば、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、子供、幼児の症例を報告している。JECFA (2006) 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、骨変化するものとしている(参照139 : Neumann & Jensen 1989、参照140 : Foldes ら 1991、参照141 : Pivnick ら 1995、参照142 : Shetty ら 1998、参照143 : Woodson 1998、参照36 : JECFA FAS 58 2007)。

Woodson (1998) の報告によれば、消化性潰瘍と胃炎の治療のためにアルミニウム、マグネシウム水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とされている。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とされている(参照143 : Woodson 1998、参照36 : JECFA FAS 58 2007)。

Hellströmら (2005) の報告によれば、スウェーデンのウプサラ (Uppsala) において股関節骨折の患者 103 例(平均年齢 73 歳 : 男性 22 例、女性 81 例)について、症例対照研究が実施されている。その結果、49 例が認知症(そのうち 16 例がアルツハイマー病)であったとされている。椎骨生検において、各例のアルミニウム含有量は、58~13,300 ng/g(アルミニウム乾燥重量として)であり、加齢に伴う増加が認められたとされている。また、性別及び年齢について調整を行ったアルミニウム含有量では認知症患者群と非認知症患者群で差は認められなかったとされている。アルミニウム含有量と股関節骨折のリスクとの関連は認められなかったとされている(参照144 : Hellströmら 2005、参照30 : JECFA FAS 65 2012)。

Fewtrellら (2009) の報告によれば、イングランド、ケンブリッジやノーウィッチの早産期幼児 227 例について、112 例にStandard Aluminium (SA) solution(詳細不明)、115 例にLow Aluminium(LA) solution(詳細不明)を投与し、15 年間追跡す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とされている。平均アルミニウム摂取量について、LA群と比べてSA群で高値が認められたとされている。骨密度について、SA群と比べてLA群では高い傾向が認められ、腰椎には有意な差が認められたとされている。ただし、身長、体重、腰椎骨の面積について調整を行った腰椎骨塩量(Bone Mineral Content : BMC)では両群で差は認められなかったとしている。Fewtrellらは、アルミニウムの曝露量によってBMCへの影響は認められないとしている。しかし、股関節のBMCについて、アルミニウム暴露が中央値(55 μ g/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とされている(参照145 : Fewtrellら 2009、参照30 : JECFA FAS 65 2012)。

② アルツハイマー病を含む神経疾患

a. 症例報告

Perl ら (1982) の報告によれば、グアムにおいて、筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis : ALS) 又はパーキンソン病で死亡した 3 例と非神経障害で死亡した 5 例の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 例と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、ALS 患者では腰部の運動神経に、アルツハイマー型老人性痴呆患者では線維状封入体 (Neurofibrillary tangles : NFT) が発現している海馬神経に検出されたとされている (参照 146 : Perl ら 1982、参照 36 : JECFA FAS 58 2007)。

Exley & Esiri (2006) の報告によれば、1988 年に、英国 Camelford で水道水中のアルミニウム濃度が最高 620 mg/L となることがあり、その後 2004 年に詳細不明の神経学的症状のために死亡した Camelford の住民 (58 歳) を含む 3 例の症例が報告されている。脳組織の病理組織学的検査において、散発性早期発症・アミロイド血管障害のまれな形態が認められたとされている。また、わずかではあるが、皮質と海馬で NFT が認められたとされている。さらに、深刻な影響が認められた皮質領域に高濃度のアルミニウムが認められたとしている (参照 147 : Exley & Esiri 2006、参照 36 : JECFA FAS 58 2007、参照 30 : JECFA FAS 65 2012)。

Walton (2006) の報告によれば、アルツハイマー病患者 6 例と非認知症患者 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、全例の錐体神経細胞には少なくとも一定量のアルミニウム蓄積が認められたとしている。アルミニウムの蓄積には 2 つの段階 (核内アルミニウムの累進的な増加段階 (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おこる) 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) が認められたとされている。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として示唆されている (参照 148 : Walton 2006、参照 30 : JECFA FAS 65 2012)。

Yumoto ら (2009) の報告によれば、アルツハイマー病患者の脳の分析試験が実施されている。その結果、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としている (参照 149 : Yumoto ら 2009、参照 30 : JECFA FAS 65 2012)。

Walton (2010) の報告によれば、アルツハイマー病患者 5 例と非認知症患者 6 例の脳から得られた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 が認められたとされている。NFT は、アルミ

ニウムと高リン酸化タウの双方に染色されるものであり、アルツハイマー病患者の脳においてアルミニウムと高リン酸化タウが共に局在する可能性が示唆されている（参照150：Walton 2010、参照30：JECFA FAS 65 2012）。

Itohら（2008）の報告によれば、呼吸器感染症の後、瞳孔不同と左瘻性片側不全麻痺を伴った昏睡に陥り、緩やかに植物状態へ進行した20歳女性1例が紹介されている。脳撮像において、白質で異常なシグナルが認められたとされている。脳の生検において、ミエリン鞘におけるアルミニウムの蓄積が認められたとされている。アルミニウム暴露源は不明とされている。Itohらは、ア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151：Itohら 2008、参照30：JECFA FAS 65 2012）。

b. 地域相関研究

Flaten（1990）の報告によれば、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ALSとの関連を調べる生態学的研究を実施している。その結果、年齢による調整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であったとされている。パーキンソン病、ALSについては飲料水中のアルミニウム濃度による差は認められなかったとされている（参照152：Flaten 1990、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Bakarら（2010）の報告によれば、アルミニウム濃度の高い水源（13～16 mg/L）があるトルコ北西部の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レベルについて、地域差は認められなかったとされている。認知症スコアの分布や神経障害について、地域差は認められなかったとしている（参照153：Bakarら 2010、参照30：JECFA FAS 65 2012）。

c. 横断研究

Martynら（1989）の報告によれば、英国の88地方において、40～69歳の集団について、飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病、てんかんと関連を調べる横断研究が実施されている。その結果、1203例が認知症（アルツハイマー病を含む）と診断されたとされている。アルツハイマー病の相対危険度は、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、0.11 mg/L以上の群で1.3～1.5であったが、用量依存性は認められなかったとされている。年齢による調整を行って同群の比較

をした相対危険度は 1.4~1.7 で、用量依存性が認められたとされている。アルツハイマー病以外の認知症、てんかんについては飲料水中のアルミニウム濃度による差は認められなかったとされている（参照154：Martyn ら 1989、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

JECFA (2006) の報告によれば Michel ら (1991) は、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、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 %CL= 3.36~6.10) 上昇したとされている（参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Wettstein ら (1991) の報告によれば、スイスにおいて、飲料水のアルミニウム濃度が高い (98 μ g/L) 地域と低い (4 μ g/L) 地域に 15 年以上居住している 800 例 (81~84 歳) について横断研究を実施している。その結果、アルツハイマー病のテスト結果に居住地のアルミニウム濃度による差は認められなかったとされている（参照 155：Wettstein ら 1991、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Guo ら (2009) の報告によれば、透析患者 45 例（認知症患者 20 例と非認知症患者 25 例、認知症患者のうち 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とされている。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鉄、銅、マグネシウムの高値、亜鉛の低値が認められたとしている。さらに、認知症患者では、脂肪の過酸化指標である MDA レベルについて、非認知症患者群と比べて認知症患者群で増加が認められたとされている（参照156：Guo ら 2009、参照30：JECFA FAS 65 2012）。

d. 症例対照研究

Broe ら (1990) の報告によれば、オーストラリアでアルツハイマーと診断された 170 例と対照群 170 例を基に症例対照研究を実施している。その結果、茶飲料*の摂取とアルツハイマー病に関連は認められなかったとされている。一日に茶飲料を 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%CL=0.93~2.17) であったとされている（参照157：Broe ら 1990、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

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

Neri & Hewitt (1991) の報告によれば、カナダのオンタリオにおいて、初老性認知症と診断された 2,344 例 (55 歳以上)、対照群 2,232 例を基にした症例対照研究が

実施されている。その結果、オッズ比による相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.01 mg/L 群と比較すると、0.01~0.099 mg/L 群で 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とされている（参照158：Neri & Hewitt 1991、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

The Canadian Study of Health and Aging（1994）の報告によれば、カナダにおいて、アルツハイマー病と診断された 258 例と対照群 535 例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、年齢、性別、教育状況、居住状況を調整したうえでの茶飲料の摂取とアルツハイマー病のオッズ比は、1.40（95%CL=0.86~2.28）であり、関連は認められなかったとされている（参照159：CSHA 1994、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Forster ら（1995）の報告によれば、英国北部において、認知症と診断された 109 例（65 歳以下）、対照群 109 例を基に症例対照研究を実施している。その結果、飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病に関連は認められなかったとされている（参照160：Forster ら 1995、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Forbes ら（1995b）の報告によれば、カナダにおいてアルツハイマー病又は初老期認知症で死亡した症例 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%CL=1.42~4.11）とされている。75 歳以上に限定して同群の比較をした相対危険度は 3.15 であったとされている。また、同濃度が 0.075mg/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、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 を下回っていたとされている。また、飲料水中のフッ化物が 0.5 mg/L以上の群又は pH が 7.96 以上の群に限定すると、アルミニウム濃度の増加により相対危険度は低下することが認められたとされている（参照161：Forbes ら 1995b、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

McLachlan ら（1996）の報告によれば、カナダにおいて、痴呆症の病歴が在り病理組織学的検査でアミロイド核とNFTが皮質に認められる患者 296 例（：A1）、痴呆症の病歴が在り幾つかのその他の神経病理的過程を伴うアルツハイマー病患者 89 例（：A2）、対照群（C1：死亡時の病理組織学的所見がない 125 例、C2：ハンチントン病、統合失調症、多発性硬化症、その他神経変性疾患でアルミニウムとの関連が認められていない 170 例、その他を基に症例対照研究が実施されている。その結果、相対危険度（オッズ比）は、公共飲料水中のアルミニウム濃度が 100 μ g/L 以上の群では、A1/C1&C2 および A1&A2/C1&C2 共に 1.7（95%CI はそれぞれ 1.2-2.6、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相対危険度（オッズ比）は、A1/C1&C2 で 2.6（95%CI=1.2-5.7）、A1&A2/C1&C2 で2.5（1.2-5.3）、A1/C2 で 2.5（1.1-5.6）であつ

たとされている（参照162：McLachlan ら 1996、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Martyn ら（1997）の報告によれば、英国においてアルツハイマー病と診断された 106 例（42～75 歳）、対照群（アルツハイマー病以外の認知症患者 99 例、脳腫瘍患者 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とされている（参照163：Martyn ら 1997、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Roger & Simon（1999）の報告によれば、アメリカのニューヨークにおいて、アルツハイマー病と診断された 46 例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、食事中的アルミニウム量とアルツハイマー病に関連は認められなかったとされている。パンケーキ等を少なく摂取する群と比べて、多く摂取する群でアルツハイマー病のリスクの増加が認められたとされている（参照164：Roger & Simon 1999、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Gauthier（2000）の報告によれば、カナダ、ケベックにおいて、アルツハイマー病症例 68 例、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、ApoE ε4 アレルの有無で調整したオッズ比は、飲料水中のアルミニウム濃度が低い群と比べると、高い群で 2.67 (95%CL=1.04～6.90) であったとされている（参照165：Gauthier 2000、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Flaten（2001）の報告によれば、制酸剤の使用によるアルツハイマー病罹患への影響を調査した 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とされている（参照166：Flaten 2001、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Bergomi ら（2002）の報告によれば、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を実施している。その結果、足指の爪に含まれるアルミニウム量と ALS に関連は認められなかったとされている（参照167：Bergomi ら 2002、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Gillette-Guyonnet ら（2005）の報告によれば、フランスにおいて、女性 7,598 例（75 歳）以上の女性を基に、症例対照研究が実施されている。その結果、年齢、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とされている。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とアルツハイマー病に関連は認められなかったとされている（参照168：Gillette-Guyonnet ら 2005、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

e. コホート研究

Forbes ら (1992、1994a、1994b、1995a、1997) は、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を実施している。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とされている。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 0.13 mg/L の群と比較すると、0.085 mg/L 以上の群で 1.14 となり、有意差は認められなかったとされている。回答者を本人に限って同群の比較をしたオッズ比は 1.53 (95%CL= 0.94~2.51) であったとされている。飲料水中のアルミニウム濃度が 0.085 mg/L 以上かつフッ化物濃度が 0.13 mg/L 以下の群と比較すると、アルミニウム濃度が低くフッ化物濃度が高い群でオッズ比は 2.72 であり、相関が認められたとされている。飲料水の pH が 8.05 以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%CL= 0.85~2.04) であり、有意ではないが正の相関が認められたとされているが、pH を 7.85~8.05 又は 7.85 以下に限定して同群を比較したオッズ比はそれぞれ 0.68 (95%CL= 0.21~2.19) 、0.76 (95%CL=0.28~2.06) であり、逆相関が認められたとされている。また、様々な水の構成成分やフッ化物、pH、濁度、シリカ、鉄、水源レベル、教育レベル、62 歳以上の健康、45 歳以上の収入、引っ越し回数、年齢で調整を行い、同群で比較したオッズ比は 2.35 (95%CL=1.32~4.18) で、有意な関連が認められたとされている。Forbes らは、脱落者その他の交絡因子による影響が考慮されていないとしている (参照169、170、171、172、173:Forbes ら 1992、1994a、1994b、1995a、1997、参照36: JECFA FAS 58 2007) 。

Jacqmin ら (1994) の報告によれば、フランスにおいて、男女 3,777 例 (65 歳以上) についてコホート研究を実施している。その結果、ほとんどの交絡因子で調整しても、認知障害とアルミニウム濃度の関係に明らかな相関は認められなかったが、pH で調整した場合のみ相関が認められたとされている (参照174:Jacqmin ら 1994、参照36:JECFA FAS 58 2007) 。

Rondeau ら (2000) の報告によれば、フランス南西部の 3,777 例 (65 歳以上) について、8 年間の前向きコホート試験が実施されている。その結果、試験対象者は 2,698 例で、253 例が認知症に、182 例がアルツハイマー病に罹患したとされている。年齢、性別、教育状況、居住レベル、ワイン消費量で調整を行った認知症又はアルツハイマー病の相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.0038 mg/Lの群と比べると、0.1 mg/Lの群でそれぞれ1.99 (95%CL=1.20~3.28) 、2.14 (95%CL=1.21~3.80) であったとされている。Rondeau らは、閾値の存在を示唆している (参照175:Rondeau ら 2000、参照36: JECFA FAS 58 2007) 。

JECFA (2011) の報告によれば、Boom (2008) は、カナダ人 7155 例について、アルツハイマー病と飲水中のアルミニウム摂取量の関連を調査する 10 年間の追跡試験を実施している。490 例のアルツハイマー病発症が認められたとされている。その結果、飲水中の高アルミニウムとアルツハイマー病のリスクに相関が認められたとされているが、エビデンスは曖昧なものだったとされている (参照30 : JECFA FAS 65 2012)。

Rondeau ら (2009) の報告によれば、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、アルツハイマー病の関連を調査する 10 年間のコホート研究及び 75 歳以上の 400 例を基にコホート研究を実施している。その結果、認知症と診断された 1925 例は、飲水から平均 0.025 mg/日のアルミニウムを摂取し、そのうち 96%は水道水由来のものであったとしている。認知機能について、0.1 mg/日以上アルミニウムを摂取している例でそれ以下の例と比べ低下が認められたとされている。また、アルミニウムの摂取量と認知能の低下との関連について、認知症が進行している段階の例においてのみ認められたとされている。また、15 年間の追跡試験が実施されている。その結果、1677 例のうち 461 例が認知症及びアルツハイマー病として診断されたとされている。認知症又はアルツハイマー病について、交絡因子について調整を行い、アルミニウムの摂取量が 0.1 mg/日未満の群と比べると、0.1 mg/日以上の群の相対危険度は 2.26 (95%CL:1.00~5.07) で、0.1 mg/日の増加ごとの相対危険度は 1.28 (95%CL: 1.05~1.58) であったとされている。アルミニウムの摂取量毎にを 4 つの群を設定した場合、最低量投与群と比べると、最高量 (0.1 mg/日以上) 投与群で相対危険度が 2.34 (95%CL: 1.03~5.32) であり、有意であったとされている。また、二酸化ケイ素の摂取量 10 mg/日増加ごとの相対危険度は 0.88 (95%CL=0.79~0.99) であり、逆相関が認められたとされている。ただし、本試験はアルミニウム最高量投与群の症例が 13 例、そのうち認知症及びアルツハイマー病患者が 6 例と少なく、また、食物からのアルミニウム摂取について考慮されていないとされている (参照176 : Rondeau ら 2009、参照30 : JECFA FAS 65 2012)。

f. 介入研究

Molloy ら (2007) の報告によれば、アルツハイマー病又は他の認知症の可能性があると診断された患者 16 例、患者年齢に対応した対照群 17 例、若年ボランティア 10 例について、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 μ g/Lとなるよう調整された量) 摂取群へ二重盲見法により無作為に割り付け、3 日間連続投与の後、3 週間の排出期間を経て、さらに 3 日間投与させる無作為割付臨床試験が実施されている。その結果、55 例中 38 例で試験が完了したとしている。神経心理学的試験において、グループ間、個人間でのスコアの変化は認められなかったとされている。投与開始 3 日目、投与 90 分後の血中アルミニウム平均濃度は 294 μ g/L (95 %CL: 181~407 μ

g/L) で、被験者の1/4が目標範囲 (50~150 μ g/L) であり、66 %が目標範囲以上であったとされている。短期間暴露後の血清アルミニウ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とされている。認知症と関連がある血中アルミニウム濃度は 60~200 μ g/Lとされているところ、幾つかの症例でこの濃度が超過していたとされている (参照177 : Molloyら 2007、参照30 : JECFA FAS 65 2012)。

③ 死亡

Owen ら (2002) の報告によれば、イギリスの Camelford において、アルミニウム汚染のあった地域で死亡した 11,114 例と汚染されていない地域で死亡した 5,359 例を基に、症例対照研究を実施している。その結果、標準化死亡比は、汚染されていない地域を比べて、汚染された地域で 1.08 (95%CL=0.97~1.21) であり、汚染の有無と死亡に関連は認められなかったとされている (参照178 : Owen ら 2002、参照36 : JECFA FAS 58 2007)。

④ 職業暴露による影響

Meyer-Baronら (2007) の報告によれば、溶接、溶錬又は電気分解からのアルミニウム曝露に関する計 9 試験 (449例) と 315 件の関連論文をまとめた、アルミニウムの職業曝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、平均暴露年数は 4.7~19.2 年であったとされている。暴露群で運動能力の低下傾向が認められたが、digital symbol testでのみ有意な影響が認められたとしている。Meyer-Baronらは、有意な影響が認められた試験について、偶然の可能性があるとされている。また、アルミニウムの尿中濃度について負の関連が認められたとされている (参照179 : Meyer-Baron ら2007、参照30 : JECFA FAS 65 2012)。

Kiesswetterら (2007、2009) の報告によれば、電車やトラック工場でアルミニウムの溶接に従事する 44 例及び対照群として同じ企業の 37 例の従業員に基づく 4 年間の症例対照研究、自動車工場でアルミニウムの溶接に従事する 97 例と対照群としてアルミニウムに暴露しない組立工 50 例に基づく 4 年間の症例対照研究が実施されている。その結果、4 年間の試験期間においてアルミニウム暴露労働者と対照群の間に有意な影響は認められなかったとされている (参照180、181 : Kiesswetterら 2007、2009、参照30 : JECFA FAS 65 2012)。

Sakrら (2010) の報告によれば、北アメリカのアルミニウム溶融炉における 621 例の労働者 (男性 515 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、泌尿生殖

器異常1症例が認められたとされている。工場内の空気中平均アルミニウム濃度は、 2.8 mg/m^3 ($0.07 \sim 8.3 \text{ mg/m}^3$, 中央値 1.1 mg/m^3) 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/m^3 よりかなり低いものであったとされている。著者らは、症状が多岐にわたっていること、他の有害事象が認められないこと、暴露量が低いことから、先天異常と職業暴露の関係は認められないとしている（参照182：Sakrら 2010、参照30：JECFA FAS 65 2012）。

⑤ 透析脳症症候群（DES）

JECFA（2006）の報告によれば、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（dialysis encephalopathy syndrome：DES））が認められることがあり、アルミニウム暴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36：JECFA FAS58 2007）。

Parkinsonら（1979、1981）の報告によれば、アルミニウム濃度が $25 \mu\text{g/L}$ 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と報告している。また、Plattsら（1977）は、英国トレント地方で透析により脳障害が認められた患者は、アルミニウム濃度が平均 $328 \mu\text{g/L}$ 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 $160 \mu\text{g/L}$ 、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 $80 \mu\text{g/L}$ であったと報告している（参照183、184：Parkinsonら 1979、1981、参照185：Plattsら 1977、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Parkinsonら（1981）、Kerrら（1992）の報告によれば、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 $200 \mu\text{g/L}$ 以上である時、DESの原因となる可能性があるとしている。また、透析に用いる水にろ過、炭素吸着、逆浸透、脱イオン等の処理を行うことにより、DESの発症を低減させる可能性が示唆されている（参照184：Parkinsonら 1981、参照186：Kerrら 1992、参照36：JECFA FAS 58 2007）。

Kerrら（1992）の報告によれば、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、静脈注射において汚染した液体に大量暴露すること、2) リン酸結合体として日常的にアルミニウム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、Starkey（1987）、Drüeke（2002）は、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、小球性貧血及び心不全等といったアルミニウムと関連すると考えられる障害が認められているとされている（参照186：Kerrら 1992、参照187：

Starkey 1987、参照188 : Drüeke 2002、参照36 : JECFA FAS 58 2007)。

4. 一日摂取量の推計等

I 日本国内

我が国における食品からのアルミニウムの摂取の現状を、マーケットバスケット調査法並びに生産流通調査法によって推計した結果を先ず記す。次に、アルミニウムを含む主要な食品添加物である、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（以下ミョウバン）の使用基準改訂後のアルミニウム摂取について、使用基準改訂食品、並びにその他の食品由来の摂取量を先ず推計した。次に、一部の着色料に含まれるアルミニウム由来、天然食品由来、さらに、アルミニウム製食品容器包材使用由来の間接的なアルミニウム摂取、並びに、飲用水（水道水）由来のアルミニウム摂取も調査した。最後に、これら調査結果に基づいて、ミョウバン使用基準改訂後、飲食に由来するアルミニウム摂取の全体量を推計し、考察した。

(1) 食品由来アルミニウム摂取の現状

1) マーケットバスケット方式調査による加工食品及び未加工食品由来のアルミニウム摂取量

加工食品由来及び未加工食品由来のアルミニウム摂取量は、マーケットバスケット方式調査法により、食品群別、年齢層別に国立医薬品食品衛生研究所の主導で平成 23～24 年度実施されており、その概要は以下の通りである。

(参照 4 : 厚生労働省薬食審食品衛生分科会添加物部会資料 2-2 2013)

(参照 189 : 平成 23 年度国立医薬品食品衛生研究所報告書、参照 190 : 平成 24 年度国立医薬品食品衛生研究所報告書)

加工食品については、7 種食品群未加工食品はアルミニウム含有が確認できる 4 食品群（第 1、2、3、7 群）の群毎に試料を混合してアルミニウム含量を測定、国民健康・栄養調査による平均食品消費量を 4 つの年齢層（小児、学童、青年、成人）別に集計し、試料各群のアルミニウム含量データと組み合わせて、群別にアルミニウムの 1 人平均一日摂取量を推計した。加工食品及び未加工食品由来の食品群別、年齢層別アルミニウム摂取量は表 1 のように報告されている。

表1 食品群別、年齢層別のアルミニウムの一摂取量の推定(mg/人/日)

年齢層		食品群							総摂取量
		1群 調味嗜好 飲料	2群 穀類	3群 いも類・ 豆類・ 種実類	4群 魚介類・ 肉類・ 卵類	5群 油脂類・ 乳類	6群 砂糖類 菓子類	7群 果実類 野菜類 海藻類	
小児 (1-6歳)	未加工食品 ¹⁾	— ³⁾	0.027	0.018	0.041	—	—	0.082	0.168
	加工食品 ²⁾	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	—	0.054	0.031	0.055	—	—	0.171	0.311
	加工食品	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	—	0.065	0.023	0.091	—	—	0.171	0.350
	加工食品	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	—	0.068	0.022	0.059	—	—	0.220	0.370
	加工食品	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

¹⁾ 未加工食品群試料から推定されたアルミニウムの一摂取量

²⁾ 加工食品群試料から推定されたアルミニウムの一摂取量

³⁾ 今回の調査では、摂取量推計を実施していない。

加工食品由来の総摂取量は、小児、学童、青年、成人それぞれ、1人一日当たり、1.801 mg、2.023 mg、2.494 mg、2.160 mgである。食品群の種類別では、小児は第6群（砂糖類・菓子類）、次いで2群（穀類）、1群（調味嗜好飲料）の順、成人は第1群、2群、6群の順で、アルミニウム摂取量が多い。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）などであった。

一方、未加工食品は摂取量推計が実施された食品群について、全般的に加工食品よりアルミニウム含有量は少ないが、第4群（魚介類・肉類・卵類）、及び7群（果実類・野菜類・海藻類）からの摂取が比較的多かった。

加工食品と未加工食品由来の総摂取量を合計したアルミニウムの1人一日当たり摂取量は、小児、学童、青年、成人それぞれ、1.969 mg、2.335 mg、2.844 mg、2.530 mgである。このデータから体重1 kg当たり週間摂取量は以下のように報告されており、全ての年齢層において JECFA PTWI 2 mg/kg 体重/週を下廻っている。PTWI 比は小児>学童>青年>成人の順で高い。

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；成人 0.302 mg/kg 体重/週（但し、平均体重、小児 16.0 kg、学童 36.5 kg、青年 56.5 kg、成人 58.6 kg として）。

2) 食品中のアルミニウム含有量調査

萩本ら(2012)の報告によれば、アルミニウム含有食品添加物を使用した食品を中心として、平成21年度に東京都内で購入した菓子・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、大豆加工品の計105試料について、アルミニウム含有

量の測定を行ったところ、週一度摂取すると体重 16 kg の幼児の PTWI（2006 年 JECFA で 1mg/kg 体重/週とされた）に相当するものが 5 試料あり、子ども、特に幼児では製品の種類や喫食量により、PTWI を超過する可能性があることが示唆された。5 試料とは、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、塩くらげ各 1 試料であった（参照 191：萩本ら 2012）。

3) 食品添加物の生産流通量調査に基づく推計

厚生労働省委託による平成 22 年度、平成 25 年度食品添加物の生産流通量調査に基づく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向け出荷量、同査定量（漬物に使用された後水洗により除かれるものなどを差し引いた値）、査定量のアルミニウム換算値からの国民 1 人一日当たりのアルミニウム摂取量、両添加物由来のアルミニウムを合計した結果を表 2 に記す（参照 26：日本食品添加物協会 2011、参照 192：佐藤 2014）。

表 2 生産流通調査によるミョウバン由来アルミニウム摂取量

	平成 22 年度報告		平成 25 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
純食品向け出荷量	150,000	1,960,000	200,000	2,480,000
純食品向け査定量 1)	135,000	1,880,000	200,000	2,480,000
人摂取量査定値 2)3)	107,000	1,720,000	138,000	1,816,000
1 人一日摂取量 4)	1.8	29.5	3.0	38.9
1 人一日摂取量（アルミニウムとして） 5)	0.2	3.08	0.34	4.05
合計	3.28		4.39	

脚注

- 1) 業界団体（全国ミョウバン工業会、日本無機薬品協会）による使用量報告などを考慮に入れた査定量（kg）。
- 2) 乾燥物（焼ミョウバン）換算 kg
- 3) 用途の内、漬物の漬け液など使用後除去されるものを除き、また食品廃棄率 20% 補正後（平成 25 年度）の人のミョウバン年間推計摂取量、kg
- 4) 単位 mg/人/日
- 5) 硫酸アルミニウムアンモニウム (0.114)、硫酸アルミニウムカリウム (0.104) のアルミニウム含量比（括弧内）により算出したアルミニウム摂取量、mg/人/日

両添加物由来のアルミニウム摂取量合計の JECFA アルミニウム PTWI 比は下記の通

りである（国民1人平均体重 55.1 kg として、食品安全委員会決定、平成 26 年 3 月）。

平成 22 年度： 20.8%（（アルミニウム摂取量 3.28×7）/（2×55.1）= 0.208）

平成 25 年度： 27.9%（（アルミニウム摂取量 4.39×7）/（2×55.1）= 0.279）

上記生産流通調査に基づく推計摂取量は、前項、マーケットバスケット法による実際の推計摂取量と比べ矛盾しない。若干高目なのは、食品添加物として出荷されたものの食品外使用や用後除去、廃棄率が想定以上であることによると思われる。

（2）ミョウバンの使用基準改正後の飲食由来アルミニウム摂取量推計

ミョウバン（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）の使用基準改正後の飲食に由来するアルミニウム摂取量を、以下のように由来別に推計した。

1）ミョウバンの使用基準をパン、菓子に設定した場合における、パン、菓子由来アルミニウム摂取量の推計

本要請書の使用基準案（パン及び菓子へのミョウバン使用量、食品 1 kg 当たりアルミニウムとして最大 100 mg 以下）を適用した場合のアルミニウム推計摂取量を、個別食品小分類へのミョウバン使用実態の国内関係業界への調査（参照 193：厚生労働省 H26）と国民健康・栄養調査特別集計*による食品小分類（国民健康・栄養調査）を細分化した食品ごとの、年齢区分別消費量データと組み合わせて、国民全体及び小児（1～6 歳）について算定した結果を表 3 に示す。

* 西、国民健康・栄養研、「食品摂取頻度・摂取量の特別集計業務、平成 22 年度受託事業報告書別添 1（参照 194：西 2011）

表 3 パン、菓子 使用基準案（*）下でのミョウバン由来アルミニウム摂取量
* 100 mg(アルミニウムとして)/kg 食品

食品小分類	食品番号	食品名	小児		国民全体	
			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	1076	ピザクラスト	0.618	0.433	0.500	0.350
和菓子類	15005	今川焼	0.546	0.382	0.541	0.379
和菓子類	15009	カステラ	0.825	0.578	1.002	0.701
和菓子類	15020	げっぺい	0.015	0.011	0.077	0.054
和菓子類	15024	タルト	0.000	0.000	0.061	0.043
和菓子類	15027	どら焼	0.473	0.331	0.607	0.425
和菓子類	15029	カステラまんじゅう	0.175	0.123	0.213	0.149

和菓子類	15031	くりまんじゅう	0.014	0.010	0.237	0.166
和菓子類	15033	蒸しまんじゅう	0.176	0.123	1.291	0.904
中華まん	15034	あんまん	0.261	0.183	0.132	0.092
中華まん	15035	肉まん	0.935	0.655	0.816	0.571
和菓子類	15045	黒かりんとう	0.215	0.151	0.257	0.180
和菓子類	15046	白かりんとう	0.037	0.026	0.019	0.013
和菓子類	15048	炭酸せんべい	0.021	0.015	0.010	0.007
和菓子類	15050	巻きせんべい	0.000	0.000	0.002	0.001
和菓子類	15054	中華風クッキー	0.009	0.006	0.015	0.011
ケーキ・ペストリー類	15073	シュークリーム	0.765	0.536	1.047	0.733
ケーキ・ペストリー類	15074	スポンジケーキ	0.434	0.304	0.417	0.292
ケーキ・ペストリー類	15075	ショートケーキ	1.161	0.813	1.768	1.238
ケーキ・ペストリー類	15077	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	15078	ケーキドーナツ	2.032	1.422	1.005	0.704
ケーキ・ペストリー類	15082	バターケーキ	0.678	0.475	0.877	0.614
ケーキ・ペストリー類	15083	ホットケーキ	1.102	0.771	0.471	0.330
ケーキ・ペストリー類	15084	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	15085	ジャム入りワッフル	0.000	0.000	0.014	0.010
ビスケット類	15092	ウエーハース	0.172	0.120	0.057	0.040
ビスケット類	15095	サブレ	0.230	0.161	0.158	0.111
ビスケット類	15098	ソフトビスケット	1.960	1.372	1.066	0.746
ビスケット類	15099	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	15101	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	15102	コーンスナック	0.826	0.578	0.243	0.170
ケーキ・ペストリー類	19501	バイクドチーズケー キ	0.062	0.043	0.350	0.245
ケーキ・ペストリー類	19502	レアチーズケーキ	0.420	0.294	0.219	0.153
菓子パン類	19507	メロンパン	0.508	0.356	0.536	0.375
合 計				11.096		10.249

(注) 小児1～6歳、対象者数1619人、平均年齢 3.8歳、平均体重16.5kg
国民全体、対象者数40394人、平均年齢 45.4歳、平均体重55.1kg

表に記したように、使用基準案の下でのアルミニウム摂取量は、小児、国民全体それ

それぞれについて、最大、11.096 mg/人/週(0.672 mg/kg 体重/週)、10.249 mg/人/週(0.186 mg/kg 体重/週)であり、JECFA PTWI (2 mg/kg 体重/週)に対する割合は、33.6%、9.3%である。

2) ミョウバンを適正量使用したその他食品由来のアルミニウム摂取量推計

パン、菓子(類)以外の食品へのミョウバン使用の可能性並びに適正使用下での最大使用濃度について、国内関係食品団体への調査(参照193:厚生労働省 H26)若しくはコーデックス食品添加物一般基準(General Standards for Food Additives, GSFA)(参照14: Codex 2016)における該当食品分類の最大使用濃度と、上記の国民健康・栄養調査特別集計別添1(参照194:西 2011)における食品小分類(国民健康・栄養調査)を細分化した食品ごとの年齢区分別消費量データを組み合わせて、国民全体及び小児について算定した結果を表4に示す。

表4 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

食品小分類	食品番号	食品名	必要量* (mg/kg 食品) アルミとして	小児**		国民全体***	
				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	1025	てんぷら粉	270	0.187	0.353	0.343	0.648
漬物類	6041	かぶ(塩漬)	520	0.067	0.244	0.494	1.798
漬物類	6043	かぶ葉(ぬかみそ漬)	520	0.000	0.000	0.012	0.044
漬物類	6044	かぶ・皮つき(ぬかみそ漬)	520	0.000	0.000	0.212	0.772
漬物類	6195	なす(塩漬)	520	0.005	0.018	0.899	3.272
漬物類	6196	なす(ぬかみそ漬)	520	0.007	0.025	0.313	1.139
漬物類	6197	なす(こうじ漬)	520	0.000	0.000	0.120	0.437
漬物類	6198	なす(からし漬)	520	0.000	0.000	0.040	0.146
漬物類	6199	なす(しば漬)	520	0.000	0.000	0.066	0.240
漬物類	6305	生らっきょう	520	0.000	0.000	0.020	0.073
漬物類	6306	らっきょう甘酢漬	520	0.041	0.149	0.664	2.417
漬物類	7020	梅漬(塩漬)	520	0.021	0.076	0.071	0.258
漬物類	7021	梅漬(調味漬)	520	0.009	0.033	0.037	0.135
魚介類	10342	あかいか	14	0.084	0.008	0.251	0.025
魚介類	10343	けんさきいか	14	0.000	0.000	0.069	0.007

魚介類	10344	こういか	14	0.454	0.044	0.459	0.045
魚介類	10345	するめいか	14	0.982	0.096	3.941	0.386
魚介類	10346	水煮するめいか	14	0.000	0.000	0.045	0.004
魚介類	10347	するめいか(焼き)	14	0.096	0.009	0.124	0.012
魚介類	10348	ほたるいか	14	0.000	0.000	0.022	0.002
魚介類	10349	ほたるいか(ゆで)	14	0.000	0.000	0.141	0.014
魚介類	10352	やりいか	14	0.081	0.008	0.216	0.021
魚介類	10360	いいだこ	70	0.011	0.005	0.051	0.025
魚介類	10361	まだこ	70	0.088	0.043	0.422	0.207
魚介類	10362	まだこ(ゆで)	70	0.249	0.122	0.944	0.463
魚介類	10365	うに	33	0.000	0.000	0.074	0.017
魚介類	10366	粒うに	33	0.000	0.000	0.007	0.002
魚介類	10367	練りうに	33	0.001	0.000	0.011	0.003
魚介類	10387	魚肉ハム	58	0.019	0.008	0.017	0.007
魚介類	10388	魚肉ソーセージ	58	0.456	0.185	0.393	0.160
野菜類	5011	栗(ゆで)	50	0.080	0.028	0.120	0.042
野菜類	5012	栗(甘露煮)	50	0.070	0.025	0.078	0.027
野菜類	6318	れんこん(ゆで)	50	0.045	0.016	0.146	0.051
いも類及び でん粉類	2040	はるさめ	300	0.656	1.378	0.777	1.632
合 計					2.873		14.531

脚注

* 漬物類、かぶ(塩漬け)～らっきょう甘酢漬けの使用濃度は、コーデックス GSFA 基準(食品分類 04.2.2.3)に準拠。それ以外の食品への使用濃度は国内の関係食品業界情報に拠る

** 小児1～6歳、対象者数1619人、平均年齢 3.8歳、平均体重16.5kg

*** 国民全体、対象者数40394人、平均年齢 45.4歳、平均体重55.1kg

表に記したように、ミョウバンをパン、菓子(類)以外の食品への適正量使用下のアルミニウム摂取量は、小児、国民全体それぞれについて、最大、2.873mg/人/週(0.174mg/kg体重/週)、14.531mg/人/週(0.264mg/kg体重/週)であり、JECFA PTWI(2mg/kg体重/週)に対する割合は、8.7%、13.2%である。

3) ミョウバン以外のアルミニウム含有添加物等からのアルミニウム摂取量推計

アルミニウムはミョウバン以外に、着色料であるタール色素アルミニウムレーキに含まれ、これら食品添加物経由で人はアルミニウムを摂取している。そのほか人は、未加

工食品、アルミニウム鍋等の調理器具・容器包装、及び、飲用水由来でアルミニウムを摂取しているので摂取量を以下推計する。アルミニウムはそれ自身アルミニウム末として既存添加物名簿に記載されているが市場流通は確認されていない。また、食品加工時濾過助剤などとして用いられるカオリン、活性白土、酸性白土、ベントナイト、ゼオライト、タルクの主要成分は含水ケイ酸アルミニウムであるが、これらは不溶性の鉱物性物質であり、食品の製造途中で使用された後除去され、最終食品中には殆ど残留しないが、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。仮に、アルミニウムが溶出し溶液中に残る場合、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かそれ以下に相当するとして、その推計値を全体の推計に加えることとした。なお、現実的には、わずかに残留した分は前述のマーケットバスケット調査による加工食品からのアルミニウム摂取量の一部として含まれていると考えられる。

着色料由来のアルミニウム摂取量

タール色素アルミニウムレーキからのアルミニウム摂取量を算定した。該当のタール色素は食用赤色 2 号、3 号、40 号、食用黄色 4 号、5 号、食用緑色 3 号、食用青色 1 号、2 号である。

算定は、厚生労働省委託による食品添加物の生産・流通調査、平成 22 年度、報告、同平成 25 年度報告（参照 26：日本食品添加物協会 2011、参照 192：佐藤 2014）に基づいて行いその結果を表 5 に記す。上記平成 22 年度報告では、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の考察が特別になされ、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 年の 3 年間の国家検定量の平均値を考慮した査定量が記され、この査定量に、各色素中のアルミニウム含量割合（業界情報）を掛けあわせてアルミニウム含有量を推計、更に、食品向け用途の割合が 50%として補正がなされている。補正の根拠として、アルミニウムレーキ色素は子供用玩具、包装容器、ペットフードなど食品外に用いられることが多く、直接摂取用途（医薬品、錠菓、デコレーション、チョコレート、粉わさびなど）の割合は 30～50%と推測されると記されている。次いで、食品廃棄量を 20%と考え、国民 1 人一日当たりの摂取量を算出している。平成 25 年度報告ではかような査定はなされていないので、報告書中の純食品向け出荷量にもとづき、平成 22 年度報告と同様の算出法で摂取量を算出した。参考として、平成 21 年から 3 年間の国家検定量を表 6 に記す。

表 5 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	平成 22 年度生産流通調査			平成 25 年度生産流通調査		備考
	純食品出荷 査定量* k g	アルミニウ ム含有割 合、 %	アルミニウム 含有量** kg	純食品出 荷量 k g	アルミニウム 含有量** kg	
						原体色素含 有割合、%

食用赤色 2 号 A1 レーキ	0	0	0	0	0	0
食用赤色 3 号 A1 レーキ	600	20~25	120~150 (135)	460	92~115	19~22
食用赤色 40 号 A1 レーキ	50	約 20	10 (10)	30	6	14~16
食用黄色 4 号 A1 レーキ	2,300	20~25	460~575 (518)	1,420	284~355	20~23
食用黄色 5 号 A1 レーキ	1,250	20~25	250~313 (282)	1,420	284~355	19~20
食用緑色 3 号 A1 レーキ	0	0	0	0	0	0
食用青色 1 号 A1 レーキ	1,000	20~30	200~300 (250)	970	194~291	12.5~13.5
食用青色 2 号 A1 レーキ	180	20~30	36~54 (45)	260	52~78	18~19
合 計	5,380		1076~1402 (1240)	4560	912~1200 (1056)	
食用用途補正量***			620		528	
食品廃棄補正量****			496		422	
1 人一日当たりアルミニウム摂取量***** mg/人/日			0.011		0.0090	

脚注

* 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 年の 3 年間の国家検定量の平均値を考慮した査定量

** 括弧内は中心値

*** レーキ色素の食品用途は 50%として補正したアルミニウム含有量中心値

**** タール色素（レーキ色素）使用食品の廃棄率が 20%としてさらに補正した量

***** 人口 12,800 万人、365 日

表 6 タール色素アルミニウムレーキの国家検定合格数量 単位 kg

年 度 (平成)	18	19	20	21	22	23
食用赤色 2 号 A 1 レーキ	0	0	0	0	0	0
食用赤色 3 号 A 1 レーキ	502	520	757	575	308	407
食用赤色 40 号 A 1 レーキ	117	0	10	12	45	139
食用黄色 4 号 A 1 レーキ	2,075	2,421	2,451	1,493	1,618	1,152
食用黄色 5 号 A 1 レーキ	772	719	1,487	750	1,529	1,021
食用緑色 3 号 A 1 レーキ	0	0	0	0	0	0
食用青色 1 号 A 1 レーキ	1,017	936	1,150	670	1,097	1,240
食用青色 2 号 A 1 レーキ	200	100	341	179	292	277
合計	4,683	4,696	6,196	3,679	4,889	4,236

(注) 厚生労働省ホームページに掲載の厚生労働省発表資料から引用 (参照 195 : 厚生労働省ホームページ 2017)

表 5 より、体重 1 kg 当たり週間アルミニウム摂取量は、小児 (1~6 歳、平均体重 16.5 kg)、国民全体 (平均体重 55.1 kg)、平成 22 年度それぞれ、0.0047、0.0014 mg/kg 体重/週、平成 25 年度それぞれ 0.0039、0.0012 mg/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。

4) 未加工食品由来のアルミニウム摂取量

未加工食品由来アルミニウムの 1 人一日総摂取量は、前述のマーケットバスケット方式調査 (平成 23~24 年度) において以下のように報告されている、

小児 (1~6 歳) : 0.168 mg/人/日 ; 学童 (7~14 歳) : 0.311 mg/人/日

青年 (15~19 歳) : 0.350 mg/人/日 ; 成人 (20 歳以上) : 0.370 mg/人/日

これらより、体重 1kg 当たり週間摂取量は、以下のように算定される。

小児 : 0.074 mg/kg 体重/週 ; 学童 : 0.060 mg/kg 体重/週

青年 : 0.043 mg/kg 体重/週 ; 成人 : 0.044 mg/kg 体重/週

(平均体重、小児 16.0 kg、学童 36.5 kg、青年 56.5 kg、成人 58.6 kg として)

(参照 4 : 厚生労働省薬食審食品衛生分科会添加物部会資料 2-2 2013)

5) アルミ製器具・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製の器具、容器・包装材料を用いて行われると仮定して、アルミ製鍋及びアルミ泊鍋・トレイ、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消費量を組み合わせてこれら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、アルミの溶出はないものと推定された (参照 196 : 河村ら 2016)。

推定一日摂取量は 平均値で 0.277 ~0.570 mg/人/日、体重 1 kg 当たりの 1 週間摂取量は、小児 0.12 mg/kg 体重/週、学童 0.08 mg/kg 体重/週、青年 0.06 mg/kg 体重/週、成人 0.07 mg/kg 体重/週であった。

(平均体重、小児 16.0 kg、学童 36.5 kg、青年 56.5 kg、成人 58.6 kg として)

6) 水道水に由来するアルミニウム摂取量推計

飲用水に由来するアルミニウムの摂取を、国内水道基準におけるアルミニウムの限量 (0.2 mg/L) と、1 人一日当たりの飲用水量 (調理加工に使用する水を含める) の資料 (体重 10 kg の小児 平均 1 L, 体重 60 kg の成人 平均 2 L, WHO 飲料水質ガイドライン、第 3 版、WHO 2004) (参照 197 : 日本水道協会 2008) を用いて算定した結果、小

児、成人、体重 1 kg、1 週間あたり、それぞれ、0.14 mg/kg 体重/週、0.047 mg/kg 体重/週である。

(3) 使用基準改訂後のアルミニウム摂取量の推計

小児におけるアルミニウム摂取への寄与が大きい、ミョウバンのパン及び菓子への使用基準設定後、パン及び菓子並びにその他加工食品へのミョウバン使用による摂取、ミョウバン以外のアルミニウム含有食品添加物の使用による摂取、また、食品添加物以外の由来として、未加工の食品由来の摂取、アルミ鍋等容器包材由来の摂取、さらに、飲用・調理に用いられる水道水由来の摂取について関連の資料にあたり推計した。ミョウバンの各種食品への使用由来は、本文に記したように国民健康・栄養調査の特別集計による個別食品の年齢層別消費量データの利用や、厚生労働省による食品業界への聞き取り等により、使用の実態を反映し、且つ、使用可能な食品全てを一日に摂取するなど過小評価にならないよう配慮して算定した摂取量を、小児並びに国民全体について推計した。一方、ミョウバン以外のアルミニウム含有添加物由来などその他では、入手出来た全てのデータ・資料・情報を用い、様々な仮定、前提の下で試算したが、試算の精度、対象年齢層はまちまちであり、但し、これらの推計に際しても、基準、データがある場合それらの最大値を用いるなど、過小評価にならないよう配慮した。また、国民 1 人一日当たりの摂取量データはあるが、小児の摂取量データはない場合、小児は、国民全体と同じ量を摂取すると仮定し推計した。小児と国民全体間で使用状況に偏りがなければ、小児の摂取量は過大である。

飲食由来のアルミニウムの体重 1 kg、週間摂取量と JECFA PTWI とを比較するべく、由来別摂取量推計値を小児、国民全体（若しくは成人）それぞれについて、表 7 に記した。

パン及び菓子へのミョウバン使用由来摂取量は、小児において約 0.67 mg/kg 体重/週、その他食品由来を合計しても 0.85 mg/kg 体重/週と JECFA PTWI 比、50%以下に留まる。また、国民 1 人当たりでは、更に低く、パン及び菓子へのミョウバン使用由来摂取量にその他食品由来を合計しても 0.45 mg/kg 体重/週、JECFA PTWI 比 25%以下と推計される。タール色素アルミニウムレーキ由来の摂取量は、小児において約 0.005 mg/kg 体重/週と推計された。食品加工時の濾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 0.12 mg /kg 体重/週と比較的大きい。

次に、間接的な摂取であるが、容器・包装資材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、やはり小児の摂取量が、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、実際の摂取量はもっと少ないものと考えられる。最後に、水道水由来のアルミ摂取量は、水道基準の最大値を用いた場合、小児の摂取量は約 0.14

mg/kg 体重/週であり、パン・菓子以外食品へのミョウバン使用による摂取量約 0.17 mg/kg 体重/週よりは若干少ないが、未加工食品全体からの摂取量 0.074 mg/kg 体重/週
の約 2 倍であり、水道水からのアルミ摂取の寄与も少なくない。

以上、ミョウバンの使用基準改定後、飲食に由来するアルミニウム摂取量の合計は、水道水由来以外で、小児、国民全体(一部、成人全体のデータを含む)について、それぞれ、最大、約 1.165、0.635 mg/kg 体重/週推計され、JECFA のアルミニウム暫定耐容週間摂取量 (2 mg/kg 体重/週) に対する比率はそれぞれ、約 58%、約 32%である。また、水道水由来を含めると、小児、国民全体の推計摂取量はそれぞれ、約 1.31、0.68 mg/kg 体重/週、JECFA 暫定耐容週間摂取量に対する比率はそれぞれ、約 65%、約 34%である。但し、上述のように摂取量推計に際しては、過小な評価にならないよう様々な仮定を設けた上での数字であり、冒頭のマーケットバスケット調査方式による推計では、現状のアルミニウム摂取量は、上記推計を下まわっている。

表 7 使用基準改正後、飲食に由来するアルミニウム摂取量

摂取由来		アルミニウム摂取量 (mg/kg 体重/週)	
		小児(1-6 歳) ¹⁾	国民全体 (成人) ²⁾
①	パン、菓子に使用されるミョウバン (最大使用量 100mg/kg 食品)	0.672	0.186
②	パン、菓子以外に使用されるミョウバン	0.174	0.264
③	着色料	0.005	0.001
④	食品加工用濾過助剤	0.12	0.07
⑤	未加工食品	0.074	0.044
⑥	アルミニウム鍋等	0.12	0.07
	小 計	1.165	0.635
	水道水	0.14 ³⁾	0.0 ⁴⁾
	合 計	1.305	0.682

脚注

- 1) ④⑤⑥以外は小児 1~6 歳の平均体重 16.5 kg として、④⑤⑥は平均体重 16.0 kg として算定
- 2) ④⑤⑥以外は国民全体の平均体重 55.1 kg として、④⑤⑥は成人の平均体重 58.6 kg として算定
- 3) ⑦体重 10 kg の小児の平均水分摂取量は 1L/日 (WHO 飲料水質ガイドライン、第 3 版、WHO 2004, (社) 日本水道協会訳) として、 $0.2 \times 1/10 \times 7 = 0.14$ mg/kg 体重/週
- 4) ⑦水道基準アルミニウム 0.2 mg/kg, 水分摂取量 体重 60 kg の成人 (平均) 2 L/

日 (WHO 飲料水質ガイドライン、第 3 版、WHO 2004, (社) 日本水道協会訳)、 $0.2 \times 2/60 \times 7 = 0.047 \text{ mg/kg 体重/週}$

II 海外

(1) JECFA

JECFA は、1988 年 3 月の第 33 回会合でアルミニウム及びその塩類を含む食品添加物を評価し、暫定耐容週間摂取量 (PTWI) を $7 \text{ mg (アルミニウムとして) /kg 体重/週}$ とした (参照 1 : JECFA TRS 776 1989)。その後、動物試験により生殖系及び神経発達に影響を与える可能性が示唆されたことから、2006 年 6 月に開催された第 67 回 JECFA 会議において、PTWI は 1 mg/kg 体重/週 に引き下げられた (参照 2 : JECFA TRS 940 2007)。その後さらに、新知見をもとに 2011 年 6 月開催の第 74 回会合で再度評価がなされ、PTWI は 2 mg/kg 体重/週 に変更された。同会議報告書では各国、国際機関が評価したアルミニウムの平均暴露量は、下記の様に報告されている。オーストラリア 17 mg/人/週 、中国 $23 \sim 136 \text{ mg/人/週}$ 、香港 36 mg/人/週 、EU $11 \sim 91 \text{ mg/人/週}$ 、米国 60 mg/人/週 、WHO $11 \sim 136 \text{ mg/人/週}$ 。JECFA はこれらデータより、天然食品由来、食品添加物由来、飲用水由来、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、 $10 \sim 140 \text{ mg/人/週}$ 、(体重 60 kg とすると、アルミニウムとして $0.2 \sim 2.3 \text{ mg/kg 体重/週}$) と報告している (参照 3 : JECFA TRS966 2012)。

(2) 欧州連合

欧州連合の食品安全機関 (EFSA) は 2008 年、欧州委員会からの要請を受けて、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暴露の調査を行なった (参照 17 : EFSA 2008)。オランダ、ハンガリー、ドイツ、スウェーデン及びイタリアでの陰膳方式による調査データ、並びに英国 (連合王国)、フィンランド及びフランスでのマーケットバスケットトータルダイエットスタディ方式による調査データから暴露量を推計した。

これによると、職業的ではない大人の水と食品からの平均的な暴露量は、異なる調査間で、国ごと、また、国内で大きなばらつきが見られた。 60 kg 体重の成人の推計暴露量は $0.2 \sim 1.5 \text{ mg/kg 体重/週}$ であった。子供は一般的に体重あたりで示される食品摂取が大人より多く、それゆえ、潜在的に体重あたりのアルミニウム暴露量が最高の集団が存在する。子供及び若者における 97.5 パーセントイルでの推定暴露量は、 0.7 mg/kg 体重/週 (フランスの 3 ~ 15 歳)、 2.3 mg/kg 体重/週 (英国の幼児 1.5 ~ 4.5 歳)、又は、 1.7 mg/kg 体重/週 (英国の 4 ~ 18 歳) であった。したがって、かなりの割合の欧州人口では、EFSA が当時設定した TWI (耐容週間摂取量) 1 mg/kg 体重/週 を超過している可能性がある」と報告している。

(3) オーストラリア

トータルダイエツト法（市場の未加工及び加工食品の分析データ（2008年）を食品消費調査（Australian National Nutrition Surveys, 2007年）データと組みわせ、年齢層別（9ヶ月、2～5歳、13～16歳、17歳以上）アルミニウム摂取量を調査した結果、平均値、90パーセント値の何れも JECFA の PTWI の範囲内であった。対 PTWI 比は、2～5歳で最も高く。平均値で約 30%、90パーセント値では約 60%であった（The 23rd Australian Total Diet Study）（参照 198：FSANZ 2011）。

IV 引用文献

- 参照 1 JECFA TRS 776: Evaluation of certain food additives and contaminants. JECFA 33rd (1988), WHO Technical Report Series 776; 1989
- 参照 2 JECFA TRS 940: Evaluation of certain food additives and contaminants. JECFA 67th (2006), WHO Technical Report Series 940; 2007
- 参照 3 JECFA TRS 966: Evaluation of certain food additives and contaminants. JECFA 74th (2011), WHO Technical Report Series 966; 2012
- 参照 4 厚生労働省: 平成 23～24 年度マーケットバスケット方式によるアルミニウムの摂取量調査の結果について. 平成 25 年 6 月 21 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会; 資料 2-2
- 参照 5 厚生労働省: 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を含有する膨脹剤の使用量の低減について(依頼). 食安基発 0701 第 1 号: 平成 25 年 7 月 1 日
- 参照 6 厚生労働省: 第 8 版食品添加物公定書
- 参照 7 食品添加物公定書解説書第 8 版: 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. 谷村顕雄編, 廣川書店, 2007; D578-D581, D1735-D1741
- 参照 8 日本薬局方解説書編集委員会: 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. 第十六改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011; C5238-C5242, C-4759-C4760
- 参照 9 小塚製薬株式会社: 添付文書 硫酸アルミニウムカリウム水和物. 2012 年 4 月; 第 2 版
- 参照 10 FDA 21CFR: CFR Title21 Chapter I Subchapter B Part 182 SubpartB-Sec.182.1127 Aluminum ammonium sulfate. Sec. 182.1129 Aluminum potassium sulfate. Apr.1,2015; 480
- 参照 11 EC: Commission Regulation (EU) No 380/2012 of 3 May 2012 Official Journal of the European Union L 119/14-17,24,31,28 , Union list of food additives approved for use in foods and conditions of use. November 2014; 97-98
- 参照 12 FSANZ: Australia New Zealand Food Standards Code – Standard 1.3.1 – Food Additives–Schdule 15 – F2016C00194. 1 Mar. 2016; 1-2
- 参照 13 Health Canada. Lists of Food Additives. 2016; List6,8,10,13 List4
- 参照 14 Codex Alimentarius: General standard for food additives CODEX STAN 192-1995. Adopted in 1995. Revision 2016; 67, 77-78, 204-205, 241, 246, 248, 253, 295-296, 397, 402, 404.
- 参照 15 LSRO/FASEB: Evaluation of the health aspects of aluminum compounds as food ingredients. National Technical Information Service(NTIS) 1975; PB262663: FDA Contract No.223-75-2004

- 参照 16 SCF; Commission of the EC: Report of the scientific committee for food (SCF) Twenty-fifth series 1991 (Opinion expressed on 18 May 1990)
- 参照 17 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)
- 参照 18 EFSA: Statement of EFSA On the evaluation of a new study related to the bioavailability of aluminium in food. EFSA Journal 2011;9(5):2157
- 参照 19 Merck Index; 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
- 参照 20 化学工業日報社: アンモニウムミョウバン, カリウムミョウバン. 16615 の化学商品, 化学工業日報社, 2015; 63-64, 94
- 参照 21 厚生労働省: 添加物使用基準リスト(H28.9.26)
- 参照 22 (公財)日本食品化学研究振興財団: 指定添加物リスト(H28.10.6)
- 参照 23 (公財)日本食品化学研究振興財団: 既存添加物名簿(H26.1.30)
- 参照 24 消費者庁: 食品表示基準について. 消費者庁次長通知 消食表第 139 号 平成 27 年 3 月 30 日(2015) 抜粋
- 参照 25 国立健康・栄養研究所: 新しい食品番号表とその使い方. 健康・栄養調査技術研修セミナー資料 平成 23 年度 http://www0.nih.go.jp/eiken/nns/system/dai_1.pdf
- 参照 26 日本食品添加物協会「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」グループ: 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 年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業). 平成 23 年(2011); ミョウバン:306-307, 着色料のアルミニウム含有について:177-180, 二酸化ケイ素:308-309, コチニール色素:10
- 参照 27 食品安全委員会: 添加物評価書 L-グルタミン酸アンモニウム. 府食第 277 号: 平成 20 年 3 月 13 日
- 参照 28 食品安全委員会: 添加物評価書 硫酸カリウム. 府食第 39 号: 平成 25 年 1 月 21 日
- 参照 29 食品安全委員会: 添加物評価書 硫酸亜鉛. 府食第 730 号: 平成 27 年 9 月 15 日
- 参照 30 JECFA FAS 65: Aluminum-containing food additives(addendum). Safety evaluation of certain food additives and contaminants. JECFA 74th (2011), WHO Food Additives Series 65; 2012

- 参照 31 Sunaga M: Single dose bioavailability study of aluminium ammonium sulfate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. Study No. SR07178; 2010a. Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 【非公表】
- 参照 32 Sunaga M: Repeated dose bioavailability study of aluminium ammonium sulfate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. Study No. SR07179; 2010b. Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 【非公表】
- 参照 33 Benke GM, Osborn TW: Urinary silicon excretion by rats following oral administration of silicon compounds. *Food Cosmet Toxicol* 1979; 17: 123-127
- 参照 34 Cefali EA, Nolan JC, McConnell WR, Walters DL: Pharmacokinetic study of zeolite A, sodium aluminosilicate, magnesium silicate, and aluminum hydroxide in dogs. *Pharmaceutical research* 1995; 12: 270-274
- 参照 35 Reiber S, Kukull W, Standish-Lee P: Drinking water aluminium and bioavailability. *J Am Water Works Assoc* 1995; 87: 86-100
- 参照 36 JECFA FAS 58: Aluminium from all sources, including food additives. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. JECFA 67th(2006), WHO Food Additives Series 58; 2007
- 参照 37 Yokel RA, McNamara PJ: Aluminium toxicokinetics: An updated minireview. *Pharmacology & Toxicology* 2001; 88: 159-167.
- 参照 38 Provan SD, Yokel RA(1988a): Aluminium uptake by the in Situ Rat gut preparation. *J Pharm Exp Ther* 1988; 245(3): 928-31
- 参照 39 Provan SD, Yokel RA(1988b): Influence of calcium on aluminum accumulation by the rat jejunal slice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1988; 59: 79-92.
- 参照 40 Froment DH, Buddington B, Miller NL, 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
- 参照 41 van der Voet GB, de Wolff FA: Intestinal absorption of aluminum: effect of sodium and calcium. *Arch Toxicol* 1998; 72: 110-114
- 参照 42 Orihuela D, Meichtry V, Pizarro M: Aluminium-induced impairment of transcellular calcium absorption in the small intestine: calcium uptake and glutathione influence. *J Inorg Biochem* 2005a; 99: 1879-1886
- 参照 43 Jouhanneau P, Raisbeck GM, Yiou F, Lacour B, Banide H, Drueke TB: Gastrointestinal absorption, tissue retention, and urinary excretion of dietary aluminum in rats determined by using ²⁶Al, *Clinical Chemistry* 1997; 43: 1023-1028

- 参照 44 Schonholzer 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. *Clinical Science* 1997; 92: 379-83
- 参照 45 Priest ND, Newton D, Day JP, Talbot RJ, Warner AJ: Human metabolism of aluminium-²⁶ and gallium-⁶⁷ injected as citrates. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14: 287-293
- 参照 46 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
- 参照 47 Priest ND, Newton D, Talbot RJ, McAughey J, Day JP. Fifield LK: 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; 105-129.
- 参照 48 Taylor GA, Moore PB, Ferrier IN, Tyrer SP, Edwardson JA: Gastrointestinal absorption of aluminium and citrate in man. *J Inorg Biochem* 1998; 69: 165-169
- 参照 49 Sunaga M: Single dose bioavailability study of aluminium lactate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. Study No. SR07176; 2010c. Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 【非公表】
- 参照 50 Sunaga M: Repeated dose bioavailability study of aluminium lactate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. Study No. SR07177; 2010d. Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 【非公表】
- 参照 51 Sunaga M: Single dose bioavailability study of aluminium sulfate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. Study No. SR07174; 2010e. Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 【非公表】
- 参照 52 Sunaga M: Repeated dose bioavailability study of aluminium sulfate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. Study No. SR07175; 2010f. Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 【非公表】
- 参照 53 Yokel RA, Florence RL (2006). 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.
- 参照 54 Yokel RA, Florence RL: Aluminum bioavailability from tea infusion. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(12): 3659-63
- 参照 55 Yokel RA, Hicks CL, Florence RL: Aluminum bioavailability from basic sodium aluminum phosphate, an approved food additive emulsifying agent, incorporated in cheese. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(6): 2261-2266

- 参照 56 Somova L, Gregory MA, Khan MS, Surajpal S, Mabika M, Channa ML, Nadar A: Aluminium intoxication in rats I .Acute toxicity. S Afr J Food Sci Nutr 1995; 7(4): 151-155
- 参照 57 Somova LI, 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): 102-105
- 参照 58 Fulton B, Jaw S and Jeffery EH: Bioavailability of Aluminum from Drinking Water. Fundam Appl Toxicol 1989; 12: 144-150
- 参照 59 Struys-Ponsar C, Kerkhofs A, Gauthier A, Soffie M, van den Bosch de Aguilar: Effects of aluminum exposure on behavioral parameters in the rat. Pharmacol Biochem Behav 1997; 56: 643-648
- 参照 60 Yumoto S, Nagai H, Kobayashi K, Tamate A, Kakimi S, Matsuzaki H: ²⁶Al incorporation into the brain of suckling rats through maternal milk. J Inorg Biochem 2003; 97: 155-160
- 参照 61 Day JP, Barker J, Evans LJ, Perks J, Seabright PJ, Ackrill P, et al: Aluminum absorption studied by ²⁶Al tracer. Lancet 1991; 337: 1345
- 参照 62 Öhman LO, Martin RB: Citrate as the main small molecule binding Al³⁺ in serum. Clin Chem 1994; 40: 598-601
- 参照 63 Martin RB, Savory J, Brown S, Bertholf RL, Wills MR: Transferrin binding of Al³⁺ and Fe³⁺. Clin Chem 1987; 33: 405-407
- 参照 64 Sharma P, 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
- 参照 65 Talbot RJ, Newton D, Priest ND, Austin JG, Day JP: Inter-subject variability in the metabolism of aluminium following intravenous injection as citrate. Hum Exp Toxicol 1995; 14(7): 595-9
- 参照 66 Kumar S: Acute toxicity of aluminium chloride, acephate, and their coexposure in male wistar rat. Int J Toxicol 2001; 20: 219-223
- 参照 67 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
- 参照 68 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).
- 参照 69 Roy AK, Talukder G, Sharma A: Similar effects in vivo of two aluminum salts on the liver, kidney, bone, and rattus norvegicus. Bull Environ Contam Toxicol 1991a; 47: 288-295

- 参照 70 EHC; WHO(ed.): Aluminium. Environmental Health Criteria (EHC) 194; World Health Organization 1997
- 参照 71 川崎靖, 梅村隆志, 佐井君江, 長谷川隆一, 門馬純子, 斉藤実, 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
- 参照 72 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* 1994; 8: 271-278
- 参照 73 Katz AC, Frank DW, Sauerhoff MW, Zwicker GM, Freudenthal RI: A 6-Month dietary toxicity study of ACIDIC sodium aluminium phosphate in beagle dogs. *Food Chem Toxicol* 1984; 22(1): 7-9
- 参照 74 Pettersen JC, Hackett DS, Zwicker GM, Sprague GL: Twenty-six week toxicity study with KASAL (basic sodium aluminium phosphate) in beagle dogs. *Environ Geochem Health* 1990; 12: 121-123
- 参照 75 Somova LI, Missankov A, Khan MS: Chronic aluminum intoxication in rats: dose dependent morphological changes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 19: 599-604
- 参照 76 Abd-Elghaffar SKH, El Sökkary GH, Sharkawy AA: Aluminum-induced neurotoxicity and oxidative damage in rabbits: protective effect of melatonin. *Neuroendocrinology Letters* 2005; 26(5):609-616
- 参照 77 Sethi P, Jyoti A, Singh R, Hussain E, Sharma D: Aluminium-induced electrophysiological, biochemical and cognitive modifications in the hippocampus of aging rats. *Neurotoxicology* 2008; 29(6): 1069-1079
- 参照 78 Sun H, Hu C, Jia L, Zhu Y, Zhao H, Shao B, et al: Effects of aluminum exposure on serum sex hormones and androgen receptor expression in male rat. *Biol Trace Elem Res* 2011; 144: 1050-8
- 参照 79 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
- 参照 80 Moselhy WA, Helmy NA, Abdel-Halim BR, Nabil TM, Abdel-Hamid MI: Role of ginger against the reproductive toxicity of aluminium chloride in albino male rats. *Reprod Domest Anim* 2012; 47: 335-43
- 参照 81 Greger JL, Powers CF: Assessment of exposure to parenteral and oral aluminum with and without citrate using a desferrioxamine test in rats. *Toxicology* 1992; 76: 119-132.
- 参照 82 Ecelbarger CA, Greger JL: Dietary citrate and kidney function affect aluminum, zinc, and iron utilization in rats. *J Nutr* 1991; 121: 1755-1762

- 参照 83 Schroeder HA, Mitchener M: Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice. J Nutr 1975a; 105: 452-458
- 参照 84 Schroeder HA, Mitchener M. Life-term Studies in Rats: Effects of aluminum, barium, beryllium, and tungsten. J Nutr 1975b; 105: 421-427
- 参照 85 Bernard BK, Osheroff MR, Hofmann A, Mennear JH: Toxicology and carcinogenesis studies of dietary titanium dioxide-coated mica in male and female Fischer 344 rats. J Toxicol Environ Health 1990; 29:417-429.
- 参照 86 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):1948-1959
- 参照 87 Fujii S: Two-generation toxicity study of aluminium ammonium sulfate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. Study No. SR07180; 2010. Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 【非公表】
- 参照 88 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):219-230
- 参照 89 Fujii S: Two-generation toxicity study of aluminium sulfate in rats. Sapporo, Japan, Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. Study No. SR07181; 2009. Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 【非公表】
- 参照 90 Colomina MT, Roig JL, Torrente M, Vicens P, 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: 565-574
- 参照 91 Poirier J, Semple H, Davies J, Lapointe R, Dziwenka M, Hiltz M, Mujibi D: Double-blind, vehicle-controlled randomized twelve month neurodevelopmental toxicity study of common aluminum salts in the rat. Neuroscience 2011; 193: 338-362
- 参照 92 Semple H: One-year developmental and chronic neurotoxicity study of aluminium citrate in rats. Vegreville, Alberta, Canada, Alberta Research Council Inc. Study TEH-113; Report No. TOA02982.03.rpt; 2010. Submitted to FAO/WHO by the International Aluminium Institute. 【非公表】
- 参照 93 Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR: Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation. Teratology 1989; 40: 21-27
- 参照 94 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

- 参照 95 Golub MS, Han B, Keen CL, Gershwin ME, 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
- 参照 96 Agarwal SK, Ayyash L, Gourley CS, Levy J, Faber K, Hughes CL Jr: Evaluation of the developmental neuroendocrine and reproductive toxicology of aluminium. *Food Chem Toxicol* 1996; 34(1):49-53
- 参照 97 Donald JM, Golub MS, Gershwin ME, Keen CL: Neurobehavioral effects in offspring of mice given excess aluminum in diet during gestation and lactation. *Neurotoxicol Teratol* 1989; 11: 345-351
- 参照 98 Golub MS, Keen CL: Effects of dietary aluminum on pubertal mice. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21(5): 595-602
- 参照 99 Golub MS, Germann SL, Han B, Keen CL: Lifelong feeding of a high aluminum diet to mice. *Toxicology* 2000; 150: 107-117
- 参照 100 Golub MS, 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: 365-372
- 参照 101 Muller G, Bernuzzi V, Desor D, Hutin M-F, Burnel D, Lehr PR: Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum lactate at different gestation periods. *Teratology* 1990; 42: 253-261
- 参照 102 Paternain JL, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J: Embryotoxic and teratogenic effects of aluminum nitrate in rats upon oral administration. *Teratology* 1988; 38: 253-257
- 参照 103 Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J: Effects of oral aluminum administration on perinatal and postnatal development in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1987; 57(1): 129-132
- 参照 104 Domingo JL, Gomez M, Bosque MA, Corbella J: lack of teratogenicity of aluminum Hydroxide in mice. *Life Sciences* 1989; 45: 243-247
- 参照 105 Food and Drug Research Laboratories Inc. : Teratologic Evaluation of FDA 71-45(Sodium Silico-aluminate) May 1,1973 (PB 223-810)
- 参照 106 藤田博, 佐々木美恵子: 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* 1989; 40: 355-362
- 参照 107 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): 579-587
- 参照 108 石館基, 能美武彦, 松井道子: 微生物を用いる変異原性試験データ集. (株)エル・アイ・シー. 1991; 10-11.
- 参照 109 祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子: 染色体異常試験データ集 改定 1998 年版.(株)エル・アイ・シー. 1999; 42.

- 参照 110 Roy AK, Sharma A, Talukder G: Effects of aluminium salts on bone marrow chromosomes in rats in vivo. *Cytobios* 1991b; 66: 105-111.
- 参照 111 Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE: Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat Res* 1991; 260: 321-329.
- 参照 112 Marzin DR, Phi HV: Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat Res* 1985; 115: 49-51.
- 参照 113 Kada T, Hirano K, Shirasu Y; de Serres FJ, Hollaender A (ed.): Screening of environmental chemical mutagens by the Rec⁻assay system with *Bacillus subtilis*, *Chemical mutagens: Principles and methods for their detection* vol.6. Plenum Press. 1980; 149-173,
- 参照 114 Kanematsu N, Hara M, Kada T: Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat Res* 1980; 77: 109-116.
- 参照 115 Nishioka H: Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res* 1975; 31: 185-189.
- 参照 116 Olivier Ph, Marzin D: Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutat Res* 1987; 189: 263-269.
- 参照 117 Oberly TJ, Piper CE, McDonald DS: Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J Toxicol Environ Health* 1982; 9: 367-376.
- 参照 118 DiPaolo JA, Casto BC: Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian hamster cell by inorganic metal salts. *Cancer Res* 1979; 39: 1008-1013.
- 参照 119 Lankoff A, Banasik A, Duma A, Ochniak 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* 2006; 161: 27-36
- 参照 120 Lima PD, Leite DS, Vasconcellos MC: Genotoxic effects of aluminum chloride in cultured human lymphocytes treated in different phase of cell cycle. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 1154-1159
- 参照 121 Sappino AP, Buser R, Lesne L, Gimelli S, Béna F, Belin D, Mandriota SJ: Aluminium chloride promotes anchorage-independent growth in human mammary epithelial cells. *J Appl Toxicol* 2012; 32(3): 233-243
- 参照 122 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* 2005; 20: 402-406.
- 参照 123 Manna GK, Das RK: Chromosome aberration in mice induced by aluminium chloride. *Nucleus* 1972; 15: 180-186.

- 参照 124 Türkez H, Yousef MI, Geyikoglu F: Propolis prevents aluminium-induced genetic and hepatic damages in rat liver. *Food Chem Toxicol*. 2010; 48(10): 2741-6.
- 参照 125 Turkez H, Geyikoğlu F, Tatar A: Borax counteracts genotoxicity of aluminum in rat liver. *Toxicol Ind Health* 2013; 29(9): 775-779
- 参照 126 Geyikoglu F, Türkez H, Bakir TO, Cicek M: The genotoxic, hepatotoxic, nephrotoxic, haematotoxic and histopathological effects in rats after aluminium chronic intoxication. *Toxicol Ind Health* 2013; 29(9):780-791
- 参照 127 Roy AK, Talukder G, Sharma A: Effects of aluminium sulphate on human lymphocyte chromosomes in vitro. *Mutat Res* 1990; 244:179-183.
- 参照 128 Turkez H, Geyikoglu F: The efficiency of bismuth subnitrate against genotoxicity and oxidative stress induced by aluminum sulphate. *Toxicol Ind Health* 2011; 27(2): 133-142
- 参照 129 Migliore L, Cocchi L, Nesti C, Sabbioni E: Micronuclei assay and FISH analysis in human lymphocytes treated with six metal salts. *Environ Mol Mutagen* 1999; 34: 279-284.
- 参照 130 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* 2001; 16(4): 323-327
- 参照 131 Dhir H, Roy AK, 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: 229-236.
- 参照 132 D'Souza SP, Vijayalaxmi KK, Naik P: Assessment of genotoxicity of aluminium acetate in bone marrow, male germ cells and fetal liver cells of Swiss albino mice. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2014; 766: 16-22
- 参照 133 Türkez H, Toğar B: Aluminum phosphide-induced genetic and oxidative damages in rats: attenuation by *Laurus nobilis* leaf extract. *Toxicol Ind Health* 2013; 29(7): 579-583
- 参照 134 Orihuela D, Meichtry V, Pregi N, 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: 1871-1878
- 参照 135 Kaur A, Gill KD: Disruption of neuronal calcium homeostasis after chronic aluminium toxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96: 118-122
- 参照 136 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: 113-121
- 参照 137 Sarin S, Julka D, Gill KD: Regional alterations in calcium homeostasis in the primate brain following chronic aluminium exposure. *Mol Cell Biochem* 1997a; 168: 95-100

- 参照 138 Sarin S, Gupta V, Gill KD: Alterations in lipid composition and neuronal injury in primates following chronic aluminium exposure. *Biol Trace Elem Res* 1997b; 59: 133-143
- 参照 139 Neumann L, Jensen BG: Osteomalacia from Al and Mg antacids. Report of a case of bilateral hip fracture. *Acta Orthop. Scand* 1989; 60: 361-362
- 参照 140 Foldes J, Balena R, Ho A, Parfitt AM, Kleerekoper M: Hypophosphatemic rickets with hypocalciuria following long-term treatment with aluminium-containing antacid. *Bone* 1991; 12: 67-71
- 参照 141 Pivnick EK, Kerr NC, Kaufman RA, Jones DP, Chesney RW: Rickets secondary to phosphate depletion. *Clin Pediatr* 1995; 34: 73-78
- 参照 142 Shetty AK, Thomas T, Rao J, Vargas A: Rickets and secondary craniosynostosis associated with long-term antacid use in an infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1243-1245
- 参照 143 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: 695-698
- 参照 144 Hellström HO, Mjöberg B, Mallmin H, 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. *Osteoporosis International* 2005; 16:1982-1988.
- 参照 145 Fewtrell MS, Bishop NJ, Edmonds CJ, Isaacs EB, Lucas A: Aluminium exposure from parenteral nutrition in preterm infants: bone health at 15-year follow-up. *Pediatrics* 2009; 124:1372-1379.
- 参照 146 Perl DP, Gajdusek DC, Garruto RM, Yanagihara RT, Gibbs CJ: Intraneuronal aluminium accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. *Science* 1982; 217: 1053-1055
- 参照 147 Exley C, Esiri MM: Severe cerebral congophilic angiopathy coincident with increased brain aluminium in a resident of Camelford, Cornwall, UK. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry* 2006; 77: 877-879.
- 参照 148 Walton JR: Aluminium in hippocampal neurons from humans with Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 2006; 27(3):385-394.
- 参照 149 Yumoto S, Kakimi S, Ohsaki A, Ishikawa A: Demonstration of aluminium in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Inorganic Biochemistry* 2009; 103:1579-1584.
- 参照 150 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.

- 参照 151 Itoh M, Suzuki Y, Sugai K, Kozuka N, Ohsawa M, Otsuki T, Goto Y: Progressive leukoencephalopathy associated with aluminium deposits in myelin sheath. *Journal of Child Neurology* 2008; 23:938-943.
- 参照 152 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: 152-167
- 参照 153 Bakar C, Karaman HI, Baba A, Sengünel F: Effect of high aluminium concentration in water resources on human health, case study: Biga Peninsula, northwest part of Turkey. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 2010; 58:935-944.
- 参照 154 Martyn CN, Barker DJP, Osmond C, Harris EC, Edwardson JA, Lacey RF: Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Lancet* 1989; 333: 59-62
- 参照 155 Wettstein A, Aeppli J, Gautshi K, 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.
- 参照 156 Guo CH, Ko WS, Chen PC, Hsu GS, Lin CY, Wang CL: Alterations in trace elements and oxidative stress in uremic patients with dementia. *Biological Trace Element Research* 2009; 131(1):13-24.
- 参照 157 Broe GA, Henderson AS, Creasey H, McCusker E, Korten AE, Jorm AF, Longley W, Anthony JC: A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990; 40: 1698-1707
- 参照 158 Neri LC, Hewitt D: Aluminium, Alzheimer's disease, and drinking water. *Lancet* 1991; 338: 390.
- 参照 159 CSHA: The Canadian Study of Health and Aging: Risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 1994; 44: 2073-2080
- 参照 160 Forster DP, Newens AJ, Kay DWK, 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: 253-258.
- 参照 161 Forbes WF, Lessard S, 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* 1995b; 14: 642-656
- 参照 162 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: 401-405.

- 参照 163 Martyn CN, Coggon DN, Inskip H, Lacey RF, Young WF: Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997; 8: 281-286
- 参照 164 Rogers MAM, Simon DG: A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1999; 28: 205-209
- 参照 165 Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, Gauvreau D: Aluminum forms in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Environ Res* 2000; 84: 234-246
- 参照 166 Flaten TP: Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res Bull* 2001; 55: 187-196.
- 参照 167 Bergomi M, Vinceti M, Nacci G, Pietrini V, Bratter 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: 116-123
- 参照 168 Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, La Gueronniere V, Grandjean H, Vellas B: Cognitive impairment and composition of drinking water in women: findings of the EPIDOS Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 897-902
- 参照 169 Forbes WF, Hayward LM, 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: 269-280
- 参照 170 Forbes WF, 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* 1994a; 13: 488-498
- 参照 171 Forbes WF, McAiney CA, Hayward LM, 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* 1994b; 13: 249-267
- 参照 172 Forbes WF, Agwani N, 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* 1995a; 14: 630-641.
- 参照 173 Forbes WF, Gentleman JF, Agwani N, Lessard S, 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: 142-159
- 参照 174 Jacqmin H, Commenges D, Letenneur L, Barberger-Gateau P, Dartigues J-F: Components of drinking water and risk of cognitive impairment in the elderly. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 48-57

- 参照 175 Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, 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.
- 参照 176 Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, 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. *American Journal of Epidemiology* 2009; 169:489-496.
- 参照 177 Molloy DW, Standish TI, Nieboer E, Turnbull JD, Smith SD, Dubois S: Effects of acute exposure to aluminum on cognition in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* 2007; 70(23):2011-2019.
- 参照 178 Owen PJ, Miles DPB, Draper GJ, Vincent TJ: Retrospective study of mortality after water pollution incident at Lowermoor in north Cornwall. *BMJ* 2002; 324: 1189
- 参照 179 Meyer-Baron M, Schäper M, Knapp G, van Thriel C: Occupational aluminium exposure: evidence in support of its neurobehavioral impact. *Neurotoxicology* 2007; 28(6):1068-1078.
- 参照 180 Kiesswetter E, Schäper M, Buchta M, Schaller KH, Rossbach B, Kraus T, Letzel S: Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: I. Assessment of exposure and neurobehavioral performance of Al welders in the train and truck construction industry over 4 years. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2007; 81:41-67.
- 参照 181 Kiesswetter E, Schäper M, Buchta M, Schaller KH, Rossbach B, Kraus T, Letzel S: Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: II. Assessment of exposure and neurobehavioral performance of Al welders in the automobile industry over 4 years. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2009; 82(10):1191-1210.
- 参照 182 Sakr CJ, Taiwo OA, Galusha DH, Slade MD, Fiellin MG, Bayer F, Savitz DA, Cullen MR: Reproductive outcomes among male and female workers at an aluminium smelter. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2010; 52:137-143.
- 参照 183 Parkinson IS, Ward MK, Feest TG, Fawcett RWP, Kerr DNS: Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy: an epidemiological survey. *Lancet* 1979; 313: 406-409.
- 参照 184 Parkinson IS, Ward MK, Kerr DNS: Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: the aluminium intoxication syndrome during regular haemodialysis. *J Clin Pathol* 1981; 34: 1285-1294.
- 参照 185 Platts MM, Goode GC, Hislop JS: Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis. *BMJ* 1977; 2: 657-660

- 参照 186 Kerr DNS, Ward MK, Ellis HA, Simpson W, 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: 123-141.
- 参照 187 Starkey BJ: Aluminium in renal disease: current knowledge and future developments. Ann Clin Biochem 1987; 24: 337-344.
- 参照 188 Drüeke TB: Intestinal absorption of aluminium in renal failure. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl. 2): 13-16.
- 参照 189 国立医薬品食品衛生研究所: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
- 参照 190 国立医薬品食品衛生研究所: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
- 参照 191 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
- 参照 192 佐藤恭子「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: 食品添加物の生産量統計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 年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業). 平成 26 年 3 月 (2014); 19(ミョウバン), 11(着色料), 20(二酸化ケイ素), 33(コチニール色素), 31, 142
- 参照 193 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(H26)
- 参照 194 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 22 年度受託事業(厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課)平成 25 年 5 月 27 日;1-35
- 参照 195 厚生労働省:食品衛生法第 25 条第 1 項に基づくタール色素の検査結果(平成 21 年度～平成 23 年度).厚生労働省ホームページ 2017
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuten/081030/index.html
- 参照 196 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
- 参照 197 (社)日本水道協会: アルミニウム. 国包章一, 遠藤卓郎, 西村哲治 (監訳). WHO 飲料水水質ガイドライン(WHO 2004), 社団法人日本水道協会. 2008; 第 3 版第 1 巻: 302-304, 483-484
- 参照 198 FSANZ: The 23rd Australian total diet study. Food Standards Australia New Zealand; 2011: 1-41, 109-117
- 参照 199 平成 29 年 3 月 10 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会; 資料 3-1～3-5

参照 200 曹 永暁，水田保子，豊田武士，赤木純一，小川久美子：食品添加物規格基準設定等
試験検査 委託者：厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課（平成 24 年度品目）
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最終報告
書 平成 26 年 3 月 31 日 国立医薬品食品衛生研究所 病理部