

(案)

添加物評価書

硫酸アルミニウムアンモニウム、
硫酸アルミニウムカリウム

2017年5月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
＜審議の経緯＞	3
＜食品安全委員会委員名簿＞	3
＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞	3
I. 評価対象品目の概要	6
1. 用途	6
2. 主成分の名称	6
3. 分子式、分子量	7
4. 性状等	7
5. 安定性	8
6. 起源又は発見の経緯	8
7. 我が国及び諸外国における使用状況	8
(1) 我が国における使用状況	8
(2) 諸外国における使用状況	10
8. 国際機関等における評価	11
(1) JECFAにおける評価	11
(2) 米国における評価	13
(3) EUにおける評価	13
9. 評価要請の経緯、使用基準の改正の概要	15
II. 安全性に係る知見の概要	16
1. 体内動態	16
(1) 硫酸アルミニウムアンモニウム	17
(2) 硫酸アルミニウムカリウム	19
(3) その他のアルミニウム塩	19
(4) 参考資料	35
(5) 体内動態のまとめ	40
2. 毒性	41
(1) 遺伝毒性	42
(2) 急性毒性	52
(3) 反復投与毒性	54
(4) 発がん性試験	76
(5) 生殖発生毒性	80
(6) 一般薬理試験	102
(7) ヒトにおける知見	106
III. 一日摂取量の推計等	106
IV. 食品健康影響評価	106

< 参照 >	108
--------------	-----

1 <審議の経緯>

2 2017 年 3 月 21 日 厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響
3 評価について要請（厚生労働省発生食 0321 第 26 号）、関係書
4 類の接受

5 2017 年 3 月 28 日 第 644 回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2017 年 4 月 5 日 第 159 回添加物専門調査会

7 2017 年 5 月 29 日 第 160 回添加物専門調査会

8

9 <食品安全委員会委員名簿>

(2017 年 1 月 7 日から)

佐藤 洋 (委員長)

山添 康 (委員長代理)

吉田 緑

山本 茂貴

石井 克枝

堀口 逸子

村田 容常

10

11 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2015 年 10 月 1 日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

宇佐見 誠

久保田 紀久枝

佐藤 恭子

祖父江 友孝

高須 伸二

高橋 智

塚本 徹哉

戸塚 ゆ加里

中江 大

西 信雄

北條 仁

松井 徹

森田 明美

山田 雅巳

1 <参考人>

2 田中 亮太（器具・容器包装専門調査会及び汚染物質等専門調査会専門委員）

要 約

膨張剤、製造用剤として使用される添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」(CAS 登録番号: 7784-26-1 (硫酸アルミニウムアンモニウム・12 水和物として) 又は CAS 番号: 7784-25-0 (硫酸アルミニウムアンモニウム (無水物) として)) 及び「硫酸アルミニウムカリウム」(CAS 登録番号: 7784-24-9 (硫酸アルミニウムカリウム・12 水和物として) 又は CAS 番号: 10043-67-1 (硫酸アルミニウムカリウム (無水物) として)) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム及びアルミニウム塩類を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

I. 評価対象品目の概要

久保田専門委員：

品目の概要の修正部分について、異議ございません。

1. 用途

膨張剤、製造用剤（保色剤、形状保持剤等）（参照 1）【第 644 回食品安全委員会諮問資料】

2. 主成分の名称

（1）和名：硫酸アルミニウムアンモニウム

結晶物：アンモニウムミョウバン

乾燥物：焼アンモニウムミョウバン

英名¹：Aluminium ammonium sulfate dodecahydrate

（CAS 登録番号:7784-26-1）

Aluminium ammonium sulfate decahydrate

Aluminium ammonium sulfate tetrahydrate

Aluminium ammonium sulfate trihydrate

Aluminium ammonium sulfate dihydrate

Aluminium ammonium sulfate

（CAS 登録番号:7784-25-0）（参照 2）【公定書】

（2）和名：硫酸アルミニウムカリウム

結晶物：カリミョウバン，ミョウバン

乾燥物：焼ミョウバン

英名¹：Aluminium potassium sulfate dodecahydrate

（CAS 登録番号：7784-24-9）

Aluminium potassium sulfate decahydrate

Aluminium potassium sulfate hexahydrate

Aluminium potassium sulfate trihydrate

Aluminium potassium sulfate dihydrate

Aluminium potassium sulfate

（CAS 登録番号:10043-67-1）（参照 2）【公定書】

事務局より：

アルミニウムの英語表記について、近年”aluminum”とすることもあるようですが、どのような表記が適切かご検討ください。

松井専門委員：

¹ アルミニウムは”aluminum”と綴られる場合もある。

aluminium 英語 aluminum 米語 だと思います。aluminium で良いのではないのでしょうか。

中江専門委員：

「aluminum」はアメリカ英語で北米で使われ、「aluminium」はイギリス英語で北米以外の国々で使われています。また、IUPAC では「aluminium」、Chemical Abstract では aluminum。どちらでもいいと言えどどちらでもいいですが、たぶん専門家でも意見が一致しないと思います。関係省庁・海外規制当局・JECFA などで行っているか調べればいかがでしょうか。

佐藤専門委員：

JECFA では、英語表記、aluminium が使用されています。

事務局より：

第 159 回専門調査会でのご審議を受け、脚注を付しました。

3. 分子式、分子量

(1) 硫酸アルミニウムアンモニウム

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

分子量：12 水和物 453.33、無水物 237.15 (参照 2) 【公定書】

(2) 硫酸アルミニウムカリウム

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

分子量：12 水和物 474.39、無水物 258.21 (参照 2) 【公定書】

4. 性状等

(1) 硫酸アルミニウムアンモニウム

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

(2) 硫酸アルミニウムカリウム

我が国において現在使用が認められている添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の成分規格において、定義として、「本品には結晶物及び乾燥物があり、それぞれを

1 硫酸アルミニウムカリウム及び硫酸アルミニウムカリウム（乾燥）と称する。」、含
2 量として、「本品を 200℃で 4 時間乾燥したものは、硫酸アルミニウムカリウム
3 $[\text{AlK}(\text{SO}_4)_2]$ 96.5%以上を含む。」、性状として、「本品は、無～白色の結晶、粉末、
4 片、顆粒又は塊で、においがなく、味がやや渋く、収れん性がある。」と規定されて
5 いる。（参照 2）【公定書】

6 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
7 規格基準の改正を要請した者（以下「規格基準改正要請者」という。）による規格
8 基準改正案において、成分規格は現行の規定から変更されていない。

5. 安定性

（1）硫酸アルミニウムアンモニウム

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

（参照 3、4）【The Merck Index、公定書解説書】

（2）硫酸アルミニウムカリウム

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

6. 起源又は発見の経緯

23 硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムは、太古古くから
24 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
25 4）【公定書解説書】

26 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
27 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、
28 食品添加物として指定された。硫酸アルミニウムカリウム（カリウムミョウバン）
29 は昭和 23 年 7 月 13 日に、食品添加物として指定された。いずれも、合成膨張剤の
30 配合原料のほか、ゆでだこ、くらげ、漬物、煮物の色調を良くするための保色剤と
31 して用いられる。（参照 4）【公定書解説書】

32 医薬品分野においては、硫酸アルミニウムカリウムは、乾燥硫酸アルミニウムカ
33 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
34 本薬局方にも収載されており、口腔粘膜・皮膚の炎症又は潰瘍の収れん・止血、止
35 汗等に使われる。（参照 5、6）【日本薬局方、硫酸アルミニウムカリウム添付文書】

7. 我が国及び諸外国における使用状況

（1）我が国における使用状況

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

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

② 硫酸アルミニウムカリウム

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

③ その他のアルミニウムを含有する添加物

現在、我が国において添加物として使用が認められているアルミニウム化合物及びその使用基準はそれぞれ表 1、表 2 のとおりである。(参照 7、8)【概要書、厚生労働省添加物部会資料】

表 1 我が国で添加物として使用が認められているアルミニウム化合物

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

表 2 添加物であるアルミニウム化合物の用途及び使用基準一覧

添加物	用途	使用基準
アルミニウム	着色料	こんぶ類、食肉、鮮魚介類(鯨肉を含む。)、茶、のり類、豆類、野菜及びわかめ類に使用してはならない。
食用赤色二号アルミニウムレーキ 食用赤色三号アルミニウムレーキ 食用赤色四〇号アルミニウムレーキ 食用黄色四号アルミニウムレーキ 食用黄色五号アルミニウムレーキ 食用緑色三号アルミニウムレーキ 食用青色一号アルミニウムレーキ 食用青色二号アルミニウムレーキ		カステラ、きなこ、魚肉漬物、鯨肉漬物、こんぶ類、しょう油、食肉、食肉漬物、スポンジケーキ、鮮魚介類(鯨肉を含む。)、茶、のり類、マーマレード、豆類、みそ、めん類(ワンタンを含む。)、野菜及びわかめ類に使用してはならない。
硫酸アルミニウムアンモニウム	膨張剤、製造用剤	みそに使用してはならない。

硫酸アルミニウムカリウム		
カオリン 活性白土 酸性白土 ゼオライト タルク ベントナイト	製造用剤	酸性白土、カオリン、ベントナイト、タルク、砂、ケイソウ土及びパーライト並びにこれらに類似する不溶性の鉱物性物質は、食品の製造又は加工上必要不可欠な場合以外は食品に使用してはならない。 酸性白土、カオリン、ベントナイト、タルク、砂、ケイソウ土及びパーライト並びにこれらに類似する不溶性の鉱物性物質の食品中の残存量は、2物質以上使用する場合であっても、食品の0.50% <u>(チューインガムにタルクのみを使用する場合には、5.0%)</u> 以下でなければならない。

事務局より：

第159回専門調査会でのご審議を受け、表に「用途」の記述を追加いたしました。

(2) 諸外国における使用状況

① コーデックス委員会

硫酸アルミニウムアンモニウムは、GSFA²（食品添加物に関するコーデックス一般規格）に収載され、膨張剤、保色剤、形状保持剤等として、蒸しパン、漬物野菜等に使用が認められている。硫酸アルミニウムカリウムはGSFAに収載されていない。（参照9）【GSFA2016】

② 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、一般に安全とみなされる（GRAS）物質であって、食品全般に、適正製造規範（GMP）の下で必要量使用することが認められている。（参照10）【FDA2015】

③ EUにおける使用状況

欧州連合（EU）では、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は、硫酸アルミニウム塩類として使用基準が規定され、さくらんぼの砂糖漬けに200 mg/L（又は mg/kg）使用が認められているほか、硫酸アルミニウムは液卵白に25 mg/L（又は mg/kg）使用が認められている。（参照11）【EC2012】

④ オーストラリア、ニュージーランドにおける使用状況

オーストラリア、ニュージーランドにおいては、硫酸アルミニウム類は指定されていない。なお、リン酸アルミニウムナトリウムが膨張剤として指定されている。（参照12）【FSANZ2016】

² 本文中で用いられた略称については別紙に名称等を示す。

⑤ カナダにおける使用状況

カナダでは、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形状保持剤として野菜の漬物類等に、酸度調整剤、酸性素材、水分調整剤としてベーキングパウダー等に GMP の下での使用が認められている。(参照 13)
【Health Canada2016】

8. 国際機関等における評価

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

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

(1) JECFA における評価

1977 年、第 21 回会合において、JECFA は、着色料として使用される添加物「アルミニウム(金属)」について評価を行っている。評価の結果、アルミニウム(金属)及びアルミニウム塩による試験成績をもとに、ADI を「特定しない」と評価している。(参照 14) 【TRS617】

1982 年、第 26 回会合において、JECFA は、添加物「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」及び添加物「塩基性リン酸アルミニウムナトリウム」について評価を行っている。評価の結果、酸性リン酸アルミニウムナトリウムについてのビーグル犬を用いた 90 日間反復投与毒性試験の成績をもとに、暫定的に ADI を 0～0.6 mg/kg 体重/日(アルミニウムとして)と評価している。なお、1986 年までにヒトにおける吸収及び代謝に関する試験成績、短期毒性試験成績、多世代生殖毒性試験成績の提出が必要としている。(参照 15) 【TRS683】

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

1 添加物「酸性リン酸アルミニウムナトリウム」及び「塩基性リン酸アルミニウム
2 ナトリウム」の暫定 ADI 0～0.6 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）を適用す
3 ることとしている。（参照 1 6）【TRS733】
4

5 1987 年、第 30 回会合において、JECFA は、添加物「酸性リン酸アルミニウ
6 ムナトリウム」及び添加物「塩基性リン酸アルミニウムナトリウム」の再評価を
7 行っている。評価の結果、リン酸アルミニウムナトリウム及び他のアルミニウム
8 塩の吸収に関する試験成績に基づき、アルミニウムの消化管吸収は極めて低く、
9 短期間の摂取で~~有為~~有意な体内蓄積は起きないと判断し、添加物「酸性リン酸アル
10 ミニウムナトリウム」及び添加物「塩基性リン酸アルミニウムナトリウム」の
11 暫定 ADI（0～0.6 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして））を継続するとともに、
12 添加物である全てのアルミニウム塩について暫定 ADI（0～0.6 mg/kg 体重/日（アル
13 ミニウムとして））を適用することを確認した。また、次回以降に詳細な再評価
14 を行う予定であるとし、吸収及び代謝に関する試験成績並びに短期間投与により
15 組織への蓄積が認められなければ、多世代生殖毒性試験成績は必要ないとしてい
16 る。（参照 1 7）【TRS751】
17

18 1988 年、第 33 回会合において、JECFA は、汚染物質としてのアルミニウム
19 の評価を行っている。評価の結果、摂取量、吸収、分布及びアルツハイマー病を
20 含む神経影響について検討し、高用量のアルミニウムを摂取しても吸収はごくわ
21 ずかであり、分布する臓器（心臓、脾臓、骨）に毒性が認められないと考え、酸
22 性リン酸アルミニウムナトリウムについてのビーグル犬を用いた 90 日間反復投
23 与毒性試験の成績をもとに、アルミニウムの PTWI を 7.0 mg/kg 体重/週として
24 いる。（参照 1 8）【TRS776】
25

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

また、様々なアルミニウム含有添加物のバイオアベイラビリティのデータ、神

1 経行動学的なエンドポイントを含んだ適切な発達毒性や多世代毒性試験が必要
2 であるとしている。豆乳ベースの調製粉乳を摂取している幼児のリスクは、評価
3 の前に、調製粉乳中のアルミニウム形態、バイオアベイラビリティの同定試験が
4 必要であるとしている。(参照 19、20)【TRS940、FAS58】

5
6 2011 年、第 74 回会合において、JECFA は、添加物を含む全ての食品中アル
7 ミニウムについて、体内動態、毒性、一日摂取量に係る新たな知見をもとに再評
8 価を行っている。再評価の結果、アルミニウム化合物の吸収は 0.01～0.3%と考
9 えられたが、化合物間又はヒトと動物間の動態の差を検討することは困難として
10 いる。また、クエン酸アルミニウムは他のアルミニウム化合物より溶けやすく、
11 食事由来より飲水由来の方がバイオアベイラビリティが高いと考えられるとし、
12 クエン酸アルミニウムについてのラットを用いた発生毒性試験成績における
13 NOAEL (30mg/kg 体重/日)に基づき、不確実係数 100 で除し PTWI を 2mg/kg
14 体重/週 (アルミニウムとして)とし、これまでのアルミニウム化合物の PTWI を
15 撤回している。また、子供のばく露量では PTWI を 2 倍まで超える可能性がある
16 としている。(参照 21、22)【TRS966、FAS65】

17 18 (2) 米国における評価

19 1975 年、FDA の GRAS 物質評価専門委員会 (SCOGS) により、添加物「硫
20 酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」を含む
21 アルミニウム塩について、現在得られている知見からは、現在又は将来使用され
22 ると考えられる使用量でヒトに有害影響を示す合理的な根拠はないとされてい
23 る。(参照 23)【FASEB(1975)】

24 25 (3) EU における評価

26 1990 年、SCF 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
27 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
28 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
29 ムとして)を支持するとした上で、ケイ酸アルミニウム塩については、バイオア
30 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
31 ている。(参照 24)【SCF1990】

32
33 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
34 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
35 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、
36 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)、
37 NOAEL は 10～100 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして)としている。EFSA
38 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、食品を通じたアルミニウムの摂取とアルツハイマー病のリスクとの関連は認められないとしている。ヨーロッパにおいて、TWI (1 mg/kg 体重/週) を超過する懸念がある人口集団が認められるとしている。(参照 2 5) 【EFSA2008】

2011 年、EFSA は、アルミニウムのバイオアベイラビリティに関する新しい報告について評価を行っている。その結果、硫酸アルミニウム、赤色 40 号アルミニウムレーキ、ケイ酸アルミニウムナトリウムを含む 12 種類のアルミニウム化合物における、アルミニウムの経口バイオアベイラビリティは、0.02~0.21% の範囲内であつた。アルミニウムの経口バイオアベイラビリティは、既存の報告では飲水から摂取する場合約 0.3%、食品・飲料から摂取する場合約 0.1%とされており、新しい報告での値は既存報告値の上下で 10 倍の範囲内に収まっていた。このことから、当該再評価によって、アルミニウム化合物におけるアルミニウムのバイオアベイラビリティに関して、EFSA が 2008 年に得た結論を変更する根拠は得られず、したがって EFSA はアルミニウムを含有する食品添加物の安全性評価を再検討する理由はないとしている。(参照 2 6) 【EFSA2011】

事務局より：

2011 年の評価で、「既存の報告値から 10 倍の範囲内に収まっていた。」の記載について、原文では”....falls within the overall 10-fold range of previously reported bioavailability values (EFSA, 2008)”となっています。EFSA (2008) でのバイオアベイラビリティの既存報告値は、0.1(食事・飲料)、0.3 (飲水) とされていることから、”10-fold range”は「1/10 倍~10 倍」を意味していると思われます。どのような記載が適切かご検討ください。

中江専門委員：

2008 年の EFSA の報告書は、アルミニウムのバイオアベイラビリティについて、飲水からだ 0.3%程度、食品・飲料からだ約 0.1%と述べた後、食品由来の場合、化学的な存在様式の違いにより少なくとも 10 倍変動する、と記載しています。この場合の「10 倍」とはレンジのことを指していて、(食品なので) 0.1% (この値が平均値とか中央値とかいう意味ではありません。)を含む上下 10 倍程度の幅がある、ということを言いたいのです。一方、2011 年の報告書は、再評価の結果を

全体的に取り纏めた数値である「0.02-0.2%」が、既存（2008年）の報告値である0.1%を含み、その上下10倍程度のレンジを示していたということを言っているのです。だからこそ、2011年の報告書は、当該再評価から2008年の結論を変更するに足る新たな情報が得られず、したがって、アルミニウムを含有する食品添加物の安全性評価を再検討する理由がない、と結論したのです。

しつこいようですが、10倍のレンジは、上下10倍です。「1/10倍～10倍」だと、上下100倍のレンジになります。

事務局より：

第159回専門調査会でのご審議を受け、加筆いたしました。ご確認ください。

中江専門委員：

私のコメントの「上下10倍」というのは「上限と下限の間に10倍の開きがある範囲」、つまり、「上限値が下限値の10倍になるような範囲」という意味で、これはまたは「下限値が上限値の1/10になるような範囲」と同義です。どちらの解釈をしても、下限値が1なら上限値は10、下限値が1/10なら上限値は1です。だから、「0.02～0.21%」という範囲は、まさにこの「上限値が下限値の10倍になるような範囲」または「下限値が上限値の1/10になるような範囲」であるわけです。

9. 評価要請の経緯、使用基準の改正の概要

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

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

今般、厚生労働省において添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」、「硫酸アルミニウムカリウム」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」、「硫酸アルミニウムカリウム」の使用基準について、表3及び表4のとおり改正を検討するものであるとしている。（参照1）【第644回食品安全委員会諮問資料】

表 3 添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」の使用基準改正

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

(改正部分は下線箇所)

表 4 添加物「硫酸アルミニウムカリウム」の使用基準改正

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

(改正部分は下線箇所)

森田専門委員：

改正になぜ突然、パン・菓子が入ってきたのか、この項目の表現のみでは、全くわかりませんので、厚労省の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（3/10）の資料の参照（参照 185）は、ここでも参照が必要だと思います。

また、「マーケットバスケット調査の結果や国際的な基準値見直しの状況を踏まえ、アルミニウムを含有する食品を多量に摂取する小児において、寄与が大きいと考えられるパン、菓子類への使用基準を検討することとされた」といった一文があればわかりやすいかと考えます。

事務局より；

第 159 回専門調査会でのご審議を受け、記述を追加しました。ご確認ください。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

事務局より：

第 159 回専門調査会において、（3）⑥（25 ページ）までご審議いただいております。

1．体内動態

消化管内では、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムはイオン化して吸収されることを考えると、硫酸アルミニウムアンモニウム及び

1 硫酸アルミニウムカリウムに加え、これらを構成する各イオンの体内動態を評価
2 する必要がある。そこで、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウム
3 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
4 ニウムイオンで構成される物質を被験物質とした体内動態に係る知見も併せ、総
5 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
6 カリウム」の体内動態に関する検討を行うこととした。

石井専門委員、松井専門委員：
この文案でよいと思います。

7
8 アンモニウムイオンについては、添加物「アンモニウムイソバレレート（第2
9 版）」の評価書（2014）において、ヒトが食品を摂取することにより、消化管内
10 において、1日当たり十二指腸で10mg、結腸で約3gのアンモニアが産生され
11 るとされている。産生されたアンモニアはほとんどが吸収された後、門脈循環に
12 入るとされている。健常なヒトではアンモニウムイオンは肝臓で速やかに尿素に
13 変換され、尿中に排泄されるとされている。

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

18 【アンモニウムイソバレレート評価書（第2版）】

石井専門委員：
この文案で結構だと思います。

19
20 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
21 （2013）及び添加物「硫酸亜鉛」の評価書（2015）で体内動態に係る知見が検討
22 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
23 い。また、その後、新たな知見が認められていないため、本評価書では体内動態
24 の検討は行っていない。（参照 28、29、30）【硫酸カリウム評価書、硫酸亜
25 鉛評価書、硫酸カリウム検索結果】

26 27 （1）硫酸アルミニウムアンモニウム

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

29 SD ラット（雌雄、各群3～4匹）に硫酸アルミニウムアンモニウム（アルミ
30 ニウムとして33、110mg/kg 体重³）を単回強制経口投与し、血清中アルミニウ
31 ム濃度を測定する試験が実施されている。

32
33 その結果、110mg/kg 体重投与群の雄1匹、雌3匹が死亡し、動物を追加した

³ JECFA による換算値。

とされている。剖検の結果から、死亡の原因として長時間の絶食や採血による失血などが考察されている。投与 24 時間後までの血中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) から算出したバイオアベイラビリティ⁴は、表 5 のとおりであった。(参照 2、3 1)

石井専門委員：

AUC は日本薬学会による「薬学用語解説」によれば「薬物血中濃度-時間曲線下面積」とされており、「-」が必要なようです。

事務局より：

本文中に「-」を加えました。

表 5 バイオアベイラビリティ

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

事務局より：

原著によれば静脈内投与 (2 mg/kg) も行っているようです。記載の要否をご検討ください。なお、Sunaga (2010b~f) についても同様です。

伊藤専門委員：

バイオアベイラビリティの計算には静脈内投与の結果が必要です (原著 16 ページ) ので、記載が必要です。以下も同様です。

伊藤専門委員：

「(3) その他のアルミニウム塩」の⑬と⑮は Sunaga (2010a) と同様に、⑭と⑯は Sunaga (2010b) と同様に、投与方法等の修正をお願いできればと思います。それぞれ静脈内投与も行ったことを記載しないと、バイオアベイラビリティの結果が記載されていることが不自然だと思います。

頭金専門委員：

静脈投与試験については、あくまでもバイオアベイラビリティの算出に必要なとの位置づけと思います。従って、体内動態のまとめには、直接関係しないことから、

⁴ 原著によれば、以下の式より算出したとされている。

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

あえて記載する必要はないと思います。

石井専門委員：

頭金先生のご意見に賛同いたします。

事務局より：

第 159 回専門調査会でのご審議を受け、バイオアベイラビリティの算出方法について原著を参照し、脚注を付しました。なお、見え消しになっておりませんが、以降の知見にも同様に脚注を付しております。

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

SD ラット（雌雄、各群 4 匹）に硫酸アルミニウムアンモニウム（アルミニウムとして 33、110mg/kg 体重/日³）を 1 日 1 回 14 日間、強制経口投与し、14～15 日目の血清中アルミニウム濃度を測定する試験が実施されている。

その結果、バイオアベイラビリティ⁴は、表 6 のとおりであった。

表 6 バイオアベイラビリティ

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

また、Cmax と AUC は用量に応じて上昇し、蓄積は認められなかった。Sunaga は、前述の Sunaga（2010a）の結果と比較し、反復投与により硫酸アルミニウムアンモニウムの吸収が減少するとしている。（参照 2 2、3 2）

（２）硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムの体内動態に関する知見は認められていない。

（３）その他のアルミニウム塩

事務局より：

各知見について、原案では吸収、分布、排泄に分類し、その順としております。それぞれの分類の中での順番についてご検討ください。年代順、動物種ごとなどが考えられるかと存じます。

伊藤専門委員：

少なくとも動物よりヒトの知見を先にし、動物では灌流実験より *in vivo* を先に

してはいかがでしょうか。

石井専門委員：

動物種ごとがよろしいのではないのでしょうか。

事務局より：

動物種ごととしたうえで、ヒトの知見を他の動物の知見より先にし、動物では灌流実験より *in vivo* を先にすることでよろしいのでしょうか。

石井専門委員：

よろしいと思います。その上で発行年ごとに整理してください。

事務局より：

体内動態のご審議が一通り終わりましたら、ご指摘の順に並び替えいたします。

① 吸収（ラット）（Benke & Osborn（1979））

SD ラット（各群雄 4 匹）にアルミノケイ酸ナトリウム又はゼオライト A（合成アルミノケイ酸ナトリウム）（それぞれ 40、200、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。

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とケイ酸に分解された後に、ケイ酸のみが吸収されると考察している。（参照 3 3）

② 吸収（イヌ）（Cefali ら（1995））

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

その結果、ケイ素の AUC について、ゼオライト A 投与群で増加が認められた。ケイ素のその他の吸収に係る測定値（C_{max}、T_{max}）、アルミニウムの吸収に係る測定値については、被験物質投与に関連する影響は認められなかった。（参照 3 4）

③ 吸収（レビュー）（Reiber ら（1995）、Yokel & McNamara（2001）（JECFA（2007）で引用））

アルミニウムの吸収率は、腸管内腔、血中、組織液中の化学種の量、アルミニウムイオンと対になる酸（乳酸、クエン酸等）や、競合するイオン（鉄、ケイ酸

等)によって影響される。吸収前に消化管において化学種が変更される変化することもある。胃酸によって大部分のアルミニウムは単量体まで分解されたとする知見もある。十二指腸において pH が中性になれば、水酸化アルミニウムになると考えられる。アルミニウムイオンの水溶性は、pH が中性で最も低い。

よって、ほとんどのアルミニウム化合物は小腸において、水酸化アルミニウムとして沈降し、取り込まれず糞中に排泄されと考えられるが、クエン酸やその他の低分子の有機酸は、腸においてアルミニウムの水溶溶解性を高くするとともににことによって、クエン酸の場合はさらに腸管上皮細胞に作用してすることによって、アルミニウムの吸収を促進する可能性が示唆される。

Yokel & McNamara は、アルミニウムの吸収メカニズムとしては、受動的及び能動的輸送によって腸細胞を通過するものと、細胞間隙を拡散するものの2つの経路が推定されているとしている。また、食事中と飲水中のアルミニウムのバイオアベイラビリティは、同程度であることが示唆されるとしている。(参照 20、35、36)

松井専門委員：

Yokel & McNamara (2001) に関しまして次の2点を加えたほうが良いと思います。

1) アルミニウムは受動的および能動的輸送によって消化管上皮細胞内を通過する経路と、細胞間隙を拡散する経路によって吸収される。

2) 「(3) 反復投与毒性」では、飲水投与試験もかなりあります。ミョウバンは食品に添加されていますので、飲水中と食品中のアルミニウムのバイオアベイラビリティに関して、なんらかの記述があったほうが良いでしょう。The limited published data suggest that oral Al bioavailability from food is in the same range as from water,. と記述されています。

「化学種が変更される」→「化学種が変化する」が良いかもしれません。アルミニウムは単量体まで分解：「monomolecular」となっていると思いますが、これを「単量体」と訳することは気になります。適切な用語があればよいのですが、提案できず申しわけありません。

「水溶性を高くするとともに」→「溶解性を高めるとともに」がよいかもしれません。

Reiber ら (1995) はアルミニウムがクエン酸アルミニウムとして吸収されることが、高い吸収性のメカニズムとしていると思います。

Yokel & McNamara (2001) は、クエン酸がアルミニウムの溶解性を高める、クエン酸アルミニウムとして吸収される、クエン酸がタイトジャンクションを開かせる、この3のメカニズムによってクエン酸がアルミニウム吸収を促進することを示唆する論文を引用していますが、クエン酸アルミニウムとして吸収されることに関

しては否定的であり、また、クエン酸以外の有機酸では、溶解性を高めることが吸収促進のメカニズムであると読みました。

事務局より：

第 159 回専門調査会でのご審議を受け、記載を追加・修正いたしました。ご確認ください。また、「monomolecular」の訳語として適切な単語をご検討ください。

④ 吸収（ラット~~小~~空腸灌流試験~~及び組織培養試験~~）（Provan & Yokel（1988a）~~、Provan & Yokel（1988b）~~（JECFA（2007）で引用））

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

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

石井専門委員：

「細胞間隙経路やナトリウムトランスポーター阻害薬の添加によるアルミニウム取込みの減少」の部分は、ちょっと意味が分かりにくいと思います。

松井専門委員：

Provan & Yokel（1988a）は、

1）「十二指腸とは異なり、空腸のアルミニウム取り込みは、基本的に細胞間隙経路で生じる拡散による。」となっていますので、「小腸」は「空腸」とした方がよいと思います。

2）どこまで記述するかですが、細胞間隙経路やナトリウムトランスポーターの阻害薬によるアルミニウム取込みの減少、酸化的リン酸化脱共役剤の添加の影響は認められなかったことから、空腸からのアルミニウムの吸収は、エネルギー非依存性、ナトリウム依存性の細胞間隙経路を介した輸送経路によるとしている。また、カルシウム欠損培地の使用によるアルミニウムの取込み増加が認められたことから、カルシウム欠損は、細胞間隙経路の透過性を高め、アルミニウム吸収を促進するとしている。

としてはいかがでしょうか

Provan & Yokel（1988b）は、腸管組織（切片）培養試験であり、実験系がまったく異なります。この実験系では細胞間隙経路の解析はできず、また、粘膜側からの取り込みと漿膜側からの取り込みは区別できません。したがって、結果は Provan

& Yokel (1988a) とまったく異なります。

この試験で、アルミニウムの取り込みは飽和型であり、細胞間隙経路の阻害薬の影響を受けませんので、細胞内を通過する系があることは確かでしょう。

一方、培地のカルシウム濃度が高いとアルミニウム取り込みが増加しますので、「アルミニウムはカルシウムと細胞内への流入経路で競合する」は言えないと思います。

カルシウムチャネル活性化剤やカルシウムポンプ (ATPase) 阻害剤であるバナジウムによりアルミニウムの取り込みが増加します。また、カルシウムチャネル阻害剤により取り込みは抑制されます。なお、Provan & Yokel (1988a) ではカルシウムチャネル阻害剤の影響は認められていません。

単純にカルシウムと同じ経路でアルミニウムが細胞内に取り込まれるのではなく、かなり複雑なメカニズムがあると思われます。

事務局より：

第 159 回専門調査会でのご審議を受け、Provan & Yokel (1988b) に関する記述を削除しました。Provan & Yokel (1988a) の著者らの考察について、どのように記載するかご検討ください。

松井専門委員：

参照で Provan & Yokel (1988b) が残っています。これを削除したほうがよいでしょう。

まとめとしては、要旨や考察に示されているように、「エネルギーに依存しないがナトリウムに依存する細胞間隙を通過する経路で、消化管からアルミニウムが吸収されているとしている。」でよいと思います。

伊藤専門委員：

Provan & Yokel (1988a) の考察は、松井先生のご提案のような形で良いかと思いますが、「アルミニウム取込の減少」は認められていますので、「・・・によりアルミニウム取込の減少が認められたこと、・・・」などとする必要があるかと思います。

事務局より：

ご指摘を受け、本文に追記いたしました。ご確認ください。

~~また、追加試験が実施されており、その結果、カルシウムチャネル遮断薬によるアルミニウム取込みの阻害、カルシウムチャネル活性化薬によるアルミニウム取込みの増加が認められた。~~

~~以上の結果から、Provan & Yokel は、アルミニウムはカルシウムと細胞内へ~~

~~の流入経路で競合することを示唆している。~~（参照 20、37、~~38~~）

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

SD ラット（雄）にアルミニウム化合物を表 7 のような投与群を設定して、単回強制経口投与する試験が実施されている。

表 7 投与群

群	匹数	投与物質
I	6	スクラルファート ⁵ （1.2 mmol/kg 体重/日（アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日））
II	6	水酸化アルミニウム（1.2 mmol/kg 体重/日（アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日））
III	7	塩化アルミニウム（1.2 mmol/kg 体重/日（アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日））
IV	6	乳酸アルミニウム（1.2 mmol/kg 体重/日（アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日））
V	6	スクラルファート ⁵ （1.2 mmol/kg 体重/日（アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日））＋クエン酸（1.2 mmol/kg 体重/日）
VI	6	塩化アルミニウム（1.2 mmol/kg 体重/日（アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日））＋クエン酸カルシウム（2.4 mmol/kg 体重/日）
VII	14	クエン酸アルミニウム（0.89 mmol/kg 体重/日（アルミニウムとして 24mg/kg 体重/日））
VIII	4	水酸化アルミニウム（1.2 mmol/kg 体重/日（アルミニウムとして 35mg/kg 体重/日））＋クエン酸ナトリウム（1.2 mmol/kg 体重/日）

佐藤専門委員：

スクラルファートは消化性潰瘍治療剤（抗潰瘍剤）のようですが、脚注は不要でしょうか？

事務局より：

脚注を付しました。ご確認ください。

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

⁵ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の治療に用いられる。

1 について、水酸化アルミニウム 0.007%、塩化アルミニウム 0.043%、クエン酸ア
2 ルミニウム 0.54%と推定している。(参照 20、39)

3
4 ⑥ 吸収(ラット小腸灌流試験)(vander Voet & de Wolff (1998) (JECFA (2007)
5 で引用))

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

8 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
9 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
10 た。(参照 20、40)

事務局より：

塩化アルミニウムの濃度について、JECFA (2007) では 20 mmol/L とのみ記載
されておりますが、原著を確認したところ 30 mmol/L での試験も行っているため、
20 及び 30 mmol/L と記載いたしました。

11
12 ~~⑦ 吸収(ニワトリ十二指腸上皮細胞試験、ラット小腸灌流試験)(Orihuela ら~~
13 ~~(2005a) (JECFA (2007) で引用))~~

14 ~~ニワトリの十二指腸上皮細胞にアルミニウム、⁴⁵Ca、カルシウムチャネル活性~~
15 ~~化薬を添加する試験が実施されている。~~

16 ~~その結果、乳酸アルミニウム (0~150 µmol/L) の添加により、⁴⁵Ca の取込み~~
17 ~~は約 50% 減少したが、カルシウムチャネル活性化薬の作用に対するアルミニウ~~
18 ~~ム添加による影響は認められなかった。~~

19 ~~同報告において、ラットの小腸を用いた灌流試験も実施されており、その結果、~~
20 ~~カルシウムの取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~~
21 ~~た。(参照 19、41)~~

事務局より：

同一の文献について、要請者は一般薬理でも引用しておりますが、それぞれの
ように記載するべきかご検討ください。

伊藤専門委員：

この論文はアルミニウムの吸収を調べたものではないようですので、ここでは
不要ではないでしょうか？

松井専門委員：

Al が Ca 吸収に及ぼす影響を示したものですので、ここでの記載は不要でし
ょう。

事務局より：

本知見について削除するかどうかご検討ください。

石井専門委員：

アルミニウムとカルシウムは同じカルシウムチャネルを通して細胞内に流入するということを示唆するデータですので、必ずしも不要とは言えないような気がします。

事務局より：

第 159 回専門調査会でのご審議を受け、体内動態の知見としては削除し、一般薬理の記載（102 ページ）を加筆いたしました。

⑧⑦ 吸収（ラット）（Jouhanneau ら（1997）（JECFA（2007）で引用））

Wistar ラット（雄、20 匹）に ^{26}Al （3.8 ng）及び ^{27}Al （63 ng）を含む脱イオン水（400 μl ）を強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、 ^{26}Al 及び ^{27}Al （63 ng）の吸収率及び最高濃度到達時間（Tmax）は、表 8 のとおりであった。（参照 20、42）

表 8 吸収率及び最高濃度到達時間

被験物質（用量）	吸収率	Tmax
^{26}Al （3.8 ng）、 ^{27}Al （63 ng）	0.01%	1 時間
^{26}Al （3.8 ng）、 ^{27}Al （63 ng）、クエン酸（20 <u>mg</u> <u>^3mg</u> ）	<0.11%	30 分未満

⑨⑧ 吸収（ラット）（Schönholzer ら（1997）（JECFA（2007）で引用））

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

その結果、吸収率は、表 9 のとおりであった。（参照 20、43）

表 9 吸収率

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

⑩⑨ 吸収（ヒト）（JECFA（2007）で引用（Priest（2004）））

男性 1 例に ^{26}Al （1.1 μg ）及びクエン酸ナトリウムを単回経口摂取させる試験が実施されている。

その結果、投与 6 時間後のアルミニウムの吸収率は、表 10 のとおりであったとされている。（参照 2 0）

伊藤専門委員：

投与 6 時間後のアルミニウムの吸収率について、引用元の記載が見つけれませんが、意味がわかりにくいと思います。

表 10 吸収率

被験物質	用量（アルミニウムとして）	吸収率
^{26}Al 、クエン酸ナトリウム	1.1 μg	1%

事務局より：

JECFA（2007）では Priest ら（1995）及び Priest（2004）を参照しております。今般、新たに原著が提出されましたので、Priest ら（1995）の原著を確認したところ、JECFA（2007）と異なる知見について記述されていたため、そちらを別立てして 40 ページに記載いたしました。Priest（2004）のレビューについて、このような記載でよいかご確認ください。

伊藤専門委員：

これは総説ですので、上記の試験のみを記載するのでしたら原著を引用すべきではないでしょうか（記載を見つけれられておりませんが）。本総説の 6.1, 7.1, 8 あたりに多くの報告が引用されていますが、上記のみを記載する意味が理解できておりません。

松井専門委員：

表 10 のデータですが、Priest（2004）中では用量を見つけることができませんでした。確認をお願いします。吸収率 1%ですと、Table 5 の Ref 37（② 分布（ヒト）の Day ら（1991）として引用）であり、用量も同じです。用量が Priest（2004）で示されていないなら、不正確な引用となります。

⑩ 吸収（ヒト）（Priest ら（1998）（JECFA（2007）で引用）のデータは Priest（2004）Table 5 の Ref 47 と同じものだと思います。

Day ら（1991）と Priest ら（1998）を参照するならば、Al 吸収に関する限り Priest（2004）の参照は不要だと思います。

事務局より：

本知見について削除することにより検討ください。

④⑩ 吸収（ヒト）（Priest ら（1998）（JECFA（2007）で引用））

男性 2 例にクエン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム又は水酸化アルミニウムとクエン酸ナトリウムの混合物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、表 11 のとおりであったとされている。

表 11 吸収率

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

Priest は、クエン酸によってアルミニウム塩の吸収率が上昇したとしている。（参照 20、44）

④⑪ 吸収（ヒト）（Taylor ら（1998）（JECFA（2007）で引用））

男性 3 例を一晩絶食させ、水酸化アルミニウム（アルミニウムとして 280 mg；104 mM）及びクエン酸イオン（3.2 g；167 mM）を含むフルーツジュース（100 mL）を摂取させる試験が実施されている。

その結果、血中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。

Taylor らは、このことから、アルミニウムはクエン酸アルミニウムとして吸収されるのではなく、クエン酸は腸管上皮に作用してアルミニウムの吸収を促進すると示唆している。（参照 20、45）

石井専門委員：

原著の記述では、それぞれ「104 mM」及び「167 mM」となっています。これらの記述を今風に改めると「104 mmol/L」及び「167 mmol/L」となります。ただ、それらの数値の直前に記載されている重量、アルミニウム 280 mg とクエン酸 3.2 g、を mol 数で表すと、それぞれ「10.4 mmol」及び「16.7 mmol」となります。原文を尊重するなら前者、分かりやすさを重視するなら後者を採用するのがよろしいと思います。なお、JECFA（2007）にある aluminium（280 mg, 104 mmol）と citrate（3.2 g, 1.67 mmol）のモル数はどちらも誤りです。

⑭⑫ 吸収（ラット）（Sunaga（2010c）（JECFA（2012）で引用））

SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 27、91 mg/kg 体重³）を強制経口投与し、血清中アルミニウム濃度を測定単回飲水投与する試験が実施されている。

その結果、投与 24 時間後までの AUC から算出した~~の~~バイオアベイラビリティ⁴は、表 12 のとおりであった。（参照 2 2、4 6）

表 12 バイオアベイラビリティ

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

事務局より：

Sunaga（2010a）の記載と同様に修正いたしました。Sunaga（2010d）～Sunaga（2010f）についても同様に修正いたしました。

⑭⑬ 吸収（ラット）（Sunaga（2010d）（JECFA（2012）で引用））

SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 27、91 mg/kg 体重/日³）を 1 日 1 回 14 日間、強制経口投与し、14～15 日目の血清中アルミニウム濃度を測定 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⁴は、表 13 のとおりであった。蓄積は認められなかった。

表 13 バイオアベイラビリティ

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

Sunaga は、前述の Sunaga（2010c）の結果と比較し、反復投与により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 15～20 倍高かった。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 2 2、4 7）。

事務局より：

JECFA（2012）では AUC について、”The AUCs for the high-dose group were about 10–15 times greater than those for the low-dose group”と記載されておりますが、原著を確認し「15～20 倍」といたしました。

石井専門委員：

この例もそうですが、JECFA の記述には誤りが散見されるので注意が必要です。

⑬⑭ 吸収（ラット）（Sunaga（2010e）（JECFA（2012）で引用））

SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に硫酸アルミニウム（アルミニウムとして 98、158 mg/kg 体重³⁾）を強制経口投与し、血清中アルミニウム濃度を測定単回飲水投与する試験が実施されている。

その結果、投与 24 時間後までの AUC から算出した~~の~~バイオアベイラビリティ⁴⁾は、表 14 のとおりであった（参照 2 2、4 8）。

表 14 バイオアベイラビリティ

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

事務局より：

原著によれば、硫酸アルミニウムとして 2,000 mg/kg 体重の投与群も設定されていましたが、同群では雌 1 匹を除きすべてが死亡したため、バイオアベイラビリティを測定しなかったと記載されていることから、本評価書案では言及しておりませんがよろしいでしょうか。

中江専門委員：

「なお、2,000 mg/kg 体重での投与群も設定されていたが、同群では、雌 1 匹を除きすべてが死亡したため、バイオアベイラビリティを測定していない。」と追記する方がいいです。

伊藤専門委員：

記載するとすれば毒性のところではないでしょうか。

石井専門委員：

2,000 mg/kg 体重という用量は、他の 2 つの用量と大きくかけ離れていますし、

ほとんどの例が死亡したということです、ここで言及する必要はないように思っています。

④⑤ 吸収（ラット）（Sunaga（2010f）（JECFA（2012）で引用））

SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に硫酸アルミニウム（アルミニウムとして 98、158 mg/kg 体重/日³）を 1 日 1 回 14 日間、強制経口投与し、14～15 日目の血清中アルミニウム濃度を測定 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⁴は、表 15 のとおりであった。Cmax と AUC は用量に応じて上昇し、蓄積は認められなかった。

表 15 バイオアベイラビリティ

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

Sunaga は、前述の Sunaga（2010e）の結果と比較し、雄で反復投与により硫酸アルミニウムの吸収が減少するとしている。（参照 2 2、4 9）

④⑥ 吸収（ラット）（Yokel & Florence（2006））

Fisher344 ラット（各群雄 5 匹）に[²⁶Al]酸性リン酸アルミニウムナトリウム（1、2%）を含むビスケット 1g を単回経口投与 し、同時に ²⁷Al を静脈内投与する試験が実施されている。

その結果、バイオアベイラビリティ⁶及び Tmax は、表 16 のとおりであった。（参照 5 0）

伊藤専門委員：

バイオアベイラビリティについて、±SD も記載してはいかがでしょうか。また、「<」は必要でしょうか。

伊藤専門委員：

脚注 6 は脚注 4（18 ページ）と同様に、日本語で記載してはいかがでしょうか。また、Yokel & Florence（2006）と Yokel & Florence（2008）は同じ方法で算出していると思われます。前者にも ²⁷Al を静脈内投与したことを記載しないと、式の意味がわかりにくいのではないのでしょうか。

⁶ 原著によれば、以下の式より算出したとされている。

$$\text{バイオアベイラビリティ (F)} = \frac{(^{26}\text{Al の台形面積 (trapezoidal areas) の総和} / ^{27}\text{Al の台形面積の総和}) \times (^{27}\text{Al の 1 時間当たりの静注速度} \times \text{時間} / ^{26}\text{Al の投与量})}{}$$

事務局より：

ご指摘を受け ^{27}Al を静脈内投与したことを追記し、脚注 6 を日本語で記載しました。ご確認ください。なお、脚注 6 の原文は以下の通りです。

Oral ^{26}Al bioavailability (F) was calculated as follows and expressed as a percent:

$$F = \left(\frac{\text{the sum of the trapezoidal areas for } ^{26}\text{Al}}{\text{the sum of the trapezoidal areas for } ^{27}\text{Al}} \right) \times \left(\frac{^{27}\text{Al hourly infusion rate} \times \text{time}}{^{26}\text{Al dose}} \right)$$

表 16 バイオアベイラビリティ及び最高濃度到達時間

被験物質	用量	バイオアベイラビリティ	Tmax
酸性リン酸アルミニウム	0.01g	<0.11%	4.2 時間
ムナトリウム	0.02g	0.13%	6.0 時間

~~48~~①⑦ 吸収（ラット）（Yokel & Florence（2008）（JECFA（2012）で引用））

Fisher344 ラット（雄、8 匹）に [^{26}Al]クエン酸アルミニウム（ ^{26}Al として 71.3 ng/mL）を含む茶葉浸出液 1 mL を強制経口投与し、同時に ^{27}Al を静脈内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⁶は、表 17 のとおりであった。Yokel & Florence は、この結果はこれまで報告されてきた強制経口投与による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、上述（p31）の Yokel & Florence（2006）における、ビスケットに添加した混餌投与によるアルミニウムのバイオアベイラビリティ（0.12%）より大きいとしている。（参照 2 2、5 1）

表 17 吸収率

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

事務局より：

Yokel & Florence（2006）におけるバイオアベイラビリティ値について、①⑥では 2006 年の文献に従い、酸性リン酸アルミニウムの濃度 1%で<0.11%、濃度 2%で 0.13%としております。一方、①⑦では Yokel & Florence（2008）の記述に従い 0.12%としております。

~~49~~①⑧ 吸収（ラット）（Yokel ら（2008）（JECFA（2012）で引用））

Fisher344 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 1 g を混餌投与し、同時にうち 1 匹に ^{27}Al を点滴静脈内投与（100 μ g/kg 体重/時間）して血中アルミニウム濃度を 500 μ g/L

に調節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、
バイオアベイラビリティ⁶及び最高濃度到達時間は、表 18 のとおりであった。
(参照 22、52)

表 18 バイオアベイラビリティ及び最高濃度到達時間

被験物質の用量	バイオアベイラビリティ	T _{max}
0.015g	0.10±0.07%	8.0 時間
0.03g	0.29±0.18%	8.6 時間

~~20~~¹⁹ 分布 (ラット) (Somova & Khan (1996) (JECFA (2007) で引用))

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

その結果、血漿、脳、肝臓、骨及び腎臓のアルミニウム量について、用量依存
的な増加が認められた。アルミニウム濃度は骨>腎臓>脳、肝臓>血漿の順であ
った。(参照 20、53)

松井専門委員：

「分布」ですから用量依存性に加え、Al 濃度の組織間の差を示したほうが良いで
しょう。

事務局より：

組織ごとのアルミニウム濃度について記載しました。ご確認ください。

松井専門委員：

アルミニウム濃度は、低用量の場合は骨>腎臓>肝臓>脳>血漿、高用量の場合
は骨>腎臓>脳、肝臓>血漿の順、とした方が良いかも知れません。

~~21~~²⁰ 分布 (ラット) (Fulton ら (1989) (JECFA (2007) で引用))

SD ラット (各群雄 6 匹) に水酸化アルミニウム又は塩化アルミニウム (それ
ぞれアルミニウムとして 0、0.1、2.0、100mg/4L (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用量に
依存した増加が認められたが、腸管以外の臓器ではクエン酸又は酢酸の投与によ
る影響は認められなかった。(参照 20、54)

~~22~~²¹ 分布 (ラット) (Jouhanneau ら (1997) 再掲 (p26) (JECFA (2007) で引
用))

Wistar ラット（雄 20 匹）に ^{26}Al (3.8ng) 及び ^{27}Al (63ng) を含む脱イオン水 (400 μl) を投与する試験が実施されている。

その結果、放射活性は約 1 時間で骨に分布し、30 日以上保持された。Jouhanneau らは、アルミニウムの貯留期間は約 500 日であると示唆している。（参照 20、42）

⑭⑭ 分布（ヒト）（Martin ら（1987）、Day ら（1991）及び Öhman & Martin（1994）（JECFA（2007）で引用））

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

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

また、アルミニウムの結合試験が実施されており、血中アルミニウムの 90% がトランスフェリンと結合し、残りの 10% がクエン酸アルミニウムとして存在していた。

一方、トランスフェリンは血中で最も強力にアルミニウムと結合するたんぱく質であり、鉄と競合しないとする報告もある。

（参照 20、55、56、57）

松井専門委員：

Day ら（1991）は、ヒトにおける Al 吸収に関する論文でもあります。トレーサを用いた試験ですので、「吸収」でも示したほうが良いでしょう。

なお、この論文は⑨ 吸収（ヒト）（JECFA（2007）で引用（Priest（2004）））でコメントしています。100 ng の ^{26}Al +1 μg の ^{27}Al を与えた試験です。（計 1.1 μg ）この点も記述したほうが良いでしょう。

⑭⑭ 分布（ラット）（Sharma & Mishra（2006）（JECFA（2012）で引用））

妊娠 Wistar ラット（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。

また、授乳中のラット（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、母乳を介するアルミニウムの輸送が認められた。（参照 22、58）

石井専門委員：

「高濃度のアルミニウム分布」、「アルミニウムの高い分布」といった表現がありますが、何をもって「高・低」を判断するのでしょうか。

(4) 参考資料

以降の知見については、①については、当該報告で得られた吸収率の値は他の報告と乖離があるものの、原著が確認できず実験方法の詳細が不明である上に、実験方法が吸収率を求める一般的な方法とは異なっていることから、②から⑦については、経口投与以外の投与経路によるものであることから、アルミニウム化合物の体内動態を検討する資料にはならないものであるが、参考資料として記載する。

事務局より：

(3)「その他のアルミニウム塩」と同様に、②～⑦の各知見の順番についてご検討ください。

石井専門委員：

やはり動物順が良いのではないのでしょうか。

事務局より：

体内動態のご審議が一通り終わりましたら、(3)「その他のアルミニウム塩」と同様に並び替えいたします。

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

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

表 19 アルミニウム化合物の投与量と吸収率

化合物名	投与形態	^{27}Al 投与量 (mg)	^{26}Al 投与量 (ng)	吸収率 (平均値%±標準 偏差)
クエン酸アルミニウム	水溶液	50	1.47	0.079 ± 0.006
塩化アルミニウム	水溶液	50	1.24	0.054 ± 0.015

硝酸アルミニウム	水溶液	50	1.77	0.045 ± 0.013
硫酸アルミニウム	水溶液	50	2.44	0.210 ± 0.079
水酸化アルミニウム	懸濁液 ⁷	17	12.2	0.025 ± 0.041
酸化アルミニウム	懸濁液 ⁷	23	17.9	0.018 ± 0.038
金属アルミニウム	混合物 ⁸	6.9	1.4	$<0.015^3$
Powdered pot entroyte	混合物 ⁸	26	2.40	0.042 ± 0.004
食用赤色 40 号アル ミニウムレーキ	混合物 ⁸	414 ⁹	0.96	0.093 ± 0.020
酸性リン酸アルミニ ウムナトリウム	懸濁液 ⁷	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 ⁷	10	0.31	$<0.015^3$
アルミノケイ酸ナト リウム	懸濁液 ⁷	27	0.60	0.120 ± 0.011

事務局より：

クエン酸アルミニウムの吸収率について、JECFA では 0.078、EFSA では 0.079 ± 0.006 とされています。ここでは EFSA の記載に倣っています。

各アルミニウム化合物の吸収率は 0.3% 以下であった。

Priest は、これらの試験結果はヒトによる知見と一致するとしている。

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

JECFA (2012) は、アルミニウム化合物の吸収は 0.01~0.3% であり、水溶性のものほどバイオアベイラビリティが高いと考えられたが、化合物の種類間及び動物の種差間での吸収の差について明確な結論を得ることはできないとしている。(参照 2 2、2 6)

⁷ カルボキシメチルセルロース懸濁液。

⁸ 蜂蜜と混合し、舌下に投与。

⁹ 全化合物 (色素レーキ) 量。

1 本専門調査会としては、本報告で得られた吸収率の値は他の報告と乖離がある
2 もの、原著が確認できず実験方法の詳細が不明であることから、評価に用いる
3 ことは困難であると考えた。

頭金専門委員：

データが他の報告との乖離があるものの原著がなく、実験方法の詳細がわからな
いため、評価に用いることは難しいのではないのでしょうか。

石井専門委員：

硫酸アルミニウムの、①吸収率が他の報告値と大きく異なっており、②投与量も
非常に多いことから、本知見は評価に用いるには適さないと考えます。

伊藤専門委員：

吸収率を求める一般的な方法を用いたものではないので、本知見は評価には用い
るには適さないと考えます。

中江専門委員：

本知見が評価に用いるのに適さないのであれば、評価書から削除する、参考資料
とするなどの扱いを検討すべきではないのでしょうか。

石塚専門委員：

参考資料とすることでよいと思います。

② 分布（ラット）（Somova ら（1995）（JECFA（2007）で引用））

Wistar ラット（各群雄 20 匹）に塩化アルミニウム（5mg/kg 体重/日）を連続
した 3 日間、尾静脈投与し、最終投与 1、21 日後に~~と殺す~~安楽死させる試験が実
施されている。

その結果、臓器中のアルミニウム濃度について、投与 1 日後で脳、骨及び腎臓
において蓄積が認められたとされている。投与 21 日後には脳、骨及び腎臓の蓄
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。（参照 20、59）

③ 分布（ラット）（JECFA（2007）で引用（Yokel（2005）））

ラット（系統不明）にクエン酸アルミニウム（0.5mmol/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が実施さ
れている。

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。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。

1 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
2 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
3 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込みは、
4 ナトリウムや pH によって影響されず、エネルギーに依存しているようであると
5 されている。取込みは、基質及びモノカルボン酸トランスポーター阻害薬のい
6 ずれか又は双方、あるいは有機酸アニオン輸送ファミリーによって阻害されるとさ
7 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
8 れている。

9 Yokel らは、ラットとヒトにおける取込み機序の差異についての知見が不十分
10 であり、ラットからヒトへの外挿は難しいとしている。(参照 20)

事務局より：

JECFA (2007) の文献一覧から本知見の原著が漏れており、原著の確認ができません。本知見の扱いについてご検討ください。

伊藤専門委員：

トランスポーターの情報は有用かもしれませんが、評価書評価の方針によるのではないのでしょうか。

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

12 2 ヶ月齢の Wistar ラット (雄) にグルコン酸アルミニウム (アルミニウムと
13 して 0.667 mg/250 µl) を週に 3 回、2 ヶ月間腹腔内投与し、脳と肝臓のアルミ
14 ニウム濃度を測定する試験が実施されている。

15 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 37
16 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。

17 また、JECFA (2007) によれば、同報告において、アルミニウムのばく露による
18 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、
19 その結果、グルタミンの分布に影響が認められた。(参照 20、60)

事務局より：

以下の 3 点についてご確認ください。

① ラットの匹数について原著本文では、コントロール 10 匹、投与群 19 匹と書いてあるものの、原著表 1 を見ると投与群も以下の 3 つに分かれております。

- ・ 2 か月投与
- ・ 2 か月投与し 1 か月休薬
- ・ 3 か月投与

どのように記載すべきかご検討ください。

② 肝臓、脳でのアルミニウム濃度比について、各群での値をどのように記載すべ

きかご検討ください。なお、本案では2か月投与群について記載しております。

③ 最後の段落の JECFA (2007) の見解について、この記載でよろしいかご確認ください。

伊藤専門委員：

①については、投与群の合計が 19 匹であることを記載するしかないのではないのでしょうか。

③については、「アルミニウムのばく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」との記載を見つけることができませんでした。

事務局より：

③については、原著に対応する記載が認められず、削除とすることによろしいでしょうか。

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

授乳 Wistar ラット（5 匹）に²⁶Al]塩化アルミニウム（²⁶Al]として 470pg/日、20 dpm¹⁰/日）と²⁷Al] 塩化アルミニウム（²⁷Al として 9μg/日）を含む試料を出生 1～20 日後まで皮下投与し、仔の各臓器における ²⁶Al の濃度を測定する試験が実施されている。

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

事務局より：

JECFA（2007）では、“in the brain the amount of ²⁶Al had only diminished slightly up to 140 days after weaning”と記載されていますが、原著を確認し 710 日といたしました。

伊藤専門委員：

「脳、肝臓、腎臓及び骨で投与開始 5～20 日後に増加が認められた。」との記載について、脳と骨は、ほぼ一定ではないのでしょうか？

事務局より：

塩化アルミニウムの放射能を表す単位 dpm に脚注 10 を付しました。

⑥ 排泄（ヒト）（Talbot ら（1995）（JECFA（2007）で引用））

¹⁰ 壊変毎分（放射能を表す単位）。

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

その結果、投与 24 時間後までに $59 \pm 10\%$ 、5 日後までに $72 \pm 7\%$ が尿中に排泄された。 ^{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、リンの排泄との関連は認められなかった。また、投与 5 日後までに $1.2 \pm 0.3\%$ が糞中に排泄された。投与 5 日後の生体における残存量は 16～36%（ $27 \pm 7\%$ ）であった。（参照 20、62）

⑦ 排泄（ヒト）（Priest ら（1995））

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

その結果、投与 15 分後には半分以上のアルミニウムが血中から消失しており、投与 2 日後には 1%以下となった。投与 13 日後までに、アルミニウムの 83%が尿中へ、1.8%が糞中へそれぞれ排泄された。（参照 63）

（5）体内動態のまとめ

本専門調査会としては、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムの知見のほか、硫酸イオン、アンモニウムイオン、カリウムイオン及びアルミニウムイオンで構成される物質を被験物質とした体内動態に係わる知見も併せ、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。

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

アルミニウムイオンについては、Yokel & McNamara（2001）、Reiber ら（1995）（JECFA（2007））において、ほとんどのアルミニウム化合物は小腸において、水酸化アルミニウムとして沈降し、取り込まれず糞中に排泄されると考えられるが、クエン酸やその他の低分子の有機酸は、腸においてアルミニウムの水溶溶解性を高くするとともにことによって、クエン酸の場合はさらに腸管上皮細胞に作用し得ることによって、アルミニウムの吸収を促進する可能性が示唆されている。本専門調査会としては、アルミニウム化合物の体内動態に関する各種知見を評価した結果、アルミニウムの吸収率は、他の化合物に比べてクエン酸塩の場合に高いと考えた。

高橋専門委員：

アルミニウムイオンの毒性を基にまとめた評価を行う、という方針で問題ないと思います。

頭金専門委員：

体内動態のまとめにつきましては、毒性評価につながる点に重点を置くべきだと思います。現時点では、この文案でよいと思います。

石井専門委員：

この文案でよいと思います。

事務局より：

「(3) その他のアルミニウム塩 ③」の知見の記載を修正したことに伴い、こちらの記載も修正いたしました。ご確認ください。

松井専門委員：

【EFSA2011】では、「既存の報告では飲水から摂取する場合約 0.3%、食品・飲料から摂取する場合約 0.1%とされ」と記述されており、【TRS966、FAS65】でも「食事由来より飲水由来の方がバイオアベイラビリティが高いと考えられる」とされています。一方、③ 吸収（レビュー）（Reiber ら（1995）、Yokel & McNamara（2001）（JECFA（2007）で引用））では、「食事中と飲水中のアルミニウムのバイオアベイラビリティは、同程度であることが示唆」と記述されています。

毒性試験では、混餌投与と飲水投与があります。混餌投与と飲水投与に差があるとするならば、飲水投与による毒性試験から得られる NOAEL 等は、「保守的」とであると明示する等なんらかの対応が望まれると思います。

上記の引用がありますので、動態のまとめで、混餌投与と飲水投与にバイオアベイラビリティの差があるとするかどうか（差は意味があるか）、本専門調査会としての考え方を示したほうがよいかもしれません。

また、反復投与毒性の、② 硫酸アルミニウムカリウム a. ラット 21 日間経口投与試験（Roy ら（1991a）（WHO（1997）及び JECFA（2007）で引用））では「JECFA（2007）は、強制経口投与によるアルミニウムの体内動態は混餌投与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。」となっており、本専門調査会で検討したほうが良いかもしれません。

1

2 2. 毒性

3 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
4 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
5 及びアルミニウムイオンで構成される物質を被験物質とした、毒性に係る知見も
6 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
7 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。

事務局より：

このような方針でよいか、ご確認ください。

中江専門委員：
賛成します。

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

「硫酸アルミニウムアンモニウム」を摂取することで体内に取り込まれるアンモニアの量は、ヒトにおいて食事から産生されるアンモニアの量の変動の範囲内と考えられること、また、ヒト体内で産生されたアンモニアと同様に代謝されると考えられることから、本評価書では毒性の検討は行わない。（参照27）【アンモニウムイソバレレート評価書（第2版）】

硫酸イオン及びカリウムイオンについては、添加物「硫酸カリウム」の評価書（2013）及び添加物「硫酸亜鉛」の評価書（2015）で毒性に係る知見が検討されており、その結果、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性及び生殖発生毒性の懸念はなく、安全性に懸念を生じさせるヒトにおける知見も認められておらず、また、その後、安全性に懸念を生じさせる知見も得られていないため、本評価書では毒性の検討は行わない。（参照28、29、30）【硫酸カリウム評価書、硫酸亜鉛評価書、硫酸カリウム検索結果】

（1）遺伝毒性

① 各種試験成績

a. 硫酸アルミニウムアンモニウム

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

b. 硫酸アルミニウムカリウム

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

c. その他のアルミニウム塩

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

表20 硫酸アルミニウムアンモニウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果	参照
----	------	------	-----	------	----

遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA102)	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	藤田&佐々木 (1989) (参照 6 4)
---------	---------------------------------	---	-------------------------	-------------------------	------------------------------

1

事務局より：

厚生労働省に確認したところ、

- ・表 21 の Ames 試験のうち、石館ら（1982）と石館ら（1991）
- ・表 21 の染色体異常試験のうち、石館ら（1982）と祖父尼ら（1999）

については、それぞれ同一の試験を示しているとのことでした。ただ、文献を見ると最高用量の記載が少し異なっております。どのようにまとめたらよろしいでしょうか。

戸塚専門委員：

最高用量の記載が異なっているのは、Ames 試験の 1982、石館(1 mg/mL)と 1991、石館(10 mg/mL)で、染色体異常の方は両方とも 1 mg/mL であっています。引用文献を見ると、石館(1991)、祖父尼(1999)はデータ集であり、石館(1982)を引用していることが明らかなのであれば、石館(1982)に統一してしまっても良いと思うのですが、全てを引用するのであれば、それぞれの文献に記載の最高用量を記載するのが良いと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ石館ら（1982）に統一し、石館ら（1991）及び祖父尼ら（1999）を表に記載しておりません。

2

3 表 21 硫酸アルミニウムカリウムに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537)	無水硫酸アルミニウムカリウム	最高用量 1,000 µg/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	石館ら（1982） (参照 6 5)
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA97、TA102)	硫酸アルミニウムカリウム	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	藤田&佐々木 (1989) (参照 6 4)
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズ・ハムスター繊維芽細胞 (CHL/IU 細胞)	無水硫酸アルミニウムカリウム	最高用量 1,000µg/mL 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理	陰性（処理時間にかかわらず）	石館ら（1982） (参照 6 5)

	染色体異常試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (雄、各群 5 匹、骨髓細胞)	硫酸アルミニウムカリウム・12 水和物	503 及び 764 mg/kg 体重/日 21 日間連続強制経口投与 7、14、21 日目の各投与 24 時間後	各投与群ともに、各投与期間で染色体異常の出現頻度の増加	Roy ら (1991b) (参照 6 6)
--	-------------------------------	---------------------	---------------------	--	-----------------------------	---------------------------

1

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

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
DNA 損傷	DNA 修復試験 (Rec-assay) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Bacillus subtilis</i> (H17 (Rec ⁺), M45 (Rec ⁻)))	塩化アルミニウム	0.05 M (0.05mL)	陰性	Nishioka (1975) (参照 6 7)
		細菌 (<i>B. subtilis</i> (H17 (Rec ⁺), M45 (Rec ⁻)))	塩化アルミニウム	最高用量 0.5M (0.05mL)	陰性	Kanematsu ら (1980) (参照 6 8)
			酸化アルミニウム	最高用量 0.5M (0.05mL)	陰性	
			硫酸アルミニウム	最高用量 0.5M (0.05mL)	陰性	
			リン酸アルミニウム	最高用量 0.5M (0.05mL)	陰性	
	DNA 修復試験 (SOS クロモテスト) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Escherichia coli</i> PQ37、PQ35)	塩化アルミニウム	最高用量 3 µmol/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Olivier & Marzin (1987) (参照 6 9)
			硫酸アルミニウム・12 水和物	最高用量 3 µmol/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	
	コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球	塩化アルミニウム・6 水和物	1、2、5、10、25 µg/mL (4、8、21、40、104 µmol/L) 72 時間処理	5 及び 10 µg/mL、用量依存的な DNA 損傷の有意な増加、アポトーシス細胞の発現頻度の増加 (25 µg/mL))	Lankoff ら (2006) JECFA (2007) で引用 (参照 20、70)
	コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球	塩化アルミニウム・6 水和物	10 µg/mL 72 時間処理後、2 Gy の放射線照射	DNA 修復能の低下	
	コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球 (男女、各 2 名)	塩化アルミニウム	5、10、15、25 µM 3 時間処理	DNA 損傷の有意な増加 (用量依存性なし)	

	DNA 鎖切断試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト培養乳房上皮細胞 (MCF-10A)	塩化アルミニウム・6水和物	10、100、300 μ M 1、16 時間時間処理	用量及び時間依存的な DNA 損傷の増加	Sappino ら (2012) (参照 7 2)
	形質転換試験 (<i>in vitro</i>)	シリアン・ハムスター胚由来培養細胞	塩化アルミニウム	20 μ g/mL 非代謝活性化	陰性	Di Paolo & Casto (1979) (参照 7 3)

1

山田専門委員：

Di Paolo & Casto (1979) について、形質転換試験は遺伝毒性試験ではないです。

事務局より：

本試験について、その他の試験として取り上げるべきかご検討ください。

2

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

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA102)	塩化アルミニウム・6水和物	1,000 nM プレート法	陰性	Marzin & Phi (1985) (参照 7 4)
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	アルミノケイ酸ナトリウム	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Prival (1991) ら (参照 7 5)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2)	ケイ酸カルシウムアルミニウム	最高用量： 10 mg/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537、 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	ケイ酸アルミニウムカリウム含有着色料（ケイ酸アルミニウムカリウム：63.5%）	最高用量 5,000 μ g/plate	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	JECFA (2012) で引用（Utesch (2006)） (参照 2 2)
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>E. coli</i> CC105、ML3) Lac ⁻ →Lac ⁺	塩化アルミニウム・6水和物	300 μ M (20 世代以上)	陰性（代謝活性化系非存在下）	Sappino ら (2012) (参照 7 6)
	前進突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>E. coli</i> CC105) Rif ^S →Rif ^R	塩化アルミニウム・6水和物	300 μ M (20 世代以上)	陰性（代謝活性化系非存在下）	Sappino ら (2012) (参照 7 6)

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

1
2 表 24 その他のアルミニウム塩に関する遺伝毒性の試験成績 (その 3: 染色体異常
3 を指標とした *in vitro* 試験)

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
染色 体異 常	染色体異常 試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト胎児肺培養細 胞 (WI-38)	アルミノケ イ酸ナトリ ウム	最高用量 100.0 µg/ml	陰性	Litton Bionetics (1974) (参照 7 7)
	染色体異常 試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ 球 (男女、各群 5 名)	硫酸アルミ ニウム	20 µg/mL 72 時間後 I 群 (0~10 歳)、II 群 (21~30 歳)、III 群 (41~50 歳)	女性 III 群、 女性 I ~ III 群合計、男 女全性 I ~ III 群合計で 増加	Roy ら (1990) (参照 7 8)
	染色体異常 試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ 球 (男女、各 2 名)	塩化アルミ ニウム	5、10、15、 25 µM G1、G1/S、 S、G2 期処 理	G1 及び G1/S、G2 期 処理の各濃 度で増加	Lima ら (2007) (参照 7 1)
	染色体異常 試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血培養リ ンパ球 (性別不 明、3 名)	硫酸アルミ ニウム	10、20 µg/mL 72 時間後	20 µg/mL で 増加	Türkez and Geyikoglu (2011) (参照 7 9)
	姉妹染色分 体交換試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ 球 (男女、各群 5 名)	硫酸アルミ ニウム	20 µg/mL 72 時間後 I 群 (0~10 歳)、II 群 (21~30 歳)、III 群 (41~50 歳)	男性 II 群、 男性 I ~ III 群合計、女 性 I ~ III 群、女性 I ~ III 群合計 で増加	Roy ら (1990) (参照 7 8)
	姉妹染色分 体交換試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血培養リ ンパ球 (性別不 明、3 名)	硫酸アルミ ニウム	10、20 µg/mL 72 時間後	20 µg/mL で 増加	Türkez and Geyikoglu (2011) (参照 7 9)

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

1

山田専門委員：

Türkez and Geyikoglu (2011) について、Whole heparinized blood from three healthy non-smoking donors with no history of exposure to any genotoxic agent was used in our experiments.とあります。この下の SCE も同じサンプルです。ヒ

ト末梢血培養リンパ球で間違いではないですが、非喫煙健常者という記載についてはどうしますか？性別も分からないので、このままにしますか？

戸塚専門委員：

性別不明、3名と記載したらいかがでしょうか？

喫煙や飲酒、薬剤の投与の情報は他の文献(Roy,1990,Lima,2007)にも記載がありましたが、表には記載されていないので、統一したらどうでしょうか？

山田専門委員：

戸塚先生のご提案に賛成です。

事務局より：

「性別不明、3名」を記載いたしました。喫煙や飲酒、薬剤の投与の情報は他の文献と同様に表中には記載しないことよろしいでしょうか。

- 1
- 2 表 25 その他のアルミニウム塩に関する遺伝毒性の試験成績（その 4：染色体異常
- 3 を指標とした *in vivo* 試験）

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果	参照
染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vivo</i>)	マウス（雌、各群4匹、骨髄）	塩化アルミニウム	0.01 M、0.05 M、単回腹腔内投与 20 時間後 0.1M 溶液を 1 mL/30 g 体重、単回腹腔内投与 1～72 時間後まで継時的	染色体異常の増加（20 時間後は用量依存的） 染色体異常の増加（時間依存的でない）	Manna and Das (1972) (参照 8 3)
	染色体異常試験 (<i>in vivo</i>)	ラット（CD (SD)、雄、各群5匹、骨髄）	アルミノケイ酸ナトリウム	最高用量 425 mg/kg ・単回経口投与 6、24、48 時間後 ・24 時間ごと 5 日間連続経口投与 6 時間後	陰性	

			5,000 mg/kg ・ 単回経口投与 6、24、48 時間後 ・ 24 時間ごと、5 日間連続経口投与 6 時間後	陰性	
染色体異常試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (雄、各群 5 匹、骨髄)	硫酸アルミニウム・18 水和物	212、265、353、530、1,060、2,120 mg/kg 体重/日 21 日間連続経口投与 7、14、21 日目の 24 時間後	212mg/kg 体重/日群以上 (7 及び 21 日後)、 265 mg/kg 体重/日群以上 (14 日後) で染色体異常の増加	Roy ら (1991b) (参照 6 6)
染色体異常試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (SD,雄、6 匹、骨髄)	リン化アルミニウム	4 mg/kg 体重/日 14 日間連続腹腔内投与	染色体異常の増加	Türkez and Toğar (2013) (参照 8 4)
染色体異常試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (Swiss アルビノ、雄、各群 5 匹、骨髄)	酢酸アルミニウム	50、100、150 mg/kg 体重 単回腹腔内投与 24、48、72 時間後	用量依存的な染色体異常の増加、 ・ 100 mg/kg 体重群以上で試験時間依存的な減少	D'Souza ら (2014) (参照 8 5)
			50 mg/kg 体重 7 日間連続腹腔内投与 24 時間後	染色体異常の増加	
姉妹染色分体交換試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (Swiss アルビノ、雄、各群 5 匹、骨髄)	硫酸アルミニウム・18 水和物	100、200、400 mg/kg 体重 単回腹腔内投与 24 時間後	100 mg/kg 体重群以上で量依存的な増加	Dhir ら (1993) (参照 8 6)
小核試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (Wistar、雄、骨髄)	ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料 (ケイ酸アルミニウムカリウム : 36~52%)	2,000 mg/kg 体重 経口投与 24 時間後及び 48 時間後	陰性	JECFA (2012) で引用 (Utesch (2000)) (参照 2 2)
小核試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (SD、雄、5 匹、肝臓)	塩化アルミニウム	34 mg/kg 体重 30 日間連続経口投与	小核の発生頻度の増加	Türkez ら (2010) (参照 8 7)
小核試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (SD、雄、4 匹、肝臓)	塩化アルミニウム	5 mg/kg 体重 4 日間連続腹腔内投与	小核の発生頻度の増加	Türkez and Toğar (2013) (参照 8 4)

	小核試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (SD、雄、6匹、肝臓)	塩化アルミニウム	5 mg/kg 体重 10 週間連続 腹腔内投与	小核の発生 頻度の増加	Geyikoglu ら (2013) (参照 8 8)
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (SD、雄、6匹、骨髄)	リン化アルミニウム	4 mg/kg 体重 /日 14 日間連続 腹腔内投与	小核の発生 頻度の増加	Türkez and Toğar (2013) (参照 8 4)
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (Swiss アルビノ、雄、各群 5 匹、骨髄)	酢酸アルミニウム	50、100、 150 mg/kg 体重 単回腹腔内 投与 24、48、72 時間後	陰性	D'Souza ら (2014) (参照 8 5)
				50 mg/kg 体 重 7 日間連続腹 腔内投与 24 時間後	小核の発生 頻度の増加	
		マウス (Swiss アルビノ、各群 4 匹、胎児肝臓赤血球)	酢酸アルミニウム	50、100、 150 mg/kg 体 重 妊娠雌 14 日 目に単回腹腔 内 (経胎盤) 投与 24 時間後	小核の発生 頻度の用量 依存的な増 加	
	優性致死試 験 (<i>in vivo</i>)	ラット (CD (SD)、雄、各群 10 匹、投与後の交配 7～8 週間中、交配後各週から 2 週間後の雌)	アルミノケイ酸ナトリウム	4.25、42.5、 425mg/kg ・単回経口投 与 ・5 日間連続 経口投与	・単回投 与：3 週間時 交配、4.25 mg/kg 投与 群以上優性 致死率の増 加 ・連続投 与：6 週間時 交配、42.5 mg/kg 投与 群以上、用 量依存的な 優性致死率 の増加	Litton Bionetics (1974) (参照 7 7)
		ラット (CD (SD)、雄、各群 10 匹、投与後の交配 7～8 週間中、交配後各週から 2 週間後の雌)	アルミノケイ酸ナトリウム	5,000 mg/kg ・単回及経口 投与 ・5 日間連続 経口投与	陰性	

1

事務局より：

要請者からの資料には遺伝毒性試験として、精子形態異常試験 (D'Souza ら (2014)) (参照 8 5) が含まれておりましたが、山田先生とご相談し、本案では表に含めておりません。当該試験について生殖発生毒性の項目に記載する必要がないかご検討ください。

山田専門委員：

生殖発生毒性ご担当の先生のご判断に従います。

② 変異原性のメカニズムについて

前述（p47）の Banasik ら（2005）は、塩化アルミニウムを用いた小核試験で観察された、アルミニウムによって誘導される DNA 損傷の原因について、クロマチン構造への影響、酸化ストレス及び DNA アーゼの遊離を示唆している。（参照 8 2）

前述（p44）の Lankoff ら（2006）は、塩化アルミニウムを用いたコメットアッセイの結果について、損傷をうけた細胞がアポトーシスにより選択的に排除されていることが示されたとしている。（参照 7 0）

また、前述（p44）の Lankoff ら（2006）は、塩化アルミニウムが DNA 修復に及ぼす影響を調べた結果、塩化アルミニウム処理によって DNA 修復能の低下が見られたとしている。Al³⁺がジンクフィンガードメインと相互作用することによる DNA 修復酵素の阻害や、DNA 修復過程でのライゲーション段階の阻害が原因として想定されるとしている。（参照 7 0）

事務局より：

EFSA（2008）Annex38～40 ページや Banasik ら（2005）及び Lankoff ら（2006）において、アルミニウムの遺伝毒性について、複数の文献を引用しながら記載されています。これらの文献のうち、原著を参照して評価書に記述すべきものはありますでしょうか。ご検討をお願いいたします。

戸塚専門委員、山田専門委員

メカニズムについて原著の参照は必要だと思います。どの文献を追加するかは、当日議論したいと思います。

EFSA（2008）によれば、アルミニウム塩を用いた遺伝毒性試験では染色体の構造異常、姉妹染色分体交換、染色体の喪失、酸化塩基の生成などがそれぞれ複数報告されており、これらの誘発は、染色体を構成するタンパク質と DNA の架橋、減数分裂時の微小管の組み立てと紡錘体の機能との相互作用、酸化損傷の誘発、DNA アーゼの遊離によるリソソームの膜の損傷などの間接的なメカニズムにより説明できるとされている。これらの間接的な遺伝毒性は、高用量のばく露で生じるものであり、食事由来のアルミニウムの摂取との関連は想定しにくいとしている。（参照 2 5）

事務局より：

EFSA（2008）本文 22 ページでは以下のように記載されています。

Several indirect mechanisms have been proposed to explain the variety of genotoxic effects elicited by aluminium salts in experimental systems. Cross-linking of DNA with chromosomal proteins, interaction with microtubule assembly and mitotic spindle functioning, induction of oxidative damage, damage of lysosomal membranes with liberation of DNAase, have been suggested to explain the induction of structural chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, chromosome loss and formation of oxidized bases in experimental systems. The Panel noted that these indirect mechanisms of genotoxicity, occurring at relatively high levels of exposure, are unlikely to be of relevance for humans exposed to aluminium via the diet.

③ 遺伝毒性のまとめ

硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムについて実施された復帰突然変異試験は陰性であった。硫酸アルミニウムカリウムについては *in vitro* の染色体異常試験で陰性と陽性の結果があった。その他のアルミニウム塩に関する遺伝毒性試験は、DNA 損傷を指標とする試験が *in vitro* で実施されており、一部陽性の結果が得られているが、用量依存性がないものや、非常に高用量で実施されているものがあり、損傷を受けた細胞は選択的に排除されていることが確認された試験の報告もあった。以上と遺伝子突然変異試験（*in vitro*）がいずれも陰性の結果であったことを合わせて考察すると、DNA 損傷は突然変異には結びついていないと考えられた。一方、染色体異常を指標とした試験は、*in vitro*、*in vivo* に関わらず複数の陽性の結果が報告されていたが、これらは、上述のメカニズムから直接的な作用によるものではないと判断した。

本専門調査会としては、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムを含むアルミニウム塩により DNA 損傷が誘発されるが、誘発された細胞はアポトーシスにより排除されると考えられること、また、染色体異常が誘発されるが間接的なメカニズムによると考えられることから、生体にとって特段問題となる直接的な遺伝毒性はないと考えた。

（２）急性毒性

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムアンモニウムの急性毒性に関する知見は認められなかった。

② 硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムの急性毒性に関する知見は認められなかった。

③ その他のアルミニウム塩

その他のアルミニウム塩に関する急性毒性の試験成績は、表 26 のとおりである。

表 26 アルミニウム塩に関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
ラット (雄)	アルミノケイ酸ナトリウム	1,050	Litton Bionetics (1974) (FASEB (1979) で引用) (参照 7 7、8 9)
ラット (Wistar、雄)	塩化アルミニウム	3,630 (アルミニウムとして 737)	Kumar (2001) (JECFA(2007)で引用) (参照 2 0、9 0)

事務局より：

以前ご審議いただいていた、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウムの評価書では、Litton Bionetics (1974) の知見に関して、以下の記載もありました。近年の評価書では LD₅₀ のみを記載いただいているので、本案には含めておりません。

2,560 mg/kg 体重 (アルミニウムとして 520 mg/kg 体重) 以上の投与で昏睡、自発運動の低下、流涙

2,560 mg/kg 体重 (アルミニウムとして 520 mg/kg 体重) 以上の投与で死に至る呼吸困難

最低用量 (1,600 mg/kg 体重 (アルミニウムとして 325 mg/kg 体重)) の投与で被験物質投与に関連した影響なし

中江専門委員：

承知しました。

塚本専門委員

了解しました。

④ 参考資料

表 27 に示す試験成績は、成分の一部にケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料を使用したものであり、他の成分による影響も考えられることから、参考資料として記載する。

表 27 ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料に関する急性毒性の試験成績

動物種 (性別)	着色料中のケイ酸アルミニウムカリウムの割合	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
-------------	-----------------------	--------------------------------	----

ラット (雌雄)	68-76%	> 15,000	JECFA (2012) で引用 (Von Eberstein and Rogulia (1970)) (参照 2 2)
	51-65%	> 15,000	
	54-62%	> 15,000	
	52-58%	> 15,000	
	46-54%	> 15,000	
	46-50%	> 15,000	
ラット (雌雄)	47-57%	> 16,000	JECFA (2012) で引用 (Von Eberstein and Rogulia (1975)) (参照 2 2)
ラット (雌雄)、GLP	58%	> 5,000	JECFA (2012) で引用 (Heusener and Von Eberstein (1988)) (参照 2 2)
イヌ (雌雄)	68-76%	> 6,400	JECFA (2012) で引用 (Von Eberstein (1971)) (参照 2 2)

事務局より：

以前ご審議いただいていた、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウムの評価書から、表形式とするなど、様式を変更いたしました。また、JECFA (2012) で言及されていたため追記いたしました。ご確認ください。

中江専門委員：

問題ないと思います。

塚本専門委員：

確認しました。

(3) 反復投与毒性

塚本専門委員：

専門調査会としての判断を記載いたしました。

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

a. マウス経口投与試験 (吉田ら (2013))

マウス (4 週齢雌) に硫酸アルミニウムアンモニウムを表 28 のような投与群を設定して、飲水投与し 10 週齢まで飼育した後、行動解析を行う試験が実施されている。

表 28 用量設定

用量設定	75 ppm (硫酸アルミニウムアンモニウム)
	75 ppm (硫酸アンモニウム：対照群)

その結果、以下のような所見が認められた。(参照 9 1)

- ・投与群において、プレパルス抑制テストにおけるプレパルス抑制の低下傾向
- ・投与群において、ポーソルト強制水泳テストにおけるストレス場面下でのパニック用症状が現れている可能性
- ・投与群において、恐怖条件づけテストにおける文脈記憶能力の低下傾向

事務局より：

要請者から提出されておりましたが、食品安全委員会食品健康影響評価技術研究（平成 23～24 年度）で実施された研究について、追記いたしました。ご確認ください。

中江専門委員：

これは、いわゆる特殊毒性に関する試験とその結果であり、一般的な反復投与毒性に関するそれらと一線を画しています。別項を立てることを提案します。

事務局より：

どのような項目としたらよいかご相談させてください。

中江専門委員：

「行動毒性」としてはいかがでしょうか。

塚本専門委員：

「毒性」の下に別項目を設けては如何でしょうか。行動毒性という用語が使われているようです。

② 硫酸アルミニウムカリウム

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

ラット（系統不明、雄、各群 15 匹）に硫酸アルミニウム又は硫酸アルミニウムカリウムを表 29 のような投与群を設定して、21 日間強制経口投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表 29 用量設定

被験物質	用量設定
硫酸アルミニウム・18水和物	0 (対照群)、 212、265、355、530、1,060、2,120 mg/kg 体重/日
(アルミニウムとして換算)	0 (対照群)、 17.2、21.6、28.6、42.9、85.9、171.8 mg/kg 体重/日
硫酸アルミニウムカリウム・ 12水和物	0 (対照群)、 503、765 mg/kg 体重/日
(アルミニウムとして換算)	0 (対照群)、 28.6、42.9 mg/kg 体重/日

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

その結果、以下のような所見が認められた。

＜硫酸アルミニウム＞

- ・85.9mg/kg 体重/日投与群以上：大脳皮質の神経線維の損傷、石灰化骨の変性、骨芽細胞の不規則化、胃の過形成及び潰瘍の発現
- ・85.9mg/kg 体重/日投与群（投与 21 日後）及び 171.8mg/kg 体重/日投与群（投与 14 日後）：精細胞の減少
- ・42.9mg/kg 体重/日投与群：投与期間の増加に伴う骨の多病巣性変性及び脱カルシウムの増加
- ・28.6、42.9 mg/kg 体重/日投与群：大脳皮質の神経細胞の変性
- ・17.2 mg/kg 体重/日投与群以上：用量依存的な腎皮質尿細管の腫大と変性の増悪
- ・17.2、21.6、28.6 mg/kg 体重/日投与群：肝小葉周辺の肝細胞の細胞質変性及び過染色性核の出現、投与量の増加に伴う線維組織の増殖による肝細胞全体の多病巣性変性の出現

＜硫酸アルミニウムカリウム＞

- ・42.9mg/kg 体重/日投与群：投与期間の増加に伴う骨の多病巣性変性及び脱カルシウムの増加

- ・ 28.6、42.9 mg/kg 体重/日投与群：大脳皮質の神経細胞の変性、用量依存的な腎皮質尿細管の腫大と変性の増悪
- ・ 28.6 mg/kg 体重/日投与群：肝小葉周辺の肝細胞の細胞質変性及び過染色性核の出現、投与量の増加に伴う線維組織の増殖による肝細胞全体の多病巣性変性の出現

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

WHO（1997）は、現存するデータでは報告されている影響を実証するに不十分であるとしている。

JECFA（2007）は、強制経口投与によるアルミニウムの体内動態は混餌投与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 20、92、93）

本専門調査会としては、病変発生頻度、用量相関性等の詳細が不明瞭であり、強制経口投与であるため、評価の対象としなかった。

事務局より：

本専門調査会としての判断をご検討ください。

また、各所見について、「なお、…」の段落に基づきアルミニウムとしてまとめるべきか、それとも物質ごとでまとめるべきかご検討ください。

中江専門委員：

本評価書の趣旨に則り、また、この試験の結果をわかりやすくするためには、アルミニウムとしての投与量をメルクマールに、両者を対比して表すのがいいです。つまり、こんな感じです。

アルミニウムとしての 投与量	硫酸アルミニウム・18 水和物	硫酸アルミニウムカリ ウム・12 水和物
171.8		
85.9		
42.9		
28.6		
21.6		
17.2		

中江専門委員：

用量設定はこれでかまいませんが、私が提案した表では、空欄に所見（変化）が入ることを想定しています。

高須専門委員：

原著では、病変の発生数に関する記述がない等、不明確な点があることから、NOAELを判断するのが適当でないように思いますが、いかがでしょうか。

事務局より：

「JECFA（2007）は、強制経口投与によるアルミニウムの体内動態は混餌投与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。」の記述については、JECFA（2007）の「10.EVALUATION」の、最初の段落中ほど（196～197 ページ）の、以下の記述を引用したものです。

"The relevance of studies involving administration of aluminium compounds by gavage was unclear because the toxicokinetics after gavage were expected to differ from toxicokinetics after dietary administration, and the gavage studies generally did not report total aluminium exposure including basal levels in the feed. The studies conducted with dietary administration of aluminium compounds were considered most appropriate for the evaluation."

この箇所は、特定の知見に対するコメントではなく、強制経口投与全般に対するものと思いますが、該当する個別の毒性試験の箇所にこのような記述を記載するのがよいか、まとめの箇所に記載するのがよいか、御検討下さい。

2 3 b. ラット 13 週間経口投与試験（川崎ら（1994））

4 Wistar ラット（雌雄、各群 15 匹）に硫酸アルミニウムカリウムを表 30-1 の
5 ような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

6
7 表 30-1 用量設定

用量設定	3%
mg/kg 体重/日として換算 ¹¹	3,000mg/kg 体重/日

8
9 その結果、投与群で認められた毒性所見は表 30-2 のとおりである。（参照 9 4）

¹¹ JECFA で用いられている換算値（IPCS: EHC240）を用いて摂取量を推定。

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

表 30-2 毒性所見

投与群	毒性所見
3% 投与群	軽度な体重増加抑制（雄） リン脂質濃度、中性脂肪濃度及び総コレステロール濃度の減少（雄） 中性脂肪濃度の減少（雌）

本専門調査会としては、単用量での試験であることから、本試験における NOAEL は得られないと判断した。-----

事務局より：

各検査値や臓器重量の減少を毒性所見とするのかご検討ください。

中江専門委員：

軽度な体重増加抑制（雄）
リン脂質濃度、中性脂肪濃度及び総コレステロール濃度の減少（雄）
中性脂肪濃度の減少（雌）
の所見を毒性所見と考えます。

塚本専門委員：

リン脂質濃度、中性脂肪濃度及び総コレステロール濃度の減少（雄）
中性脂肪濃度の減少（雌）
を毒性と取ります。体重は有意差がついていないようです。

c. ラットマウス 20 か月間経口投与・発がん性併合試験（Oneda ら（1994））
B6C3F1 マウス（雌雄、各群 60 匹）に硫酸アルミニウムカリウムを表 31-1 の
ような投与群を設定して、20 か月間混餌投与する試験が実施されている。

表 31-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、1.0、2.5、5.0、10.0%
mg/kg 体重/日として 換算 ¹¹	0、2,500、3,750、7,500、15,000 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

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

- ・ 5.0%投与群以上：肝臓絶対重量の減少（雌雄）
- ・ 2.5%投与群以上：肝臓相対重量の減少（雄）
- ・ 1.0%投与群以上：肝臓相対重量の減少（雌）

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

Oneda らは、本試験において毒性は認められなかったとしている。（参照 9 5）

本専門調査会としては、本専門調査会としては、データのばらつきが大きい
ため、NOAEL の判断を行うことは適切でないと判断した。

事務局より：

臓器重量の減少を記載すべきかご検討ください。

中江専門委員：

雄の肝重量の減少は毒性所見のようですが、どの用量から取るかは微妙です。2.5
以上でしょうか。雌の肝を含むその他の臓器の重量の変化は毒性所見でないと考え
ます。

高須専門委員：

原著中の器官重量の table には、明らかに小さい値が散見されます（Table 1、肝
臓、10%群や Table 2、肝臓、2.5%群など）。誤記の可能性も考えられ、そうすると
判断するのは難しいと考えますが、いかがでしょうか。

塚本専門委員：

高須先生のご意見と同様で、体重減少には有意差の記載はありませんが、肝絶対
重量は雄 10%投与群で異常に低く（Table I）、雌では用量相関性はありません（Table
II）。その割には相対重量が整いすぎな気がします（Table III, IV）。このデータか
ら毒性を判断するのは困難と考えます。筆者らの毒性は認められなかったとの判断
でいいのではないかと思います。

d. ラット 90 日経口投与試験（曹ら（2015））

F344 ラット（雌雄、各群 10 匹）に硫酸アルミニウムカリウムを表 32-1 のよ
うな投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 32-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、0.44、1.33、4.0%
アルミニウムとして換算 ¹²	雄 1.6、28.6、81.8、264.5 mg/kg 体重/日 雌 1.7、31.3、91.9、281.3mg/kg 体重/日

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 32-2のとおりである。

表 32-2 毒性所見

投与群	毒性所見(雄)
4.0%	体重増加抑制（投与第1週以降） 血清グルコース濃度の減少 膀胱粘膜上皮のびまん性単純性過形成及びPN（乳頭状及び結節状）過形成

また、以下の所見も認められた。

- ・4.0%投与群：心臓及び肝臓の絶対重量の減少、脳の相対重量の増加、血清ナトリウム濃度の減少、血清無機リン濃度の増加、前肢握力の低下（雄）、体重増加の抑制（投与第1～2週）、血清ALT活性の減少、ALP活性の増加（雌）
- ・1.33%投与群：肝臓の絶対及び相対重量の増加（雄）、前肢握力の増加（雌、投与第13週）
- ・0.44%投与群：血清ナトリウム濃度及びカリウム濃度の減少（雄）、血清カルシウム濃度の増加（雌）

曹らは、各所見について以下のように考察している。

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

¹² 基礎飼料中のアルミニウムを含む。

曹らは、NOAEL を雄で 1.33% (81.8mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして))、雌で 4.0% (281.3mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして))としている。(参照 9 6)

本専門調査会としては、雄 4.0%群での体重増加抑制、膀胱粘膜上皮のびまん性単純性過形成及び PN (乳頭状及び結節状) 過形成を有意にとり、NOAEL を 1.33% (81.8mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして))、雌で最高用量の 4.0% (281.3 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして)) と判断した。

事務局より：

用量設定の表は、基礎飼料中のアルミニウムを合算した値で記載しております。専門調査会のご判断をお願いいたします。

中江専門委員：

曹らの評価を追認していいと思います。

塚本専門委員：

血清グルコース濃度の減少は有意にとりませんでした。

事務局より：

毒性所見の表から、「血清グルコース濃度の減少」を除くべきでしょうか。ご検討ください。

③ その他のアルミニウム塩

事務局より：

各知見の順番についてご検討ください。年代順、動物種ごとなどが考えられると存じます。

中江専門委員：

動物毎で個々の動物について試験期間の昇順がいいと思います。

事務局より：

今後、ご指摘の順に並び替えいたします。

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

ビーグル犬 (雌雄、各群各 6 匹) に酸性リン酸アルミニウムナトリウムを、表 33 のような投与群を設定して、6 か月間混餌投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム含有量は報告されていない。

表 33 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.3、1.0、3.0%
mg/kg 体重/日 として換算	雄：0、118、317、1,034 mg/kg 体重/日 雌：0、112、361、1,087 mg/kg 体重/日
(アルミニウムとして換算 ³⁾)	雄 0、10、27、88 mg/kg 体重/日 雌 0、9、31、93 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

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

なお、血液学的検査及び血液生化学的検査において、被験物質投与に関連した影響は認められず、背景データの範囲内であった。

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

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

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

JECFA (2007) は、本試験における NOAEL を 3.0% (アルミニウムとして 110 mg/kg 体重/日³⁾) としている。なお、JECFA は 1988 年の第 33 回会合において本試験を基に PTWI を 7.0mg/kg 体重/週としている。(参照 20、93、97)

本専門調査会としては、本試験における NOAEL を最高用量の 3.0% (アルミニウムとして雄で 88 mg/kg 体重/日、雌で 93 mg/kg 体重/日) と考えた。

中江専門委員、塚本専門委員：

本専門調査会としての判断はこれでよいと思います。

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

ビーグル犬（雌雄、各群各 4 匹）に塩基性リン酸アルミニウムナトリウムを表 34 のような投与群を設定して、26 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 34 用量設定

用量設定	0（対照群）、0.3、1.0、3.0%
mg/kg 体重/日として換算	雄 0、112、390、1,143 mg/kg 体重/日 雌 0、106、323、1,251 mg/kg 体重/日
アルミニウムとして換算 ¹²	雄 4、10、27、75 mg/kg 体重/日 雌 3、10、22、80 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

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

なお、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。

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。

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

JECFA (2007) では、本試験における LOEL をアルミニウムとして 75～80 mg/kg 体重/日であるとし、NOEL をアルミニウムとして 27mg/kg 体重/日としている。（参照 20、93、98）

本専門調査会としては、摂餌量の減少とそれに伴うとされる体重減少の程度や精巣・肝臓・腎臓の病理組織学的変化に関する具体的なデータが原著論文に認められないため、精巣と肝臓の変化が摂餌量の減少に起因するものとする Pettersen らの考察の可否を判断することができないものと考えた。腎臓の変化については、Pettersen らでさえ、摂餌量・体重の減少との関連について判断を保留しているため、本専門調査会としても判断することができないものと考えた。

本専門調査会としては、本試験は詳細が確認できないことから、NOAEL を求めること がは適切でないと考えた。

中江専門委員、塚本専門委員：

本専門調査会としての判断はこれでよいと思います。

c. ラット 6 か月間経口投与試験 (Somova & Khan (1996) 再掲 (p33) 及び Somova ら (1997) (JECFA (2007) で引用))

Wistar ラット（各群雄、各群各 10 匹）に塩化アルミニウムを表 35 のような投与群を設定して 6 か月間飲水投与する試験が実施されている。なお、食餌中の

アルミニウム含有量は明らかにされていない。

表 35 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- ・ 5mg/kg 体重/日以上投与群：体重増加抑制、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球グルコース-6-リン酸脱水素酵素活性、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の減少。脳、肝臓。骨及び腎臓中のアルミニウム量の増加。
- ・ 20 mg/kg 体重/日投与群：血漿中のアルミニウム濃度の増加。海馬における海綿状変性及び神経原線維変性。腎臓の近位尿細管の腫大と拡張、尿細管の損傷と周囲の間質線維化を伴う萎縮

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

JECFA (2007) では、本試験における投与飲料の調製方法と食餌中のアルミニウム含有量が明らかにされていないことを指摘している。(参照 20、53、99)

本専門調査会としては、本試験が単性で投与群が 2 用量のみで実施されていることと、JECFA (2007) が指摘しているように投与飲料の調製方法が不明確であることから、NOAEL を求めることが適当でないと考えた。

中江専門委員、塚本専門委員：

本専門調査会としての判断はこれでよいと思います。

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

ウサギ (各群雄各 10 匹、対照群 5 匹) に塩化アルミニウムを表 36 のような投与群を設定して、3 か月間飲水投与する試験が実施されている。その他、塩化アルミニウム投与後又は併行してメラトニン (10mg/kg 体重) を皮下投与する群が設定されている。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。

表 36 用量設定

用量設定	0 (対照群)、20mg/L
mg/日換算	0 (対照群)、約 5~6.6 mg/日
mg/kg 体重/日 (アルミニウム換算) ³	0 (対照群)、約 1~1.3 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・投与群：大脳皮質及び海馬の大部分のニューロンにおける明白な萎縮。神経周囲浮腫、血管周囲浮腫及び血管外膜細胞の増殖。神経細胞ニッスル小体消失。アポトーシスを生じた神経細胞の核の出現。神経原線維構造の出現。シュワン細胞の変性。ミエリン鞘の空胞化。脈絡叢上皮における好銀性封入体の高頻度な発現。（これらの影響は、抗酸化剤でラジカル捕捉剤であるメラトニンの併用投与群で非投与群と比べて抑制されていた。）（参照 20、100）

本専門調査会としては、本試験がアルミニウムの中枢神経毒性について重要な情報を与えるものである一方で、単用量で実施されていることから NOAEL を求めることが適切でないと考えた。

中江専門委員、塚本専門委員：

本専門調査会としての判断はこれでよいと思います。

事務局より：

一般薬理試験（p105）でも同一の文献を引用しており、所見の重複がないように記載しています。ご確認ください。

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

Wistar ラット（雄、各群 10 匹、4 か月齢及び 18 か月齢）に、塩化アルミニウム・6 水和物を、表 37 のような投与群を設定して 6 か月間飲水投与する試験が実施されている。なお、食餌中アルミニウム量は報告されていない。

表 37 用量設定

用量設定	0（対照群）、50mg/kg 体重/日
アルミニウムとして換算 ¹³	0、5.6 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・投与群（4 及び 18 か月齢）：海馬 CA3 領域における脳波集合的ユニット活動の有意な増加。排便指数の有意な増加（投与群間では年齢依存的な有意な減少）。過酸化脂質濃度の有意な増加（投与群間でも年齢依存的な有意な増加）。Na-KATPase 活性の有意な減少（投与群間では年齢依存的な有意な減少）。SOD 活性の有意な減少（対象 6 匹）。海馬 CA1 領域の神経細胞の有意な減少。錐体ニューロンにおける細胞収縮、細胞質への高密度な色素沈着、錐体細胞構築の乱れ。（対象 4 匹）
- ・投与群（18 か月齢）：Morris 水迷路試験における学習能力の継時的低下（参照 22、101）

¹³ 分子量（塩化アルミニウム・6 水和物=241.43、Al=26.98）による換算。

本専門調査会としては、本試験がアルミニウムの中枢神経毒性について重要な情報を与えるものである一方で、単用量で実施されていることから NOAEL を求めることが適切でないと考えた。

事務局より：

JECFA (2012) では 50mg/kg 体重/日をアルミニウムとしての換算値としていますが、原著では塩化アルミニウム六水和物の値とされておりますので、分子量を基に換算いたしました。

中江専門委員：

承知しました。

中江専門委員、塚本専門委員：

本専門調査会としての判断はこれでよいと思います。

f. ラット 120 日間経口投与試験 (Sun ら (2011))

Wistar ラット (雄、各群 10 匹) に塩化アルミニウムを、表 38 のような投与群を設定して 120 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 38 用量設定

用量設定	0 (対照群)、64.18、128.36、256.72 mg/kg 体重/日
------	--

その結果、以下のような所見が認められた。

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

Sun らは、アルミニウムは内分泌系異常の原因になり得ると考察している。(参照 102)

本専門調査会としては、本試験がアルミニウムの内分泌毒性について重要な情報を与えるものである一方で、病理組織学的検査を含む各種検査が実施されていないことから、NOAEL を求めることが適切でないと考えた。

中江専門委員：

本専門調査会としての判断はこれでよいと思います。前述の「行動毒性」や中枢神経毒性のものと併せて、「特殊毒性」という項にまとめてはいかがでしょうか。

塚本専門委員：

本専門調査会としての判断はこれによいと思います。

g. ラット 120 日間経口投与試験 (Wang ら (2012))

Wistar ラット (雌、各群 10 匹) に塩化アルミニウムを、表 39 のような投与群を設定して 120 日間飲水投与する試験が実施されている。

表 39 用量設定

用量設定	0 (対照群)、64.18、128.36、256.72 mg/kg 体重/日
------	--

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 64.18 mg/kg 体重/日以上 の投与群：体重、血中エストロゲン、プロゲステロン、卵巣刺激ホルモン、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
- ・ 64.18 及び 128.36 mg/kg 体重/日 投与群：用量相関性のないテストステロンの増加

Wang らは、雌ラットの生殖機能が、長期間のアルミニウムばく露によりアルミニウムの用量依存的に障害されたと考察している。(参照 103)

本専門調査会としては、本試験がアルミニウムの内分泌毒性について重要な情報を与えるものである一方で、最低用量でも影響がみられること、病理組織学的検査を含む各種検査が実施されていないことから、NOAEL を求めることが適切でないと考えた。

中江専門委員：

本専門調査会としての判断はこれによいと思います。前述の「行動毒性」や中枢神経毒性のものと併せて、「特殊毒性」という項にまとめてはいかがでしょうか。

塚本専門委員：

本専門調査会としての判断はこれによいと思います。

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

Wistar ラット (雄、各群 15 匹) に表 40 のような投与群を設定して、60 日間経口投与し、その間の投与 30、45、60 日目に各群 5 匹ずつ所見を調べる試験が実施されている。

表 40 用量設定

群	塩化アルミニウムの用量 (mg/kg 体重/日)
I (対照群)	0
II	34

III	34 (ショウガ 40mg/kg 体重/日を塩化アルミニウムの投与 2 週間前から投与)
-----	--

その結果、以下のような所見が認められた。

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

なお、II 群と比べ、III 群で検査した全ての項目の改善が認められた。

Moselhy らは、塩化アルミニウムの投与により生殖機能に影響が認められるが、ショウガの投与により改善するものと考察している。(参照 104)

本専門調査会としては、本試験がアルミニウムの精巣毒性について重要な情報を与えるものである一方で、単用量で実施されていることから NOAEL を求めることが適切でないと考えた。

中江専門委員：

本専門調査会としての判断はこれでよいと思います。前述の「行動毒性」や中枢神経毒性のものと併せて、「特殊毒性」という項にまとめてはいかがでしょうか。

塚本専門委員：

本専門調査会としての判断はこれでよいと思います。

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

Swiss Webster マウス (雄、各群 10～11 匹、対照群 22 匹) に乳酸アルミニウム及びクエン酸 (3.2%) を表 41 のような投与群を設定して、生後 42±3 日齢 (6 週齢) から 4 週間又は 8 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 41 用量設定

<u>用量設定 (アルミニウムとして)</u>	<u>7 (対照群)</u> <u>7 (対照群)、100、500、750、1,000ppm (各群クエン酸 (3.2%) 添加)</u>
<u>mg/kg 体重/日に換算</u>	<u>1 未満 (対照群)</u> <u>1 未満 (対照群)、10、50、75、100mg/kg 体重/日 (各群クエン酸 (3.2%) 添加)</u>

その結果、以下の所見が認められた。

- ・ 100 mg/kg 体重/日（4 週間）投与群：脳重量の低下
- ・ 100 mg/kg 体重/日（4 週間）投与群以上：用量依存的な前肢握力の低下

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

JECFA（2007）は、本試験における NOAEL を 100mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照 20、105）

本専門調査会としても、本試験における NOAEL を最高用量の 100mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）と判断した。

宇佐見専門委員、北條専門委員：

本試験は生殖発生毒性試験ではないと考えます。

反復投与毒性試験に該当するのではないのでしょうか。

事務局より：

反復投与毒性試験に記載すべきかどうかご検討ください。

北條専門委員：

「90 日試験」には該当しないので、反復毒性試験の「参考資料」の項に挙げることでよいかと思われます。

事務局より：

反復投与試験の項に暫定的に記載いたしました。記載の要否、参考扱いとするかを評価書全体を通してご検討をお願いいたします。また、参考扱いとせずに記載する場合は、本専門調査会としてのご判断のご検討をお願いいたします。

塚本専門委員：

本試験は、通常の反復投与試験として記載していいと思います。

また、所見のうち「用量依存的な前肢握力の低下」については、「握力の試験は各群 3 回行った。3 回のうち 1 回は用量依存性に握力の低下が見られることもあったが、再現性はなかった。」ということと理解しました。この所見の記載は不要なのではないのでしょうか。

④ 参考資料

a、b については、本試験が反復投与毒性試験としての要件を満たしておらず、また、本来その目的で行われたものでないと判断されるものであることから、c、d については成分の一部にケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料を使用したものであり、他の成分による影響も考えられることから、参考資料として記載する。

事務局より：

ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料に関する知見についても、参考資料といたしました。よろしいでしょうか。また、各知見の順番についてもお検討ください。

中江専門委員：

載せるなら参考資料でいいですが、そもそも載せる必要がありますか？載せるなら、試験期間の昇順がいいと思います。

事務局より：

各知見について、記載すべきかご検討ください。

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

SD ラット (雄、各群 16 匹) に水酸化アルミニウムを表 42 のような投与群を設定して、29 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 42 用量設定

群	用量設定		
	水酸化アルミニウム ¹² (アルミニウム換算)		クエン酸ナトリウム (クエン酸換算)
	μmol/g (μg/g)	mg/kg 体重/日	% (mmol/g)
I (対照群)	0.39 (10.52)	約 1	—
II	40.0 (1079)	約 100	—
III	37.5 (1012)	約 100	4 (2.5)
IV	99.6 (2688)	約 270	4 (2.5)

その結果、以下のような所見が認められた。

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

なお、II 群と比較して、III 群では、腓骨中アルミニウム量の有意な増加、IV 群では、腓骨及び肝臓中アルミニウム量の有意な増加が認められた。(参照 20、93、106)

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

SD ラット (雄、各群 6 匹) に表 43-1 のような投与群を設定して、30 日間混

餌投与する試験（試験Ⅰ）、SD ラット（雄、各群 6 匹）に表 43-2 のような投与群を設定して、28 日間混餌投与する試験（試験Ⅱ）、SD ラット（雄、各群 7 匹）に表 43-3 のような投与群を設定して、28 日間混餌投与する試験（試験Ⅲ）が実施されている。

表 43-1 用量設定（試験Ⅰ）

群	用量設定		
	水酸化アルミニウム (アルミニウム換算) μmol/g (μg/g)	クエン酸 μmol/g	炭酸カルシウム (カルシウム換算) μmol/g (mg/g)
1	0.5 (13)	0	67 (2.7)
2	41 (1,112)	0	67 (2.7)
3	0.5 (13)	5.2	67 (2.7)
4	41 (1,112)	5.2	67 (2.7)
5	0.5 (13)	0	250 (10.0)
6	41 (1,112)	0	250 (10.0)
7	0.5 (13)	5.2	250 (10.0)
8	41 (1,112)	5.2	250 (10.0)

表 43-2 用量設定（試験Ⅱ）

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

表 43-3 用量設定（試験Ⅲ）

群	用量設定		
	水酸化アルミニウム (アルミニウム換算) μmol/g (μg/g)	クエン酸 μmol/g	腎臓への処置
1	0.3 (9)	0	疑似手術

2	39 (1,044)	0	疑似手術
3	0.3 (9)	21	疑似手術
4	39 (1,044)	21	疑似手術
5	0.3 (9)	0	1 個切除
6	39 (1,044)	0	1 個切除
7	0.3 (9)	21	1 個切除
8	39 (1,044)	21	1 個切除

その結果、以下のような所見が認められた。(参照 20、93、107)

< 試験 I >

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

< 試験 II >

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

< 試験 III >

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

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

事務局より：

用量設定や所見について、どの程度詳細に記載すべきかご検討ください。なお、JECFA（2007）での本知見の記載は以下の通りです。

Aluminium tissue concentrations and body and organ weight changes were measured in a $2 \times 2 \times 2 \times 2$ factorial design study exposing groups of rats to diets containing 13 or 1100 mg Al/kg as hydroxide or citrate and calcium (2.7 or 10 g/kg diet) for 30 days. Further groups of six animals in a 4×2 factorial design experiment were exposed to 14 or 900 mg Al/kg diet per day and one of four levels of citrate for 28 days. Ingestion of citrate was reported to increase the retention of aluminium in bone of rats fed the highest dose (100 mg Al/kg diet per day) and on the high-calcium diet, aluminium concentrations were reported to decrease without a change in growth of the animals. In a third experiment, of $2 \times 2 \times 2$ factorial design, groups of seven rats were exposed to 9 or 1000 mg Al/kg diet per day and citrate. 'Sham' operations were carried out on these animals, or they had one kidney removed. Reduction in kidney function was insufficient to alter growth, but aluminium retention was increased in bone by 13% (Ecelbarger & Greger, 1991; cited in WHO, 1997).

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

Wistar ラット（雌雄、各群 15 匹）にケイ酸アルミニウムカリウム（69～75%）を含有する着色料を表 44 のような投与群を設定して、14 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 44 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

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

Jochmann 及び Kramer & Broshard らは、被験物質に鉄が含まれておらず、血液学的に鉄の沈着が老化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考察している。

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 20）

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

Wistar ラット（雌雄、各投与群 20 匹、対照群 40 匹）にケイ酸アルミニウムカリウムを含有する 4 種類の着色料を表 45 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 45 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

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

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

Kieser 及び Kramer & Broschard らは、本試験におけるケイ酸アルミニウムカリウムを含有する着色料の NOAEL を本試験の最高用量付近の約 4,000 mg/kg 体重/日としている。また、Hellmann & Broschard（2005）は本試験の再評価を行っており、NOAEL をアルミニウムとして 400 mg/kg 体重/日としている。（参照 20）

（４）発がん性試験

事務局より：

以前ご審議いただいていた、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウムの評価書案での記載から、表形式とするなど、様式を変更いたしました。また、各試験の表題についてご確認ください。

塚本専門委員：

専門調査会としての判断を記載いたしました。

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムアンモニウムの発がん性に関する知見は認められなかった。

② 硫酸アルミニウムカリウム

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

CD マウス（雌雄、各群 54 匹）に硫酸アルミニウムカリウムを表 46 のような投与群を設定して、生涯（雄：平均 936 日、雌：平均 846 日）混餌投与する試験が実施されている。

表 46 用量設定

用量設定（アルミニウムとして）	0、5 ppm（mg/kg）
mg/kg 体重/日換算 ¹¹	0、0.75mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。（参照 108）

- ・ 5 ppm 投与群（雌）：リンパ性白血病および多発腫瘍の発生頻度の有意な増加。マウスの腫瘍発生率の増加傾向。

本専門調査会としては、腫瘍発生頻度は死亡個体剖検時のもので、腫瘍発生までの期間が明らかでないため自然発生腫瘍との鑑別が困難で、同一時期での各群間の比較が不可能である。よって、発がん性の評価に値しないと判断した。

中江専門委員：

lymphoma leukemia について、一応「リンパ性白血病」としてみましたが、それが正しい解釈なのかは不明です。

なお、リンパ性白血病や多発腫瘍の発生頻度は、Fisher の試験でやってみると有意差付きません。もちろん担腫瘍動物率も同様です。これらについては、生物学的意義も希薄だと思います。

本試験は古い報告であり、現在のがん原性試験のプロトコールに合わず、単用量である上に、腫瘍発生に関するデータの解釈に疑問があります。「信頼性に乏しいが一応発がん性なし」としてもいいですが、個人的には、削除するのがいいと思いま

す。

塚本専門委員：

lymphoma leukemia は「悪性リンパ腫および白血病」ではないかと思います。

事務局より：

本知見を削除すべきか、御検討下さい。

塚本専門委員：

一応報告としては存在するので、知見を記載して、上記の専門調査会の判断で如何でしょうか。

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

Long Evans ラット (雌雄、各群各 52 匹) に硫酸アルミニウムカリウムを表 47 のような投与群を設定して、生涯 (雄：平均 1,064 日、雌：平均 1,150 日) 飲水投与する試験が実施されている。

表 47 用量設定

用量設定 (アルミニウムとして)	0 (対照群)、5 ppm (mg/kg)
mg/kg 体重/日 換算 ¹¹	若 齢：0、0.75mg/kg 体重/日 老 齢：0、0.375 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。(参照 109)

・ 5 ppm 投与群 (雄)：マウスラット 担腫瘍率の増加

本専門調査会としては、腫瘍発生頻度は死亡個体剖検時のもので、腫瘍発生までの期間が明らかでないため自然発生腫瘍との鑑別が困難で、同一時期での各群間の比較が不可能である。よって、発がん性の評価に値しないと判断した。

中江専門委員：

古い報告であり、現在のがん原性試験のプロトコールに合わず、単用量である上に、担腫瘍率が増加していると言ってもどんな腫瘍なのかまったくわからない上に担悪性腫瘍率に変化がありません。「信頼性に乏しい」としてもいいですが、個人的には、削除するのがいいと思います。

事務局より：

本知見を削除すべきか、御検討下さい。

塚本専門委員：

本知見も autopsy 時点での評価のようです（詳細不明ですが）。TABLE 8 では Aluminum による腫瘍発生に有意差がついていますが、著者らも Discussion で、腫瘍発生が slightly elevated としか言っておらず、この用量では特に影響はないとしています。

こちら、一応報告としては存在するので、知見を記載して、上記の専門調査会の判断で如何でしょうか。

c. マウス 20 か月間反復経口投与・発がん性試験 (Oneda ら (1994) 再掲 (p59))

B6C3F1 マウス（各群雌雄、各群各 60 匹）に硫酸アルミニウムカリウムを表 48 のような投与群を設定して、20 ヶ月間混餌投与した試験が実施されている。

表 48 用量設定

用量設定	0（対照群）、1.0、2.5、5.0、10.0%（w/w）
mg/kg 体重/日換算 ¹¹	0、1,500、3,750、7,500、15,000mg/kg 体重/日

その結果、以下の所見が投与群で認められた。

- ・ 10.0% 投与群(雄)：肝細胞癌の発生率の減少

Oneda らは、本試験において発がん性は認められなかったとしている。また、10.0%投与群での肝細胞癌の発生率の減少は、体重減少に起因すると判断している。（参照 9 5）

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

事務局より：

「肝細胞癌の発生率の減少」の記載の必要性についてご検討ください。

中江専門委員：

「10.0% 投与群(雄)：肝細胞癌の発生率の減少」について、明確な理由は、論文にものべられておらず、不明です。雄最高用量群では、体重と肝の絶対・相対重量が減少しており、それらが関係している可能性があります、(肝の) 非腫瘍性病変や血液学的・血清性化学的所見がないので、それ以上の考察が不可能です。

「肝細胞癌の発生率の減少」の記載は必要でしょうが、その意義が不明であることを併記するのがいいでしょう。

専門調査会の判断については、発がん性なしでいいと思いますが、肝細胞癌に関して一言述べざるを得ないでしょう。

③ 参考資料（その他のアルミニウム塩）

事務局より：

ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料に関する知見について、参考資料といたしましたが、よろしいでしょうか。

中江専門委員：

載せるなら参考資料でいいですが、そもそも載せる必要がありますか？

事務局より：

各知見について、記載すべきかご検討ください。

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

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

Fischer344 ラット (雌雄、各群 10 匹) にケイ酸アルミニウムカリウム (72%) を含む着色料を表 49 のような投与群を設定して、52 週間投与する試験が実施されている。また、Fischer344 ラット (雌雄、各群 50 匹) に同じ投与群を設定して、130 週間投与する試験が実施されている。

表 49 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1.0、2.0、5.0%
mg/kg 体重/日として換算	0、500 ¹⁴ 、1,000 ¹⁴ 、2,500 ³ mg/kg 体重/日
アルミニウムとして換算	0、72 ¹⁴ 、144 ¹⁴ 、360 ³ mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

＜52 週投与試験＞

・ 5.0% 投与群：糞の呈色

＜130 週投与試験＞

・ 5.0% 投与群：体重の減少 (投与 25 週目、雌雄)、白内障の発症率の増加 (104 週目、雄)、副腎髄質の過形成率の増加、単核球性白血病の生存個体当たりの発生率の増加及び用量依存的な増加傾向 (130 週目、雄)

・ 1.0% 投与群：生存率の減少 (投与 130 週目、雌)

なお、被検物質の投与に関連した発がん性は認められなかった。

Bernard らは、白内障の発症には少なくともラット唾液腺涙腺炎ウイルスが影響を及ぼした可能性があるとし、副腎髄質の過形成が褐色細胞腫に進行する証拠

¹⁴ JECFA による最高用量での換算に基づき、本専門調査会として換算したもの。

もないとし、単核球性白血病はラットにおいては年齢に依存して発症する腫瘍であるとしている。

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

本専門調査会としては、Bernard らの結論および JECFA (2012) によるその追認を妥当なものと判断するが、本試験が純粋なケイ酸アルミニウムカリウムでなく、それを含んだ着色料を用いたものであることを考慮し、NOAEL を求めることが適切でないと考えた。

事務局より：

以前ご審議いただいていた、アルミノケイ酸ナトリウム、ケイ酸カルシウムアルミニウム、酸性リン酸アルミニウムナトリウムの評価書案では、Pence & Osheroff (1987) も参照しておりました。しかし、原著が確認できず、Bernard ら (1990) で上記の記載内容すべてが確認できることから、本案では Pence & Osheroff (1987) を削除いたしました。

中江専門委員：

承知しました。

事務局より：

本知見について、反復投与毒性の項で言及する必要があるかご検討ください。

中江専門委員：

ありません。

（５）生殖発生毒性

北條専門委員、宇佐見専門委員、田中専門参考人：

各知見の記載、判断について第 159 回調査会の審議を踏まえ、追記・修正いたしました。

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

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

SDラット (F₀) (雌雄、各群各24匹) に硫酸アルミニウムアンモニウムを表 50 のような投与群を設定して、5週齢からの交配前10週間と交配、妊娠、哺育期間中を通じて飲水投与し、得られた次世代の動物 (F₁) (雌雄、各群各24匹) についても同じ用量設定で交配前10週間と交配、妊娠、哺育期間中に飲水投与する試

1 験が実施されている。

2
3 表 50 用量設定

用量設定		0 ppm	50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
mg/kg 体重/ 日換算（アル ミニウムとし て）	F ₀ 雄	-15	0.430	3.81	34.7
	F ₀ 雌	-15	0.742	6.67	56.9
	F ₁ 雄	-15	0.522	4.76	42.3
	F ₁ 雌	-15	0.757	7.04	58.8

4 その結果、以下の所見が認められた。

- 5 ・ F₁の500ppm投与群の雄1匹が死亡したが、Fujii及びHirata-Koizumiらは被
6 験物質の投与に関連した変化ではないとしている。
- 7 ・ 摂水量について、全投与群の雌雄で、用量依存的な減少傾向が認められ、5,000
8 ppm投与群のF₀及びF₁の雌雄、500及び50ppm投与群のF₀の雄で投与期間を
9 通じて、また、500 ppm投与群のF₀の雌とF₁の雌雄、50 ppm投与群のF₀及
10 びF₁の雌で一部投与期間で、有意な変化であった。Fujii及びHirata-Koizumi
11 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
12 （pH3.45～4.38）したためとしている。
- 13 ・ 摂餌量について、5,000ppm投与群では、F₀の雄で投与1週間後まで、F₀の雌
14 で投与1週間後と哺育2～3週で、及びF₁の雌で哺育2～3週で低値が認められ
15 た。500 ppm投与群の雌で投与1週間後に低値がみられたが、Fujii及び
16 Hirata-Koizumiらは一過性の毒性学的に意味のない変化としている。
- 17 ・ 体重について、5,000ppm投与群では、F₀の雄で投与1週間後まで、F₁の雄で
18 投与開始時から投与1週間後まで、F₀の雌で投与1週間後までと哺育3週で、
19 F₁の雌で投与開始時から投与2週間後まで、低値が認められた。
- 20 ・ 体重増加抑制について、5,000 ppm投与群では、F₀の雌雄で投与2週間後ま
21 で、F₁の雌の投与1週間後までと哺育3週で低値が認められた。
- 22 ・ 5,000 ppm投与群のF₁雌親動物で、膈開口の遅れが発育抑制に関連した変化
23 として認められた。
- 24 ・ 剖検において、F₁の5,000ppm投与群の雄で、下垂体の絶対重量の減少、腎
25 臓の相対重量の増加が認められた。F₀及びF₁の雌で、下垂体絶対重量の用量
26 依存的な減少傾向が認められ、5,000ppm投与群では有意な差が認められた。
27 F₁の5,000 ppm投与群の雌で、胸腺の絶対重量の減少が認められた。
- 28 ・ 児動物の体重について、5,000 ppm投与群では、F₁雄児動物で生後21日に、
29 F₁雌児動物の生後14日と21日に、並びにF₁及びF₂の雌雄の児動物の剖検時

15 投与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（平均26ppm）、
アルミニウムとしてF₀（雄）1.54～1.56、F₀（雌）2.14～2.20、F₁（雄）1.82～1.87、F₀（雌）2.32～2.39mg/kg
体重/日。JECFA（2012）では、食餌から摂取されるアルミニウム量は、F₀雄：1.6、F₀雌：2.2、F₁雄：1.8、F₁
雌2.4mg/kg 体重/日としている。

(生後26日)に低値が認められた。

・F₁及びF₂雌雄児動物で胸腺の絶対重量及び相対重量の用量依存的な減少傾向が認められ、F₁の500ppm投与群の雌とその他の5,000ppm投与群の雌雄で、絶対重量の有意な減少が認められ、そのうち雄については相対重量の減少も有意であった。5,000ppm投与群のF₁及びF₂の雌雄児動物で肝臓と脾臓の絶対重量並びにF₁及びF₂雄児動物の肝臓とF₁及びF₂雌雄児動物の脾臓の相対重量には有意な減少も認められたが、病理組織学的な異常は認められなかった。5,000ppm投与群のF₁及びF₂雄児動物で脳及び腎臓の相対重量の有意な増加が認められたが、5,000ppm投与群のF₁雄児動物で腎臓、副腎、精巣、精巣上体の絶対重量の有意な減少が認められた。雌の児動物では、胸腺、肝臓、脾臓以外の臓器重量の有意な変化として、F₁の児動物で副腎及び子宮の絶対重量の減少並びに脳及び腎臓の相対重量の増加、F₂の児動物で卵巣及び子宮の絶対重量の減少並びに脳、腎臓、副腎の相対重量の増加が認められたが、用量相関性が認められなかった。Fujii及びHirata-Koizumiらは、F₁及びF₂児動物の脳、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣及び子宮で認められた用量依存的な臓器重量の変化は、体重減少に伴う二次的な変化であるとしている。

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

北條専門委員、宇佐見専門委員、田中専門参考人：
児動物の反射反応性検査について追記いたしました。

JECFA (2012) は、児動物でみられた臓器重量の変化の知見は、体重の減少による二次的な影響であり、その他の知見は用量依存性が認められず、被験物質の投与による影響とは認められないとしている。

Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、本試験で見られた所見は摂水量の減少による二次的な影響である可能性があるものの、保守的に見積もって、5,000ppm投与群におけるF₀及びF₁の親動物で認められた体重および摂餌量の低値、F₁の雌親動物で認められた発育抑制に関連した性成熟の遅延、F₁及びF₂の児動物で認められた体重低値と肝臓、脾臓、胸腺の重量低下を被験物質の投与に起因する変化と判断し、本試験におけるNOAELを500ppm(アルミニウムとして5.35¹⁶mg/kg体重/日)としている。

JECFA (2012) は、本試験におけるNOAELを3.81mg/kg体重/日(アルミニウムとして)とし、食事から1.6mg/kg体重/日摂取することから、合計のNOAELを約6mg/kg体重/日であるとしている。また、本試験におけるLOAEL

¹⁶ 水及び食餌に由来するアルミニウムの量も加えた換算値。

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、Fo 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 (2007) の報告で引用した諸報告で減少が認められた握力が測定されていないと指摘している。(参照 2 2、1 1 1、1 1 2)

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

b. マウス発生毒性試験（吉田ら（2013）再掲（p54））

妊娠マウス（E11）に硫酸アルミニウムアンモニウムを表 51 のような投与群を設定して、飲水投与する試験が実施されている。

表 51 用量設定

用量設定	1,000 ppm（硫酸アルミニウムアンモニウム）
	1,000 ppm（硫酸アンモニウム：対照群）

その結果、以下のような所見が認められた。(参照 9 1)

・児動物の体重減少（生後 18 日以降から測定）

なお、平均出産匹数に影響は認められなかった。また、生後 41 日目の児動物の脳の免疫染色において、海馬形成に異常は認められなかった。

本専門調査会としては、本試験は 1 用量で実施されたものであることから、本試験における NOAEL を判断できなかった。

事務局より：

食品安全委員会食品健康影響評価技術研究（平成 23～24 年度）で実施された研究について、追記いたしました。ご確認ください。

宇佐見専門委員：

本試験は 2 群のみで、系統、匹数、摂取量、投与期間なども不明なため、記載す

る必要は無いと思います。

田中専門参考人：

宇佐見先生と同意見ですが、評価には使えなくても生殖発生毒性のデータとして参考になるものは「参考」の項を設けてそこにまとめて記載する方法もあると思います。

事務局より：

本試験を記載すべきかどうかご検討をお願いいたします。

北條専門委員：

「参考資料」とすればよいかと思われます。

事務局より：

第 159 回専門調査会でのご審議を受け、参考扱いとするかについては評価書全体を通してご検討をお願いいたします。

c. マウス発生毒性試験（吉田ら（2013）再掲（p54））

妊娠マウス（E11）及び得られた児動物に硫酸アルミニウムアンモニウムを表 52 のような投与群を設定して、飲水投与し、得られた児動物の行動解析を行う試験が実施されている。

表 52 用量設定

用量設定	1,000 ppm（硫酸アルミニウムアンモニウム） 1,000 ppm（硫酸アンモニウム：対照群）
------	--

その結果、以下のような所見が認められた。（参照 9 1）

- ・投与群の雌の児動物において、社会的行動テストにおける社会的行動の増加傾向

本専門調査会としては、本試験は 1 用量で実施されたものであることから、本試験における NOAEL を判断できなかった。

事務局より：

食品安全委員会食品健康影響評価技術研究（平成 23～24 年度）で実施された研究について、追記いたしました。ご確認ください。

宇佐見専門委員：

本試験は 2 群のみで、系統、匹数、摂取量、投与期間なども不明なため、記載す

る必要は無いと思います。なお、「E11」というのは胚胎児の発育程度を示す胎齢であって、上記の文のように使用するのとは間違いです。

田中専門参考人：

宇佐見先生と同意見ですが、評価には使えなくても生殖発生毒性のデータとして参考になるものは「参考」の項を設けてそこにまとめて記載する方法もあると思います。

事務局より：

本試験を記載すべきかどうかご検討をお願いいたします。

北條専門委員：

「参考資料」とすればよいかと思われます。

事務局より：

第 159 回専門調査会でのご審議を受け、参考扱いとするかについては評価書全体を通してご検討をお願いいたします。

② 硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムの生殖発生毒性試験に関する知見は認められなかった。

③ その他のアルミニウム塩

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

SD ラット (F₀) (各群雌雄各 24 匹) に硫酸アルミニウムを表 53 のような投与群を設定して、5 週齢からの交配前 10 週間と交配、妊娠、哺育期間中を通じて飲水投与し、得られた次世代の動物 (F₁) (各群雌雄各 24 匹) についても同じ用量設定で交配前 10 週間と交配、妊娠、哺育期間中を通じて飲水投与する試験が実施されている。

表 53 用量設定

用量設定		0 ppm	120 ppm	600 ppm	3,000 ppm
mg/kg 体重/ 日換算 (アル	F ₀ 雄	- ¹⁸	1.36	6.47	29.7
	F ₀ 雌	- ¹⁸	2.27	11.28	49.8

¹⁸ 投与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 25～29 ppm、アルミニウムとして F₀ (雄) 1.59～1.62、F₀ (雌) 2.21～2.29、F₁ (雄) 1.86～1.93、F₁ (雌) 2.31 から 2.35 mg/kg 体重/日。JECFA (2012) では、食餌に含まれるアルミニウムの量は 22～29 mg/kg であったとし、食餌から摂取されるアルミニウム量は、F₀ 雄 : 1.6、F₀ 雌 : 2.2、F₁ 雄 : 1.9、F₁ 雌 2.3 mg/kg 体重/日としている。

ミニウム ¹⁷ と して)	F ₁ 雄	-18	1.69	7.92	36.6
	F ₂ 雌	-18	2.41	11.70	53.3

その結果、以下の所見が認められた。

- ・摂水量について、F₀ 及び F₁ の全投与群の一部の期間で用量依存的な減少が認められた。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、摂水量の減少について、被験物質の添加により飲水の pH が低下 (pH 3.57～4.20) したためとしている。
- ・摂餌量について、3,000 ppm 投与群では、F₀ の雄で投与 1、8、13、14 週で、F₀ の雌で投与 1 週と哺育 3 週で、F₁ の雄で投与 10 週で、及び F₁ の雌で哺育 3 週で低値が認められた。600 ppm 投与群では F₀ 及び F₁ の雌雄の親動物に摂餌量の低値がみられたが、Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、一過性のもので、同時期に体重及び体重増加に影響が認められなかったことから、毒性学的に意味のない変化であるとしている。
- ・体重について、3,000 ppm 投与群では、F₀ の雄で投与 3 週間後まで、F₀ の雌で投与 2 週間後まで、低値が認められた。
- ・体重増加抑制について、3,000 ppm 投与群では、F₀ の雌雄で投与 3 週間後まで低値が認められた。
- ・精子数について、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。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、被験物質の投与に関連する変化ではないとしている。
- ・3,000 ppm 投与群の F₁ 雌親動物で膈開口の遅れが発育抑制に関連した変化として認められた。
- ・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 3,000 ppm 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。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、被験物質の投与に関連する変化ではないとしている。
- ・600 ppm 投与群の F₂ 雌児動物で耳介開展の遅れが認められた。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、用量相関性のない一過性の変化であったとしている。
- ・児動物の体重について、3,000 ppm 投与群では、F₁ 及び F₂ の雌雄の児動物で生後 21 日に、ならびに F₁ 及び F₂ の雌雄の児動物の剖検時（生後 26 日）に低値が認められた。
- ・F₁ 及び F₂ 児動物の 3,000 ppm 投与群の雌雄で、肝臓と脾臓の絶対重量（一部は相対重量も）の減少が認められたが、病理組織学的な異常は認められず、Fujii 及び Hirata-Koizumi らは発育抑制に関連した変化としている。
- ・600 及び 3,000 ppm 投与群の児動物の一部で胸腺、腎臓、精巣、精巣上体、卵巣、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が、Fujii 及び Hirata-Koizumi らはこれらは体重の減少に伴う二次

的な所見であるとしている。

なお、F₁及びF₂雌雄児動物における、正向反射の成功率と反応時間、背地走性の達成率と反応時間及び空中正向反射の成功率については、被験物質投与群の地対照群の間に有意な差は見られなかった。

北條専門委員、宇佐見専門委員、田中専門参考人：

児動物の反射反応性検査について追記いたしました。

Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、本試験で見られた所見は摂水量の減少による二次的な影響である可能性があるものの、保守的に見積もって、3,000ppm 投与群における F₀ 及び F₁ の親動物で認められた体重および摂餌量の低値、F₁ の雌親動物で認められた発育抑制に関連した性成熟の遅延、F₁ 及び F₂ の児動物で認められた体重低値と肝臓、脾臓の重量低下を被験物質の投与に起因する変化であると判断し、本試験における NOAEL を 600 ppm（アルミニウムとして 8.06¹⁶ mg/kg 体重/日）としている。

JECFA（2012）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（2007）の報告で引用した諸報告で減少が認められた握力が測定されていないと指摘している。（参照 2 2、1 1 3、1 1 4）

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

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

SD ラット（雌、各群 9～17 匹）に無水硝酸アルミニウム及びクエン酸（355

～710 mg/kg 体重/日) を表 54 のような投与群を設定して、交配 15 日前から妊娠・哺育期間中、並びに離乳後の児動物の生涯を通じて飲水投与し、妊娠 6～20 日に 2 時間/日で拘束ストレスを与える試験が実施されている。

表 54 用量設定及び妊娠 6～20 日の母動物への拘束ストレス負荷の有無

群	用量設定（無水硝酸アルミニウム、アルミニウム換算） （mg/kg 体重/日）	拘束ストレス
1	0（対照群）	+
2	50	+
3	100	+
4	0（対照群）	—
5	50	—
6	100	—

なお、餌に含まれるアルミニウム量は平均 41.85 mg/kg であった。

その結果、以下のような所見が認められた。（参照 20、115）

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

北條専門委員：

哺育期間中の児動物の体重に関して、原著をみても各対照群に対して統計学的に有意差がみられた項目の判別が不可能で毒性評価ができません。

本専門調査会としては、本試験での詳細が確認できず試験結果の信頼性が乏しいことから、NOAEL を判断できなかった。

事務局より：

原著ではクエン酸濃度 355 mg/kg 体重/日の投与群に言及していますが、無水硝酸アルミニウム投与群について詳細な説明が見当たりません。対照群で、クエン酸濃度を 710 mg/kg 体重/日としていると考えられます。どのように記載すべきかご検討ください。

北條専門委員：

50mg/kg 群のみクエン酸添加濃度が 355mg/kg ですので、本文に 355 を記載しました。

事務局より：

50 mg/kg 体重/日投与群で見られた、切歯萌出の遅延、100 mg/kg 体重/日投与群で見られた、前肢握力の低下に言及すべきかご検討ください。

北條専門委員：

これらの指標の変化は哺育期間中の児動物の体重低値と密接に関係するのに、上述のコメントのように体重データの評価ができないので、検討不可能です。

従って、詳細が不明なことから、この試験で NOAEL の判断はできないという結論になると思われます。

宇佐見専門委員：

50mg で影響が認められていて、NOAEL が求められないので、規格外の試験とした方がよいと思います。クエン酸でアルミニウムの吸収を高めているらしいです。文案としては、「この試験は拘束ストレスがアルミニウムの毒性に及ぼす影響を調べるために設定した結果を解析しているため、アルミニウムとしての NOAEL を求めることが適切でないと考えた。」とすべきと考えます。

北條専門委員：

「参考資料」とすればよいかなと思います。

事務局より：

第 159 回専門調査会でのご審議を受け、参考扱いとするかについては評価書全体を通してご検討をお願いいたします。

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

妊娠 SD ラット (各群 20 匹) にクエン酸アルミニウムを表 55-1 のような投与群を設定して、pH を 6~7 に調製して妊娠 6 日から飲水投与し、生後 22 日に離乳させた児動物に母動物と同様の飲水投与を生後 364 日まで行う発生毒性試験が実施されている。食餌からのアルミニウム量の摂取は 1µg/kg 体重/日未満とされている。

表 55-1 用量設定

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

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

各投与群で認められた毒性所見は、表 55-2 のとおりである。なお、300 mg/kg 体重/日 投与群の児動物の雄は削瘦を含む臨床症状の悪化により生後 98 日頃までに屠殺安楽死させて実験を終了した。

表 55-2 毒性所見

投与群	毒性所見（児動物）
300 mg/kg 体重/日	体重低下（雌雄：離乳前 22 日間） 体重低下（雄：離乳時～生後 84 日） 性成熟の遅延（雌雄） 腎障害（尿管閉塞（結石の有無あり）、水腎症、尿道拡張）（雄、生後 64 日以降） 腎障害によると考えられる瀕死状態、死亡の多発（一部は尿結石に伴う高カリウム血症によると推測される）
100 mg/kg 体重/日以上	<u>体重低下（雄（生後 64 日で剖検実施の群）：生後 56 日；雄（生後 120 日で剖検実施の群）：生後 70 日～生後 98 日）</u> <u>腎障害（尿管閉塞（結石の有無あり）、水腎症、尿道拡張）：生後 64 日の雄、3 例；生後 120 日の雄、1 例</u> <u>用量依存的な後肢及び前肢の握力の低下（雌雄）</u>

また、以下のような所見が認められた。

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

なお、自発運動、音響驚愕反応、水迷路試験、脳の病理組織学的検査ではアルミニウム投与によると考えられる影響は認められなかった。また、児動物の組織中のアルミニウム含有量について、各組織、特に骨で用量依存な増加が認められ、他の組織と比べ血中で多く認められた。

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

JECFA (2012) は、摂水量の減少や影響の感受期が不明瞭なことから、LOAEL や NOAEL の評価は容易ではないとしている。児動物の 30 mg/kg 体重/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 100mg/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 190mg/kg 体重/日で、第 7 週までに目標量である 100mg/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ばく露によるものであれば、30 mg/kg 体重/日を NOAEL とするのは過大評価であり、授乳中または離乳数週間後のばく露によるものであれば、過小評価になるとされている。

JECFA (2012) は、この試験結果を基にアルミニウムの NOAEL は 30mg/kg 体重/日とし、クエン酸アルミニウム飲水投与によるアルミニウムのバイオアベイラビリティが他のアルミニウム化合物より大きいことを考慮して、PTWI を 2 mg/kg 体重/週としている。(参照 2 2、1 1 6、1 1 7)

本専門調査会としては、児動物の筋力への影響（神経毒性）を示唆する握力のデータについて、用量依存性が明確ではないこと、検査日齢ごとに対照群と比較した統計学的解析で有意差は認められないこと、神経毒性に関する検査結果を解釈する上で必須の背景対照データが提示されていないこと、並びに児動物の筋力影響評価に用いるもう一つの検査項目の開脚幅のデータでも検査日齢ごとに対照群と比較した統計学的解析で有意差は認められないことから、被験物質が直接影響した毒性徴候か否かの判断はできなかった。一方、100mg/kg 投与群においても、雄児動物の体重に対照群と比較して統計学的に有意な低値が認められること、及び雄児動物に腎障害を示す剖検所見が認められることから、これらの変化は児動物に対する毒性影響と判断された。以上のことを考慮し、本試験における発生毒性に係るアルミニウムとしての NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えた。
児動物の握力のデータについて統計学的有意差がなく、用量依存性も明確ではないことから毒性徴候とする必要はないと判断され、本試験における発生毒性に係るアルミニウムとしての NOAEL は 100mg/kg 体重/日と考えた。

北條専門委員、宇佐見専門委員、田中専門参考人：
調査会としての判断の文章を記載しました。

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

妊娠 Wistar ラット（雌、各群 6～12 匹）に塩化アルミニウム又は乳酸アルミニウムを表 56 のような投与群を設定して、妊娠 1 日（交尾確認日）から分娩まで混餌投与する試験が実施されている。

表 56 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・塩化アルミニウム 300 mg /kg 体重/日以上投与群：体重の妊娠 18 日での減少（母動物）、死亡率の上昇（児動物）、体重の生後 1 日での低値（児動物）、生後 6 日での握力低下（児動物）
- ・乳酸アルミニウム 400mg/kg 体重/日投与群：体重の妊娠 18 日での減少（母動物）、死亡率の増加（児動物）、体重の生後 1・4・14 日での低値（児動物）
- ・乳酸アルミニウム 100 mg/kg 体重/日以上投与群：生後 6 日での握力低下（児動物）

なお、母動物の摂餌量及び飲水量に被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。

JECFA（2007）は、本試験における握力低下の所見から、塩化アルミニウムの LOAEL を 200¹⁹ 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 20、118）

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

事務局より：

塩化アルミニウム 300mg /kg 体重/日以上投与群で見られた握力低下について、原著表中では有意差あり、原著本文中では有意差なしとされています。毒性所見として記載すべきかご検討ください。

宇佐見専門委員：

原著本文中では必ずしも落ち試験？で 90 度まで滑り落ちずにパスした動物の割合については、有意差無しとしていて、滑り落ちた動物についてその角度を比較したところ、有意差があったとしています。いずれにしても試験自体が握力を測るものではなく、2 日前に正向反射に著しい影響が出ている場合に、選別された動物について、試験結果を握力として評価するのは不適切であると思います。

事務局より：

「評価上不適切な実験条件」とされていますが、本知見を参考扱いとするかについては評価書全体を通してご検討をお願いいたします。

事務局より：

JECFA（2007）の表中では、塩化アルミニウム（アルミニウムとして）の投与群

¹⁹ JECFA（2007）の表の数値をそのまま記載した。

が 100, 200, 300 mg /kg とされており、LOAEL が 200 mg /kg とされている一方、JECFA（2007）の本文及び原著では投与群は 100, 300, 400 mg /kg と記載されています。本評価書案では、JECFA（2007）の判断に係る記載として、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）とし、脚注を付しました。

e. マウス発生毒性試験（Abu-Taweel ら（2012））

妊娠 Swiss-Webster マウス（雌、各群の匹数不明）に塩化アルミニウムを表 57 のような投与群を設定して、妊娠 1 日（交尾確認日）から哺育（分娩後）15 日まで飲水投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については検討されていない。

表 57 用量設定

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

その結果、以下のような所見が 300 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で認められた。（参照 1 1 9）

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

本専門調査会としては、本試験での 1 群当たりの例数等の詳細が確認できず試験結果の信頼性が乏しいことから、NOAEL を判断できなかった。

事務局より：

「試験結果の信頼性が乏しい」とされていますが、本知見を参考扱いとするかについては評価書全体を通してご検討をお願いいたします。

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

Swiss Webster マウス（雌、各群 40 匹）に乳酸アルミニウムを表 58 のような投与群を設定して、交尾確認後から児動物を離乳するまでの母動物への混餌投与、又は交尾確認後から児動物を離乳するまでの母動物への混餌投与に続き離乳した児動物には 150～170 日齢に達するまで混餌投与する試験が実施されている。

表 58 用量設定

用量設定（アルミニウ	7（対照群）、500、1,000 ppm
------------	----------------------

ムとして) 20	
mg/kg 体重/日として換算	成熟した次世代マウスで平均 1.4、100、200 mg/kg 体重/日 母マウスで最大 2.9、210、420 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

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

なお、母動物及び児動物の体重、産児数、及び児動物の臓器（脳、脊髄、肝臓）重量に被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。

JECFA (2007) は、LOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている。(参照 20、120)

本専門調査会としては、本試験における児動物の握力低下が離乳した後も長期間にわたって被験物質にばく露された動物ではなくて短期間ばく露された動物にみられたことから結果の信頼性が疑わしいと判断されたので、児動物に対する毒性に係る NOAEL は得られないと考えられた。

事務局より：

「結果の信頼性が疑わしい」とされていますが、本知見を参考扱いとするかについては評価書全体を通してご検討をお願いいたします。

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

CD ラット（雌、各群約 3 匹、合計 31 匹）に乳酸アルミニウム溶液を表 59 のような投与群を設定して、妊娠 5～15 日の間、強制経口投与する試験が実施されている。なお、餌中のアルミニウム量は報告されていない。

表 59 用量設定

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

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

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

JECFA (2007) は、本試験において生殖発生毒性は認められなかったとしている。(参照 20、121)

²⁰ 食事に由来するアルミニウム（7 ppm）を含む。

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

事務局より：

「試験結果の信頼性が乏しい」とされていますが、本知見を参考扱いとするかについては評価書全体を通してご検討をお願いいたします。

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

Swiss Webster マウス (雌、各群の匹数不明) に乳酸アルミニウムを表 60 のような投与群を設定して、妊娠 0 日から離乳時までの妊娠・哺育期間中混餌投与する試験が実施されている。

表 60 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 1,000ppm 投与群：肝臓中のアルミニウム量の増加 (母動物)、前肢の握力増強 (生後 25 日) (児動物)、熱感受性の低下 (生後 25 日及び 39 日) (児動物)
- ・ 500ppm 以上の投与群：腓骨中のアルミニウム量の増加 (母動物)、接地開脚幅の増加 (生後 21 日) (児動物)、後肢の握力増強 (生後 25 日) (児動物)

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

JECFA (2007) は、本試験における神経行動学的の変化の所見から、児動物の LOAEL を 75 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) としている。(参照 2 8、7 7)

本専門調査会としては、本試験での 1 群当たりの例数等の詳細が確認できず試験結果の信頼性が乏しいことから、NOAEL を判断できなかった。

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

Swiss Webster マウス (雌、各群の匹数不明) に乳酸アルミニウムを表 61 のような投与群を設定して、交尾確認後から児動物を離乳するまでの母動物への混餌投与に続き離乳した児動物には生後 24 か月に達するまで混餌投与する試験が

実施されている。

表 61 用量設定

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

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

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

また、死亡率に被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

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

JECFA (2007) は、赤色眼、脱毛、旋回運動の結果から、本試験における LOAEL を 100 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) としている。(参照 20、122)

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

事務局より：

原著では C57BL/6J マウスを用いた試験も行っていますが、本評価書案で言及すべきでしょうか。ご検討ください。

北條専門委員：

こちらの試験も 1 用量で実施されており、NOAEL を判断できないので、評価書案で言及する必要はないと思われます。また、C57BL/6J は生殖発生毒性試験での使用を避けるべき近交系動物なので、そのことから取り上げない方がよいと思われます。

宇佐見専門委員：

この試験は記載する必要が無いと思います。

事務局より：

本試験について評価書案に記載すべきかどうかご検討ください。

北條専門委員：

「参考資料」とすればよいかと思われます。

事務局より：

第 159 回専門調査会でのご審議を受け、参考扱いとするかについては評価書全体を通してご検討をお願いいたします。

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

Swiss Webster マウス（雌、各群の匹数不明）に乳酸アルミニウムを表 62 のような投与群を設定して、交尾確認後から児動物を離乳するまでの母動物への混餌投与に続き離乳した児動物には生後 35 日まで混餌投与する試験（生後 35 日以降は基礎飼料を給与）が実施されている。

表 62 用量設定

用量設定	7（対照群）、100、500、1,000 ppm
mg/kg 体重/日に換算（アルミニウムとして）	<1（対照群）、10、50、100 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が児動物で認められた。

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

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

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

JECFA（2007）は、本試験における LOAEL を 50 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照 20、123）

本専門調査会としては、本試験での 1 群当たりの例数等の詳細が確認できず試験結果の信頼性が乏しいことから、NOAEL を判断できなかった。

事務局より：

1,000ppm 投与群で見られた毒性所見について、JECFA（2007）表中では”neuroparameters”、本文中では”neuroparameters including impaired

learning in a maze”と記載されています。どのような記載とすべきかご検討ください。

1

宇佐見専門委員：

この試験は詳細が不明なため記載しない方が良いと思います。原著の結果の冒頭に 30 から 40 匹のプールから児動物を得たみたいなのが書いてあり、疑問が残ります。

事務局より：

本試験について評価書案に記載すべきかどうかご検討ください。

北條専門委員：

「参考資料」とすればよいかと思われます。

事務局より：

第 159 回専門調査会でのご審議を受け、参考扱いとするかについては評価書全体を通してご検討をお願いいたします。

2

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

4 妊娠 Wistar ラット（交尾確認日：妊娠 1 日）に乳酸アルミニウムを表 63 の
5 ような投与群を設定して、妊娠 1～7 日（Ⅰ群）、妊娠 1～14 日（Ⅱ群）又は妊娠
6 1 日から分娩まで（Ⅲ群）混餌投与する試験が実施されている。

7

8 表 63 用量設定

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

9

10 その結果、以下のような所見が認められた。

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

16

17 なお、同腹児数や児動物の生存率と体重に投与の影響は認められなかった。

18 JECFA（2007）は、自発運動の低下の結果から、本試験における LOAEL を
19 400 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照 20、124）

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

を判断できなかった。

事務局より：

毒性所見のうち、「背地走性反応の遅れ」と「学習行動の低下」については、JECFA（2007）で毒性所見とされておりません。本専門調査会としての判断をご検討ください。

田中専門参考人：

そもそもこの実験は単一用量で投与期間による影響の違いを見ているので毒性評価には使用できません。

北條専門委員：

「参考資料」とすればよいかと思われます。

事務局より：

第 159 回専門調査会でのご審議を受け、参考扱いとするかについては評価書全体を通してご検討をお願いいたします。

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

妊娠 SD ラット（交尾確認日：妊娠 1 日、各群雌 7～10 匹）に、硝酸アルミニウムを表 64 のような投与群を設定して妊娠 6～14 日の間、強制経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開を行って胎児を検査する試験が実施されている。なお、餌中のアルミニウム量は報告されていない。

表 64 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

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

なお、黄体数、着床数、死亡胚・胎児数及び生存胎児数について、被験物質の

投与に関連した影響は認められないが、Paternain らはアルミニウムの催奇形性は母体毒性が認められる高い用量で発現するのかもしれないと述べている。

JECFA (2007) は、本試験における催奇形性に係る LOAEL を 13 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) としているが、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 20、125)

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

事務局より：

「試験結果の信頼性が乏しい」とされていますが、本知見を参考扱いとするかについては評価書全体を通してご検討をお願いいたします。

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

妊娠 SD ラット (交尾確認日：妊娠 1 日、各群雌 10 匹) に、硝酸アルミニウムを表 65 のような投与群を設定して、妊娠 14 日～哺育 21 日まで強制経口投与する試験が実施されている。なお、餌中のアルミニウム量はアルミニウムとして 60 mg/kg であったとされている。

表 65 用量設定

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

その結果、以下のような所見が認められた。

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

Domingo らは、児動物における器官重量の変化は投与による発育抑制に起因するものとしている。また、児動物における体重、体長、尾長の変化については、

時間の経過とともに程度が弱くなるとしている。

JECFA(2007)は、生存率低下の結果から本試験における LOAEL を、13mg/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 20、126）

本専門調査会としては、本試験における母体毒性の詳細が確認できず、試験結果の信頼性が乏しいことから、NOAEL を判断できなかった。

事務局より：

「試験結果の信頼性が乏しい」とされていますが、本知見を参考扱いとするかについては評価書全体を通してご検討をお願いいたします。

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

妊娠 Swiss マウス（交尾確認日：妊娠 0 日、各群雌 18～20 匹）に水酸化アルミニウムを表 66 のような投与群を設定して、妊娠 6～15 日の間、強制経口投与し、妊娠 18 日に母動物を安楽死させて妊娠子宮を摘出し、母動物の臓器重量を測るとともに子宮内の胎児を検査する試験が実施されている。

表 66 用量設定

用量設定	0、66.5、133、266 mg/kg 体重/日
------	---------------------------

その結果、被験物質投与に関連した影響は認められなかったとされている。

JECFA（2007）は、本試験において発生毒性および催奇形性は認められなかったとしている。（参照 20、127）

本専門調査会としては、本試験において母体毒性及び催奇形性を含む発生毒性に係る NOAEL は本試験の最高用量である 266 mg/kg 体重/日と考えた。

o. ラット、マウス、ハムスター及びウサギ発生毒性試験（FDA（1973）（FASEB（1979）で引用））

妊娠 Wistar ラット及び妊娠 CD-1 マウスの妊娠 6～15 日（交尾確認日：妊娠 0 日）、妊娠ゴールデンハムスターの妊娠 6～10 日（交尾確認日：妊娠 0 日）、妊娠ダッチベルトウサギの妊娠 6～18 日（人工授精日：妊娠 0 日）に、アルミノケイ酸ナトリウムを表 67 のような投与群を設定して、強制経口投与する試験が実施されている。

表 67 用量設定

用量設定	0（対照群）、16.0、74.3、345.0、1600.0mg/kg 体重/日
------	---

その結果、いずれの動物種においても 1600.0 mg/kg 体重/日の用量まで母体毒性、発生毒性及び催奇形性は認められなかったとされている。(参照 8 9、1 2 8)

本専門調査会としては、本試験において母体毒性及び催奇形性を含む発生毒性に係る NOAEL は本試験の最高用量である 1600.0 mg/kg 体重/日と考えた。

(6) 一般薬理試験

① 硫酸アルミニウムアンモニウム

硫酸アルミニウムアンモニウムの一般薬理試験に関する知見は認められなかった。

② 硫酸アルミニウムカリウム

硫酸アルミニウムカリウムの一般薬理試験に関する知見は認められなかった。

③ その他のアルミニウム塩

事務局より：

各知見の順番についてご検討ください。年代順、動物種ごとなどが考えられると存じます。

a. ニワトリ十二指腸上皮細胞及びラット薬理試験 (Orihuela ら (2005a) ~~再掲(p24)~~ (JECFA (2007) で引用))

ニワトリの十二指腸上皮細胞に乳酸アルミニウム ~~(100 µmol/L)~~ を添加し、1 時間インキュベートする試験が実施されている。

その結果、乳酸アルミニウム (100 µmol/L) 存在下で、十二指腸上皮細胞におけるカルシウム取込み量と親和定数 (Km) 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。また、乳酸アルミニウム (0~150 µmol/L) の添加により、⁴⁵Ca の取込みは濃度依存的に約 50% 減少した。アルミニウムがカルシウムの取込みに与える影響について、濃度依存性が認められた。このアルミニウムのカルシウム取込みに与える影響に対して、カルシウムチャネル活性剤である A23187 とカプサイシンは作用しなかった。

また、同報告において、成獣 Wistar ラット (雄) に塩化アルミニウム (アルミニウムとして 50 mg/kg 体重)、GSH (5、10 mmol/kg 体重) 及び buthionine sulfoximine (2 mmol/kg 体重) を強制経口投与する試験が実施されている。

その結果、小腸におけるアルミニウム含有量について、全塩化アルミニウム投与群で増加が認められた。また、小腸におけるカルシウムの吸収について、全塩化アルミニウム投与群で、投与終了 24 時間後で減少が認められたが、投与終了 7 日後、塩化アルミニウムと GSH 10 mmol/kg 体重併用投与群で減少の抑制が認められた。また、buthionine sulfoximine の投与により、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、塩化アルミニウム投与群でよ

り減少が認められた。(参照 20、129)

事務局より：

前回のご審議を受け、体内動態での同一文献に係る記載を削除したことに伴い、本項目での記載を追加、修正いたしました。ご確認ください。

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

Wistar ラット (雄) に塩化アルミニウム (30、60、120、200 mg/kg 体重/日²¹) を 7 日間強制経口投与する試験が実施されている。なお、データは提供されていないが、食事や飲料水からのアルミニウムの摂取については無視できる量であるとされている。

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 30 mg/kg 体重/日以上投与群において、小腸の GSH 量の用量依存的な低下 (60 mg/kg 体重/日以上投与群で有意)、酸化物/低下されたグルタチオン (GSSG/GSH) の値の増加 (200 mg/kg 体重/日投与群で有意)

- ・ 60 mg/kg 体重/日以上投与群において、グルタチオン合成酵素の活性の低下

- ・ 120 mg/kg 体重/日以上投与群において、グルタチオン還元酵素の活性の低下

また、グルタチオン-S転移酵素活性について、わずかな変化しか認められなかった。

Orihuela らは小腸における GSH の減少とカルシウムの吸収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考察している。(参照 20、130)

事務局より：

塩化アルミニウムの投与量について JECFA (2007) では「アルミニウムとしての投与量か、塩化アルミニウムとしての投与量か、不明である。」とされていますが、その判断でよいかご確認ください。

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

Wistar ラット (各群雄 6 匹) に乳酸アルミニウム (アルミニウムとして 0、10 mg/kg 体重/日²²) を 12 週間強制経口胃内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た。

Kaur & Gill はカルシウム恒常性の変化が示唆されたと考察している。(参照 20、131)

松井専門委員：

intragastrically は、胃ゾンデによる投与だと思われます。胃ゾンデによる投与な

²¹ アルミニウムとしての投与量か、塩化アルミニウムとしての投与量か、不明である。

²² 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。

らば「強制経口投与」でよいと思います。

事務局より：

ご指摘を受け「強制経口投与」に修正いたしました。

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

SD ラット（雄 7 匹）に塩化アルミニウム（34 mg/kg 体重/回^{21,22,23}）を一日おきに 30 日間経口投与する試験が実施されている。

その結果、投与群で血漿、肝臓、脳、精巣、腎臓におけるチオバルビツール酸反応基質（TBARS）の増加、血漿、肝臓、精巣、腎臓におけるグルタチオン-S-転移酵素活性やスルフヒドリル基レベルの減少が認められ、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。

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

その結果、塩化アルミニウムの投与により認められた影響の減少が認められた。（参照 20、132）

事務局より：

JECFA（2007）では、血漿、肝臓、脳、精巣、腎臓において TBARS の増加、グルタチオン-S-転移酵素活性やスルフヒドリル基レベルの減少が見られたとされていますが、原著本文より、脳で有意差が出たのは「TBARS」であり、「グルタチオン-S-転移酵素活性やスルフヒドリル基レベル」については変化がなかったとされていることから、記載を分けております。

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

アカゲザル（雄 3 匹）に乳酸アルミニウム（アルミニウムとして 25 mg/kg 体重/回²²）を一日おきに 52 週間胃内強制経口投与する試験が実施されている。

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

Sarin らは、アルミニウムの毒性影響は、神経機能の変異による細胞内カルシウム恒常性の変化に基づくものであると示唆している。（参照 20、133）

松井専門委員：

intragastrically は、胃ゾンデによる投与だと思われます。胃ゾンデによる投与ならば「強制経口投与」でよいと思います。

事務局より：

ご指摘を受け「強制経口投与」に修正いたしました。

²³ 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。

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

2 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
3 重/回²²) を一日おきに 52 週間消化管強制経口投与する試験が実施されている。

4 その結果、投与群で脳の総脂質、糖脂質、リン脂質の低下、リン脂質に対する
5 コレステロールの割合の増加~~—~~が認められた。

6 Sarin らは、これらの知見は膜結合の弱化を示唆しており、アルミニウム投与
7 に基づく脂質過酸化や脂質の低下によるものであると考察している。(参照 2
8 0、134)

事務局より：

Sarin らの考察の「膜結合の弱化 (membrane disorganization)」の表現について
ご検討ください、

9
10 g. ラット薬理試験 (Sharma & Mishra (2006)) (JECFA (2012) で引用)

11 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
12 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
13 日間経口投与する試験が実施されている。

14 その結果、母動物、胎児及び児動物の脳で、GSH、グルタチオンレダクターゼ、
15 グルタチオンペルオキシダーゼ、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ
16 (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
17 認められた。

18 Sharma & Mishra はこれらの変化は、酸化ストレスを受けていることを示
19 す因子であると考察している。(参照 24、49)

20
21 h. ウサギ薬理試験 (Abd-elghaffar ら (2005) 再掲 (p65)) (JECFA (2012) で
22 引用)

23 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
24 する試験及び飲水投与と併せてメラトニン (抗酸化剤、フリーラジカル消去剤)
25 を 15 日間皮下注射投与する試験が実施されている。なお、摂水量に基づき、塩
26 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
27 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。

28 その結果、脳内の MDA、4-HAD (脂質過酸化を示す因子) 濃度の増加、SOD
29 活性の減少が認められ、メラトニン投与群では、これらの変化は抑制された。ま
30 た、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、
31 メラトニン投与群では、この変化は抑制された。(参照 24、59)

事務局より：

反復投与毒性試験 (p65) でも同一の文献を引用しており、所見の重複がないよ
うに記載しています。ご確認ください。

1	(7) ヒトにおける知見
2	
3	Ⅲ. 一日摂取量の推計等
4	
5	Ⅳ. 食品健康影響評価
6	
7	

1 <別紙：略称>
2

< 参照 >

- ¹ 厚生労働省：「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び「硫酸アルミニウムカリウム」の規格基準の改正に関する食品健康影響評価について，第 644 回食品安全委員会（平成 29 年 3 月 28 日）【第 644 回食品安全委員会諮問資料】
- ² 硫酸アルミニウムアンモニウム，硫酸アルミニウムカリウム．厚生労働省：第 8 版 食品添加物公定書 2007；652-3 【6】
- ³ O'Neil MJ, Heckelman PE, Dobbelaar PH, Roman KJ, Kenny CM, Karaffa LS (ed.)：Aluminum ammonium sulfate, Aluminum potassium sulfate. The Merck Index fifteenth edition, The royal society of chemistry, 2013; 61, 64, 65 【19】
- ⁴ 合成膨脹剤，硫酸アルミニウムアンモニウム，硫酸アルミニウムカリウム．谷村 顕雄、棚元憲一監修：第 8 版 食品添加物公定書解説書，廣川書店，2007；D578-81, D1735-41 【7】
- ⁵ 乾燥硫酸アルミニウムカリウム，硫酸アルミニウムカリウム水和物．日本薬局方解説書編集委員会：第十六改正 日本薬局方解説書，廣川書店，2011；C5238-42, C-4759-60 【8】
- ⁶ 添付文書 硫酸アルミニウムカリウム水和物．第 2 版．小堺製薬株式会社，2012 年 4 月 【9】
- ⁷ 厚生労働省：硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムの使用基準改正要請資料 概要書
- ⁸ 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会：アルミニウムを含有する添加物への対応について（平成 29 年 3 月 10 日現在）．平成 29 年 3 月 10 日 【199】
- ⁹ General standard for food additives. Codex Alimentarius: CODEX STAN 192-1995. Adopted in 1995. Revision 2016. Codex: 2016; 67, 77-8, 204-5, 241, 246, 248, 253, 295-6, 397, 402, 404 【14】
- ¹⁰ Aluminum ammonium sulfate, Aluminum potassium sulfate. FDA 21CFR: CFR Title21 Chapter I Subchapter B Part 182 SubpartB-Sec. 182. 1127, Sec. 182. 1129. FDA: Apr. 1, 2015; 480 【10】
- ¹¹ Commission Regulation (EU) No 380/2012 of 3 May 2012. Official Journal of the European Union. EU 2012; L 119/14-7, 24, 31, 28. Union list of food additives approved for use in foods and conditions of use. Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008. The European Parliament and of The Council: November 2014; 97-8 【11】

-
- ^{1 2} Schdule 15 -Substances that may be used as food additives. Australia New Zealand Food Standards Code - Standard 1. 1. 1 - 1, 3. 1. F2016C00194. FSANZ: 1 Mar. 2016; 1-2 【12】
- ^{1 3} Food and Nutrition. List of Permitted Food Additives. Health Canada: 2016; List4, 6, 8, 10, 13 【13】
- ^{1 4} WHO Technical Report Series 617, Evaluation of certain food additives, Twenty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva(1977), 1978
- ^{1 5} WHO Technical Report Series 683, Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome(1982), 1982
- ^{1 6} WHO Technical Report Series 733, Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva(1985), 1986
- ^{1 7} WHO Technical Report Series 751, Evaluation of certain food additives and contaminants, Thirtieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome(1986), 1987
- ^{1 8} Aluminium.WHO Technical Report Series 776, Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva(1988), 1989; 26-7, 42-8 【1】
- ^{1 9} Aluminium (from all sources, including food additives). WHO Technical Report Series 940, Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome(2006), 2007; 33-45, 62-78 【2】
- ^{2 0} Aluminium from all sources, including food additives (addendum). WHO Food Additives Series 58, Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome(2006), 2007; 119-207 【36】
- ^{2 1} Aluminium-containing food additives. WHO Technical Report Series 996, Evaluation of certain food additives and contaminants. Seventy-fourth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome(2011), 2011, 7-18, 97, 101-105, 107-31, 133-6 【3】
- ^{2 2} Aluminum-containing food additives (addendum). WHO Food Additives Series 65, Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Seventy-fourth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome(2011), 2012, 3-86, 809-15 【30】

-
- ^{2 3} Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology(LSRO/FASEB): Evaluation of the health aspects of aluminum compounds as food ingredients. SCOGS-43, FDA Contract No. 223-75-2004, National Technical Information Service(NTIS) : PB262 655 FDA Contract No. 223-75-2004. 1975; 1-26 【15】
- ^{2 4} Commission of the European Communities: First series of food additives of various technological functions, food –science and techniques, Report of the scientific committee for food (SCF) Twenty-fifth series, 1991 (Opinion expressed on 18 May 1990): 1-25 【16】
- ^{2 5} Statement of EFSA: Safety of Aluminium from Dietary Intake, Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). The EFSA Journal 2008; 754: 1-34 (Question Nos EFSA-Q-2006-168 and EFSA-Q-2008-254) 【17】
- ^{2 6} Statement of EFSA: On the evaluation of a new study related to the bioavailability of aluminium in food. EFSA Journal 2011; 9(5): 2157, 1-16 【18】
- ^{2 7} 食品安全委員会：添加物評価書 アンモニウムイソバレレート（第2版），2014年12月9日
- ^{2 8} 食品安全委員会：添加物評価書 硫酸カリウム，2013年1月21日 【28】
- ^{2 9} 食品安全委員会：添加物評価書 硫酸亜鉛，2015年9月15日 【29】
- ^{3 0} 硫酸カリウム安全性関連文献検索（PubMed）、検索期間：2013/01/01～2017 (Publication date)
- ^{3 1} 株式会社 化合物安全性研究所：平成19年度 アルミ含有化合物に関する生物学的利用能試験，硫酸アルミニウムアンモニウムのラットにおける生物学的利用能試験（単回投与）（2010年8月13日）
（英訳版；Sunaga M: Single dose bioavailability study of aluminium ammonium sulfate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07178), Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010a) 【31】
- ^{3 2} 株式会社 化合物安全性研究所：平成19年度 アルミ含有化合物に関する生物学的利用能試験，硫酸アルミニウムアンモニウムのラットにおける生物学的利用能試験（反復投与）（2010年8月13日）（Sunaga(2010b)）
（英訳版；Sunaga M: Repeated dose bioavailability study of aluminium ammonium sulfate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07179), Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010b) 【32】
- ^{3 3} Benke GM and Osborn TW: Urinary silicon excretion by rats following oral

administration of silicon compounds. Food Cosmet Toxicol 1979; 17: 123-7
【33】

^{3 4} Cefali EA, Nolan JC, McConnell WR, and Walters DL: Pharmacokinetic study of Zeolite A, Sodium aluminosilicate, Magnesium silicate and Aluminum hydroxide in dogs. Pharm Res 1995; 12: 270-4 【34】

^{3 5} Reiber S, Kukull W, and Standish-Lee P: Drinking water aluminium and bioavailability. J Am Water Works Assoc 1995; 87: 86-100 【35】

^{3 6} Yokel RA and McNamara PJ: Aluminium toxicokinetics, An updated minireview. Pharmacol Toxicol 2001; 88: 159-67 【37】

^{3 7} Provan SD, and Yokel RA: Aluminium uptake by the *in Situ* Rat gut preparation. J Pharm Exp Ther 1988a; 245(3): 928-31 【38】

~~^{3 8} Provan SD and Yokel RA: Influence of calcium on aluminum accumulation by the rat jejunal slice. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1988b; 59: 79-92 【39】~~

^{3 9} Froment DH, Buddington B, Miller NL, and Alfrey AC: Effect of solubility on the gastrointestinal absorption of aluminium from various aluminum compounds in the rat. J Lab Clin Med 1989; 114(3): 237-42 【40】

^{4 0} van der Voet GB and de Wolff FA: Intestinal absorption of aluminium, effect of sodium and calcium. Arch Toxicol 1998; 72: 110-4 【41】

~~^{4 1} Orihuela D, Meichtry V, and Pizarro M: Aluminium-induced impairment of transeellular calcium absorption in the small intestine: calcium uptake and glutathione influence. J Inorg Biochem 2005a; 99: 1879-86 【42】~~

^{4 2} Jouhanneau P, Raisbeck GM, Yiou F, Lacour B, Banide H, and Drüeke TB: Gastrointestinal absorption, tissue retention, and urinary excretion of dietary aluminum in rats determined by using ²⁶Al. Clin Chem 1997; 43: 1023-8
【43】

^{4 3} Schönholzer KW, Sutton RAL, Walker VR, Sossi V, Schulzer M, Orvig C, et al.: Intestinal absorption of trace amounts of aluminium in rats studied with ²⁶aluminium and accelerator mass spectrometry. Clin Sci 1997; 92: 379-83
【44】

^{4 4} Priest ND, Newton D, Talbot B, McAughey J, Day P, and Fifield K: Industry sponsored studies on the biokinetics and bioavailability of aluminium in man. In: Priest ND, and O'Donnell TV. (ed.). Health in the aluminium industry. Middlesex University Press, London. 1998; 105-29 【47】

^{4 5} Taylor GA, Moore PB, Ferrier IN, Tyrer SP, and Edwardson JA:

Gastrointestinal absorption of aluminium and citrate in man. *J Inorg Biochem* 1998; 69: 165-9 【48】

- ^{4 6} 株式会社 化合物安全性研究所：平成 19 年度 アルミ含有化合物に関する生物学的利用能試験，乳酸アルミニウムのラットにおける生物学的利用能試験（単回投与）（2010 年 7 月 23 日）

（英訳版；Sunaga M: Single dose bioavailability study of aluminium lactate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07176), Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010c) 【49】

- ^{4 7} 株式会社 化合物安全性研究所：平成 19 年度 アルミ含有化合物に関する生物学的利用能試験，乳酸アルミニウムのラットにおける生物学的利用能試験（反復投与）（2010 年 7 月 23 日）

（英訳版；Sunaga M: Repeated dose bioavailability study of aluminium lactate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07177), Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010d) 【50】

- ^{4 8} 株式会社 化合物安全性研究所：平成 19 年度 アルミ含有化合物に関する生物学的利用能試験，硫酸アルミニウムのラットにおける生物学的利用能試験（単回投与）（2010 年 7 月 23 日）

（英訳版；Sunaga M: Single dose bioavailability study of aluminium sulfate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07174), Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010e) 【51】

- ^{4 9} 株式会社 化合物安全性研究所：平成 19 年度 アルミ含有化合物に関する生物学的利用能試験，硫酸アルミニウムのラットにおける生物学的利用能試験（反復投与）（2010 年 7 月 23 日）

（英訳版；Sunaga M: Repeated dose bioavailability study of aluminium sulfate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07175), Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010f) 【52】

- ^{5 0} Yokel RA and Florence RL: Aluminum bioavailability from the approved food additive leavening agent acidic sodium aluminum phosphate, incorporated into a baked good, is lower than from water. *Toxicology* 2006; 227(1-2): 86-93 【53】

- ^{5 1} Yokel RA and Florence RL: Aluminum bioavailability from tea infusion. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(12): 3659-63 【54】

- ^{5 2} Yokel RA, Hicks CL, and Florence RL: Aluminum bioavailability from basic sodium aluminum phosphate, an approved food additive emulsifying agent, incorporated in cheese. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(6): 2261-6 【55】

-
- ^{5 3} Somova L, Gregory MA, Khan MS, Surajpal S, Mabika M, Channa ML, et al.: Aluminium intoxication in rats. I . Acute toxicity. S Afr J Food Sci Nutr 1995; 7(4): 151-5 【56】
- ^{5 4} Fulton B, Jaw S, and Jeffery EH: Bioavailability of Aluminum from Drinking Water. Fundam Appl Toxicol 1989; 12: 144-50 【58】
- ^{5 5} Martin RB, Savory J, Brown S, Bertholf RL, and Wills MR: Transferrin binding of Al³⁺ and Fe³⁺. Clin Chem 1987; 33: 405 - 7 【63】
- ^{5 6} Day JP, Barker J, Evans LJ, Perks J, Seabright PJ, Ackrill P, et al.: Aluminium absorption studied by ²⁶Al tracer. Lancet 1991; 337: 1345 【61】
- ^{5 7} Öhman LO and Martin RB: Citrate as the main small molecule binding Al³⁺ in serum. Clin Chem 1994; 40: 598 - 601 【62】
- ^{5 8} Sharma P and Mishra KP: Aluminum-induced maternal and developmental toxicity and oxidative stress in rat brain: response to combined administration of Tiron and glutathione. Reprod Toxicol 2006; 21(1): 313-321 【64】
- ^{5 9} Somova LI and Khan MS: Aluminium Intoxication in Rats. II . Chronic Toxicity: Effects on aluminium balance, aluminium plasma and tissue levels and haematology. S Afr J Food Sci Nutr 1996; 8(3): 102-5 【57】
- ^{6 0} Struys-Ponsar C, Kerkhofs A, Gauthier A, Soffié M, and van den Bosch de Aguilar: Effects of aluminum exposure on behavioral parameters in the rat. Pharmacol Biochem Behav 1997; 56: 643-8 【59】
- ^{6 1} Yumoto S, Nagai H, Kobayashi K, Tamate A, Kakimi S, and Matsuzaki H: ²⁶Al incorporation into the brain of suckling rats through maternal milk. J Inorg Biochem 2003; 97: 155 - 60 【60】
- ^{6 2} Talbot RJ, Newton D, Priest ND, Austin JG, and Day JP: Inter-subject variability in the metabolism of aluminium following intravenous injection as citrate. Hum Exp Toxicol 1995; 14(7): 595-9 【65】
- ^{6 3} Priest ND, Newton D, Day JP, Talbot RJ, and Warner AJ: Human metabolism of aluminium-26 and gallium-67 injected as citrates. Hum Exp Toxicol 1995; 14: 287 - 93 【45】
- ^{6 4} 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 : 355-62 【106】
- ^{6 5} 石館基, 祖父尼俊雄, 吉川国衛 : 1 . 食品添加物の変異原性試験成績 (その 3) . 変異原性と毒性 1982 ; 5(6) : 579-87 【107】

-
- ^{6 6} Roy AK, Sharma A, and Talukder G: Effects of aluminium salts on bone marrow chromosomes in rats in vivo. Cytobios 1991b; 66: 105-11 [110] ~~Roy AK, Talukder G, and Sharma A: Similar effects *in vivo* of two aluminum salts on the liver, kidney, bone, and *Rattus norvegicus*. Bull Environ Contam Toxicol 1991a; 47: 288-95 [69]~~
- ^{6 7} Nishioka H: Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. Mutat Res 1975; 31: 185-9 [115]
- ^{6 8} Kanematsu N, Hara M, and Kada T: Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. Mutat Res 1980; 77: 109-16 [114]
- ^{6 9} Olivier Ph and Marzin D: Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. Mutat Res 1987; 189: 263-9 [116]
- ^{7 0} Lankoff A, Banasik A, Duma A, Ochniak E, Lisowska H, Kuszewski T, et al.: A comet assay study reveals that aluminium induces DNA damage and inhibits the repair of radiation-induced lesions in human peripheral blood lymphocytes. Toxicology Letter 2006; 161: 27-36 [119]
- ^{7 1} Lima PD, Leite DS, Vasconcellos MC, Cavalcanti BC, Santos RA, Costa-Lotufo LV, et al.: Genotoxic effects of aluminum chloride in cultured human lymphocytes treated in different phase of cell cycle. Food Chem Toxicol 2007; 45: 1154-9 [120]
- ^{7 2} Sappino AP, Buser R, Lesne L, Gimelli S, Béna F, Belin D, et al.: Aluminium chloride promotes anchorage-independent growth in human mammary epithelial cells. J Appl Toxicol 2012; 32(3): 233-43 [121]
- ^{7 3} DiPaolo JA and Casto BC: Quantitative studies of *in vitro* morphological transformation of Syrian hamster cell by inorganic metal salts. Cancer Res 1979; 39: 1008-13 [118]
- ^{7 4} Marzin DR and Phi HV: Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. Mutat Res 1985; 115: 49-51 [112]
- ^{7 5} Prival MJ, Simmon VF, and Mortelmans KE: Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. Mutat Res 1991; 260: 321-9 [111]
- ^{7 6} Oberly TJ, Piper CE, and McDonald DS: Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. J Toxicol Environ Health 1982; 9: 367-76 [117]
- ^{7 7} Litton Bionetics Inc: Mutagenic evaluation of compound FDA 71-45, Synthetic silica sodium silicoaluminate, National Technical Information

- ^{7 8} Roy AK, Talukder G, and Sharma A: Effects of aluminium sulphate on human lymphocyte chromosomes in vitro. *Mutat Res* 1990; 244: 179-83 【127】
- ^{7 9} Turkez H and Geyikoglu F: The efficiency of bismuth subnitrate against genotoxicity and oxidative stress induced by aluminum sulphate. *Toxicol Ind Health* 2011; 27(2): 133-42 【128】
- ^{8 0} Migliore L, Cocchi L, Nesti C, and Sabbioni E: Micronuclei assay and FISH analysis in human lymphocytes treated with six metal salts. *Environ Mol Mutagen* 1999; 34: 279-84 【129】
- ^{8 1} Trippi F, Botto N, Scarpato R, Petrozzi L, Bonuccelli U, Latorraca S, et al.: Spontaneous and induced chromosome damage in somatic cells of sporadic and familial Alzheimer's Disease patients. *Mutagenesis* 2001; 16(4): 323-7 【130】
- ^{8 2} Banasik A, Lankoff A, Piskulak A, Adamowska K, Lisowska H, and Wojcik A: Aluminum-induced micronuclei and apoptosis in human peripheral-blood lymphocytes treated during different phases of the cell cycle. *Environ Toxicol* 2005; 20: 402-6 【122】
- ^{8 3} Manna GK and Das RK: Chromosome aberration in mice induced by aluminium chloride. *Nucleus* 1972; 15: 180-6 【123】
- ^{8 4} Türkeş H and Toğar B: Aluminum phosphide-induced genetic and oxidative damages in rats: attenuation by *Laurus nobilis* leaf extract. *Toxicol Ind Health* 2013; 29(7): 579-83 【133】
- ^{8 5} D'Souza SP, Vijayalaxmi KK, and Naik P: Assessment of genotoxicity of aluminium acetate in bone marrow, male germ cells and fetal liver cells of Swiss albino mice. *Mutat Res* 2014; 766: 16-22 【132】
- ^{8 6} Dhir H, Roy AK, and Sharma A: Relative efficiency of *Phyllanthus emblica* fruit extract and ascorbic acid in modifying lead and aluminium-induced sister-chromatid exchanges in mouse bone marrow. *Environ Mol Mutagen* 1993; 21: 229-36 【131】
- ^{8 7} Türkeş H, Yousef MI, and Geyikoglu F: Propolis prevents aluminium-induced genetic and hepatic damages in rat liver. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(10): 2741-6 【124】
- ^{8 8} Geyikoglu F, Türkeş H, Bakir TO, and Cicek M: The genotoxic, hepatotoxic, nephrotoxic, haematotoxic and histopathological effects in rats after aluminium chronic intoxication. *Toxicol Ind Health* 2013; 29(9): 780-91

- ^{8 9} Life Sciences Research Office Federation of American Societies for Experimental Biology(LSRO/FASEB): Evaluation of the health aspects of certain silicate as food ingredients. National Technical Information Service(NTIS) 1979; PB301402: FDA Contract No. 223-75/2004 【67】
- ^{9 0} Kumar S: Acute toxicity of aluminium chloride, acephate, and their coexposure in male Wistar rat. Int J Toxicol 2001; 20: 219 - 23 【66】
- ^{9 1} 吉田優ら, 平成 23～24 年度食品健康影響評価技術研究「食品中のアルミニウムの神経発達系への影響など、新生児発育に対するリスク評価研究」(課題番号 1106), 平成 25 年 3 月
- ^{9 2} Roy AK, Talukder G, and Sharma A: Similar effects in vivo of two aluminum salts on the liver, kidney, bone, and Rattus norvegicus. Bull Environ Contam Toxicol 1991a; 47: 288-95 【69】
~~Roy AK, Sharma A, and Talukder G: Effects of aluminium salts on bone marrow chromosomes in rats in vivo. Cytobios 1991b; 66: 105-11 【110】~~
- ^{9 3} International Programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. WHO(ed.): Aluminium. Environmental Health Criteria (EHC) 194; World Health Organization 1997 【70】
- ^{9 4} 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 【71】
- ^{9 5} Oneda S, Takasaki T, Kuriwaki K, Ohi Y, Umekita Y, Hatanaka S, et al.: Chronic toxicity and tumorigenicity study of aluminum potassium sulfate in B6C3F1 mice. In Vivo 1994; 8: 271-8 【72】
- ^{9 6} 曹永晩, 水田保子, 豊田武士, 赤木純一, 小川久美子: 硫酸アルミニウムカリウムの F344 ラットにおける 90 日間反復投与毒性試験, 平成 26 年 3 月 31 日 【200】
- ^{9 7} Katz AC, Frank DW, Sauerhoff MW, Zwicker GM, and Freudenthal RI: A 6-month dietary toxicity study of acidic sodium aluminium phosphate in beagle dogs. Food Chem Toxicol 1984; 22(1): 7-9 【73】
- ^{9 8} Pettersen JC, Hackett DS, Zwicker GM, and Sprague GL: Twenty-six week toxicity study with KASAL (basic sodium aluminium phosphate) in beagle dogs. Environ Geochem Health 1990; 12: 121-3 【74】
- ^{9 9} Somova LI, Missankov A, and Khan MS: Chronic aluminum intoxication in rats: dose dependent morphological changes. Methods Find Exp Clin

Pharmacol 1997; 19: 599-604 【75】

- ^{1 0 0} Abd-Elghaffar SKH, El Sokkary GH, and Sharkawy AA: Aluminum-induced neurotoxicity and oxidative damage in rabbits: protective effect of melatonin. *Neuroendocrinology Letters* 2005; 26(5): 609-16 【76】
- ^{1 0 1} Sethi P, Jyoti A, Singh R, Hussain E, and Sharma D: Aluminium-induced electrophysiological, biochemical and cognitive modifications in the hippocampus of aging rats. *Neurotoxicology* 2008; 29(6): 1069-79 【77】
- ^{1 0 2} Sun H, Hu C, Jia L, Zhu Y, Zhao, Shao B, et al.: Effects of aluminum exposure on serum sex hormones and androgen receptor expression in male rat. *Biol Trace Elem Res* 2011; 144: 1050-8 【78】
- ^{1 0 3} 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 【79】
- ^{1 0 4} Moselhy WA, Helmy NA, Abdel-Halim BR, Nabil TM, and Abdel-Hamid MI: Role of ginger against the reproductive toxicity of aluminium chloride in albino male rats. *Reprod Domest Anim* 2012; 47: 335-43 【80】
- ^{1 0 5} Golub MS and Keen CL: Effects of Dietary Aluminum on Pubertal Mice. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 595-602 【98】
- ^{1 0 6} Greger JL and Powers CF: Assessment of exposure to parenteral and oral aluminum with and without citrate using a desferrioxamine test in rats. *Toxicology* 1992; 76: 119-32 【81】
- ^{1 0 7} Ecelbarger CA and Greger JL: Dietary citrate and kidney function affect aluminum, zinc, and iron utilization in rats. *J Nutr* 1991; 121: 1755-62 【82】
- ^{1 0 8} Schroeder HA and Mitchener M: Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice. *J Nutr* 1975a; 105: 452-8 【83】
- ^{1 0 9} Schroeder HA and Mitchener M: Life-term studies in rats: Effects of aluminum, barium, beryllium, and tungsten. *J Nutr* 1975b; 105: 421-7 【84】
- ^{1 1 0} Bernard BK, Osheroff MR, Hofmann A, and Mennear JH: Toxicology and carcinogenesis studies of dietary titanium dioxide - coated mica in male and female Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 1990; 29: 417-29 【85】
- ^{1 1 1} 株式会社 化合物安全性研究所：平成 20 年度 アルミ含有化合物に関する繁殖試験（2010 年 2 月 22 日）
（英訳版; Fujii S: Two-generation toxicity study of aluminium ammonium sulfate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

(Study No. SR07180). Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2010) 【87】

- ^{1 1 2} Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, et al.: Evaluation of the reproductive and developmental toxicity of aluminium ammonium sulfate in a two-generation study in rats. *Food Chem Toxicol* 2011a; 49(9): 1948-59 【86】
- ^{1 1 3} 株式会社 化合物安全性研究所：平成 20 年度 アルミ含有化合物に関する繁殖試験（2009 年 11 月 18 日）
（Fujii S: Two-generation toxicity study of aluminium sulfate in rats. Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. (Study No. SR07181). Submitted to FAO/WHO by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2009) 【89】
- ^{1 1 4} Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, et al.: Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats. *Reprod Toxicol* 2011b; 31(2): 219-30 【88】
- ^{1 1 5} Colomina MT, Roig JL, Torrente M, Vicens P, and Domingo JL: Concurrent exposure to aluminum and stress during pregnancy in rats: effects on postnatal development and behavior of the offspring. *Neurotoxicol Teratol* 2005; 27: 565-74 【90】
- ^{1 1 6} Semple H: One-year developmental and chronic neurotoxicity study of aluminium citrate in rats. Alberta Research Council Inc. (Study TEH-113); Report No. TOA02982. 03. rpt; Submitted to FAO/WHO by the International Aluminium Institute. 2010（未公表）【92】
- ^{1 1 7} Poirier J, Semple H, Davies J, Lapointe R, Dziwenka M, Hiltz M, et al.: Double-blind, vehicle-controlled randomized twelve month neurodevelopmental toxicity study of common aluminum salts in the rat. *Neuroscience* 2011; 193: 338-62 【91】
- ^{1 1 8} Bernuzzi V, Desor D, and Lehr PR: Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation. *Teratology* 1989; 40: 21-7 【93】
- ^{1 1 9} 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 【94】
- ^{1 2 0} Golub MS, Han B, Keen CL, Gershwin ME, and Tarara RP: Behavioral performance of swiss webster mice exposed to excess dietary aluminum during development or during development and as adults. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 133: 64-72 【95】

-
- ^{1 2 1} Agarwal SK, Ayyash L, Gourley CS, Levy J, Faber K, and Hughes CL Jr: Evaluation of the developmental neuroendocrine and reproductive toxicology of aluminium. *Food Chem Toxicol* 1996; 34(1): 49-53 【96】
- ^{1 2 2} Golub MS, Germann SL, Han B, and Keen CL: Lifelong feeding of a high aluminum diet to mice. *Toxicology* 2000; 150: 107-17 【99】
- ^{1 2 3} Golub MS and Germann SL: Long-term consequences of developmental exposure to aluminum in a suboptimal diet for growth and behavior of swiss webster mice. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 365-72 【100】
- ^{1 2 4} Muller G, Bernuzzi V, Desor D, Hutin M-F, Burnel D, and Lehr PR: Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum lactate at different gestation periods. *Teratology* 1990; 42: 253-61 【101】
- ^{1 2 5} Paternain JL, Domingo JL, Llobet JM, and Corbella J: Embryotoxic and teratogenic effects of aluminum nitrate in rats upon oral administration. *Teratology* 1988; 38: 253-7 【102】
- ^{1 2 6} Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, and Corbella J: Effects of oral aluminum administration on perinatal and postnatal development in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1987; 57(1): 129-32 【103】
- ^{1 2 7} Domingo JL, Gómez M, Bosque MA, and Corbella J: Lack of teratogenicity of aluminum Hydroxide in mice. *Life Sciences* 1989; 45: 243-7 【104】
- ^{1 2 8} Food and Drug Research Laboratories Inc.: Teratologic Evaluation of FDA 71-45(Sodium Silico-aluminate). (PB 223-810. Report No.FDABF-GRAS-129). May 1, 1973 【105】
- ^{1 2 9} Orihuela D, Meichtry V, and Pizarro M: Aluminium-induced impairment of transcellular calcium absorption in the small intestine: calcium uptake and glutathione influence. *J Inorg Biochem* 2005a; 99: 1879-86 【42】
- ^{1 3 0} Orihuela D, Meichtry V, Pregi N, and Pizarro M: Short-term oral exposure to aluminium decreases glutathione intestinal levels and changes enzyme activities involved in its metabolism. *J Inorg Biochem* 2005b; 99: 1871-8 【134】
- ^{1 3 1} Kaur A and Gill KD: Disruption of neuronal calcium homeostasis after chronic aluminium toxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96: 118-22 【135】
- ^{1 3 2} El-Demerdash FM: Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipid peroxidation, enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed

to aluminium. J Trace Elem Med Biol 2004; 18: 113-21 【136】

^{1 3 3} Sarin S, Julka D, and Gill KD: Regional alterations in calcium homeostasis in the primate brain following chronic aluminium exposure. Mol Cell Biochem 1997a; 168: 95-100 【137】

^{1 3 4} Sarin S, Gupta V, and Gill KD: Alterations in lipid composition and neuronal injury in primates following chronic aluminium exposure. Biol Trace Elem Res 1997b; 59: 133-43 【138】