

(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6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	36
(5) 体内動態のまとめ	41
2. 毒性	43
(1) 遺伝毒性	44
(2) 急性毒性	54
(3) 反復投与毒性	56
(4) 発がん性試験	80
(5) 生殖発生毒性	85
(6) 一般薬理試験	108
(7) ヒトにおける知見	112
III. 一日摂取量の推計等	128
1. 我が国における摂取量	128

(1) ミヨウバンの使用基準改正前の食品由来アルミニウム摂取量.....	129
(2) ミヨウバンの使用基準改正後の食品等由来アルミニウム摂取量.....	132
2. 国際機関等における推計	141
(1) JECFA.....	141
(2) EU.....	141
(3) オーストラリア	141
3. 一日摂取量の推計等のまとめ	142
IV. 食品健康影響評価.....	142
<参照>	144

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 2017年 6月 1日 補足資料の提出依頼

9 2017年 6月 9日 補足資料の接受

10 2017年 6月19日 第161回添加物専門調査会

11

12 <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

13

14 <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

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

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。

1 I. 評価対象品目の概要【第160回と同様です。】

久保田専門委員：

評価書案概要部分について追加のコメントありません。

2
3 1. 用途

4 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
5 問資料】

6
7 2. 主成分の名称

8 (1) 和名：硫酸アルミニウムアンモニウム

9 結晶物：アンモニウムミョウバン

10 乾燥物：焼アンモニウムミョウバン

11 英名¹：Aluminium ammonium sulfate dodecahydrate

12 (CAS 登録番号:7784-26-1)

13 Aluminium ammonium sulfate decahydrate

14 Aluminium ammonium sulfate tetrahydrate

15 Aluminium ammonium sulfate trihydrate

16 Aluminium ammonium sulfate dihydrate

17 Aluminium ammonium sulfate

18 (CAS 登録番号:7784-25-0)（参照 2）【公定書】

19
20 (2) 和名：硫酸アルミニウムカリウム

21 結晶物：カリミョウバン，ミョウバン

22 乾燥物：焼ミョウバン

23 英名¹：Aluminium potassium sulfate dodecahydrate

24 (CAS 登録番号：7784-24-9)

25 Aluminium potassium sulfate decahydrate

26 Aluminium potassium sulfate hexahydrate

27 Aluminium potassium sulfate trihydrate

28 Aluminium potassium sulfate dihydrate

29 Aluminium potassium sulfate

30 (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。

1

2 3. 分子式、分子量

3 (1) 硫酸アルミニウムアンモニウム

4 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)

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

6

7 (2) 硫酸アルミニウムカリウム

8 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)

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

10

11 4. 性状等

12 (1) 硫酸アルミニウムアンモニウム

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

20

21 (2) 硫酸アルミニウムカリウム

22 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

23

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。

9 10 5. 安定性

11 (1) 硫酸アルミニウムアンモニウム

12 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。

14 （参照 3、4）【The Merck Index、公定書解説書】

15 16 (2) 硫酸アルミニウムカリウム

17 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
18 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
19 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
20 し、酸性を示す。（参照 3）【The Merck Index】

21 22 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 汗等に用いられる。（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】

36 37 7. 我が国及び諸外国における使用状況

38 (1) 我が国における使用状況

1 ① 硫酸アルミニウムアンモニウム

2 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
3 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
4 に使用してはならない。」と規定されている。(参照 2)【公定書】

5 ② 硫酸アルミニウムカリウム

6 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。
7 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
8 てはならない。」と規定されている。(参照 2)【公定書】

9 ③ その他のアルミニウムを含有する添加物

10 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
11 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
12 書、厚生労働省添加物部会資料】

13 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	

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

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。

1 ⑤ カナダにおける使用状況

2 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
3 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
4 ーキングパウダー等に GMP の下での使用が認められている。(参照 1 3)

5 【Health Canada2016】

6
7 8. 国際機関等における評価

8 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
9 「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。

10 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
11 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
12 である。

13 (1) JECFA における評価

14 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
15 「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
16 (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
17 評価している。(参照 1 4) 【TRS617】

18
19 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
20 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
21 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
22 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
23 ~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
24 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
25 殖毒性試験成績の提出が必要としている。(参照 1 5) 【TRS683】

26
27 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
28 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
29 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、
30 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、
31 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、
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 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、
38 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PTWI7mg/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1mg/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52~100mg/kg体重/日(アルミニウムとして)、
37 NOAELは10~100mg/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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 している。(参照 2 5) 【EFSA2008】

12
13 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
14 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
15 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
16 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%
17 の範囲内であった。←アルミニウムの経口バイオアベイラビリティは、既存の
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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、飲水からだ約 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「上限と下限の間で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。

1

2 9. 評価要請の経緯、使用基準の改正の概要

3 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
4 ム」は添加物として指定されている。

5 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
6 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
7 タイル値以上で2011年にJECFAの設定したPTWI（2 mg/kg 体重週）を上回っ
8 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
9 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
10 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
11 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。

12 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
13 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
14 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
15 響評価の依頼がなされたものである。

16 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
17 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
18 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
19 1）【第644回食品安全委員会諮問資料】

1
2

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1kgにつき0.1g以下でなければならない。</u>

(改正部分は下線箇所)

3
4
5

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1kgにつき0.1g以下でなければならない。</u>

(改正部分は下線箇所)

6

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。

7

8 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。

9

10 1. 体内動態【(3)⑦の手前までは第160回と同様です。】

11 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
12 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。

1 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
2 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)
3 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
4 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。

5

6

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%

7

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。

$$\text{バイオアベイラビリティ (\%)} = \frac{(\text{各経口投与時の } AUC_{0-24} / \text{投与量})}{(\text{静脈内投与時の } AUC_{0-24} / \text{投与量})} \times 100$$

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。

1
2
3
4
5
6
7
8

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%

9
10
11
12
13
14
15
16
17

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

2

① 吸収（ラット）（Benke & Osborn（1979））

3

4

5

6

7

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。

8

9

10

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）

11

12

② 吸収（イヌ）（Cefali ら（1995））

13

14

15

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。

16

17

18

19

その結果、ケイ素の AUC について、ゼオライト A 投与群で増加が認められた。ケイ素のその他の吸収に係る測定値（Cmax、Tmax）、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）

20

21

22

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

23

24

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

1 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
2 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るとする
3 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
4 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。

5 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
6 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
7 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
8 はことによって、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
9 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。

10 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
11 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
12 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
13 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 2
14 0、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。

1
2 ④ 吸収（ラット小空腸灌流試験及び組織培養試験）（Provan & Yokel（1988a）
3 ~~Provan & Yokel（1988b）~~（JECFA（2007）で引用）

4 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
5 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
6 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
7 た。酸化リン酸化脱共役剤の添加の影響は認められなかった。

8 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
9 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
10 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
11 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の減少、酸化リン酸化脱共役剤の添加の影響は認められなかったことから、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せん。

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。

- 1
- 2 ~~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~~
- 3 ~~取込みの増加が認められた。~~
- 4
- 5 ~~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~~

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

2
3
4 ⑤ 吸収 (ラット) (Froment ら (1989) (JECFA (2007) で引用))

5 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
6 回強制経口投与する試験が実施されている。

7
8 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)

9 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。

10
11 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
12 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
13 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。
14 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%、クエン酸アル
2 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)(van der 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化~~
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ンネルを通過して細胞内に流入するという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 (109 ページ) を加筆いたしました。

⑦ 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 mg ³⁾)	<0.11%	30 分未満

⑧ 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 (1 mmol/kg)	12.1 ng	5.10%
アルミニウムマルトレート	5 ng	0.10%

⑨ 吸収 (ヒト) (Day ら (1991) ~~JECFA (2007) で引用 (Priest (2004))~~)

1 男性ヒト 1 例に ^{26}Al (100ng) と ^{27}Al (約 1 μg) ~~^{26}Al (1.1 μg)~~ 及びをクエン
2 酸ナトリウム溶液に溶解しを、単回経口摂取させ、摂取 6、12 及び 18 時間後の
3 血漿中の ^{26}Al 及び ^{27}Al の比を加速器質量分析法 (AMS) で測定し、 ^{26}Al から吸
4 収率を求める試験が実施されている。

5 その結果、血漿中の ^{26}Al 濃度は投与 6 時間後において最も高く、このとき
6 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。血漿中の 5
7 kDa を超える高分子量分画に ^{26}Al の 95%が含まれ、 ^{26}Al の 80%がトランスフ
8 ェリンと 10%がアルブミンと結合していた。(参照 4 4 ~~2-0~~)

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	<u>^{26}Al (100ng) 、 ^{27}Al (約 1μg)</u> 1.1 μg	$\geq 1\%$

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 41 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るべきではないでしょうか (記載を見つけ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 Ref37 (㉔ 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。

松井専門委員：

Priest (2004) の引用としては削除し、Day ら (1991) の原著のうち、吸収に関する箇所をここに記載すればよいと思います。

事務局より：

第 160 回調査会の御審議を踏まえ、Day ら (1991) を基に記載いたしました。ご確認ください。

松井専門委員：

「 ^{26}Al (100ng) と ^{27}Al (約 1 μg) をクエン酸ナトリウム溶液に溶解し」だと思います。「血漿中の ^{26}Al 及び ^{27}Al の残留量を加速器質量分析法 (AMS) で測定し、 ^{26}Al と ^{27}Al の比から吸収率を求める試験が実施されている。」となっていますが、「血漿中の ^{26}Al と ^{27}Al の比を加速器質量分析法 (AMS) で測定し、 ^{26}Al から吸収率を求める試験が実施されている。」だと思います。なお、 $(^{26}\text{Al}/^{27}\text{Al}) \times \text{総 Al}$ (GFAAS で測定) = ^{26}Al としていると思います。

また、この試験では、血中の ^{26}Al 量から吸収率 1%を出しており、「1% is a lower limit for the gastrointestinal absorption factor」とされていますので、 $\geq 1\%$ とした方がよいでしょう。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、修文いたしました。

⑩ 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 (それぞれ ^{26}Al で標識し、 ^{27}Al を含めアルミニウムとして 100 mg) を経口チューブから摂取させ、尿中 ^{26}Al を AMS で測定し、吸収率を求める試験が実施されている。

その結果、各アルミニウム塩の吸収率は、表 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。

1 (参照 20、45)

松井専門委員：

どこまで詳細に方法を示すのかは、ある程度統一したほうがよいでしょう。

⑩ 吸収（ヒト）（Priestら（1998））は、

- 1) ^{26}Al で標識したアルミニウム化合物
- 2) 100 mg の ^{27}Al をともに摂取
- 3) 測定は AMS
- 4) 尿中 ^{26}Al から吸収を測定

ではないでしょうか。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、修文いたしました。

2

3 ⑪ 吸収（ヒト）（Taylorら（1998）（JECFA（2007）で引用））

4 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；
5 104 mM）及びクエン酸イオン（3.2g；167 mM）を含むフルーツジュース（100
6 mL）を摂取させる試験が実施されている。

7 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
8 時間より 45～60 分速いものであった。

9 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
10 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
11 進すると示唆している。（参照 20、46）

12

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

14 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、
15 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する試験が
16 実施されている。

17 その結果、投与 24 時間後までの AUC から算出したバイオアベイラビリティ⁴
18 は、表 12 のとおりであった。（参照 22、47）

19

20

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%

21

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

1 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、
2 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
3 中アルミニウム濃度を測定する試験が実施されている。

4 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
5 められなかった。

6
7 **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%

8
9 Sunaga は、前述の Sunaga（2010c）の結果と比較し、反復投与により乳酸ア
10 ルミニウムの吸収が減少するとしている。

11 AUC は、91 mg/kg 体重投与群で 27 mg/kg 体重投与群より 15～20 倍高かつ
12 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
13 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
14 いることによるとしている（参照 2 2、4 8）。

15
16 ⑭ 吸収（ラット）（Sunaga（2010e）（JECFA（2012）で引用））

17 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、
18 158 mg/kg 体重^{3,6)}）を強制経口投与し、血清中アルミニウム濃度を測定する試験
19 が実施されている。

20 その結果、投与 24 時間後までの AUC から算出したバイオアベイラビリティ⁴⁾
21 は、表 14 のとおりであった（参照 2 2、4 9）。

22
23 **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%

24
事務局より：

⁶ 硫酸アルミニウム 600、1,000 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして 98、158 mg/kg 体重/日）のほか、硫酸アルミニウム 2,000 mg/kg 体重での投与群も設定されていたが、同群では、死亡例が認められたため、バイオアベイラビリティを測定していない。

第 160 回調査会でのご審議を受け、脚注 6 を付しました。ご確認ください。

中江専門委員：

「同群では、死亡例が多数認められたため」と「多数」を追加してはいかがでしょうか。

事務局より：

現在の文案では、本脚注は⑭の知見（各群雌雄各 4 匹中、雌 1 匹を除き投与 24 時間後までに死亡）だけでなく、⑮の知見（各群雌雄各 4 匹中、雌雄 1 匹ずつが投与 6 日後までに死亡）にも付されておりますが、どのように記述すべきでしょうか。

⑮ 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^{3,6)}）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 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、5 0）

⑯ 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⁷⁾及び Tmax は、表 16 のとおりであった。（参照 5 1）

伊藤専門委員：

⁷ 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 (F) = (²⁶Al の ~~台形面積 (trapezoidal areas)~~ の総和 - AUC) / ²⁷Al の ~~台形面積の総和 - AUC~~ × (²⁷Al の 1 時間当たりの静注速度 × 時間 / ²⁶Al の投与量)

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。

事務局より：

±SD を記載し、「<」を削除いたしました。

1

伊藤専門委員：

脚注 7 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。

事務局より：

ご指摘を受け ²⁷Al を静脈内投与したことを追記し、脚注 7 を日本語で記載しました。ご確認ください。なお、脚注 7 の原文は以下の通りです。

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

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

伊藤専門委員：

脚注 7 は脚注 4 と同様に、AUC で記載したほうが良いのではないのでしょうか。

事務局より：

第 160 回専門調査会の御審議をふまえ、脚注 7 を修正いたしました。ご確認ください。

2

3

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ナトリウム	0.01g	<0.11±0.11%	4.2±1.2 時間
	0.02g	0.13±0.12%	6.0±1.7 時間

4

5

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

6

Fisher344 ラット (雄、8 匹) に [²⁶Al]クエン酸アルミニウム (²⁶Al 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 ²⁷Al を静脈内投与する試験が実施されている。

7

8

9

その結果、バイオアベイラビリティ 7 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

10

1 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 &
2 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
3 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 2)

4
5 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%

6
7 ⑱ 吸収 (ラット) (Yokel ら (2008) (JECFA (2012) で引用))

8 Fisher344 ラット (各群雄 6 匹) に²⁶Al]塩基性リン酸アルミニウムナトリウ
9 ム (1.5、3%) をチーズに添加して 1g を混餌投与し、同時にうち 1 匹に ²⁷Al を
10 点滴静脈内投与 (100 μg/kg 体重/時間) して血中アルミニウム濃度を 500 μg/L
11 に調節する試験が実施されている。

12 その結果、²⁶Al の Cmax は、投与前の平均濃度の少なくとも 200 倍に上昇し、
13 バイオアベイラビリティ⁷及び最高濃度到達時間は、表 18 のとおりであった。
14 (参照 2 2、5 3)

15
16 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	Tmax
0.015g	0.10±0.07%	8.0 時間
0.03g	0.29±0.18%	8.6 時間

17
18 ⑲ 分布 (ラット) (Somova & Khan (1996) (JECFA (2007) で引用))

19 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 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
21 いる。

22 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
23 的な増加が認められた。アルミニウム濃度は、低用量の場合に骨>腎臓>肝臓>
24 脳>血漿の順、高用量の場合に骨>腎臓>脳、肝臓>血漿の順であった。(参照 2
25 0、5 4)

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、とした方が良くも知れません。

事務局より：

ご指摘を踏まえ追記いたしました。ご確認ください。

1
2 ⑳ 分布（ラット）（Fulton ら（1989）（JECFA（2007）で引用）

3 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
4 ぞれアルミニウムとして 0、0.1、2.0、100mg/L（0、0.01、0.2、5.5mg/kg 体
5 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。

6 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
7 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
8 る影響は認められなかった。（参照 20、55）
9

10 ㉑ 分布（ラット）（Jouhanneau ら（1997）再掲（p26）（JECFA（2007）で引
11 用）

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

14 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。
15 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。
16 （参照 20、42）
17

18 ㉒ 分布（ヒト）（Martin ら（1987）、Day ら（1991）（再掲）及び Öhman & Martin
19 （1994）（JECFA（2007）で引用）

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

22 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、
23 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
24 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%、
25 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。

26 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
27 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
28 ていた。

29 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
30 質であり、鉄と競合しないと報告もある。

31 （参照 20、44、56、~~57~~、58）
32

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

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

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

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

9 その結果、塩化アルミニウムを投与した群で、児動物の脳に有意に高いアルミ
10 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。
11 (参照 22、59)

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。

伊藤専門委員 :

原著を確認したところ、対照群と比較して有意に高いようなので、そのことを
明記してはいかがでしょうか。

事務局より :

ご指摘を踏まえ追記いたしました。ご確認ください。

12 ②4 体内動態レビュー (Priest (2004))

13 1990 年以降、²⁶Al と AMS の利用により、アルミニウムのバイオキネティクス
14 とバイオアベイラビリティについて研究がなされた。吸収された一部のアルミニ
15 ウムは主に骨格に保持されるが、一方で、血中に入ったアルミニウムは、数日か
16 ら数週間で尿中に排泄され⁸、さらに腸管はアルミニウムの取り込みに対し、効
17 果的な障壁となる。

18 ヒト 7 例に [²⁶Al] クエン酸アルミニウムを静脈内投与した試験の結果 (Talbot
19 ら (1995)) から、5 日間での累積の糞中への排泄は 1.2±0.3% であり、糞は排
20 泄経路としては重要ではない。

21 また、ヒト 1 例に約 500Bq の [²⁶Al] クエン酸アルミニウムを静脈内投与し、
22 10 年以上にわたり追跡した研究の結果に基づき、モデルが開発された。このモデ
23 ルでは、一定の期間の後、アルミニウムの量は平衡状態に達すると予測され、ま
24 た、このモデルは、アルミニウムの尿中排泄量が、1 日目には一日投与量の 64%
25 に相当する量、18,263 日⁹目には一日投与量の 96% に相当する量であることを
26

⁸ ²⁶Al の尿中排泄について調査した研究のうち、Priest (2004) の Fig. 16 の研究からは、投与された ²⁶Al の 5 日間での累積の排泄は、投与された量の 60-80% 程度と読み取れる。

⁹ 約 50 年。

1

示している。(参照 60)

事務局より：

第 160 回調査会でのご審議を受け、Priest (2004) を基に追記いたしました。脚注も含めてご確認ください。

松井専門委員：

細胞外液（血液）における半減期は約 1 時間です。このデータですと、強制経口投与と混餌投与による Al の代謝が大きく異なる可能性があります。Taylor ら (1998) の試験では、クエン酸アルミニウム溶液単回摂取 1-2 時間後で血中 Al 濃度変化は最大となりますが、少なくとも 2 名の被験者における血中 Al 濃度は、摂取 5 時間後でもかなり高値です。この試験は全血でのデータであることが気になりますが、Priest (2004) の総説は、²⁶Al 投与後の赤血球中 ²⁶Al の上昇は、1.5 日後にピークとなること、その量も血漿中と比べてかなり少ないことを示しています。Taylor ら (1998) の試験はトレーサーを用いていませんので、Al 濃度変化における軟組織から血液への流入の貢献は考慮できないという限界はありますが、単回強制経口投与した Al は緩慢に吸収されることが推察できます。すなわち、強制経口投与による試験でもある程度長い期間は高い血中 Al 濃度が維持されていることになります。ヒトの試験を実験動物に外挿できるとすると、強制経口投与試験は無効にはならないと思います。

2

3 (4) 参考資料

4 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
5 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
6 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
7 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
8 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。

9

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。

10

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、²⁶Al 及び ²⁷Al 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 ²⁶Al 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 ¹⁰	17	12.2	0.025 ± 0.041
酸化アルミニウム	懸濁液 ¹⁰	23	17.9	0.018 ± 0.038
金属アルミニウム	混合物 ¹¹	6.9	1.4	<0.015 ³
Powdered pot entroylyte	混合物 ¹¹	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 ¹¹	414 ¹²	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 ¹⁰	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 ¹⁰	10	0.31	<0.015 ³
アルミノケイ酸ナト リウム	懸濁液 ¹⁰	27	0.60	0.120 ± 0.011

¹⁰ カルボキシメチルセルロース懸濁液。

¹¹ 蜂蜜と混合し、舌下に投与。

¹² 全化合物（色素レーキ）量。

1 各アルミニウム化合物の吸収率は 0.3%以下であった。

2
3 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。

4 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
5 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
6 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
7 情報は得られなかったとしている。

8 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
9 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
10 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
11 る。(参照 2 2、2 6)

12 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
13 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
14 ことは困難であると考えた。

15 16 ② 吸収 (ウサギ) (Yokel & McNamara (1989))

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

21 その結果、アルミニウムの半減期は、腎臓皮質で 4.2 日、腎臓髓質で 2.3 日と
22 なり、いずれのアルミニウム量も、投与 128 日後においても対照群の量まで減少
23 しなかった。また、アルミニウムの半減期は血清中の測定値で 42 日であったほ
24 か、肝臓、肺及び脾臓ではそれぞれ 74 日、44 日及び 113 日と推測された。(参
25 照 6 1)

事務局より：

第 160 回調査会の御審議を受け、文献を追加いたしました。ご確認ください。

26 27 ②③ 分布 (ラット) (Somova ら (1995) (JECFA (2007) で引用))

28 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
29 した 3 日間、尾静脈投与し、最終投与 1、21 日後に安楽死させる試験が実施され
30 ている。

31 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
32 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
33 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 2 0、6 2)

34 35 ③④ 分布 (ラット) (Yokel (2002) ~~JECFA (2007) で引用 (Yokel (2005))~~)

36 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

1 内投与し、前頭葉細胞外液中、側脳室脳脊髄液中、~~及び血液血漿中~~のアルミニウ
2 ム濃度を測定し、各脳内液中と血漿中との濃度比 (BBr) を求めた。~~する試験が~~
3 ~~実施されている。~~

4 その結果、前頭葉透析液細胞外液中のアルミニウム濃度は、5分以内に最高定
5 常状態に達した。側脳室脳脊髄液中と比較して、前頭葉細胞外液中で高いアルミ
6 ニウム濃度及び高い対血中濃度比-BBr が認められたとされていたことから、
7 Yokel は、アルミニウムは脈絡叢ではなく血液脳関門から脳内に移行するとして
8 いる。

9 定常状態において、前頭葉脳細胞外液中アルミニウム濃度の BBr 対血中濃度
10 比は 0.15 であったことから、Yokel は、クエン酸アルミニウムの血液脳関門通過
11 は、担体輸送であるとしている。

12 マウス由来の脳内皮細胞の^[14C]クエン酸アルミニウムの取込みは、ナトリウム
13 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されている。
14 取込みは、基質及びモノカルボン酸トランスポーターの基質及び阻害薬のいずれ
15 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~~とされ~~
16 ~~ている。~~

17 ラットに^[26Al]-トランスフェリンと鉄キレート剤のデフェロキサミンを静脈内
18 投与し、脳内の^{26Al}残留量を AMS で測定したところ、アルミニウムのラットの
19 脳における半減期は約 150 日であったと推計されたとされている。

20 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
21 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 6.3.2.0)

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。

石塚専門委員：

内容から、正しくは Yokel (2002) ではないかと思えます。

事務局より：

Yokel (2002) と修正し、原著の記載を基に修正いたしました。この記載でよいかご確認ください。

また、最終段落の「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」の箇所につきましては、原著 (702 ページ中央カラム中ほど) で”the lack of comparable metal half-life determinations in rat versus human brain or

sufficient insight into allometric scaling from rat to human brain for metals.”と
されており。適切な訳語をご検討ください。

松井専門委員：

本知見は国際学会での Proceedings に類するものなのではないでしょうか。内容は新規データが無いので、総説だと思います。

1
2 **④⑤** 分布（ラット）（Struys-Ponsar ら（1997）（JECFA（2007）で引用）

3 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
4 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
5 ニウム濃度を測定する試験が実施されている。

6 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
7 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。

8 ~~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~~
9 ~~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、~~
10 ~~その結果、グルタミンの分布に影響が認められた。~~（参照 20、64）

事務局より：

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：

「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：

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。

伊藤専門委員、石井専門委員：

削除することによっていいと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、3 段落目の記載を削除いたしました。

11
12 **⑤⑥** 分布（ラット）（Yumoto ら（2003）（JECFA（2007）で引用）

13 授乳 Wistar ラット（5 匹）に²⁶Al]塩化アルミニウム（²⁶Al]として 470 pg/日、
14 20 dpm¹³/日）と²⁷Al] 塩化アルミニウム（²⁷Al]として 9 µg/日）を含む試料を出

¹³ 壊変毎分（放射能を表す単位）

1 生 1～20 日後まで皮下投与し、仔の各臓器における ^{26}Al の濃度を測定する試験
2 が実施されている。

3 その結果、 ^{26}Al について、~~脳、肝臓、及び腎臓及び骨~~で投与開始 5～20 日後に
4 増加が認められ、脳及び骨ではほぼ一定であった。離乳後、肝臓や腎臓で顕著な
5 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
6 であった。(参照 20、65)

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、ほぼ一定ではないでしょうか？

事務局より：

ご指摘を踏まえ、記載を修正いたしました。ご確認ください。

7
8 ⑦⑥ 排泄（ヒト）(Talbot ら (1995) (JECFA (2007) で引用))

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

11 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
12 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
13 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 $1.2 \pm$
14 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 $16 \sim 36\%$ ($27 \pm$
15 7%) であった。(参照 20、66)

16
17 ⑧⑦ 排泄（ヒト）(Priest ら (1995))

18 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
19 静脈内投与する試験が実施されている。

20 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
21 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
22 83% が尿中へ、 1.8% が糞中へそれぞれ排泄された。(参照 67)

23
24 (5) 体内動態のまとめ

25 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
26 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
27 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、
28 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
29 カリウム」の体内動態に関する検討を行うこととした。

30 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
31 ある知見はないものと考えた。

32 アルミニウムイオンについて ~~は~~、JECFA (2007) は、強制経口投与によるアルミ

1 ニウムの体内動態は混餌投与と異なると考えられ、混餌投与による試験の方がより
2 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)

3 JECFA (2011) は、アルミニウム化合物の吸収は 0.01~0.3%と考えられるが、
4 化合物間又はヒトと動物間の動態の差を検討することは困難としている。また、ク
5 エン酸アルミニウムは他のアルミニウム化合物より水に融解しやすく、食事由来よ
6 り飲水由来の方がバイオアベイラビリティが高いと考えられるとしている。(参照
7 22)

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

11 Yokel & McNamara (2001) 、Reiber ら (1995) (JECFA (2007)) において、
12 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、
13 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
14 酸は、腸においてアルミニウムの溶解性を高くすることによって、クエン酸の場合
15 はさらに腸管上皮細胞に作用することによって、アルミニウムの吸収を促進する可
16 能性が示唆されている。また、Priest (2004) によると、吸収されたアルミニウム
17 の大部分は比較的速やかに尿中に排泄されるものの、ごく微量が骨などの組織に分
18 布し、それらの組織では半減期が長い (皮質骨では 10,500 日、骨梁では 500 日)
19 ことが示されている。

20 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
21 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
22 と判断した考えた。また、吸収されたアルミニウムの大部分は速やかに排泄される
23 ものの、骨等に分布した一部のアルミニウムの半減期が長いことから、毒性試験を
24 評価するにあたっては、長期間の摂取による影響を考慮する必要があると考えた。
25 さらに、骨等の一部組織での半減期が長いことをふまえると、投与経路及び摂取源
26 によるアルミニウムの体内動態の差による影響は小さいと考えた。

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。

事務局より：

第 160 回専門調査会において、アルミニウムの投与経路による吸収率の差、半減期についてご議論となったことを受け、まとめの記載を修正いたしました。記載について引き続きご検討ください。なお、EFSA (2011) で「既存の報告」とされていることから、EFSA (2008) を引用しました。

石井専門委員：

本文を修正いたしました。

また、松井先生のご意見に賛同します。強制経口投与も含めて、投与経路の違いによる吸収率の差に対する調査会の考え方を示す必要があるのではないのでしょうか。

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。

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、消化管内に
10 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
11 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
12 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
13 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、本評価書では毒性の検討は行わない。(参照 2 7)【アン
18 モニウムイソバレレート評価書 (第 2 版)】

1 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
 2 (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
 3 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
 4 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
 5 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、
 6 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
 7 評価書、硫酸亜鉛評価書、硫酸カリウム検索結果】

8
 9 (1) 遺伝毒性

10 ① 各種試験成績

11 a. 硫酸アルミニウムアンモニウム

12 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
 13 は、表 20 のとおりである。

14
 15 b. 硫酸アルミニウムカリウム

16 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
 17 21 のとおりである。

18
 19 c. その他のアルミニウム塩

20 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
 21 22～表 25 のとおりである。

22
 23 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 68)

24
 25 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 69)
	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 68)

染色体異常	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズ・ハムスター繊維芽細胞 (CHL/IU細胞)	無水硫酸アルミニウムカリウム	最高用量 1,000 µg/mL 代謝活性化系非存在下、24及び48時間連続処理	陰性 (処理時間にかかわらず)	石館ら (1982) (参照 6 9)
	染色体異常試験 (<i>in vivo</i>)	ラット (雄、各群5匹、骨髄細胞)	硫酸アルミニウムカリウム・12水和物	503及び764 mg/kg 体重/日 21日間連続強制経口投与7、14、21日目の各投与24時間後	各投与群ともに、各投与期間で染色体異常の出現頻度の増加	Royら (1991b) (参照 7 0)

1

2 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
3 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 (0.05 mL)	陰性	Nishioka (1975) (参照 7 1)
			塩化アルミニウム	最高用量 0.5 M (0.05 mL)	陰性	Kanematsuら (1980) (参照 7 2)
			酸化アルミニウム	最高用量 0.5 M (0.05 mL)	陰性	
			硫酸アルミニウム	最高用量 0.5 M (0.05 mL)	陰性	
	DNA 修復試験 (SOS クロモテスト) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Escherichia coli</i> PQ37、PQ35)	塩化アルミニウム	最高用量 3 µmol/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Olivier & Marzin (1987) (参照 7 3)
			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 ¹⁴ (25 µg/mL)	Lankoffら (2006) JECFA (2007) で引用 (参照 20、74)
コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球	塩化アルミニウム・6水和物	10 µg/mL 72時間処理後、2 Gyの放射線照射	DNA修復能の低下	
コメットアッセイ (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球 (男女、各2名)	塩化アルミニウム	5、10、15、25 µM 3時間処理	DNA損傷の有意な増加 (用量依存性なし)	Limaら (2007) (参照 75)
DNA鎖切断試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト培養乳房上皮細胞 (MCF-10A)	塩化アルミニウム・6水和物	10、100、300 µM 1、16時間時間処理	用量及び時間依存的なDNA損傷の増加	Sappinoら (2012) (参照 76)
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 µg/mL 非代謝活性化	陰性	Di Paolo & Casto (1979) (参照 77)

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。

戸塚専門委員：

記載の有無については、これまでの前例も踏まえ、検討すべきではないでしょうか。

事務局より：

過去の例として、添加物「次亜臭素酸水」評価書（平成27年11月）において、要請者から提出された形質転換試験の知見を、評価書に記載しないこととされております。

2

3

4 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
----	------	------	------	-----	------	----

¹⁴ Lankoffらは、損傷を受けた細胞がアポトーシスにより選択的に排除されていることが示されたとしている。

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 8)
	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 9)
		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 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	JECFA (2012) で引用 (Utesch (2006)) (参照 2 2)
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>E. coli</i> CC105、 ML3) Lac ⁻ → Lac ⁺	塩化アルミニウム・6水和物	300 µM (20 世代以上)	陰性 (代謝活性化系非存在下)	Sappino ら (2012) (参照 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 µM (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 8 0)
	宿主経路試験 (<i>in vitro</i>)	<i>S. typhimurium</i> TA1530、G46、 <i>Saccharomyces 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 8 1)
<i>S. typhimurium</i> TA1530、G46、 <i>Saccharomyces 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 8 1)
	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 8 2)
	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 5)
	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 8 3)
	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 8 2)
	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 8 3)
	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 8 2)
	小核試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球 (男性、2 名)	硫酸アルミニウム	500、1,000、2,000、4,000 µM	1,000 及び 2,000 µM で増加 (用量相関性は認められない)	Migliore ら (1999) (参照 8 4)
	小核試験 (<i>in vitro</i>)	散発性アルツハイマー病患者 (男性 6 名、女性 8 名) 及び対照群 (男性 5 名、女性 6 名) の末梢血リンパ球	硫酸アルミニウム	1 mM 72 時間後	陰性 (散発性アルツハイマー病患者)、小核形成の増加 (対照群)	Trippi ら (2001)、JECFA (2007) で引用 (参照 2 0、8 5)

		家族性アルツハイマー病患者（男性3名、女性5名）及び対照群（男性2名、女性4名）の皮膚線維芽細胞	硫酸アルミニウム	1 mM 24 時間後	陰性（家族性アルツハイマー病患者）、小核形成の増加（対照群）	
	小核試験 (<i>in vitro</i>)	ヒト末梢血リンパ球（男性、3名）	塩化アルミニウム	1、2、5、10、25 µg/mL 0～4 時間（G0/G1 期）、10～72 時間（S/G2 期）、0～72 時間（全細胞周期）処理 72 時間後	全細胞周期、5 µg/mL 投与群をピークとする小核形成の増加 10、25 µg/mL 群で、アポトーシスの増加 細胞周期 S/G2 群と比較すると、G0/G1 群でより高い感受性	Banasik ら（2005）、JECFA（2007）で引用（参照 20、86）

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	染色体異常の増加（20 時間後は用量依存的）	Manna and Das（1972） （参照 87）
				0.1 M 溶液を 1 mL/30 g 体重、単回腹腔内投与 1～72 時間後まで継続的	染色体異常の増加（時間依存的でない）	
	染色体異常試験 (<i>in vivo</i>)	ラット（CD（SD）、雄、各群5匹、骨髄）	アルミノケイ酸ナトリウム	最高用量 425 mg/kg ・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	Litton Bionetics（1974）（参照 81）

				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	212 mg/kg 体重/日群以上 (7及び21日後)、 265 mg/kg 体重/日群以上 (14日後) で染色体異常の増加		Roy ら (1991b) (参照 70)
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 88)
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 89)
			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 90)
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 22)
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 91)
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 88)

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 9 2)
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 8)
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 9)
			50 mg/kg 体 重 7日間連続腹 腔内投与 24時間後	小核の発生 頻度の増加	
	マウス (Swiss ア ルビノ、各群 4 匹、胎児肝臓赤血 球)	酢酸アルミ ニウム	50、100、 150 mg/kg 体 重 妊娠雌 14 日 目に単回腹腔 内 (経胎盤) 投与 24時間後	小核の発生 頻度の用量 依存的な増 加	
優性致死試 験 (<i>in vivo</i>)	ラット (CD (SD)、雄、各群 10匹、投与後の交 配 7~8週間中、 交配後各週から 2 週間後の雌)	アルミノケ イ酸ナトリ ウム	4.25、42.5、 425 mg/kg ・単回経口投 与 ・5日間連続 経口投与	・単回投 与：3週間時 交配、4.25 mg/kg 投与 群以上優性 致死率の増 加 ・連続投 与：6週間時 交配、42.5 mg/kg 投与 群以上、用 量依存的な 優性致死率 の増加	Litton Bionetics (1974) (参照 8 1)
	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
2
3
4
5
6

② 変異原性遺伝毒性のメカニズムについて

Hanas & Gunn (1996) によれば、アフリカツメガエル未成熟卵巣組織由来のトランスクリプションファクターⅢA (TFⅢA) タンパク質及びアフリカツメガエル体細胞由来の[α-³²P]標識 5SRNA を含む DNA を用いた、タンパク質-核酸相互作用試験において、アルミニウムが TFⅢA と 5SRNA との相互作用を用量依

1 存的に阻害したとしている。また、同タンパク質及び同 DNA を用いた DNA 複製
2 試験において、アルミニウムが TFⅢA と直接的な相互作用をもたらすことで、タ
3 ンパク質の構造が変化し、その結果 TFⅢA と 5S RNA との結合が阻害されるこ
4 とが示唆されたとしている。（参照 9 3）

5
6 Moumen ら（2001）は、SD ラットを用いた塩化アルミニウムの腹腔内投与試験
7 において、肝臓や赤血球のキサンチンオキシダーゼ（XO）¹⁵の活性の増加、グルタ
8 チオンペルオキシダーゼ（GPX）¹⁶活性の減少が認められたことから、アルミニウ
9 ムにより活性酸素種が蓄積して酸化ストレスを増強させる可能性があるとしてい
10 る。（参照 9 4）

11
12 Yousef（2004）は、ニュージーランド白ウサギを用いた塩化アルミニウムの強制
13 経口投与試験において、脳・肝臓・精巣・腎臓及び血漿のチオバルビツール酸反応
14 性物質（TBARS）¹⁷量の増加並びに肝臓・精巣・腎臓及び血漿中でのグルタチオン
15 -S-トランスフェラーゼ（GST）活性及びスルフヒドリル基（チオール基）量の減少
16 等が認められたことから、アルミニウムにより産生された活性酸素種が酸化的細胞
17 傷害を誘導することを示唆している。（参照 9 5）

18
19 前述（p49）の Banasik ら（2005）は、ヒト末梢血リンパ球に塩化アルミニウ
20 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
21 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~~分解
22 酵素の遊離を示唆している。

23 また、ヒト末梢血リンパ球に塩化アルミニウムを用いた小核試験において、アル
24 ミニウムがセントロメア陽性及び陰性の小核を誘導したことから、アルミニウ
25 ムが活性酸素の発生を誘導又はリソソームからの DNA 分解酵素を遊離させた結
26 果、微小管重合と相互作用を起こして微小管に傷害を生じさせ、細胞遺伝学的な
27 傷害を発現させたとしている。（参照 8 6）

戸塚専門委員：

DNA アーゼというのは一般的過ぎるので、DNA 分解酵素としてはいかがでしょう。

事務局より：

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

28
29 ~~前述（p45）の Lankoff ら（2006）は、塩化アルミニウムを用いたコメットア~~
30 ~~ッセイの結果について、損傷を受けた細胞がアポトーシスにより選択的に排除さ~~

¹⁵ 活性酸素種を産生する酵素。

¹⁶ 活性酸素種を分解する酵素。

¹⁷ 脂質の（過）酸化に関する指標。

1 ~~れていることが示されたとしている。(参照72)~~

事務局より：

本段落の記述は表 22 の脚注 (p46) に移動いたしました。

2
3 ~~また~~、前述 (p46) の Lankoff ら (2006) は、塩化アルミニウムが DNA 修復に
4 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
5 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
6 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
7 として想定されるとしている。

8 また、ヒト末梢血リンパ球に対して酸化的 DNA 傷害特異的酵素エンドヌクレ
9 アーゼ III (EndoIII) 及びホルムアミドピリミジン DNA グリコシラーゼ (Fpg)
10 を用いたコメットアッセイにおいて、塩化アルミニウムの投与で一本鎖 DNA 切
11 断指標のオリーブテールモーメントが増加したことから、アルミニウムが DNA の
12 塩基のピリミジン及びプリン酸化型の形成を誘導したとしている。また、これ
13 らの塩基の酸化レベルが細胞周期に依存しなかったことから、S 期における DNA
14 傷害の増加及び細胞の蓄積は、傷害を受けた塩基が DNA 複製過程で除去されて
15 いる可能性を示唆しているとしている。(参照74)

事務局より：

要請者から文献の追加提出がありました。

17
18 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
19 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
20 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
21 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
22 発、リソソームの膜の損傷 ~~DNA-アーゼの遊離~~による DNA 分解酵素の遊離 ~~リソ~~
23 ~~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
24 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
25 ミニウムの摂取との関連は想定しにくいとしている。(参照25)

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は、細菌を用いた実施された復帰突然変異試験はで陰性であった。硫酸アルミニウムカリウムについては、*in vitro* の染色体異常試験で陰性と陽性の結果があった。その他のアルミニウム塩については、全ての *in vitro* 遺伝子突然変異試験で陰性であった。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アポトーシスにより選択的に排除されていることが確認された試験の報告もあった。以上より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。一方また、染色体異常を指標とした試験はにおいて、*in vitro*、*in vivo* に関わらず複数の陽性の結果が報告されて認められいたが、これらは、上述の遺伝毒性メカニズムに関する知見を踏まえれば、から直接的遺伝毒性な作用メカニズムによるものではなく、したがって閾値が設定できると判断した。

本専門調査会としては、添加物「硫酸アルミニウムアンモニウム」及び添加物「硫酸アルミニウムカリウム」及びこれらを含むアルミニウム塩について、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それは間接的な遺伝毒性メカニズムによるものと考えられることから、生体にとって特段問題となる直接的な遺伝毒性はないと考え判断した。

事務局より：

まとめの記載について引き続きご検討ください。

(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

1 る。

2

3 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 8 1、9 6)
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 7)

4

森田専門委員：

一つ目のアルミノケイ酸ナトリウムを被験物質とした試験についても、LD₅₀ のアルミニウムとしての換算値を記載するべきではないでしょうか。

事務局より：

原著に組成の記述がなく、組成が一定でないことから、換算値を求めることができませんでした。

5

6 ④ 参考資料

7 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
8 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
9 料として記載する。

10

11 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 Roguljia (1970)) (参照 2 2)
	51-65%	> 15,000	
	54-62%	> 15,000	
	52-58%	> 15,000	
	46-54%	> 15,000	
ラット (雌雄)	46-50%	> 15,000	JECFA (2012) で引用 (Von Eberstein and Roguljia (1975)) (参照 2 2)
	47-57%	> 16,000	
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)

12

事務局より：

ケイ酸アルミニウムカリウムを含む着色料の組成については、JECFA (2012)

p14 Table 1 に、以下の通り記載されています。

Table 1. Acute oral toxicity of pigments consisting of potassium aluminium silicate (mica) coated with combinations of iron(III) oxide, titanium dioxide and myristic acid

Pigment	Species: number of each sex	Route	LD ₅₀ (mg/kg bw)	Reference
Iriodin® Ti 100K 68–76% mica 24–32% TiO ₂	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>15 000	Von Eberstein & Rogulja (1970)
Iriodin® Color B Ti 100K 46–54% mica 46–54% TiO ₂	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>15 000	Von Eberstein & Rogulja (1970)
Iriodin® Color Dy Ti 100K 51–65% mica 33–42% TiO ₂ 2–7% Fe ₂ O ₃	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>15 000	Von Eberstein & Rogulja (1970)
Iriodin® Color G Ti 100K 46–50% mica 50–54% TiO ₂	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>15 000	Von Eberstein & Rogulja (1970)
Iriodin® Color R Ti 100K 52–58% mica 42–48% TiO ₂	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>15 000	Von Eberstein & Rogulja (1970)
Iriodin® Color Y Ti 100K 54–62% mica 38–46% TiO ₂	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>15 000	Von Eberstein & Rogulja (1970)
Iriodin® Colibri Red-brown 47–57% mica ≤3% TiO ₂ 43–50% Fe ₂ O ₃	Rat: 10M + 10F	Oral gavage	>16 000	Von Eberstein (1975)
Iriodin® 502 C 63 58% mica 40% TiO ₂ 2% myristic acid	Rat: 5M + 5F	Oral gavage	>5 000	Heusener & Von Eberstein (1988) ^a
Iriodin® Ti 100K 68–76% mica 24–32% TiO ₂	Dog: 2M + 2F	Oral gavage	>6 400	Von Eberstein (1971)

F, female; LD₅₀, median lethal dose; M, male

^a Conducted according to Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Test Guideline 401 in compliance with GLP.

1
2

(3) 反復投与毒性

事務局より：

各知見の取扱いについて、御検討下さい。

1
2 ① 硫酸アルミニウムアンモニウム

3 a. マウス経口投与試験（吉田ら（2013））

4 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
5 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
6 れている。

7
8 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）
------	--

9
10 その結果、以下のような所見が認められた。（参照 9 8）

- 11 ・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
- 12 ・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
13 ニック用症状が現れている可能性
- 14 ・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。

15
16 ② 硫酸アルミニウムカリウム

17 a. ラット 21 日間経口投与試験（Roy ら（1991a）（WHO（1997）及び JECFA
18 （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

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

その結果、以下のような所見が認められた。

<硫酸アルミニウム>

- ・①85.9mg/kg 体重/日投与群以上: 大脳皮質下及び脳幹の神経線維の多発性損傷、石灰化骨の変性、骨芽細胞の不規則化、胃の過形成及び潰瘍の発現
- ・①85.9mg/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): 精原・精母細胞の減少
- ・①及び②42.9mg/kg 体重/日投与群: 投与期間の増加に伴う骨の多発病巣性変性及び脱カルシウムの増加
- ・①及び②28.6、42.9 mg/kg 体重/日投与群: 大脳皮質の神経細胞の変性
- ・①17.2 mg/kg 体重/日投与群以上及び②28.6、42.9 mg/kg 体重/日投与群: 用量依存的な腎皮質領域の尿細管の腫大・と変性の出現 (高用量で当該尿細管の壊死と、腎髄質領域の尿細管の変性と嚢胞状拡張) 増悪
- ・①17.2、~~21.6~~ mg/kg 体重/日以上、及び②28.6、42.9 mg/kg 体重/日投与群: 用量依存的な肝障害 (肝小葉隅辺縁部の肝細胞の細胞質変性及び核過染色性にはじまり核の出現、投与量の増加に伴って、う線維組織の増殖による肝細胞全体の多発病巣性変性・線維増生・うっ血・類洞の拡張が出現) 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

1 ~~・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~~
2 ~~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~~
3 ~~変性の出現~~

4
5 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
6 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
7 は認められなかった。

8 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
9 分であるとしている。

10 ~~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~~
11 ~~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~~
12 ~~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~~
13 ~~る。~~（参照 20、99、100）

14 本専門調査会としては、WHO（1997）の見解を追認し病変発生頻度、用量相
15 ~~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つ
16 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。

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：

詳細不明のため、NOAELの判断ができない知見については、所見を表形式にしておりませんので現在の記載とさせていただければと思います。なお、硫酸アルミニウムを①、硫酸アルミニウムカリウムを②として、所見の記載を整理いたしました。

また、専門調査会の判断の記載における、強制経口投与であるとの理由については、体内動態のまとめをふまえ削除することによりよろしいでしょうか。

中江専門委員：

記載を修正いたしました。専門調査会としての判断は、細かいことを言わずに、WHOの見解を追認するとだけ書くに留める方がいいと思います。

塚本専門委員：

追加のコメントはありません。

1

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。体内動態のまとめをふまえ、この記載は削除することによってよろしいでしょうか。

中江専門委員：

承知いたしました。

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 のような投与群を設定して、13 週間混餌投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

5

6

7

8

表 30-1 用量設定

用量設定	3%
mg/kg 体重/日として換算 ¹⁸	3,000mg/kg 体重/日

9

¹⁸ 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

1 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
2 照 1 0 1)

3
4 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) <u>副腎重量の減少 (雌)</u>

5
6 本専門調査会としては、一定量のアルミニウムの追加投与で脂質代謝などに
7 影響が発生したことに留意すべきであるが、本試験が単用量での試験であり、
8 また、食餌中のアルミニウム濃度に関する情報がないことから、本試験に
9 おけるより NOAEL は得られを算出することはできないと判断した。

事務局より：

第 160 回専門調査会でのご審議を踏まえ、副腎重量の減少 (雌) を追記いたしました。引き続き本知見についてご検討ください。

中江専門委員：

専門調査会としての判断を修正いたしました。

塚本専門委員：

追加コメントはありません。「単用量での試験のため、本試験により NOAEL を算出することはできないと判断した。」でいいと思います。

また、「食餌中のアルミニウム濃度に関する情報がない」とされていますが、情報がない試験は全て削除でしょうか。本知見では、エサ中のアルミニウム濃度は投与した量に比べれば無視してもいい量なのではないでしょうか。

10
11 c. マウス 20 か月間経口投与・発がん性併合試験 (Oneda ら (1994))

12 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
13 ような投与群を設定して、20 か月間混餌投与する試験が実施されている。なお、
14 食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

15
16 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 ¹⁸	0、 2 1,500、3,750、7,500、15,000 mg/kg 体重/日

その結果、以下のような所見が認められた。

- ・ 10.0%投与群：体重増加抑制（雌雄）、心臓・脳の絶対重量の減少（雌雄）、肺相対重量の減少（雄）、精巣相対重量の増加（雄）、下垂体絶対重量の減少（雄）、脾臓相対重量の減少（雌）、腎臓・心臓・脳・副腎の相対重量の増加（雌）
- ・ 5.0%投与群以上：肝臓絶対重量の減少（雌雄）
- ・ 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 102）

本専門調査会としては、本専門調査会としては、一部データの信頼性に問題がある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評価の対象としなかった。

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。

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。

事務局より：

引き続き本知見についてご検討ください。なお、表 31-1 の、「mg/kg 体重/日としての換算値」について、2,500 となっていました、正しくは 1,500 と思われま

すので修正いたしました。

中江専門委員：

専門調査会としての判断の記述を修正いたしました。

塚本専門委員：

中江先生の修文でいいと思います。

1
2 d. ラット 90 日間経口投与試験（曹ら（2015））

3 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
4 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。

5
6 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 ¹⁹	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

7
8 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。

9
10 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

11
12 また、以下の所見も認められた。

- 13 ・ 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
14 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
15 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）
16 ・ 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、
17 投与第 13 週）
18 ・ 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
19 シウム濃度の増加（雌）

20
21 曹らは、各所見について以下のように考察している。

- 22 ・ 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

¹⁹ 基礎飼料中のアルミニウムを含む。

- 1 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。
- 2 ・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
- 3 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。
- 4 ・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
- 5 が認められないことから毒性学的意義は少ない。
- 6 ・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
- 7 加は肝臓、腎臓及び骨で関連する変化を伴っていないことから、毒性学的意
- 8 義は少ない。
- 9 ・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
- 10 制に伴う変化と考えられる。
- 11 ・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
- 12 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
- 13 少ない。

14

15 曹らは、NOAEL を雄で 1.33% (81.8mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして))、

16 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 1 0 3)

17 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

18 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

19 雄で 1.33% (81.8mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして))、雌で最高用量の 4.0%

20 (281.3 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして)) と判断した。

21

事務局より：

毒性所見のうち、「血清グルコース濃度の減少」について毒性とすべきか再度ご検討ください。

松井専門委員：

本試験は約 19 週齢でのサンプリングだと思います。雄の血清グルコース濃度は 178.2 ± 21.7 mg/dl と高く、どちらかというが高用量区の血清グルコース濃度が正常に近いと思います。

中江専門委員：

松井先生のコメントはもっともですが、血清グルコース値が空腹値か随意値かがわからず、後者であれば提示されている値で妥当です。これわからないのがいけないとおっしゃるのなら表から外して地の文に移してもいいですが、個人的にはどちらでもいいです。

塚本専門委員：

血清 glucose 値は、やはり松井先生のご意見に賛同します。チャールズ・リバー

や Slc の正常値のデータを見ても、4.0%群が低すぎるとは判断できません。正常範囲内と考えます。

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。

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

3 JECFA (2007) は、本試験における NOAEL を 3.0% (アルミニウムとして
4 110 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
5 いて本試験を基に PTWI を 7.0 mg/kg 体重/週としている。(参照 20、10
6 0、104)

7 本専門調査会としては、最高用量の投与群においても特段の毒性変化がなかつ
8 たことに留意すべきであるが、食餌中のアルミニウム濃度に関する情報がないの
9 で、本試験におけるより NOAEL を算出することはできない最高用量の 3.0% (ア
10 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：

専門調査会の判断の記述を修正いたしました。

塚本専門委員：

私は、「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。」のままでいいと思います。最高用量群では、エサ中のアルミニウム濃度は投与した量に比べれば無視してもいい量なのではないでしょうか。

11
12 **b. イヌ 26 週間経口投与試験 (Pettersen ら (1990) (WHO (1997) 及び JECFA**
13 **(2007) で引用))**

14 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
15 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。

16
17 **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 ¹⁹	雄 4、10、27、75 mg/kg 体重/日 雌 3、10、22、80 mg/kg 体重/日

18
19 その結果、以下のような所見が認められた。

- 20 ・ 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)、精巢
21 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
22 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)、脳中アル
23 ミニウム量の増加 (雌)

24
25 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

1 した影響は認められなかった。

2
3 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
4 する可能性を示唆している。

5 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
6 体重/日としている。

7 JECFA (2007) では、本試験における LOEL をアルミニウムとして 75~80
8 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
9 ている。(参照 20、100、105)

10
11 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
12 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
13 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
14 Pettersen らの考察の当否を判断することができないものと考えた。腎臓の変化
15 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
16 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。

17 本専門調査会としては、前述の通り本試験は詳細が確認できないことから、本
18 試験を評価の対象としなかった。NOEL を求めることは適切でないと考えた。

中江専門委員：

専門調査会の判断の記述を修正いたしました。

塚本専門委員：

中江先生の修文でいいと思います。

19
20 c. ラット 6 か月間経口投与試験 (Somova & Khan (1996) 再掲 (p33) 及び Somova
21 ら (1997) (JECFA (2007) で引用))

22 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
23 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
24 アルミニウム 含有量については明らかに報告されていない。

25
26 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
------------------	-------------------------

27
28 その結果、以下のような所見が認められたとされている。

- 29 ・ 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、
30 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
31 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
32 ム量の増加。

1 ・ 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
2 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
3 損傷と周囲の間質線維化を伴う萎縮

4
5 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
6 な変化は認められなかった。

7 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
8 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、5
9 4、106)

10 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
11 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
12 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。

塚本専門委員：

この試験は、用量が低いので、食餌中のアルミニウム濃度が必要かも知れません。

13
14 d. ウサギ 3 か月間経口投与試験 (Abd-Elghaffar ら (2005) (JECFA (2012) で
15 引用))

16 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
17 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
18 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
19 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。

20
21 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

22
23 その結果、以下のような所見が認められた。

24 ・ 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
25 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
26 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
27 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
28 の高頻度な発現。大脳における脂質過酸化産物量の増加とスーパーオキシド
29 ジスムターゼ (SOD) 活性の低下。(これらの影響は、抗酸化剤でラジカル

1 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、107)

3
4 本専門調査会としては、一定量のアルミニウムの追加投与により酸化ストレスに基づくと示唆される中枢神経毒性が誘発されたことに留意すべきであるが、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、かつ、食餌中・飲水中のアルミニウム濃度に関する情報がないことから、本試験により NOAEL を算出することができないことから NOAEL を求めることが適切でないと考えた。

中江専門委員：

記載を修正いたしました。

本論文の知見は、NOAEL/規制値判定に資する情報を与えないが、(行動毒性を示した他の論文などと併せ)一定量のアルミニウム化合物にばく露されれば、中枢神経毒性や行動毒性が顕れる懸念があると指摘していると考えればよいと思います。

塚本専門委員：

次のような記載はいかがでしょうか。

「非常に低用量の試験である。他の試験の対照群のアルミニウム投与量より少量で毒性が出ているのは、信憑性に欠ける。食餌中・飲水中のアルミニウム濃度に関する情報がないことから、本試験により NOAEL を算出することができないと考えた。」

事務局より：

一般薬理試験 (p112) 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。

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

12 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、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

17 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 ²⁰	0、5.6 mg/kg 体重/日

18 その結果、以下のような所見が認められた。

19 ・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
20

²⁰ 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。

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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、
6 錐体細胞構築の乱れ。（対象 4 匹）

7 ・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
8 照 2 2、1 0 8）

9
10 本専門調査会としては、一定量のアルミニウムの追加投与により酸化ストレス
11 を伴う中枢神経毒性・行動毒性が誘発されたことに留意すべきであるが、本試験
12 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、
13 単用量で実施され、かつ、食餌中・飲水中のアルミニウム濃度に関する情報がな
14 いことから、本試験により NOAEL を算出することができないことから
15 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。

16 中江専門委員：

記載を修正いたしました。

この論文の扱いも、Abd-Elghaffar ら（2005）のそれと同様としてはいかがでし
ょうか。

塚本専門委員：

次のような記載はいかがでしょう。

「低用量の試験である。他の試験の対照群のアルミニウム投与量程度で毒性が出
ているのは、信憑性に欠ける。食餌中・飲水中のアルミニウム濃度に関する情報が
ないことから、本試験により NOAEL を算出することができないと考えた。」

17
18 f. ラット 120 日間経口投与試験（Sun ら（2011））

19 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
20 群を設定して 120 日間飲水投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアル
21 ミニウム量については報告されていない。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

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 109)

本専門調査会としては、一定量以上のアルミニウムの追加投与により内分泌毒性が誘発されたことに留意すべきであるが、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一般毒性にかかわる各種検査が実施されていないことからおらず、かつ、食餌中・飲水中のアルミニウム濃度に関する情報がないので、本試験により NOAEL を算出することができない NOAEL を求めることが適切でないと考えた。

中江専門委員：

記載を修正いたしました。この論文の扱いも、Abd-Elghaffar ら (2005) のそれと同様としてはいかがでしょうか。

また、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：

私は、「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。」のままでいいかと思いました。

事務局より：

本専門調査会としての判断の記載について、本知見及び g. Wang ら (2012) の知見では、「内分泌毒性」の語が、h. Moselhy ら (2012) の知見では「精巣毒性」の語がそれぞれ使用されています。これらを統一する必要はありますでしょうか。

中江専門委員：

ありません。

1 g. ラット 120 日間経口投与試験 (Wang ら (2012))

2 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
3 群を設定して 120 日間飲水投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアル
4 ミニウム量については報告されていない。

5
6 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
------	--

7
8 その結果、以下のような所見が認められた。

- 9 ・ 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
10 ン、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモンの減少及び血中アルミニウム濃度
11 の増加
12 ・ 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
13 の増加

14
15 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
16 ミニウムの用量依存的に阻害されたと考察している。(参照 1 1 0)

17 本専門調査会としては、一定量以上のアルミニウムの追加投与により内分泌毒
18 性が誘発されたことに留意すべきであるが、本試験がアルミニウムの内分泌毒性
19 について重要な情報を与えるものである一方において、最低用量でも影響がみ
20 られること、病理組織学的検査を含む一般毒性にかかわる各種検査が実施されて
21 いないことからおらず、かつ、食餌中・飲水中のアルミニウム濃度に関する情報
22 がないことから、本試験により NOAEL を算出することができない NOAEL を
23 求めることが適切でないと考えた。

中江専門委員：

記載を修正いたしました。この論文の扱いも、Abd-Elghaffar ら (2005) のそれ
と同様としてはいかがでしょうか。

また、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：

私は、「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。」のままでいいかと
思いました。

24
25 h. ラット最長 60 日間経口投与試験 (Moselhy ら (2012))

26 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

1 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
2 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。

3
4 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)

5
6 その結果、以下のような所見が認められた。

7 ・ 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
8 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
9 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)。
10 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
11 石灰化 (60 日)。

12 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。

13 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、
14 ショウガの投与により改善するものと考察している。(参照 1 1 1)

15
16 本専門調査会としては、一定量以上のアルミニウムの追加投与により精巣毒
17 性・内分泌毒性が誘発されたことに留意すべきであるが、本試験がアルミニウム
18 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、
19 かつ、食餌中・飲水中のアルミニウム濃度に関する情報がないことから、本試験
20 により NOAEL を算出することができないことから NOAEL を求めるこ
21 とが適切でないと考えた。

22 中江専門委員：

23 記載を修正いたしました。この論文の扱いも、Abd-Elghaffar ら (2005) のそれ
24 と同様としてはいかがでしょうか。

25 また、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：

中江先生の修文でよいと思います。

22
23 i. マウス最長 8 週間経口投与試験 (Golub & Keen (1999) (JECFA (2007) で
24 引用))

25 Swiss Webster マウス (雄、各群 10~11 匹、対照群 22 匹) に乳酸アルミニウ

1 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
2 (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。

3
4 表 41 用量設定

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

5
6 その結果、以下の所見が認められた。

- 7 ・ 100 mg/kg 体重/日 (4 週間) 投与群：脳重量の低下
- 8 ・ 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

9
10 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
11 した影響は認められなかった。

12 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、112)

13
14 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
15 /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

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でしょうか。

塚本専門委員：

調査会としての判断はこれで OK です。

1
2
3
4
5
6

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ご検討ください。

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。

7
8
9
10
11
12
13

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 ¹⁹ (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、100、113)

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

1
2

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) $\mu\text{mol/g}$ ($\mu\text{g/g}$)	クエン酸 $\mu\text{mol/g}$	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

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

その結果、以下のような所見が認められた。(参照20、100、114)

<試験Ⅰ>

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

<試験Ⅱ>

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

<試験Ⅲ>

- ・アルミニウム $39\mu\text{mol/g}$ 投与群 (クエン酸 $21\mu\text{mol/g}$ 、疑似手術) : 腓骨及び

- 1 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
2 21 μ mol/g、疑似施術）と比較）
- 3 ・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
4 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、
5 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
6 似手術）と比較）
- 7 ・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
8 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、
9 疑似手術）と比較）
- 10 ・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
11 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
12 21 μ mol/g、疑似手術）と比較）
- 13
- 14 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
15 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。
- 16

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).

- 17
- 18 c. ラット 14 週間経口投与試験（JECFA（2012）で引用（Jochmann（1972）、
19 Kramer & Broshard（2000a））
20 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%）

1 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
 2 験が実施されている。

3
 4 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

5
 6 その結果、以下のような所見が認められた。

- 7 ・5,000 mg/kg 体重/日以上の投与群：肝臓における脂肪変性及び Kupffer 細胞
 8 の過形成、Kupffer 細胞及び腎臓での鉄の沈着のわずかな増加

9
 10 Jochmann 及び Kramer & Broshard らは、被験物質に鉄が含まれておらず、
 11 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
 12 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
 13 いと考察している。

14 Jochmann 及び Kramer & Broshard らは、本試験における NOAEL を最高用
 15 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
 16 ている。(参照 20)

17
 18 d. ラット 13 週間経口投与試験 (JECFA (2012) で引用 (Kieser (1982)、Kramer
 19 & Broschard (2000b))

20 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
 21 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
 22 間混餌投与する試験が実施されている。

23
 24 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

25
 26 その結果、以下のような所見が認められた。

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

5
6 Kieser 及び Kramer & Broschard らは、摂餌量の増加について、餌中の栄養

7 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

8 有意なものではないとしている。

9
10 Kieser 及び Kramer & Broschard らは、本試験におけるケイ酸アルミニウム

11 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

12 mg/kg 体重/日としている。また、Hellmann & Broschard (2005) は本試験の再

13 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

14 る。（参照 20）

15 16 (4) 発がん性試験

事務局より：

各知見の取扱いについて、御検討下さい。

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。

19 20 ① 硫酸アルミニウムアンモニウム

21 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。

22 23 ② 硫酸アルミニウムカリウム

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

25 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

26 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

27 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。

28
29 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¹⁸

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 1 1 5)

・ 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。

中江専門委員 :

この理由で評価に値しないとしてもいいですが、それ以前の問題だと思います。私の以前のコメントを参照してください。

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。なお、食餌中のアルミニウム量については報

1 告されていない。

2
3 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 ¹⁸	若齢：0、0.75mg/kg 体重/日 老齢：0、0.375 mg/kg 体重/日

4
5 その結果、以下のような所見が認められた。(参照 1 1 6)

6 ・ 5 ppm 投与群 (雄)：マウスラット担腫瘍率の増加

7
8 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
9 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
10 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。

こちらも、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。

中江専門委員：

この理由で評価に値しないとしてもいいですが、それ以前の問題だと思います。私の以前のコメントを参照してください。

11
12 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 (p61))

13 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
14 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。

15 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。

1
2

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 18	0、1,500、3,750、7,500、15,000mg/kg 体重/日

3
4
5
6
7
8
9
10
11

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102)

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。が、(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。

12
13

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。

14

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

1 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
2 て記載する。

3
4 a. ラット 52 週間反復投与・発がん性試験 (Bernard ら (1990) (JECFA (2012)
5 で引用)、GLP)

6 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%)
7 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
8 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
9 して、130 週間投与する試験が実施されている。

10
11 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 ²¹ 、1,000 ²¹ 、2,500 ³ mg/kg 体重/日
アルミニウムとして換算	0、72 ²¹ 、144 ²¹ 、360 ³ mg/kg 体重/日

12
13 その結果、以下のような所見が認められた。

14 < 52 週投与試験 >

- 15 ・ 5.0% 投与群：糞の呈色

16
17 < 130 週投与試験 >

- 18 ・ 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
19 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
20 の発生率の増加及び用量依存的な増加傾向 (130 週目、雄)
21 ・ 1.0% 投与群：生存率の減少 (投与 130 週目、雌)

22
23 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。

24 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
25 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
26 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
27 あるとしている。

28 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)
29 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
30 して 360 mg/kg 体重/日) としている。(参照 2 2、1 1 7)

31
32 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
33 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
34 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

²¹ 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。

1 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。

2

3 (5) 生殖発生毒性

事務局より：

各知見の取扱いについて、御検討下さい。

4

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、追記・修正いたしました。

5

6 ① 硫酸アルミニウムアンモニウム

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

9 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
10 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
11 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
12 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
13 験が実施されている。

14

表 50 用量設定

用量設定	0 ppm	50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
mg/kg 体重 / F ₀ 雄	- ²²	0.430	3.81	34.7

²² 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 26 ppm)、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) 2.32~2.39 mg/kg

日換算（アルミニウムとして）	F ₀ 雌	-22	0.742	6.67	56.9
	F ₁ 雄	-22	0.522	4.76	42.3
	F ₁ 雌	-22	0.757	7.04	58.8

その結果、以下の所見が認められた。

- F₁の500ppm投与群の雄1匹が死亡したが、Fujii及びHirata-Koizumiらは被験物質の投与に関連した変化ではないとしている。
- 摂水量について、全投与群の雌雄で、用量依存的な減少傾向が認められ、5,000ppm投与群のF₀及びF₁の雌雄、500及び50ppm投与群のF₀の雄で投与期間を通じて、また、500ppm投与群のF₀の雌とF₁の雌雄、50ppm投与群のF₀及びF₁の雌で一部投与期間で、有意な変化であった。Fujii及びHirata-Koizumiらは、摂水量の減少について、被験物質の添加により飲水のpHが低下（pH3.45～4.38）したためとしている。
- 摂餌量について、5,000ppm投与群では、F₀の雄で投与1週間後まで、F₀の雌で投与1週間後と哺育2～3週で、及びF₁の雌で哺育2～3週で低値が認められた。500ppm投与群の雌で投与1週間後に低値がみられたが、Fujii及びHirata-Koizumiらは一過性の毒性学的に意味のない変化としている。
- 体重について、5,000ppm投与群では、F₀の雄で投与1週間後まで、F₁の雄で投与開始時から投与1週間後まで、F₀の雌で投与1週間後までと哺育3週で、F₁の雌で投与開始時から投与2週間後まで、低値が認められた。
- 体重増加抑制について、5,000ppm投与群では、F₀の雌雄で投与2週間後まで、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。
- 5,000ppm投与群のF₁雌親動物で、膈開口の遅れが発育抑制に関連した変化として認められた。
- 剖検において、F₁の5,000ppm投与群の雄で、下垂体の絶対重量の減少、腎臓の相対重量の増加が認められた。F₀及びF₁の雌で、下垂体絶対重量の用量依存的な減少傾向が認められ、5,000ppm投与群では有意な差が認められた。F₁の5,000ppm投与群の雌で、胸腺の絶対重量の減少が認められた。
- 児動物の体重について、5,000ppm投与群では、F₁雄児動物で生後21日に、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（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

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。

1 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
2 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
3 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、
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 であるとしている。

12
13 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
14 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
15 群と対照群の間で有意な差は見られなかった。

16
17 北條専門委員、宇佐見専門委員、田中専門参考人：
18 児動物の反射反応性検査について追記いたしました。

19 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
20 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
21 投与による影響とは認められないとしている。

22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 化と判断し、本試験における NOAEL を 500 ppm (アルミニウムとして 5.35²³
28 mg/kg 体重/日) としている。

29 JECFA (2012) は、本試験における NOAEL を 3.81 mg/kg 体重/日 (アルミ
30 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
31 NOAEL を約 6 mg/kg 体重/日であるとしている。また、本試験における LOAEL
32 をアルミニウム換算で約 35 mg/kg 体重/日としている。しかしながら、F₀ 及び F₁
33 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
34 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
35 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
36 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
37 握力が測定されていないと指摘している。(参照 2 2、1 1 8、1 1 9)

23 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。

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 重が低下する条件下においても生殖能力~~や~~・生殖内分泌系・発達神経毒性に関す
7 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
8 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）
9 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
10 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。

11 12 b. マウス発生毒性試験（吉田ら（2013）再掲（p57））

13 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
14 を設定して、飲水投与する試験が実施されている。

15
16 表 51 用量設定

17 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）

18 その結果、以下のような所見が認められた。（参照 9 8）

19 ・児動物の体重減少（測定期間：生後 18 日以降から 28 日測定）

20 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
21 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。

22
23 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、系統、例数、
24 投与期間等の詳細が確認できず試験結果の信頼性が乏しいることから、本試験に
25 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

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。

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

2

c. マウス発生毒性試験（吉田ら（2013）再掲（p57））

3

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、産ま得られてきた児動物にも飲水投与を継続して 9 週齢に達した時点から児動物の行動解析を行う試験が実施されている。

7

8

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）

9

10

その結果、以下のような所見が認められた。（参照 9 8）

11

- ・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

13

14

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、系統、例数、投与期間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。

15

16

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。

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

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 ミニウム ²⁴ と して)	F ₀ 雄	-25	1.36	6.47	29.7
	F ₀ 雌	-25	2.27	11.28	49.8
	F ₁ 雄	-25	1.69	7.92	36.6
	F ₁ 雌	-25	2.41	11.70	53.3

²⁵ 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 2.35mg/kg 体重/日。JECFA (2012) では、食餌に含まれるアルミニウムの量は 22～29mg/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 2.3mg/kg 体重/日としている。

1
2 その結果、以下の所見が認められた。

- 3 ・ 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
4 認められた。Fujii 及び Hirata-Koizumi らは、摂水量の減少について、被験
5 物質の添加により飲水の pH が低下 (pH3.57~4.20) したためとしている。
- 6 ・ 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、
7 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
8 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
9 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
10 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
11 性学的に意味のない変化であるとしている。
- 12 ・ 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
13 雌で投与 2 週間後まで、低値が認められた。
- 14 ・ 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
15 まで低値が認められた。
- 16 ・ 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
17 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
18 関連する変化ではないとしている。
- 19 ・ 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
20 として認められた。
- 21 ・ 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
22 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
23 600 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
24 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。
- 25 ・ 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
26 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。
- 27 ・ 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
28 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
29 低値が認められた。
- 30 ・ 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
31 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、
32 Fujii 及び Hirata-Koizumi らは発育抑制に関連した変化としている。
- 33 ・ 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、
34 卵巢、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
35 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
36 的な所見であるとしている。

37
38 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

1 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
2 群の地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。

3
4 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
5 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、3,000 ppm 投
6 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
7 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
8 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
9 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 8.06²³
10 mg/kg 体重/日) としている。

11 JECFA (2012) は、本試験における NOAEL を 6.47 mg/kg 体重/日 (アルミ
12 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
13 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
14 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。
15 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
16 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、
17 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
18 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
19 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
20 いる。(参照 2 2、1 2 0、1 2 1)

21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 重が低下する条件下においても生殖能力~~や~~・生殖内分泌系・発達神経毒性に
27 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
28 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)
29 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
30 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。

31
32 b. ラット発生毒性試験 (Colomina ら (2005) (JECFA (2007) で引用))

33 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
34 ~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
35 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
36 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。

1
2

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	-

3

4 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。

5

6 その結果、以下のような所見が認められた。（参照 20、122）

7

• 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

8

• 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）

9

• 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）

10

11

• 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）

12

13

• 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）

14

15

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。

16

17

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。

18

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良いと思います。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
2 c. ラット発生毒性試験 (Semple (2010) 及び Poirier ら (2011) ~~、~~ (JECFA (2012)
3 で引用) GLP)

4 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
5 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
6 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
7 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
8 とされている。

9
10 表 55-1 用量設定

用量設定 (アルミニウムとして)	0 (対照群: 脱イオン水; アルミニウム陰性対照群: クエン酸ナトリウム溶液 (27.2 g/L))、30、100、300 mg/kg 体重/日
------------------	---

11

1 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
 2 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
 3 に~~屠殺安楽死させ~~て実験を終了した。

4
 5 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	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) 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 用量依存的な後肢及び前肢の握力の低下 (雌雄)

6
 7 また、以下のような所見が認められた。

- 8 ・ 300 mg/kg 体重/日投与群 (雌): 摂水量の有意な増加 (生後 43~210 日)
 9 ・ 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
 10 日)

11 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
 12 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
 13 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、
 14 他の組織と比べ血中で多く認められた。

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

17 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
 18 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
 19 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
 20 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
 21 ~45%まで減少したとしている。児動物の 100 mg/kg 体重/日投与群では、離乳
 22 後 1 週間のアルミニウム摂取量は約 190 mg/kg 体重/日で、第 7 週までに目標
 23 量である 100 mg/kg 体重/日となり、離乳後 15 週以後は目標量の 25~50%ま

1 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
2 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
3 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。

4 JECFA (2012) は、この試験結果を基にアルミニウムの NOAEL は 30 mg/kg
5 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
6 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
7 mg/kg 体重/週としている。(参照 2 2、1 2 3、1 2 4)

8 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
9 データについて、用量依存性が明確ではないこと、検査日齢ごとに对照群と比較
10 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
11 釈する上で必須の背景对照データが提示されていないこと、並びに児動物の筋力
12 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
13 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
14 影響した毒性徴候か否かの判断はできなかった。一方、100 mg/kg 投与群におい
15 ても、雄児動物の体重に对照群と比較して統計学的に有意な低値が認められるこ
16 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
17 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
18 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。
19 児動物の握力のデータについて統計学的有意差がなくて用量依存性も明確では
20 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
21 性に係るアルミニウムとしての NOAEL は 100 mg/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。

22
23 d. ラット発生毒性試験 (Bernuzzi ら (1989) (JECFA (2007) で引用))

24 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
25 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
26 で混餌投与する試験が実施されている。なお、食餌中のアルミニウム量について
27 は報告されていない。

28
29 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
对照群	0 mg/kg 体重/日

30
31 その結果、以下のような所見が認められた。

32 ・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

1 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）、
2 生後 6 日での握力低下（児動物）

3 ・乳酸アルミニウム 400 mg/kg 体重/日投与群：体重の妊娠 18 日での減少（母
4 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）

5 ・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
6 動物）

7
8 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
9 なかった。

10 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
11 LOAEL を 200²⁶ mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）、乳酸アルミニウムの
12 LOAEL を 100 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照 2
13 0、125）

14 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
15 雌雄別体重測定の実施とといった評価上不適切な実験条件下で得られたものであ
16 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
17 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
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

²⁶ JECFA（2007）の表の数値をそのまま記載した。

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。

1
2 e. マウス発生毒性試験 (Abu-Taweel ら (2012))

3 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
4 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
5 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
6 いては 検討報告 されていない。

7
8 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
------------------	----------------------

9
10 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
11 られた。(参照 1 2 6)

- 12 ・用量依存的な体重増加抑制 (生後 3 日~21 日)
- 13 ・開眼及び発毛の遅延
- 14 ・反射機能獲得の用量依存的な遅延
- 15 ・自発行動の抑制 (生後 22 日)
- 16 ・学習機能の低下 (生後 25 日及び 30~36 日)
- 17 ・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)

18
19 本専門調査会としては、本試験での 測定・検査における 1 群当たりの例数等の
20 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
21 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。

22
23 f. マウス発生毒性試験 (-Golub ら (1995) (JECFA (2007) で引用))

24 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
25 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
26 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
27 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。

28
29 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) ²⁷	
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、127)

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、食餌中のアルミニウム量については報告されていない。

表 59 用量設定

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

その結果、出生児の体重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、128)

²⁷ 食事に由来するアルミニウム (7 ppm) を含む。

1 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、
2 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
3 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
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。

4 5 h. マウス発生毒性試験 (Donald ら (1989) (JECFA (2007) で引用))

6 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
7 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
8 する試験が実施されている。

9
10 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

11
12 その結果、以下のような所見が認められた。

- 13 ・ 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
14 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
15 物)
- 16 ・ 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
17 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)

18
19 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、
20 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つ
21 た。

22 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
23 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
24 8、1 2 9-7-7)

25 本専門調査会としては、本試験での測定・検査における1群当たりの例数等の
26 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を判断できなかつ
27 った。

28 29 i. マウス発生毒性試験 (Golub ら (2000) (JECFA (2007) で引用))

30 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
31 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

1 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
2 実施されている。

3
4 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

5
6 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。

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

13
14 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。

15 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
16 いて、より短期間投与した場合の報告と比較し影響が大きくないこと、神経病理
17 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
18 とによって蓄積される影響はないと考察している。

19 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
20 を 100 mg/kg 体重/日 (アルミニウムとして) としている。(参照 20、130)

21 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~~
22 ~~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~~ることから、本試験にお
23 ける NOAEL を判断できなかった。

24
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。

1
2 j. マウス発生毒性試験 (Golub & Germann (2001) (JECFA (2007) で引用))
3 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
4 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
5 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
6 以降は基礎飼料を給与) が実施されている。

7
8 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

9
10 その結果、以下のような所見が児動物で認められた。

- 11 ・ 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
12 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
- 13 ・ 500ppm 以上投与群：体重増加抑制 (雌雄、離乳時の 21 日齢)

14
15 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
16 同腹児数及び体重に、被験物質投与による影響は認められなかった。

17 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
18 より有意差がなくなるとしている。

19 JECFA (2007) は、本試験における LOAEL を 50 mg/kg 体重/日 (アルミニ
20 ウムとして) としている。(参照 20、131)

21 本専門調査会としては、本試験での測定・検査における 1 群当たりの例数等の
22 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
23 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、各群雌 6～9 匹）に乳酸アルミニ
5 ウムを表 63 のような投与群を設定して、妊娠 1～7 日（I 群）、妊娠 1～14 日
6 （II 群）又は妊娠 1 日から分娩まで（III 群）混餌投与する試験が実施されている。
7 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。

8

9 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
-----------------	----------------

10

11 その結果、以下のような所見が認められた。

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

17

18 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。

19 JECFA（2007）は、自発運動の低下の結果から、本試験における LOAEL を

1 400 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としている。（参照 20、132）
2 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
3 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
4 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。

5

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。

6

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

8 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
9 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
10 娠 20 日に帝王切開を行って胎児を検査する試験が実施されている。なお、食餌
11 中のアルミニウム量については報告されていない。

12

13 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

14

15 その結果、以下のような所見が認められた。

- 16 ・ 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、
17 体長の減少
- 18 ・ 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
19 及び二分骨化（奇形）の頻度増加
- 20 ・ 360 mg/kg 体重/日投与群の胎児：小上顎（奇形）の頻度増加
- 21 ・ 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
22 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

1 度増加（胎児）、体重増加の抑制（母動物）

2
3 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
4 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
5 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。

6 JECFA（2007）は、本試験における催奇形性に係る LOAEL を 13 mg/kg 体
7 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~~
8 ~~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~~
9 ~~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~~
10 ~~資するものとしている。~~（参照 20、133）

11 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
12 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
13 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。

また、体内動態のまとめをふまえ、強制経口投与に関する記載は削除すること
よろしいでしょうか。

北條専門委員、宇佐見専門委員、田中専門参考人：

承知いたしました。

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

15 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
16 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
17 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
18 60 mg/kg （6 mg /kg 体重/日³）であったとされている。

21 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 ²⁸ ）	0、13、26 ³ 、52 ³ mg /kg 体重/日

22 事務局より：

アルミニウムとしての換算値について、脚注 28 を付しました。

²⁸ 原著で言及がないことから、食餌中のアルミニウム量を含んだ値であるか不明。また、用量設定 0 mg/kg 体
重/日の群のアルミニウムとしての換算値について、ここでは 0 mg/kg 体重/日としたが、原著では言及されてい
ない。

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、13 mg/kg 体重/日（アルミニウムとして）としているが、強制経口投与によるアルミニウムの動態は混餌投与と異なると考えられ、吸収されたアルミニウムの量が不明確であり、混餌投与による試験の方がより食品中に含まれるアルミニウムの評価に資するものとしている。（参照 20、134）

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。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 66 用量設定

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

宇佐見専門委員：

アルミニウムとしての換算値は必要ないでしょうか。

事務局より：

JECFA (2007) 141 ページの脚注 b において、”Unclear if dose is expressed as aluminium or as administered substance”とされていますが、どのように記載すべきかご相談させてください。

1

2 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。

3 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つ
4 たとしている。(参照 20、135)

5 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
6 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。

7

8 ○. ラット、マウス、ハムスター及びウサギ発生毒性試験 ([Food and Drug Research](#)
9 [Laboratories Inc](#)~~FDA~~ (1973) (FASEB (1979) で引用))

宇佐見専門委員：

著者にあたるのは受託試験施設の「FDRL」ではないでしょうか。試験委託者が「FDA」なのだと思います。

事務局より：

ご指摘を踏まえ修正いたしました。

10

11 妊娠 Wistar ラット の妊娠 6~15 日 (交尾確認日：妊娠 0 日、胎児検査日：妊
12 娠 20 日、妊娠各群 21~24 匹)、及び妊娠 CD-1 マウスの妊娠 6~15 日 (交尾確
13 認日：妊娠 0 日、胎児検査日：妊娠 17 日、各群 14~24 匹)、妊娠ゴールデンハ
14 ムスターの妊娠 6~10 日 (交尾確認日：妊娠 0 日、胎児検査日：妊娠 14 日、各
15 群 22 匹)、及び妊娠ダッチベルトウサギの妊娠 6~18 日 (人工授精日：妊娠 0
16 日、胎児検査日：妊娠 29 日、各群 10~16 匹) に、アルミノケイ酸ナトリウムを
17 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。な
18 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。

19

20 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
------	--

21

宇佐見専門委員：

アルミニウムとしての換算値は必要ないでしょうか。

事務局より：

原著に組成の記述がなく、単に”Sodium silicoaluminate”とされていることから、換算値を求めることができませんでした。

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 9 6、1 3 6)
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。

④ 参考資料

以下の知見については、経口投与以外の投与経路によるものであるため、参考資料として記載する。

a. マウス精子毒性試験 (D’Souza ら (2014)) (再掲 p51)

Swiss アルビノマウス (雄、5 匹) に、酢酸アルミニウム を表 68 のような投与群を設定して、単回腹腔内投与し、5 週間後に精巣上体の精子の形態異常及び数を調べる試験が実施されている。

表 68 用量設定

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

その結果、精子の形態異常の頻度に用量依存的な有意な増加及び精子数に用量依存的な有意な減少が認められたとされている。(参照 8 9)

事務局より：

原著では被験物質について、「Aluminium acetate (AA ; C₆H₉AlO₆) (Basic) (CAS No.142-03-0)」とされていますが、CAS No.142-03-0 に対応する物質の分子式は C₄H₇AlO₅ です。原著の被験物質の記述が一貫していないことから、アルミニウムとしての換算を行っていません。

事務局より：

本知見は、要請者からの資料には遺伝毒性試験として含まれていたものですが、第 160 回専門調査会のご審議をふまえ、生殖発生毒性に参考として記載いたしました。ご確認をお願いいたします。

(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。

1
2 ② 硫酸アルミニウムカリウム

3 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。

4
5 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。

6
7 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)~~
8 (JECFA (2007) で引用))

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

11 その結果、乳酸アルミニウム (100 μ mol/L) 存在下で、十二指腸上皮細胞にお
12 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
13 除去しても回復しなかった。また、乳酸アルミニウム (0~150 μ mol/L) の添加
14 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
15 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
16 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
17 A23187 とカプサイシンは作用しなかった。

18 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
19 ミニウムとして 50 mg/kg 体重)、GSH (5、10 mmol/kg 体重) 及び buthionine
20 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。

21 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
22 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
23 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
24 7 日後、塩化アルミニウムと GSH10 mmol/kg 体重併用投与群で減少の抑制が認
25 められた。また、buthionine sulfoximine の投与により、小腸のカルシウム吸収
26 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
27 り減少が認められた。(参照 20、137)

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。

28
29 b. ラット薬理試験 (Orihuela ら (2005b) (JECFA (2007) で引用)

30 Wistar ラット (雄) に塩化アルミニウム (30、60、120、200 mg/kg 体重/日 ²⁹)
31 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

²⁹ 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。

1 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
2 とされている。

3 その結果、以下のような所見が認められた。

4 ・ 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
5 (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
6 (GSSG/GSH) の値の増加 (200 mg/kg 体重/日投与群で有意)

7 ・ 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

8 ・ 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

9
10 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
11 かった。

12 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
13 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。

14 (参照 20、138)

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。

15
16 c. ラット薬理試験 (Kaur & Gill (2005)) (JECFA (2007) で引用)

17 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、
18 10 mg/kg 体重/日³⁰) を 12 週間強制経口胃内投与する試験が実施されている。

19 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
20 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。

21 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 2
22 0、139)

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

25 SD ラット (雄 7 匹) に塩化アルミニウム (34 mg/kg 体重/回^{29,30,31}) を一日お
26 きに 30 日間経口投与する試験が実施されている。

³⁰ 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。

³¹ 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 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
2 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
3 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
4 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。

5 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
6 µg/kg 体重) を併せて投与する試験が実施されている。

7 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
8 た。(参照 20、140)

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
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。

9
10 e. サル薬理試験 (Sarin ら (1997a)) (JECFA (2007) で引用)

11 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
12 重/回³⁰⁾ 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。

13 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
14 量の増加、脂質過酸化レベルの上昇が認められた。

15 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
16 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、141)

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「強制経口投与」と記
載されておりましたが、原著で” intragastrically” とあることから「胃内投与」と
いたしました。

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。

17
18 f. サル薬理試験 (Sarin ら (1997b)) (JECFA (2007) で引用)

19 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
20 重/回³⁰⁾ 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。

1 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
2 コレステロールの割合の増加が認められた。

3 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
4 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
5 0、142)

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、

6
7 g. ラット薬理試験 (Sharma & Mishra (2006)) (JECFA (2012) で引用)

8 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
9 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
10 日間経口投与する試験が実施されている。

11 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、
12 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~~
13 ~~(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
14 認められた。

15 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
16 す因子であると考察している。(参照 24、49)

17
18 h. ウサギ薬理試験 (Abd-elghaffar Elghaffar ら (2005) 再掲 (p68)) (JECFA
19 (2012) で引用)

20 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
21 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)
22 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
23 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
24 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。

25 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
26 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
27 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、
28 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 (p68) 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。

29
30 (7) ヒトにおける知見

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

1 おりである。

2 ① 骨への影響に関する知見

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

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

8 JECFA (2007) は、これらの症例において、制酸剤の摂取によりリン酸塩が消
9 失し、骨が変化するものとしている。(参照 2
10 0、143、144、145、146、147)

11
12 b. 症例報告 (Woodson (1998) 再掲 (p113) (JECFA (2007) で引用))

13 消化性潰瘍と胃炎の治療のためにアルミニウム、マグネシウム水酸化物を含む
14 制酸剤 (アルミニウムとして 6.3 g/日、総摂取量 18 kg) を 8 年間摂取し、右足
15 の痛みを訴えた 39 歳女性の症例が報告されている。骨生検において、骨表面に
16 アルミニウムの沈着が認められた。Woodson は、摂取された制酸剤は消化管でリ
17 ン酸と結合してリン酸の吸収を阻害し、骨軟化症の原因となったものとしている。
18 なお、制酸剤の摂取中止により、症状の改善が認められた。(参照 20、147)

19
20 c. 症例対照研究 (Hellström ら (2005) (JECFA (2012) で引用))

21 スウェーデンのウプサラにおいて股関節骨折の患者 103 例 (平均年齢 82 歳 :
22 男性 22 例、女性 81 例) 及び対照群 69 例 (平均年齢 58 歳 : 男性 36 例、女性
23 33 例) について、症例対照研究が実施されている。その結果、股関節骨折の患者
24 の 49 例が認知症 (そのうち 16 例がアルツハイマー病) であった。骨生検におい
25 て、各例のアルミニウム含有量は、58~13,300 ng/g (乾燥重量として) であり、
26 加齢に伴う増加が認められた。また、性別及び年齢について調整を行ったアルミ
27 ニウム含有量では認知症患者群又は非認知症患者群と対照群とで差は認められ
28 なかった。アルミニウム含有量と股関節骨折のリスクとの関連は認められなかつ
29 た。(参照 22、148)

事務局より :

“the trabecular bone”での”bone biopsy”の表現についてご教示ください。

祖父江専門委員 :

原文で、”bone biopsies from the trabecular bone of the proximal femur or from the proximal tibia”と書いてある箇所かと思えます。すでに、「骨生検」という表現を用いているので、「骨生検」でOKと思えます。

森田専門委員 :

骨生検でよいと思います。

1
2 d. 症例対照研究 (Fewtrell ら (2009) (JECFA (2012) で引用))

3 英国のケンブリッジやノーウィッチの早産期新生児 227 例について、112 例に
4 Standard Aluminium (SA) solution (アルミニウムとして 45 µg/kg 体重/日)、
5 115 例に Low Aluminium(LA) solution (アルミニウムとして 4.0~4.5 µg/kg 体
6 重/日) を非経口栄養法で投与し、15 年後に骨密度等を調べる試験を実施してい
7 る。その結果、59 例 (SA 群 26 例、LA 群 33 例) が追跡可能であった。平均ア
8 ルミニウム摂取量について、LA 群と比べて SA 群で高値が認められた。骨密度
9 について、SA 群と比べて LA 群では高い傾向が認められ、Bone Mineral Content
10 (BMC) 及び Bone Area (BA) については腰椎で有意な差が認められた。ただ
11 し、身長、体重、腰椎骨の面積について調整を行った腰椎 BMC では両群で差は
12 認められなかった。Fewtrell らは、アルミニウムのばく露量によって BMC への
13 影響は認められないとしている。しかし、股関節の BMC について、アルミニウ
14 ムばく露が中央値 (55 µg/kg 体重) 未満の群と比べ、それ以上の群で低値が認め
15 られた。(参照 2 2、1 4 9)

16
17 ② アルツハイマー病を含む神経疾患に関する知見

祖父江専門委員：

「②アルツハイマー病を含む神経疾患」は、研究数が多いので、まず、ばく露源
ごとに分けてはどうですか。具体的には、JECFA(2007)で採用されている以下の分
類がよいかと思います。

- ・飲料水中のアルミニウム：以下以外
- ・食品中のアルミニウム：症例対照研究 Broe ら (1990)、The Canadian Study of Health and Aging (1994)、Rogers & Simon (1999)
- ・制酸剤中のアルミニウム：症例対照研究 Flaten (2001)
- ・その他：症例報告、横断研究 Guo ら (2009)、症例対照研究 Bergomi ら (2002)、介入研究

森田専門委員：

祖父江先生のご意見に賛成です。飲水のものが多くを占めており、レビュー論文
などでも、ばく露別にしてあるので、そのような並びではいかがでしょうか。

事務局より：

ばく露源ごとに分類し、同一分類内では研究方法ごとの順に記載しております。

18
19 a. 飲料水中のアルミニウム

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

1 ノルウェーの 193 の市町村において、飲料水中のアルミニウム濃度とアルツ
2 ハイマー病、パーキンソン病及び筋委縮性側索硬化症 (ALS) との関連を調べ
3 る地域相関研究が実施されている。その結果、年齢による調整を行ったアルツ
4 ハイマー病による死亡の相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.05
5 mg/L 以下の群と比較すると、0.05~0.2 mg/L 群の男性で 1.15、女性で 1.19、
6 0.2 mg/L 以上の群の男性で 1.32、女性で 1.42 であった。パーキンソン病、ALS
7 については飲料水中のアルミニウム濃度による差は認められなかった。(参照
8 20、150)

9
10 (b) 地域相関研究 (Bakar ら (2010) (JECFA (2012) で引用))

11 アルミニウム濃度の高い水源 (13~16 mg/L) があるトルコ北西部の Biga
12 Peninsula の 73 例と他地域 (0.005~0.010 mg/L) の 164 例について、血液試
13 料の解析が実施されている。その結果、被験者の血清アルミニウム濃度につい
14 て、地域差は認められなかった。認知症スコアの分布や神経障害について、地
15 域差は認められなかった。(参照 22、151)

16
17 (c) 横断研究 (Martyn ら (1989) (JECFA (2007) で引用))

18 英国の 88 地方において、40~69 歳の集団について、飲料水中のアルミニウ
19 ム濃度とアルツハイマー病、てんかんと関連を調べる横断研究が実施されて
20 いる。その結果、1203 例が認知症 (アルツハイマー病を含む) と診断された。
21 アルツハイマー病の相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.01 mg/L
22 以下の群と比較すると、0.02 mg/L 以上の群で 1.3~1.5 であったが、用量依存
23 性は認められなかった。65 歳以上の患者を除き年齢による調整を行って同群
24 の比較をした相対危険度は 1.4~1.7 で、用量依存性が認められた。アルツハイ
25 マー病以外の認知症、てんかんについては飲料水中のアルミニウム濃度による
26 差は認められなかった。(参照 20、152)

27
28 (d) 横断研究 (JECFA (2007) で引用 (Michel ら (1991)))

29 フランスの 2,792 例について飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマ
30 ー病との関連を調べる横断研究が実施されている。その結果、年齢、教育、出
31 身地による調整を行ったアルツハイマー病の相対危険度は、飲料水中のアルミ
32 ニウム濃度が 0.01 mg/L 上昇するごとに 1.16、0.1mg/L 上昇するごとに 4.53
33 (95%CI= 3.36~6.10) 上昇した。(参照 20)

34
35 (e) 横断研究 (Wettstein ら (1991) (JECFA (2007) で引用))

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

1 ミニウム濃度による差は認められなかった。(参照 20、153)

祖父江専門委員：

原著を確認しました。症例 10 例、対照 10 例の症例対照研究も行われているようですが、小規模ですし、関連なしとのことで、特に追記は必要ないと思います。

2
3 (f) 横断研究 (Jacqmin ら (1994) (JECFA (2007) で引用))

4 フランスにおいて、男女 3,777 例 (65 歳以上) について横断研究が実施され
5 ている。その結果、ほとんどの交絡因子で調整しても、認知障害とアルミニウ
6 ム濃度の関係に明らかな関連は認められなかったが、pH で調整した場合のみ
7 関連が認められた。(参照 20、154)

8
9 (g) 症例対照研究 (Neri & Hewitt (1991) (JECFA (2007) で引用))

10 カナダのオンタリオにおいて、アルツハイマー病又は初老性認知症と診断され
11 られた 2,344 例 (55 歳以上)、対照群 2,232 例を基にした症例対照研究が実施さ
12 れている。その結果、オッズ比によるアルツハイマー病の相対危険度は、飲料
13 水中のアルミニウム濃度が 0.01 mg/L 群と比較すると、0.01~0.099 mg/L 群
14 で 1.13、0.01~0.199 mg/L 群で 1.26、0.2 mg/L 以上群で 1.46 であり、有意
15 な影響は認められなかった。(参照 20、155)

16
17 (h) 症例対照研究 (Forster ら (1995) (JECFA (2007) で引用))

18 英国北部において、若年性アルツハイマー型認知症と診断された 109 例 (65
19 歳以下)、対照群 109 例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、飲
20 料水中のアルミニウム濃度、茶飲料³²の摂取、制酸剤の使用とアルツハイマー
21 病とに関連は認められなかった。(参照 20、156)

祖父江専門委員：

飲料水以外にも、アルミを想定した変数があるので、記載を含めた方がよいかと思
います。こうするとばく露源ごとの分類がややこしくなるかもしれません

22
23 (i) 症例対照研究 (Forbes ら (1995b) (JECFA (2007) で引用))

24 カナダにおいてアルツハイマー病又は初老期認知症で死亡した症例 3,161 例
25 を基に症例対照研究が実施されている。その結果、アルツハイマー病による死
26 亡の相対危険度は、飲料水中のアルミニウム濃度が 0.067 mg/L 以下の群と比
27 較すると、0.336 mg/L 以上の群で 2.42 (95%CI=1.42~4.11) であった。75 歳
28 以上に限定して同群の比較をした相対危険度は 3.15 であった。また、同濃度
29 が 0.075 mg/L 以下の群と比較した 0.075 mg/L 以上の群の相対危険度、0.068
30 mg/L 以下の群と比較した 0.068 mg/L 以上の群の相対危険度及び 0.085 mg/L
31 以下の群と比較した 0.085 mg/L 以上の群の相対危険度はいずれも 1.0 を下回
32 っていた。また、飲料水中のフッ化物が 0.5 mg/L 以上かつ pH が 7.96 以上の

1 群に限定すると、高濃度のアルミニウムによる相対危険度は低下することが認
2 められた。(参照 20、157)

3
4 (j) 症例対照研究 (McLachlan ら (1996) (JECFA (2007) で引用))

5 カナダにおいて、死亡時の病理組織学的検査における、アルツハイマー病患
6 者 (他の疾患を伴わない 296 例、他の神経病理学的変化や臨床学的認知症を伴
7 う 89 例) 又は対照群 (死亡時の病理組織学的所見がない 125 例、アルミニウ
8 ムとの関連が認められていない病理組織学的変化が認められた 170 例) の分類
9 を基に症例対照研究が実施されている。その結果、相対危険度は、飲料水中の
10 アルミニウム濃度が 100 μ g/L 以上の群で 1.7 (95%CI=1.2~2.5)、10 年間の
11 アルミニウム摂取量で調整して同群の比較をした相対危険度は 2.5
12 (95%CI=1.2~5.3) であった。(参照 20、158)。

13
14 (k) 症例対照研究 (Martyn ら (1997) (JECFA (2007) で引用))

15 英国においてアルツハイマー病と診断された 106 例 (42~75 歳)、対照群
16 (アルツハイマー病以外の認知症患者 99 例、脳腫瘍患者 226 例、その他の疾
17 患 441 例) を基に症例対照研究が実施されている。その結果、飲料水中のアル
18 ミニウム濃度とアルツハイマー病に関連は認められなかった。(参照 2
19 0、159)

20
21 (l) 症例対照研究 (Gauthier (2000) (JECFA (2007) で引用))

22 カナダのケベックにおいて、アルツハイマー病症例 68 例、対照群 68 例を基
23 に症例対照研究が実施されている。その結果、教育状況、家族のアルツハイマ
24 ー病診断歴の有無、ApoE ϵ 4 アレルの有無で調整したオッズ比は、飲料水中の
25 有機単量体アルミニウム濃度が低い群と比べると、高い群で 2.67 (95%CI=1.04
26 ~6.90) であった。(参照 20、160)

27
28 (m) 症例対照研究 (Gillette-Guyonnet ら (2005) (JECFA (2007) で引用))

29 フランスにおいて、女性 7,598 例 (75 歳) 以上の女性を基に、症例対照研究
30 が実施されている。その結果、年齢、教育状況、収入等の交絡因子で調整を行
31 ったところ、認知障害と飲料水中のアルミニウム濃度に関連は認められなかつ
32 た。また、同報告において、アルツハイマー病症例 60 例、対照群 323 例を基
33 に症例対照研究を実施している。その結果、アルツハイマー病と飲料水中のアル
34 ミニウム濃度とアルツハイマー病に関連は認められなかった。(参照 2
35 0、161)

36
37 (n) コホート研究 (Forbes ら (1992、1994a、1994b、1995a、1997) (JECFA
38 (2007) で引用))

1 カナダにおいて、男性 2,000 例（45 歳）について 30 年間のコホート研究が
2 実施されている。その結果、870 例（本人 545 例、親類 276 例、代理人 49 例）
3 について、精神状態や記憶力に関するアンケートの回答が得られた。回答例に
4 ついて、コホート内症例対照研究を行うと、精神機能障害のオッズ比は、飲料
5 水中のアルミニウム濃度が 0.085 mg/L 未満の群と比較すると、0.085 mg/L 以
6 上の群で 1.14 となり、有意な関連は認められなかった。回答者を本人に限っ
7 て同群の比較をしたオッズ比は 1.53（95%CI=0.94～2.51）であり、有意な関
8 連は認められなかった。飲料水中のアルミニウム濃度が 0.085 mg/L 以上かつ
9 フッ化物濃度が 0.13 mg/L 以下の群のオッズ比は、アルミニウム濃度が低くフ
10 ッ化物濃度が高い群と比較した場合に、2.72 であり、有意な関連が認められた。
11 飲料水の pH が 8.05 以上であった群に限定したオッズ比は、アルミニウム濃
12 度が低い群と比較すると、高い群で 1.30（95%CI=0.85～2.04）であり、有意
13 ではない関連が認められたが、pH を 7.85～8.05 又は 7.85 以下に限定して同
14 群を比較したオッズ比はそれぞれ 0.68（95%CI= 0.21～2.19）、0.76
15 （95%CI=0.28～2.06）であり、抑制方向の有意ではない関連が認められた。
16 また、フッ化物、pH、濁度、シリカ、鉄、水源レベル、教育レベル、62 歳以
17 上の健康、45 歳以上の収入、引っ越し回数、年齢で調整を行い比較したオッズ
18 比は、飲料水中のアルミニウム濃度が 3.14 μM/L 未満の群と比較すると、3.14
19 μM/L 以上の群で 2.35（95%CI=1.32～4.18）となり、有意な関連が認められ
20 た。Forbes らは、脱落者がかなりの数存在すること、精神機能のスクリーング
21 検査異常が認知症そのものではないこと、その他の交絡因子による影響が考慮
22 されていないことに注意を要するとしている。（参照 2
23 0、162、163、164、165、166）

24
25 **(o) コホート研究 (Rondeau ら (2000) (JECFA (2007) で引用))**

26 フランス南西部の 3,777 例（65 歳以上）について、8 年間の前向きコホート
27 試験が実施されている。その結果、試験対象者は 2,698 例で、253 例が認知症
28 に、182 例がアルツハイマー病に罹患した。年齢、性別、教育状況、居住地、
29 ワイン摂取量で調整を行った認知症又はアルツハイマー病の相対危険度は、飲
30 料水中のアルミニウム濃度が 0.1 mg/L 未満の群と比べると、0.1 mg/L 以上の
31 群でそれぞれ 1.99（95%CI=1.20～3.28）、2.14（95%CI=1.21～3.80）であっ
32 た。Rondeau らは、閾値の存在を示唆している。（参照 20、167）

33
34 **(p) コホート研究 (JECFA (2012) で引用 (Boom (2008)))**

35 カナダ人 7155 例について、アルツハイマー病と飲水中のアルミニウム摂取
36 量の関連を調査する 10 年間の追跡研究が実施されている。490 例のアルツハ
37 イマー病発症が認められたとされている。その結果、飲水中の高アルミニウム
38 とアルツハイマー病のリスクに関連が認められたが、エビデンスは曖昧なもの

1 だった。(参照 2 2)

2
3 (q) コホート研究 (Rondeau ら (2009) (JECFA (2012) で引用))

4 フランス南西部の 2 地域 (Gironde、Dordogne) において、65 歳以上の高
5 齢者 3,777 例について、飲水中のアルミニウム及び二酸化ケイ素の摂取量と認
6 知低下、認知症、アルツハイマー病の関連を調査する 15 年間の追跡研究にお
7 ける 10 年目の集団及び 75 歳以上の 400 例を基にした結果が示されている。
8 追跡 10 年目において、認知症と診断されておらず、飲料水からのアルミニウ
9 ムの一日摂取量が判明している 1925 例は、飲水から平均 0.025 mg/日のアル
10 ミニウムを摂取し、そのうち 96%は水道水由来のものであった。認知機能につ
11 いて、0.1 mg/日以上アルミニウムを摂取している例でそれ以下の例と比べ
12 低下が認められた。また、アルミニウムの摂取量と認知能の低下との関連につ
13 いて、認知症が進行している段階の例においてのみ認められた。また、15 年間
14 の追跡中に、1677 例のうち 461 例が認知症、そのうち 364 例がアルツハイマ
15 ー病として診断された。認知症及びアルツハイマー病について、交絡因子につ
16 いて調整を行い、アルミニウムの摂取量が 0.1 mg/日未満の群と比べると、0.1
17 mg/日以上群の相対危険度はそれぞれ 2.26 (95%CI: 1.00~5.07) 及び 2.80
18 (95%CI: 1.24~6.32) で、0.1 mg/日の増加ごとの相対危険度はそれぞれ 1.28
19 (95%CI: 1.05~1.58) 及び 1.34 (95%CI: 1.09~1.65) であった。アルミニウ
20 ムの摂取量毎に 4 つの群を設定した場合、最低量摂取群と比べると、最高量
21 (0.1 mg/日以上) 摂取群で相対危険度がそれぞれ 2.34 (95%CI: 1.03~5.32)
22 及び 3.04 (95%CI: 1.32~6.97) であり、有意であった。また、二酸化ケイ素
23 の摂取量 10 mg/日増加ごとの相対危険度はそれぞれ 0.89 (95%CI: 0.81~0.99)
24 及び 0.88 (95%CI: 0.79~0.99) であり、逆相関が認められた。ただし、本試
25 験はアルミニウム最高量摂取群の症例が 13 例、そのうち認知症患者が 6 例と
26 少なく、また、食物からのアルミニウム摂取について考慮されていない。(参照
27 2 2、1 6 8)

28
29 b. 食品中のアルミニウム

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

31 オーストラリアでアルツハイマー病と診断された 170 例と対照群 170 例を
32 基に症例対照研究が実施されている。その結果、茶飲料³²の摂取とアルツハイ
33 マー病に関連は認められなかった。一日に茶飲料を 4 杯以上飲むことに係るア
34 ルツハイマー病のオッズ比は、1.42 (95%CI: 0.93~2.17) であった。(参照 2
35 0、1 6 9)

36

³² JECFA (2006) の報告によれば、茶飲料に 0.05~1.07 mg/100 g のアルミニウムが含まれているとされてい
る。

1 (b) 症例対照研究 (The Canadian Study of Health and Aging (1994) (JECFA
2 (2007) で引用))

3 カナダにおいて、アルツハイマー病と診断された 258 例と対照群 535 例を
4 基に症例対照研究が実施されている。その結果、年齢、性別、教育状況、及び
5 居住地域で調整した茶飲料³²の摂取とアルツハイマー病のオッズ比は、1.40
6 (95%CI=0.86~2.28) であり、関連は認められなかった。(参照 20、170)

7
8 (c) 症例対照研究 (Rogers & Simon (1999) (JECFA (2007) で引用))

9 アメリカのニューヨーク州において、アルツハイマー病と診断された 23 例
10 及び対照群 23 例を基に症例対照研究が実施されている。その結果、アルミニ
11 ウムを多く含有する食品ごとの摂取頻度とアルツハイマー病の関連は全体的
12 に小さく、有意でなかったが、パンケーキ等を一日一回以上摂取する群でのみ
13 アルツハイマー病のリスクの有意な増加が認められた。(参照 20、171)

祖父江専門委員：

これで OK と思います。

森田専門委員：

Table を見ると、すべてがアルツハイマー罹患らしく、OR は無限大になって
います。今の記述でよいと思います。

14
15 **c. 制酸剤中のアルミニウム**

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

17 制酸剤の使用によるアルツハイマー病罹患への影響を調査した 13 の疫学試
18 験のレビューが実施されている。その結果、制酸剤の使用とアルツハイマー病
19 に関連は認められなかった。(参照 20、172)

20
21 **d. その他**

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

23 グアムにおいて、ALS 又パーキンソン病で死亡した 3 例と非神経障害で死
24 亡した 5 例の脳内アルミニウム濃度の測定を実施している。その結果、ALS 又
25 パーキンソン病で死亡した 3 例と非神経障害で死亡した 5 例のうち 1 例で、そ
26 の他の 4 例と比べ高いアルミニウム濃度が認められ、海馬神経にもつれが認め
27 られた。(参照 20、173)

28
29 (b) 症例報告 (Owen ら (2002) (JECFA (2007) で引用)、Exley & Esiri (2006)
30 (JECFA (2007、2011) で引用))

31 1988 年に、英国 Camelford で水道水中のアルミニウム濃度が規制値 (0.200
32 mg/L) の 500~3,000 倍 (最高で 620 mg/L) となることがあり、その後 2004

1 年に詳細不明の神経学的症状のために死亡した Camelford の住民（58 歳）の
2 症例が報告されている。脳組織の検視において、散発性早期発症 β -アミロイド
3 血管障害のまれな形態が認められた。また、わずかではあるが、皮質と海馬で
4 神経原線維変化（NFT）が認められた。さらに、深刻な影響が認められた皮質
5 領域に高濃度のアルミニウムが認められた。（参照 20、22、174、175）

事務局より：

（c）～（e）の知見について、症例報告に分類することでよいか、ご確認ください。

祖父江専門委員：

OK です。

6
7 **（c）症例報告（Walton（2006）（JECFA（2012）で引用））**

8 アルツハイマー病の患者 6 例と非認知症の 6 例の皮質辺縁系神経のアルミ
9 ニウムの局在を調べる試験が実施されている。その結果、全例の錐体神経細胞
10 には少なくとも一定量のアルミニウム蓄積が認められた。アルミニウムの蓄積
11 には 2 つの段階（核内アルミニウムの累進的な増加段階（しばしば、染色され
12 たアルミニウムの微小体を伴った顆粒空胞変性により付随しておこる）及びア
13 ルミニウムを豊富に含む細胞質における NFT の形成段階）が認められた。ヒ
14 トの神経中の NFT が細胞質のアルミニウムと結合して発達し、アルミニウム
15 はこれらの形成に関連している可能性があるという示唆されている。（参照 2
16 2、176）

17
18 **（d）症例報告（Yumoto ら（2009）（JECFA（2012）で引用））**

19 アルツハイマー病患者の脳の分析試験が実施されている。その結果、海馬と
20 側頭葉の両方について老人斑の中心のアミロイド繊維にアルミニウムの蓄積
21 が認められた。（参照 22、177）

22
23 **（e）症例報告（Walton（2010）（JECFA（2012）で引用））**

24 アルツハイマー病患者 5 例と非認知症患者 6 例の脳から得られた海馬細胞
25 の分析試験が実施されている。その結果、アルツハイマー病患者全例及び非認
26 知症患者 3 例で、成熟型 NFT が認められた。NFT は、アルミニウムと高リン
27 酸化タウの双方に染色されるものであり、アルツハイマー病患者の脳において
28 アルミニウムと高リン酸化タウが共に局在する可能性が示唆されている。（参
29 照 22、178）

30
31 **（f）症例報告（Itoh ら（2008）（JECFA（2012）で引用））**

32 20 歳女性 1 例が呼吸器感染症の後、瞳孔不同と左瘻性片側不全麻痺を伴っ

1 た昏睡に陥り、緩やかに植物状態へ進行した症例が報告されている。脳撮像に
2 おいて、白質で異常なシグナルが認められた。脳の生検において、ミエリン鞘
3 におけるアルミニウムの蓄積が認められた。アルミニウムばく露源は不明とさ
4 れている。Itoh らは、アルミニウムはトランスフェリンに結合し、乏突起膠細
5 胞に取り込まれる性質があることから、ミエリンはアルミニウムの毒性が認め
6 られやすい部位であることが知られており、当該症例で認められた疾患はアル
7 ミニウムが原因である可能性があるとしている。(参照 2 2、1 7 9)

8
9 (g) 横断研究 (Guo ら (2009) (JECFA (2012) で引用))

10 透析患者 45 例 (認知症患者 20 例と非認知症患者 25 例、認知患者のうち
11 11 例、非認知患者のうち 13 例は水酸化アルミニウムの投与を受けている。)
12 について、横断研究が実施されている。その結果、血中アルミニウム濃度につ
13 いて、透析患者のうち、非認知症患者群と比べて認知症患者群で高値が認めら
14 れ、対照群と比べて透析患者の両群で高値が認められた。また、血中のミネラ
15 ル濃度について、非認知症患者群と比べて認知症患者群で銅、マグネシウムの
16 高値、亜鉛の低値が認められた。さらに、認知症患者では、脂肪の過酸化指標
17 である MDA 濃度について、非認知症患者群と比べて認知症患者群で増加が認
18 められた。(参照 2 2、1 8 0)

19
20 (h) 症例対照研究 (Bergomi ら (2002) (JECFA (2007) で引用))

21 イタリアにおいて、ALS と診断された 22 例 (女性 10 例、男性 12 例)、対
22 照群 40 例 (女性 18 例、男性 22 例) を基に症例対照研究が実施されている。
23 その結果、足指の爪に含まれるアルミニウム量と ALS に関連は認められな
24 かったとされている。(参照 2 0、1 8 1)

25
26 (i) 介入研究 (Molloy ら (2007) (JECFA (2012) で引用))

27 アルツハイマー病又は他の認知症の可能性があると診断された患者 16 例、
28 患者年齢に対応した対照群 17 例、若年ボランティア 10 例について、プラセボ
29 摂取群又は水酸化アルミニウム (血中濃度が 50~150 µg/L となるよう調整さ
30 れた量) 摂取群へ 3 日間連続投与の後、3 週間の排出期間を経て、さらに 3 日
31 間投与させる二重盲見法による無作為割り付け臨床試験が実施されている。そ
32 の結果、55 例中 38 例で試験が完了した。神経心理学的試験において、グルー
33 プ間、個人間でのスコアの変化は認められなかった。投与開始 3 日目、投与 90
34 分後の血中アルミニウム平均濃度は 294 µg/L (95%CI: 181~407 µg/L) で、
35 被験者の 1/4 が目標範囲 (50~150 µg/L) であり、66% が目標範囲以上であっ
36 た。短期間ばく露後の血清アルミニウム濃度が上昇した例があったが、神経心
37 理学的影響は認められなかった。認知症と関連がある血中アルミニウム濃度は
38 60~200 µg/L とされているところ、幾つかの症例でこの濃度が超過していた。

1 (参照 2 2、 1 8 2)

2
3 ③ 透析脳症症候群 (DES) に関する知見

4 a. 症例報告 (JECFA (2007))

5 透析治療により言語障害、羽ばたき振戦、間代性筋けいれん、局所けいれん及
6 び異常な脳波図が認められ、昏睡や死に至る症状 (透析脳症症候群 (DES)) が
7 認められることがあり、アルミニウムばく露が原因の一つと考えられているとさ
8 れている。また、DES 患者の血液、骨、筋肉及び脳組織にアルミニウム濃度の増
9 加が認められたとされている。(参照 2 0)

10
11 b. 症例報告 (Parkinson ら (1979、1981) 及び Platts ら (1977) (JECFA (2007)
12 で引用))

13 アルミニウム濃度が 50 µg/L 以下の水を透析に用いていた地域では、DES が
14 ほとんど認められなかった。また、英国トレント地方で透析により脳障害が認め
15 られた患者は、アルミニウム濃度が平均 328µg/L の水を透析に用いており、骨折
16 が認められた患者の透析に用いられた水では平均 160 µg/L、特に障害が認めら
17 れなかった患者の透析に用いられた水では 80 µg/L であった。(参照 2
18 0、 1 8 3、 1 8 4、 1 8 5)

19
20 c. 症例報告 (Parkinson ら (1981) 及び Kerr ら (1992) (JECFA (2007) で引
21 用))

22 透析液に用いられる水に含まれるアルミニウムの濃度が 200 µg/L 以上である
23 時、DES の原因となる可能性がある。また、不適切な処理によって、汚染された
24 透析液により DES が発症し、透析に用いる水にろ過、軟化、炭素吸着、逆浸透、
25 脱イオン等の処理を行うことにより、DES の発症を低減させる可能性が示唆さ
26 れている。(参照 2 0、 1 8 4、 1 8 6)

27
28 d. 症例報告 (Kerr ら (1992)、 Starkey (1987) 及び Drüeke (2002) (JECFA
29 (2007) で引用))

30 慢性腎障害患者がアルミニウム中毒となる原因について考察している。その原
31 因は、1) 血液透析、腹膜透析、血液ろ過、静脈注射において汚染した液体に大量
32 ばく露すること、2) リン酸結合体として日常的にアルミニウムをグラム単位で
33 摂取すること、3) 腎臓のアルミニウム排泄経路が障害を受けること、4) 尿毒症
34 により腸管からのアルミニウム吸収が増加することとしている。また、透析治療
35 を行っている慢性腎障害患者に、DES に加え、骨軟化症、骨外性石灰化、小球性
36 貧血及び心停止等といったアルミニウムと関連すると考えられる障害が認めら
37 れているとしている。(参照 2 0、 1 8 6、 1 8 7、 1 8 8)

38

1 ④ 職業ばく露による影響に関する知見

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

3 溶接、溶錬又は電気分解からのアルミニウムばく露に関する計9研究(449例)
4 と315件の関連論文をまとめた、アルミニウムの職業ばく露と認知能力及び運動
5 能力との関連性に関するメタアナリシスが実施されている。その結果、平均の尿
6 中アルミニウム濃度の幅は、13~133mg/L、平均ばく露年数は4.7~19.2年であ
7 った。ばく露群で運動能力の低下傾向が認められたが、digital symbol test での
8 み有意な影響が認められた。Meyer-Baron らは、有意な影響が認められた試験に
9 ついて、偶然の可能性があるとしている。また、アルミニウムの尿中濃度につい
10 て負の関連が認められた。(参照22、189)

11
12 b. コホート研究 (Kiesswetter ら (2007、2009) (JECFA (2012) で引用))

13 電車やトラック工場でアルミニウムの溶接に従事する44例及び対照群として
14 同じ企業の37例の従業員に基づく4年間のコホート研究、及び自動車工場でア
15 ルミニウムの溶接に従事する97例と対照群としてアルミニウムにばく露しない
16 組立工50例に基づく4年間のコホート研究が実施されている。その結果、4年
17 間の試験期間においてアルミニウムばく露労働者と対照群の間に有意な影響は
18 認められなかった。(参照22、190、191)

19
20 c. 症例対照研究 (Sakr ら (2010) (JECFA (2012) で引用))

21 北アメリカのアルミニウム溶融炉における621例の労働者(男性515例及び
22 女性106例)を基に、症例対照研究が実施されている。その結果、対象の子にお
23 いて、染色体トリソミー3症例(9番、18番及び21番)、腎臓異常2症例、骨格
24 筋異常2症例、接眼レンズ異常1症例、心血管異常1症例、泌尿生殖器異常1症
25 例が認められたとされている。工場内の空気中平均アルミニウム濃度は、2.8
26 mg/m³ (0.07~8.3 mg/m³、中央値1.1 mg/m³) であり、American Conference
27 of Governmental Industrial Hygienist によって定められている閾値である10
28 mg/m³ よりかなり低いものであった。Sakr らは、症状が多岐にわたっているこ
29 と、他の有害事象が認められないこと、ばく露量が低いことから、先天異常と職
30 業ばく露の関係は認められないとしている。(参照22、192)

31
32 ⑤ その他

33 a. 死亡率についてのコホート研究 (Owen ら (2002) (再掲 p120) (JECFA (2007)
34 で引用))

35 イギリスの Camelford において、アルミニウム汚染のあった地域(11,114例)
36 と汚染されていない地域(5,359例)とで死亡率が比較されている。その結果、
37 標準化死亡比は、汚染されていない地域を比べて、汚染された地域で1.08
38 (95%CI=0.97~1.21) であり、汚染の有無と死亡に関連は認められなかった。

1 (参照 20、174)

2
3 **b. 血清中アルミニウム濃度の測定 (吉田ら (2013) 再掲 (p57))**

4 日本において、腎臓病で入院中の患者 (平均年齢 13.1 歳、男性 29 例、女性 22
5 例) を対象に、血清中のアルミニウム濃度を測定する試験が行われている。その
6 結果、年齢が若くなるにつれて、血清中アルミニウム濃度が上昇する傾向が見ら
7 れた。男女間での濃度の差は認められなかった。また、日本において、健康な成
8 人 (平均年齢 32.3 歳、男性 19 例、女性 38 例) を対象に、血清中のアルミニウ
9 ム濃度を測定する試験が行われている。その結果、男女間での濃度の差は認めら
10 れなかった。(参照 98)

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、記載いたしました。ご確認ください。

祖父江専門委員：

OK です。

11
12 **⑥ ヒトにおける知見のまとめ**

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

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

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

事務局より：

JECFA (2007) では、193 ページで以下のように記載されています。

The previous evaluation of aluminium made by the Committee at its thirtythird meeting did not include epidemiology studies. Since then a number of epidemiology studies had been conducted, with most focusing on the potential association of oral exposure to aluminium in water, food or antacids

with Alzheimer disease and cognitive impairment. Some epidemiology studies of aluminium in water suggested an association of consumption of aluminium in water with Alzheimer disease, but such an association was not confirmed in others. None of the studies accounted for ingestion of aluminium in foods, a potentially important confounding factor. The studies relied on concentrations of aluminium in the residential water supply as a measure of exposure, with the one exception of a study that also assessed ingestion of bottled water.

There was minimal information from the epidemiology literature about the association between intake of aluminium in food and neurological conditions, and the current information from a pilot case-control study evaluating Alzheimer disease was considered to be preliminary. The epidemiology studies of the use of antacids did not capture dose information and did not demonstrate an association with neurological conditions. In the literature there have been a few case reports of adults, infants and a child with normal kidney function who experienced skeletal changes attributable to frequent use of aluminium-containing antacids considered to induce phosphate depletion.

In summary, no pivotal epidemiology studies were available for the risk assessment.

1
2 JECFA (2012) では、飲料水又は制酸剤中のアルミニウムによる神経毒性を扱
3 った研究について、認知症やアルツハイマー病との関連を示すものがある一方、
4 神経心理的な影響がないことを示すものもあり、結論は得られないとしている。
5 また、これらのいずれの研究も、食事中的アルミニウム量を考慮していないとし
6 ている。アルミニウムとアルツハイマー病で見られる神経病理学的特徴とが、脳
7 において同時に観察された例があったものの、アルミニウムとアルツハイマー病
8 についての因果関係を示すものではないとしている。また、アルミニウムへの職
9 業ばく露は、認知機能、運動機能及び生殖機能に影響するとは考えられないとし
10 ている。近年の研究は、飲料水中のアルミニウムとアルツハイマー病との間の正
11 の関連を完全には否定しないものの、利用可能な情報は一致性がなく、因果関係
12 のある関連を裏付けないとしている。非経口栄養法でアルミニウムにばく露した
13 新生児は、青年期に腰椎と寛骨が小さくなるが、高齢者では、骨中のアルミニウ
14 ム量と股関節骨折のリスクの上昇とは関連がないとされている。食事中的アルミ
15 ニウムへのばく露による影響についての知見からは、情報が得られなかったとし
16 ている。
17 これらの制約を踏まえると、リスク評価に耐えうる重要な疫学の知見は存在し
18 ないと結論付けている。

事務局より：

JECFA（2012）では、77 ページで以下のように記載されています。

Most epidemiological studies reviewed addressed the potential neurotoxicity of aluminium in drinking-water or antacids, by means of different designs: experimental, prospective cohort or case-control studies or ecological studies. The results of these studies were controversial; some of the drinking-water studies showed an association of aluminium with dementia or Alzheimer disease, whereas others reported an absence of neuropsychological effects measured in several ways. None of these studies took into account the ingestion of aluminium in food. The coincidental observation of neuropathological features of Alzheimer disease and aluminium in brain reported in some cases does not demonstrate a causal role of aluminium in Alzheimer disease. Occupational exposure to aluminium does not seem to have an impact on cognitive performance, motor performance or adverse reproductive outcomes in exposed workers. Although recent studies do not definitively rule out a positive association between aluminium in drinking-water and Alzheimer disease, the information available remains inconsistent and does not support a causal association. Neonates who were exposed to aluminium from solutions for parenteral nutrition had reduced lumbar spine and hip bone mass in adolescence. However, in elderly people, the aluminium content in bones was not associated with increased risk of hip fractures. There was no information from the epidemiological literature about the potential effects of oral exposure to aluminium in food. Given these limitations, no pivotal epidemiological studies are available for risk assessment.

森田専門委員：

最後の一文の limitation の訳は「限界」でもよいかと思えます。

1
2
3
4
5
6
7
8

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

事務局より：

EFSA（2008）では、27 ページで以下のように記載されています。

The neurotoxicity of aluminium in humans has been shown in patients undergoing dialysis where insufficiently purified water was used, and the patients were therefore parenterally exposed to high concentrations of aluminium. It has been suggested that aluminium is implicated in the aetiology of Alzheimer's disease and associated with other neurodegenerative diseases in humans. However, these hypotheses remain controversial. Based on the available scientific data, the Panel does not consider exposure to aluminium via the food to constitute a risk for developing Alzheimer's disease.

1
2 本専門調査会としては、次のように考えた。

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

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

12 アルツハイマー病を含む神経疾患については、一部の研究がアルミニウムの摂
13 取とアルツハイマー病との関連を示唆する一方で、関連なしとする研究も複数あ
14 り、一致性がない。また、いずれの研究においても、他の経路による摂取が考慮
15 されておらず、生物学的メカニズムも明らかでない。これらをふまえると、食事
16 経由のアルミニウムの摂取とアルツハイマー病を含む神経疾患との間に、因果関
17 係ありとする十分な根拠はないと判断した。

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

20 21 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

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

24 1. 我が国における摂取量

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

森田専門委員：

そもそも、厚生労働省薬食審添加物部会 3月 10日資料 3-5 の表 5 で、PTWI100% を超えてしまったことが、改正検討の発端であったかと思われますので、摂取量推計の (1) ⑤として、この部分を記載しておくのがよいと考えます。

(1) ミヨウバンの使用基準改正前の食品由来アルミニウム摂取量

① マーケットバスケット方式による加工食品及び未加工食品由来の摂取量の推計

平成 23～24 年度のマーケットバスケット方式による一日摂取量調査の結果、加工食品由来及び未加工食品由来のアルミニウムの推定一日摂取量は、表 69 のとおりである。

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

表 69 食品群別、年齢層別のアルミニウムの一日摂取量の推定 (mg/人/日)

年齢層	食品群	食品群							総摂取量		
		1群	2群	3群	4群	5群	6群	7群			
		調味嗜好飲料	穀類	イモ類・豆類・種実類	魚介類・肉類・卵類	油脂類・乳類	砂糖類	菓子類	果実類	野菜類	海藻類
小児 (1-6 歳)	未加工食品 ³³	— ³⁵	0.027	0.018	0.041	— ³⁵	— ³⁵	0.082	0.168		
	加工食品 ³⁴	0.226	0.557	0.075	0.012	0.090	0.830	0.013	1.801		
	合計	0.226	0.583	0.093	0.053	0.090	0.830	0.094	1.969		
学童 (7-14 歳)	未加工食品 ³³	— ³⁵	0.054	0.031	0.055	— ³⁵	— ³⁵	0.171	0.311		
	加工食品 ³⁴	0.350	0.735	0.105	0.015	0.097	0.698	0.024	2.023		
	合計	0.350	0.789	0.135	0.070	0.097	0.698	0.195	2.335		
青年 (15-19 歳)	未加工食品 ³³	— ³⁵	0.065	0.023	0.091	— ³⁵	— ³⁵	0.171	0.350		
	加工食品 ³⁴	0.491	0.998	0.103	0.027	0.095	0.749	0.031	2.494		
	合計	0.491	1.062	0.127	0.118	0.095	0.749	0.202	2.844		
成人 (20 歳以上)	未加工食品 ³³	— ³⁵	0.068	0.022	0.059	— ³⁵	— ³⁵	0.220	0.370		
	加工食品 ³⁴	0.697	0.592	0.144	0.017	0.030	0.572	0.108	2.160		
	合計	0.697	0.660	0.166	0.077	0.030	0.572	0.328	2.530		

³³ 未加工食品群試料から推定されたアルミニウムの一日摂取量。

³⁴ 加工食品群試料から推定されたアルミニウムの一日摂取量。

³⁵ 対象となる食品がなかったため今回の調査では摂取量推計を実施していない。

1 加工食品及び未加工食品由来のアルミニウムの推定一日摂取量は、小児、学童、
2 青年、成人それぞれ、1.969 mg/人/日、2.335 mg/人/日、2.844 mg/人/日、2.530
3 mg/人/日であり、この値から、平均体重（小児 16.0kg、学童 36.5kg、青年 56.5
4 kg、成人 58.6 kg）を用いて体重 1 kg 当たりの週間摂取量に換算すると、小児
5 0.863 mg/kg 体重/週、学童 0.448mg/kg 体重/週、青年 0.352mg/kg 体重/週、成
6 人 0.302 mg/kg 体重/週となり、全ての年齢層において JECFA PTWI 2 mg/kg
7 体重/週を下回っていた。PTWI 比は小児>学童>青年>成人の順で高かった。（参
8 照 8、193、194）【厚労省添加物部会資料、一日摂取量調査研究報告書 2011-
9 12】

森田専門委員：

平均体重について、「一日摂取量調査研究報告書 2011」では、「国民健康・栄養調査のデータを基に、平均体重を求めた。すなわち、平成 17～19 年の国民健康・栄養調査報告書 第 3 部 身体状況調査の結果の身長、体重の平均値及び標準偏差（性、年齢階級別）より、1～6 歳男女、7～14 歳男女、15～19 歳男女、20 歳以上男女の平均体重（ Σ （各年齢の平均体重×人数）/ Σ 各年齢の人数）を求めた。」とされていますが、調査時よりかなり以前のものを使っているのでしょうか。近年のデータだともっと体重平均値が下がっているということはありませんでしょうか。

10

11 ② 加工食品中のアルミニウム含有量調査（荻本ら（2012））

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

15 その結果、5 試料（蒸しパン、パウンドケーキ、スコーンミックス、ホットケ
16 ーキミックス及び塩くらげ各 1 試料）について、体重 16 kg の 3～5 歳児が週 1
17 回喫食すると、アルミニウムの摂取量が 1.13～1.34 mg/kg 体重/週となり、JECFA
18 が 2006 年に設定した PTWI（1 mg/kg 体重/週）を超えるものがあつた。（参
19 照 195）【荻本ら 2012】

20

21 ③ 生産流通量調査に基づく摂取量の推計

22 「平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する調査研究」
23 報告書及び「平成 25 年度 食品添加物の生産量統計調査を基にした摂取量の推
24 定に関わる研究 その 1 指定添加物品目」報告書によれば、食品添加物の生産
25 流通量調査に基づくミョウバン由来のアルミニウム摂取量は表 70 のとおりであ
26 る。（参照 7、196、197）【概要書、佐藤 2011、佐藤 2014】

27

28

表 70 生産流通調査によるミョウバン由来のアルミニウム摂取量

	平成 22 年度報告	平成 25 年度報告
--	------------	------------

	硫酸アルミニウムアンモニウム	硫酸アルミニウムカリウム	硫酸アルミニウムアンモニウム	硫酸アルミニウムカリウム
一日摂取量 ³⁶ （アルミニウムとして）（mg/人/日）	0.2	3.08	0.34	4.05
合計（mg/人/日）	3.28		4.39	
PTWI 比（%） ³⁷	20.8		27.9	

1

事務局より：

生産量、摂取量計算方法について脚注として記載しました。

森田専門委員：

欄外の計算ですが、最終的に人口何人で除し、365日で除した、ということも書いてください。

2

森田専門委員：

厚労省 3/10 資料 3-1 によれば、添加物協会の調べで、28 年度には生産量が減少しているといっているのです、28 年度の生産量も取り寄せて、同様の計算ができれば、その値も載せた方がよいと思われます。また、現在、評価書案には 22 年と 25 年のデータが記載されていますが、このうち 22 年を削除して、25 年と 28 年を記載してはいかがでしょうか。

3

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

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

8 その結果、949 試料を用いたアルミニウムの一週間当たりの摂取量の算術平均
9 値は 0.459mg/kg 体重/週、幾何平均値は 0.265mg/kg 体重/週、95 パーセント
10 イル値は 1.42mg/kg 体重/週であり、JECFA（2012）の設定した PTWI2mg/kg 体
11 重/週を下回っていた。（参照 198）【日本食品分析センター2014】

森田専門委員：

³⁶ 要請者によれば、硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウムの純食品向け出荷量は、平成 22 年に 150,000 kg 及び 1,960,000 kg、平成 25 年に 200,000 kg 及び 2,480,000 kg とされている。これらの値を基に、業界団体（全国ミョウバン工業会、日本無機薬品協会）による使用量報告等を考慮に入れた査定量から、漬物の漬け液など使用後除去されるものを除き、食品廃棄率 20%（平成 25 年度）を補正・乾燥物に換算し、当時の総人口及び硫酸アルミニウムアンモニウムのアルミニウム含量比 0.114 又は硫酸アルミニウムカリウムのアルミニウム含量比 0.104 を用いて算出されている。

³⁷ JECFA（2012）の PTWI（2 mg/kg 体重/週）との比。（国民 1 人平均体重 55.1 kg として。）

949 検体中、27 標本が PTWI を超えていたことも記載してはどうでしょうか。

⑤ 小児におけるアルミニウムの高摂取者の摂取量推計（厚生労働省（2013））

上述（p129）の平成 23～24 年度の加工食品及び未加工食品由来のアルミニウムの摂取量に関するマーケットバスケット調査において、喫食量の割合に応じて調整されたアルミニウム含有量が食品群ごとに示されている。これに、小児 227 人、最大 12 日（連続しない 3 日×4 季節）における 1 日の個人の摂取量データ 1,619 件における各食品群の摂取量を乗じ、1,619 件ごとのアルミニウム摂取量を算出し、個別の体重で除し、7（日）を乗じることで、小児のアルミニウム摂取量のパーセンタイル値を求めた。

その結果、小児における加工食品からのアルミニウムの一週間当たりの摂取量の 50 パーセンタイル値は 0.618 mg/kg 体重/週、90 パーセンタイル値は 1.614 mg/kg 体重/週、95 パーセンタイル値は 2.027 mg/kg 体重/週であり、50 及び 90 パーセンタイル値では JECFA（2012）の設定した PTWI（2 mg/kg 体重/週）を下回っていたが、95 パーセンタイル値では上回っていた。（参照 8、194）【厚生労働省添加物部会資料、一日摂取量調査研究報告書 2012】

森田専門委員：

佐藤先生の一日摂取量調査研究報告書の平成 24 年度分をもとに、週間摂取量と対 PTWI の表（50、90、95 パーセンタイル値を今回はあげていますので、その 3 つの値でいいと思います）を、行は、小児、学童、青年、成人として作成し、載せていただけないでしょうか。報告書では、50 パーセンタイルは不明ですが、値は出ていると思いますので。それを載せておけば、使用基準改正後の値計算は小児だけが問題となることも、よくわかると思います。なお、「小児 227 人、最大 12 日（連続しない 3 日×4 季節）における 1 日の個人の摂取量データ 1,619 件」を用いた方法での算出は、最も習慣的摂取量に近いと思われます。

（2）ミョウバンの使用基準改正後の食品等由来アルミニウム摂取量

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

① 加工食品（パン及び菓子）にミョウバンを使用した場合の摂取量の推計

ミョウバンを使用基準改正案（アルミニウムとして、パン及び菓子にあってはその 1 kg につき 0.1 g 以下）に基づいてパン及び菓子に使用した場合のミョウバン由来のアルミニウム摂取量について、食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計

1 (西(2013))(参照199)に基づき、小児(1~6歳)及び国民全体について
 2 推計した推定摂取量は、表71のとおりである。なお、使用濃度はいずれの食品
 3 においても100ppmとして推計している。

4
 5

表 71 パン、菓子へのミョウバン使用によるアルミニウム摂取量の推定

食品分類	食品名	小児 ³⁸		国民全体 ³⁹	
		平均 喫食量 (g/人/ 日)	アルミ 摂取量 (mg/人/ 週)	平均 喫食量 (g/人/日)	アルミ 摂取量 (mg/人/ 週)
その他の小麦加工 品	ピザクラスト	0.618	0.433	0.500	0.350
和菓子類	今川焼	0.546	0.382	0.541	0.379
和菓子類	カステラ	0.825	0.578	1.002	0.701
和菓子類	げっぺい	0.015	0.011	0.077	0.054
和菓子類	タルト	0.000	0.000	0.061	0.043
和菓子類	どら焼	0.473	0.331	0.607	0.425
和菓子類	カステラまんじゅう	0.175	0.123	0.213	0.149
和菓子類	くりまんじゅう	0.014	0.010	0.237	0.166
和菓子類	蒸しまんじゅう	0.176	0.123	1.291	0.904
中華まん	あんまん	0.261	0.183	0.132	0.092
中華まん	肉まん	0.935	0.655	0.816	0.571
和菓子類	黒かりんとう	0.215	0.151	0.257	0.180
和菓子類	白かりんとう	0.037	0.026	0.019	0.013
和菓子類	炭酸せんべい	0.021	0.015	0.010	0.007
和菓子類	巻きせんべい	0.000	0.000	0.002	0.001
和菓子類	中華風クッキー	0.009	0.006	0.015	0.011
ケーキ・ペストリ ー類	シュークリーム	0.765	0.536	1.047	0.733
ケーキ・ペストリ ー類	スポンジケーキ	0.434	0.304	0.417	0.292
ケーキ・ペストリ ー類	ショートケーキ	1.161	0.813	1.768	1.238
ケーキ・ペストリ ー類	イーストドーナツ	0.520	0.364	0.236	0.165

³⁸ 小児 1~6歳、対象者数 1,619人、平均年齢 3.8歳、平均体重 16.5kg

³⁹ 国民全体、対象者数 40,394人、平均年齢 45.4歳、平均体重 55.1kg

ケーキ・ペストリー類	ケーキドーナツ	2.032	1.422	1.005	0.704
ケーキ・ペストリー類	バターケーキ	0.678	0.475	0.877	0.614
ケーキ・ペストリー類	ホットケーキ	1.102	0.771	0.471	0.330
ケーキ・ペストリー類	カスタードクリーム入りワッフル	0.243	0.170	0.268	0.188
ケーキ・ペストリー類	ジャム入りワッフル	0.000	0.000	0.014	0.010
ビスケット類	ウエーハース	0.172	0.120	0.057	0.040
ビスケット類	サブレ	0.230	0.161	0.158	0.111
ビスケット類	ソフトビスケット	1.960	1.372	1.066	0.746
ビスケット類	プレッツェル	0.170	0.119	0.069	0.048
キャンディー類・その他の食品	小麦粉あられ	0.244	0.171	0.059	0.041
キャンディー類・その他の食品	コーンスナック	0.826	0.578	0.243	0.170
ケーキ・ペストリー類	ベイクドチーズケーキ	0.062	0.043	0.350	0.245
ケーキ・ペストリー類	レアチーズケーキ	0.420	0.294	0.219	0.153
菓子パン類	メロンパン	0.508	0.356	0.536	0.375
合 計			11.096		10.249

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

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

② 加工食品（その他の食品）にミョウバンを使用した場合の摂取量の推計

ミョウバンをパン、菓子（類）以外の食品へ使用した場合の、ミョウバン由来のアルミニウム摂取量について、厚生労働省によるミョウバンの使用実態に関する調査（参照 200）及び GSFA（参照 9）における最大使用濃度並びに食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計（西（2011））（参照 199）に基づき、小児（1～6 歳）及び国民全体について推計した推定摂取量は、表 72 のとおりである。

【使用実態調査、GSFA2016、西 2013】

1
2
3

表 72 パン、菓子以外の食品へのミョウバン使用によるアルミニウム摂取量

食品分類	食品名	ミョウバンの 使用濃度 ⁴⁰ (mg/kg 食品) アルミニウム として	小児 ⁴¹		国民全体 ⁴²	
			平均 喫食量 (g/人/ 日)	アルミ 摂取量 (mg/人/ 週)	平均 喫食量 (g/人/ 日)	アルミ 摂取量 (mg/人/ 週)
小麦粉類	てんぷら粉	270	0.187	0.353	0.343	0.648
漬物類	かぶ（塩漬け）	520	0.067	0.244	0.494	1.798
漬物類	かぶ葉（ぬかみ そ漬け）	520	0.000	0.000	0.012	0.044
漬物類	かぶ・皮つき （ぬかみそ漬 け）	520	0.000	0.000	0.212	0.772
漬物類	なす（塩漬け）	520	0.005	0.018	0.899	3.272
漬物類	なす（ぬかみそ 漬け）	520	0.007	0.025	0.313	1.139
漬物類	なす（こうじ漬）	520	0.000	0.000	0.120	0.437
漬物類	なす（からし漬）	520	0.000	0.000	0.040	0.146
漬物類	なす（しば漬）	520	0.000	0.000	0.066	0.240
漬物類	生らっきょう	520	0.000	0.000	0.020	0.073
漬物類	らっきょう甘酢 漬	520	0.041	0.149	0.664	2.417
漬物類	梅漬（塩漬）	520	0.021	0.076	0.071	0.258
漬物類	梅漬（調味漬）	520	0.009	0.033	0.037	0.135
魚介類	あかいか	14	0.084	0.008	0.251	0.025
魚介類	けんさきいか	14	0.000	0.000	0.069	0.007
魚介類	こういか	14	0.454	0.044	0.459	0.045
魚介類	するめいか	14	0.982	0.096	3.941	0.386
魚介類	水煮するめいか	14	0.000	0.000	0.045	0.004
魚介類	するめいか(焼 き)	14	0.096	0.009	0.124	0.012
魚介類	ほたるいか	14	0.000	0.000	0.022	0.002

⁴⁰ 漬物類、かぶ（塩漬け）～らっきょう甘酢漬けの使用濃度は、GSFA（食品分類 04.2.2.3）による。それ以外の食品への使用濃度は厚生労働省の調査による。

⁴¹ 小児 1～6 歳、対象者数 1,619 人、平均年齢 3.8 歳、平均体重 16.5kg

⁴² 国民全体、対象者数 40,394 人、平均年齢 45.4 歳、平均体重 55.1kg

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

1
2 ミヨウバンをパン、菓子（類）以外の食品へ使用した場合のアルミニウム摂取
3 量は、小児 2.873 mg/人/週（0.174 mg/kg 体重/週）、国民全体 14.531 mg/人/週
4 （0.264 mg/kg 体重/週）であり、JECFA（2012）の PTWI（2 mg/kg 体重/週）に
5 対する割合は、それぞれ 8.7%、13.2%である。（参照 7）【概要書】
6

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

9 現在、我が国では、上述（p9）のとおり、ミヨウバン以外のアルミニウム含有
10 添加物の使用が認められていることから、これらの添加物に由来するアルミニウ
11 ム摂取量について推計した。

12 指定添加物であるタール色素アルミニウムレーキに由来するアルミニウム摂
13 取量については、平成 22 年度 食品添加物の規格基準の向上と使用実態に関する
14 調査研究」報告書及び「平成 25 年度 生産量統計を基にした食品添加物摂取
15 量の推定に関わる研究、指定添加物品目」報告書に基づき、表 72 のとおり推計
16 した。該当のタール色素は食用赤色 2 号、3 号、40 号、食用黄色 4 号、5 号、食
17 用緑色 3 号、食用青色 1 号、2 号である。（参照 7、196、197）【概要書、
18 佐藤 2011、佐藤 2014】
19

1
2
3

表 73 タール色素アルミニウムレーキ由来のアルミニウム摂取量

品 目	平成 22 年度報告			平成 25 年度報告	
	純食品出 荷査定 量 ⁴³ (kg)	アルミニウ ム含有割合 (%)	アルミニウ ム含有量 ⁴⁴ (kg)	純食品出 荷量 (kg)	アルミニウム 含有量 ⁴⁴ (kg)
食用赤色 2 号アル ミニウムレーキ	0	0	0	0	0
食用赤色 3 号アル ミニウムレーキ	600	20～25	120～150 (135)	460	92～115
食用赤色 40 号ア ルミニウムレーキ	50	約 20	10 (10)	30	6
食用黄色 4 号アル ミニウムレーキ	2,300	20～25	460～ 575(518)	1,420	284～355
食用黄色 5 号アル ミニウムレーキ	1,250	20～25	250～ 313(282)	1,420	284～355
食用緑色 3 号アル ミニウムレーキ	0	0	0	0	0
食用青色 1 号アル ミニウムレーキ	1,000	20～30	200～300 (250)	970	194～291
食用青色 2 号アル ミニウムレーキ	180	20～30	36～54 (45)	260	52～78
合 計	5,380		1076～1402 (1240)	4560	912～1200 (1056)
食用用途補正量 ⁴⁵			620		528
食品廃棄補正量 ⁴⁶			496		422
一日摂取量 (アル ミニウムとし て) ⁴⁷ (mg/人/ 日)			0.011		0.0090

4

⁴³ 年間出荷量から輸出量を差し引いた純食品向け出荷量に、平成 18 年から平成 20 年の 3 年間の国家検定量の平均値を考慮した査定量。

⁴⁴ 括弧内は中心値。

⁴⁵ レーキ色素の食品用途を 50%として補正。

⁴⁶ タール色素（レーキ色素）使用食品の廃棄率を 20%として補正。

⁴⁷ 人口 12,800 万人、365 日として換算。

1 表 73 より、体重 1 kg 当たりの週間アルミニウム摂取量は、小児（1～6 歳、
2 平均体重 16.5 kg）、国民全体（平均体重 55.1 kg）について、平成 22 年度でそれ
3 ぞれ、0.0047、0.0014 mg/kg 体重/週、平成 25 年度でそれぞれ 0.0039、0.0012
4 mg/kg 体重/週である。なお、小児の摂取量は、国民全体の摂取量と同じ量を摂取
5 したと仮定して推計した。

森田専門委員：

なぜここでは、小児の平均体重として 16 kg でなく 16.5 kg を用いているのでし
ょうか。

6 7 ④ 加工食品にアルミニウム含有添加物（ろ過助剤）を使用した場合の摂取量の推 8 計

9 既存添加物のうち、アルミニウム末については、流通が確認されていないため
10 推計していない。また、既存添加物のうち、食品加工時のろ過助剤等に使用され
11 るカオリン、活性白土、酸性白土、ゼオライト、タルク、ベントナイトの主要成
12 分は含水ケイ酸アルミニウムである。これらは不溶性であり最終食品中にはほと
13 んど残留しないが、アルミニウムの溶出量を示す実測値は入手できなかった。そ
14 のため、アルミニウムが溶出しろ液中に残る場合、そのアルミニウムの量は、後
15 述するアルミニウム製器具・容器包装での推計値と同程度と考え、体重 1 kg 当
16 当たりの週間摂取量換算で、小児 0.12 mg/kg 体重/週、学童 0.08 mg/kg 体重/週、
17 青年 0.06 mg/kg 体重/週、成人 0.07 mg/kg 体重/週と推計した。（参照 7）【概要
18 書】

19 20 ⑤ 未加工食品由来の摂取量の推計

21 未加工食品由来アルミニウムの推定一日摂取量は、上述（p129）のマーケット
22 バスケット方式による調査において、小児（1～6 歳）0.168 mg/人/日、学童（7
23 ～14 歳）0.311 mg/人/日、青年（15～19 歳）0.350 mg/人/日、成人（20 歳以上）
24 0.370 mg/人/日であり、この値から、平均体重（小児 16.0 kg、学童 36.5 kg、青
25 年 56.5 kg、成人 58.6 kg）を用いて体重 1 kg 当たりの週間摂取量に換算すると、
26 小児 0.074 mg/kg 体重/週、学童 0.060 mg/kg 体重/週、青年 0.043 mg/kg 体重/
27 週、成人 0.044 mg/kg 体重/週となる。（参照 1 9 3）【厚労省添加物部会資料】

28 29 ⑥ アルミ製器具・容器包装に由来するアルミニウム摂取量推計

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

1 推定一日摂取量は平均値で 0.277 ～0.570 mg/人/日であり、平均体重（小児
2 16.0 kg、学童 36.5 kg、青年 56.5 kg、成人 58.6 kg）を用いて体重 1 kg 当たり
3 の週間摂取量に換算すると、小児 0.12 mg/kg 体重/週、学童 0.08 mg/kg 体重/週、
4 青年 0.06 mg/kg 体重/週、成人 0.07 mg/kg 体重/週であった。（参照 2 0 1）【河
5 村 2016】
6

7 ⑦ 水道水に由来するアルミニウム摂取量推計

8 水道水に由来するアルミニウムの摂取量について、我が国の水道基準における
9 アルミニウムの限量（0.2 mg/L）と、1 人一日当たりの水道水量（調理加工に
10 使用する水を含める）の資料（体重 10 kg の小児 平均 1 L, 体重 60 kg の成人
11 平均 2 L, WHO 飲料水質ガイドライン、第 3 版、WHO 2004）（参照 2 0 2 : 日
12 本水道協会 2008）を用いて推定した結果、小児、成人について、それぞれ、
13 0.14 mg/kg 体重/週、0.047 mg/kg 体重/週であった。（参照 7）【概要書】

事務局より：

概要書では「飲用水」とされていますが、「水道水」といたしました。

14 ⑧ ミョウバン使用基準改正後の摂取量（まとめ）

15 要請者は、ミョウバンの使用基準改正後の食事等由来のアルミニウム摂取量に
16 ついて、①～⑦を踏まえ、小児及び国民全体（又は成人）それぞれについて、表
17 74 のとおり推計している。

18 要請者は、ミョウバンの使用については、使用の実態を反映し、かつ、使用可
19 能な食品全てを一日に摂取するなど過小評価にならないよう配慮して算定した
20 としている。一方、ミョウバン以外のアルミニウム含有添加物由来の摂取量等
21 においては、入手可能なデータ等を用い、様々な仮定や前提の下で試算したが、試
22 算の精度、対象年齢層はまちまちであったとしている。ただし、これらの推計に
23 際しても、基準やデータがある場合はそれらの最大値を用いるなど、過小評価に
24 ならないよう配慮したとしている。また、国民 1 人一日当たりの摂取量データは
25 あるが、小児の摂取量データはない場合、小児は、国民全体と同じ量を摂取する
26 と仮定し推計しており、小児と国民全体間で使用状況に偏りがないとすれば、小
27 児の摂取量は過大であるとしている。
28

森田専門委員：

最初の文に「使用可能な食品全てを一日に摂取するなど」とありますが、西先生
のデータだと習慣的な 1 日あたりの平均摂取量の算定になるので、この表現はあて
はまりません。いうとすれば、「使用可能なすべての食品に添加されるとして」で
す。

また、同段落の最後の「また」以降の一文も、個人個人の習慣的摂取量把握をし
たデータを用いているので、あてはまりません。あえていうなら、③のミョウバン
以外の部分です。④と⑥濾過助剤や容器もそうですが、これは次の段落に書いてあ

るので、この部分は削除してもよいです。今回は摂取量統計がかなり精密と考えられるので、あまり、過大評価にはなっていないと思われま

また、器具・容器包装に用いられるアルミニウムが食品の調理・加工時食品中に溶出・移行することによる摂取量の推計では、小児の摂取量が、約 0.12mg/kg 体重/週と比較的大きいが、ステンレス製鍋の普及や電子レンジによる加熱調理もあることから、実際の摂取量はより少ないものと考えられるとしている。さらに、食品加工時のろ過助剤由来のアルミニウム摂取量の推計値については、アルミニウム製器具・容器包装での推計値を代用し算定したので、小児の摂取量が約 0.12 mg/kg 体重/週と比較的大きいとしている。(参照 7) 【概要書】

表 74 ミヨウバンの使用基準改正後の食品等由来アルミニウム摂取量 (まとめ)

摂取の由来		アルミニウム摂取量 (mg/kg 体重/週)	
		小児(1-6歳) ⁴⁸	国民全体 (成人) ⁴⁹
①	パン、菓子に使用されるミヨウバン	0.672	0.186
②	パン、菓子以外に使用されるミヨウバン	0.174	0.264
③	着色料	0.005	0.001
④	食品加工用ろ過助剤	0.12	0.07
⑤	未加工食品	0.074	0.044
⑥	アルミニウム製器具・容器包装	0.12	0.07
	小 計	1.165	0.635
⑦	水道水	0.14 ⁵⁰	0.047 ⁵¹
	合 計	1.305	0.682

以上より、要請者は、ミヨウバンの使用基準改正後の食品等に由来するアルミニウム摂取量は、水道水由来以外を合計すると、小児、国民全体 (一部、成人全体のデータを含む) について、それぞれ 1.165mg/kg 体重/週、0.635mg/kg 体重/週と推計され、JECFA (2012) の PTWI (2mg/kg 体重/週) に対する割合はそれぞれ、約 58%、約 32%である。また、水道水由来を含めると、小児、国民全体の推計摂取量はそれぞれ、約 1.31mg/kg 体重/週、0.68mg/kg 体重/週となり、

⁴⁸ ④⑤以外は小児 1~6 歳の平均体重 16.5kg として、④⑤は平均体重 16.0kg として推計。

⁴⁹ ④⑤以外は国民全体の平均体重 55.1kg として、④⑤は成人の平均体重 58.6kg として推計。

⁵⁰ 体重 10kg の小児の平均水分摂取量は 1L/日として推計。

⁵¹ 体重 60kg の成人の平均水分摂取量は 2L/日として推計。

1 JECFA (2012) の PTWI (2mg/kg 体重/週) に対する割合はそれぞれ、約 65%、
2 約 34%である。

3 また、要請者は、改正後のミョウバンの使用基準に基づき、上述 (p132) と同
4 様の方法で小児における加工食品におけるアルミニウムの高摂取者の摂取量を
5 推計すると、50 パーセンタイル値で 0.524mg/kg 体重/週、90 パーセンタイル値
6 で 1.295 mg/kg 体重/週、95 パーセンタイル値で 1.598mg/kg 体重/週となり、摂
7 取量は使用基準改定前を下回り、95 パーセンタイル値でも JECFA (2012) が設
8 定した PTWI (2mg/kg 体重/週) を下回るとしている。(参照 8) 【厚生労働省添
9 加物部会資料】

森田専門委員：

厚労省 3/10 資料 3-5、8 ページのとおり、小児の高摂取者 (95 パーセンタイル)
においても、PTWI をこえないということも、記載しておくのはいかがでしょうか。

10 2. 国際機関等における推計

11 (1) JECFA

12 JECFA (2012) において、各国及び国際機関が評価したアルミニウムのばく露量
13 について、オーストラリア 17 mg/人/週、中国 23~136 mg/人/週、香港 36 mg/人/
14 週、EU (EFSA) 11~91 mg/人/週、日本 84 mg/人/週、米国 60 mg/人/週、JECFA
15 11~136 mg/人/週であったとされている。

16 JECFA は、これらのデータより、天然食品由来、食品添加物由来、飲用水由来、
17 食品接触容器由来を含め、総合的なアルミニウム摂取量は成人において、10~140
18 mg/人/週、(体重 60kg とすると、アルミニウムとして 0.2~2.3 mg/kg 体重/週) と
19 している。(参照 2 2) 【FAS65】

20 (2) EU

21 EFSA (2008) において、飲食に由来するアルミニウムのばく露量について、成
22 人 (60 kg 体重) 0.2~1.5 mg/kg 体重/週、英国の 97.5 パーセンタイル摂取者の小
23 児 2.3 mg/kg 体重/週であり、欧州の人口のうち多くが EFSA が設定した TWI (1
24 mg/kg 体重/週) を超過している可能性があるとしてされている。(参照 2 5) 【EFSA
25 2008】

26 (3) オーストラリア

27 FSANZ (2011) において、トータルダイエツトスタディーによる年齢層別 (9 ヶ
28 月、2~5 歳、13~16 歳、17 歳以上) のアルミニウム摂取量について、平均値、90
29 パーセンタイル値の何れも JECFA (2012) の PTWI (2mg/kg 体重/週) の範囲内
30 であり、PTWI 比は、2~5 歳で最も高く、平均値で約 30%、90 パーセンタイル値
31 では約 60%であったとされている。(参照 2 0 3) (The 23rd Australian Total Diet
32 Study) 【FSANZ 2011】

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

3. 一日摂取量の推計等のまとめ

本専門調査会としては、要請者の推計を基に、ミョウバンの使用基準改正後の食品等に由来するアルミニウム摂取量は、食品由来（表 74 の①～⑤）を合計すると、小児、国民全体（一部、成人全体のデータを含む）について、それぞれ 1.045 mg/kg 体重/週、0.565 mg/kg 体重/週と判断した。また、アルミニウム製器具・容器包装由来及び水道水由来を含めると、小児、国民全体の推定摂取量はそれぞれ、約 1.31 mg/kg 体重/週、0.68 mg/kg 体重/週と判断した。

西専門委員： 数値に対して「と判断した。」は日本語として違和感があるので、「とするのが妥当であると判断した。」などとしてはいかがでしょうか。

IV. 食品健康影響評価

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 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 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} 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】
- ^{4 5} 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 6} 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 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（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】
- 4⁸ 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】
- 4⁹ 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】
- 5⁰ 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】
- 5¹ 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】
- 5² Yokel RA and Florence RL: Aluminum bioavailability from tea infusion. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(12): 3659-63 【54】
- 5³ 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】
- 5⁴ 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 5} Fulton B, Jaw S, and Jeffery EH: Bioavailability of Aluminum from Drinking Water. *Fundam Appl Toxicol* 1989; 12: 144-50 【58】
- ^{5 6} 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 7} Day JP, Barker J, Evans LJ, Perks J, Seabright PJ, Aekrill P, et al.: Aluminium absorption studied by ²⁶Al tracer. *Lancet* 1991; 337: 1345 【61】~~
- ^{5 8} Öhman LO and Martin RB: Citrate as the main small molecule binding Al³⁺ in serum. *Clin Chem* 1994; 40: 598 - 601 【62】
- ^{5 9} 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】
- ^{6 0} Priest ND: The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer; review and study update; *J Environ Monit*, 2004, 6,375-403 【46】
- ^{6 1} Yokel RA and McNamara PJ: Elevated aluminum persists in serum and tissues of rabbits after a six-hour infusion. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989; 99: 133-8
- ^{6 2} 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 3} Yokel RA: Brain uptake, retention, and efflux of aluminum and manganese. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (Suppl 5): 699-704
- ^{6 4} 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 5} 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 6} 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 7} 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】

-
- ⁶⁸ 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】
- ⁶⁹ 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】
- ⁷⁰ 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】
- ⁷¹ Nishioka H: Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res* 1975; 31: 185-9 【115】
- ⁷² Kanematsu N, Hara M, and Kada T: Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat Res* 1980; 77: 109-16 【114】
- ⁷³ 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】
- ⁷⁴ 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】
- ⁷⁵ 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】
- ⁷⁶ 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】
- ⁷⁷ 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】
- ⁷⁸ Marzin DR and Phi HV: Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutat Res* 1985; 115: 49-51 【112】
- ⁷⁹ 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】
- ⁸⁰ 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】

-
- ^{8 1} Litton Bionetics Inc: Mutagenic evaluation of compound FDA 71-45, Synthetic silica sodium silicoaluminate, National Technical Information Service (NTIS) PB-245468 Nov 1974 (Contact FDA71-268) **【68】**
- ^{8 2} Roy AK, Talukder G, and Sharma A: Effects of aluminium sulphate on human lymphocyte chromosomes in vitro. *Mutat Res* 1990; 244: 179-83 **【127】**
- ^{8 3} 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 4} 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 5} 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 6} 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 7} Manna GK and Das RK: Chromosome aberration in mice induced by aluminium chloride. *Nucleus* 1972; 15: 180-6 **【123】**
- ^{8 8} Türkez H and Toğar B: Aluminum phosphide-induced genetic and oxidative damages in rats: attenuation by *Laurus nobilis* leaf extract. *Toxicol Ind Health* 2013; 29(7): 579-83 **【133】**
- ^{8 9} 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】**
- ^{9 0} 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】**
- ^{9 1} Türkez H, Yousef MI, and Geyikoglu F: Propolis prevents aluminium-induced genetic and hepatic damages in rat liver. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(10): 2741-6 **【124】**

-
- ^{9 2} Geyikoglu F, Türkez H, Bakir TO, and Cicek M: The genotoxic, hepatotoxic, nephrotoxic, haematotoxic and histopathological effects in rats after aluminium chronic intoxication. *Toxicol Ind Health* 2013; 29(9): 780-91 【126】
- ^{9 3} Hanas JG and Gunn CG: Inhibition of transcription factor IIIA-DNA interactions by xenobiotic metal ions. *Nucleic Acids Res* 1996; 24(5): 924-30
- ^{9 4} Moumen R, Ait-Oukhatar N, Bureau F, Fleury C, Bouglé D, Arhan P, et al: Aluminium increases xanthine oxidase activity and disturbs antioxidant status in the rat. *J Trace Elem Med Biol* 2001; 15: 89-93
- ^{9 5} Yousef MI: Aluminium-induced changes in hemato-biochemical parameters, lipid peroxidation and enzyme activities of male rabbits: protective role of ascorbic acid. *Toxicology* 2004; 199: 47-57
- ^{9 6} 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 7} Kumar S: Acute toxicity of aluminium chloride, acephate, and their coexposure in male Wistar rat. *Int J Toxicol* 2001; 20: 219 - 23 【66】
- ^{9 8} 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 9} 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】
- ^{1 0 0} International Programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. WHO(ed.): Aluminium. *Environmental Health Criteria (EHC) 194*; World Health Organization 1997 【70】
- ^{1 0 1} 川崎靖, 梅村隆志, 佐井君江, 長谷川隆一, 門馬純子, 齊藤実, 他: コチニール (Cochineal) およびミョウバン (Aluminum Potassium Sulfate) のラットにおける 13 週間同時反復投与毒性試験. *衛生試験所報告* 1994 ; 第 112 号 : 48-56 【71】
- ^{1 0 2} 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】
- ^{1 0 3} 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

- ^{1 0 4} 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】
- ^{1 0 5} 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】
- ^{1 0 6} Somova LI, Missankov A, and Khan MS: Chronic aluminum intoxication in rats: dose dependent morphological changes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 19: 599-604 【75】
- ^{1 0 7} Abd-Elghaffar SKH, El Sökkary GH, and Sharkawy AA: Aluminum-induced neurotoxicity and oxidative damage in rabbits: protective effect of melatonin. *Neuroendocrinology Letters* 2005; 26(5): 609-16 【76】
- ^{1 0 8} 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 9} 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 1 0} 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 1 1} 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 1 2} Golub MS and Keen CL: Effects of Dietary Aluminum on Pubertal Mice. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 595-602 【98】
- ^{1 1 3} 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 1 4} 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 1 5} 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 1 6 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 7 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 8 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 9 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 2 0 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 2 1 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 2 2 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 2 3 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 2 4 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 2 5 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 2 6} 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 7} 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 8} Agarwal SK, Ayyash L, Gourley CS, Levy J, Faber K, and Hughes CL Jr: Evaluation of the developmental neuroendocrine and reproductive toxicology of aluminium. *Food Chem Toxicol* 1996; 34(1): 49-53 【96】

^{1 2 9} Donald JM, Golub MS, Gershwin ME, and CL Keen: Neurobehavioral effects in offspring of mice given excess aluminum in diet during gestation and lactation. *Neurotoxicol Teratol* 1989; 11: 345-51 【97】

^{1 3 0} 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 3 1} 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 3 2} 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 3 3} 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 3 4} Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, and Corbella J: Effects of oral aluminum administration on perinatal and postnatal development in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1987; 57(1): 129-32 【103】

^{1 3 5} 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 3 6} 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 3 7} 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 8} 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 9} 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 4 0} 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 4 1} 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 4 2} 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】**
- ^{1 4 3} Neumann L and Jensen BG: Osteomalacia from Al and Mg antacids. Report of a case of bilateral hip fracture. *Acta Orthop Scand* 1989; 60: 361-2 **【139】**
- ^{1 4 4} Foldes J, Balena R, Ho A, Parfitt AM, and Kleerekoper M: Hypophosphatemic rickets with hypocalciuria following long-term treatment with aluminium-containing antacid. *Bone* 1991; 12: 67-71 **【140】**
- ^{1 4 5} Pivnick EK, Kerr NC, Kaufman RA, Jones DP, and Chesney RW: Rickets secondary to phosphate depletion. *Clin Pediatr* 1995; 34: 73-8 **【141】**
- ^{1 4 6} Shetty AK, Thomas T, Rao J, and Vargas A: Rickets and secondary craniosynostosis associated with long-term antacid use in an infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1243-5 **【142】**
- ^{1 4 7} Woodson GC: An interesting case of osteomalacia due to antacid use associated with stainable bone aluminum in a patient with normal renal function. *Bone* 1998; 22: 695-8 **【143】**
- ^{1 4 8} Hellström HO, Mjöberg B, Mallmin H, and Michaëlsson K: The aluminium content of bone increases with age, but is not higher in hip fracture cases

-
- with and without dementia compared to controls. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1982-8 【144】
- ^{1 4 9} Fewtrell MS, Bishop NJ, Edmonds CJ, Isaacs EB, and Lucas A: Aluminium exposure from parenteral nutrition in preterm infants: bone health at 15-year follow-up. *Pediatrics* 2009; 124: 1372-9 【145】
- ^{1 5 0} Flaten TP: Geographical associations between aluminium in drinking water and death rates with dementia (including Alzheimer's disease), Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis in Norway. *Environ Geochem Health* 1990; 12: 152-67 【152】
- ^{1 5 1} Bakar C, Karaman HI, Baba A, and Sengünel F: Effect of high aluminium concentration in water resources on human health, case study: Biga Peninsula, northwest part of Turkey. *Arch Environ Contam Toxicol* 2010; 58: 93-44 【153】
- ^{1 5 2} Martyn CN, Barker DJP, Osmond C, Harris EC, Edwardson JA, and Lacey RF: Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Lancet* 1989; 333: 59-62 【154】
- ^{1 5 3} Wettstein A, Aepli J, Gautshi K, and Peters M: Failure to find a relationship between mnemonic skills of octogenarians and aluminum in drinking water. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63: 97-103 【155】
- ^{1 5 4} Jacqmin H, Commenges D, Letenneur L, Barberger-Gateau P, and Dartigues J-F: Components of drinking water and risk of cognitive impairment in the elderly. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 48-57 【174】
- ^{1 5 5} Neri LC and Hewitt D: Aluminium, Alzheimer's disease, and drinking water. *Lancet* 1991; 338: 390 【158】
- ^{1 5 6} Forster DP, Newens AJ, Kay DWK, and Edwardson JA: Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 253-8 【160】
- ^{1 5 7} Forbes WF, Lessard S, and Gentleman JF: Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA). V. Comparisons of results, relevant to aluminum water concentrations, obtained from the LSA and from death certificates mentioning dementia.. *Can J Aging* 1995b; 14: 642-56 【161】
- ^{1 5 8} McLachlan DRC, Bergeron C, Smith JE, Boomer D, Rifat SL: Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminium in municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology* 1996; 46: 401-5 【162】

-
- 1 5 9 Martyn CN, Coggon DN, Inskip H, Lacey RF, and Young WF: Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997; 8: 281-6 【163】
- 1 6 0 Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, and Gauvreau D: Aluminum forms in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Environ Res* 2000; 84: 234-46 【165】
- 1 6 1 Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, La Guéronnière V, Grandjean H, and Vellas B: Cognitive impairment and composition of drinking water in women: findings of the EPIDOS Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 897-902 【168】
- 1 6 2 Forbes WF, Hayward LM, and Agwani N: Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA). I. Results from a preliminary investigation. *Can J Aging* 1992; 11: 269-80 【169】
- 1 6 3 Forbes WF and Agwani N: Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA). III. The effects of different aluminum-containing compounds. *Can J Aging* 1994a; 13: 488-98 【170】
- 1 6 4 Forbes WF, McAiney CA, Hayward LM, and Agwani N: Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA). II. The role of pH. *Can J Aging* 1994b; 13: 249-67 【171】
- 1 6 5 Forbes WF, Agwani N, and Lachmaniuk P: Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA). IV. The role of silicon-containing compounds. *Can J Aging* 1995a; 14: 630-41 【172】
- 1 6 6 Forbes WF, Gentleman JF, Agwani N, Lessard S, and McAiney CA: Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA). VI. The effects of iron on the associations of aluminum and fluoride water concentrations and of pH with mental functioning, based on results obtained from the LSA and from death certificates mentioning dementia. *Can J Aging* 1997; 16: 142-59 【173】
- 1 6 7 Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, and Dartigues J-F: Relation between aluminium concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 59-66 【175】
- 1 6 8 Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, and Dartigues JF: Aluminium and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID

-
- cohort. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 489-96 【176】
- ^{1 6 9} Broe GA, Henderson AS, Creasey H, McCusker E, Korten AE, Jorm AF, et al.: A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990; 40: 1698-1707 【157】
- ^{1 7 0} The Canadian Study of Health and Aging(CSHA): Risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 1994; 44: 2073-80 【159】
- ^{1 7 1} Rogers MAM and Simon DG: A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1999; 28: 205-9 【164】
- ^{1 7 2} Flaten TP: Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res Bull* 2001; 55: 187-96 【166】
- ^{1 7 3} Perl DP, Gajdusek DC, Garruto RM, Yanagihara RT, and Gibbs CJ: Intraneuronal aluminium accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. *Science* 1982; 217: 1053-5 【146】
- ^{1 7 4} Owen PJ, Miles DPB, Draper GJ, and Vincent TJ: Retrospective study of mortality after water pollution incident at Lowermoor in north Cornwall. *BMJ* 2002; 324: 1189 【178】
- ^{1 7 5} Exley C and Esiri MM: Severe cerebral congophilic angiopathy coincident with increased brain aluminium in a resident of Camelford, Cornwall, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 877-9 【147】
- ^{1 7 6} Walton JR: Aluminium in hippocampal neurons from humans with Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 2006; 27(3): 385-94 【148】
- ^{1 7 7} Yumoto S, Kakimi S, Ohsaki A, and Ishikawa A: Demonstration of aluminium in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. *J Inorg Biochem* 2009; 103: 1579-84 【149】
- ^{1 7 8} Walton JR: Evidence for participation of aluminium in neurofibrillary tangle formation and growth in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010; 22: 65-72 【150】
- ^{1 7 9} Itoh M, Suzuki Y, Sugai K, Kozuka N, Ohsawa M, Otsuki T, et al.: Progressive leukoencephalopathy associated with aluminium deposits in myelin sheath. *J Child Neurol* 2008; 23: 938-43 【151】
- ^{1 8 0} Guo CH, Ko WS, Chen PC, Hsu GS, Lin CY, and Wang CL: Alterations in trace elements and oxidative stress in uremic patients with dementia. *Biol Trace Elem Res* 2009; 131(1): 13-24 【156】

-
- ^{1 8 1} Bergomi M, Vinceti M, Nacci G, Pietrini V, Brätter P, Alber D, et al.: Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Environ Res* 2002; 89: 116-23 **【167】**
- ^{1 8 2} Molloy DW, Standish TI, Nieboer E, Turnbull JD, Smith SD, and Dubois S: Effects of acute exposure to aluminum on cognition in humans. *J Toxicol Environ Health Part A* 2007; 70(23): 2011-19 **【177】**
- ^{1 8 3} Parkinson IS, Ward MK, Feest TG, Fawcett RWP, and Kerr DNS: Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy: an epidemiological survey. *Lancet* 1979; 313: 406-9 **【183】**
- ^{1 8 4} Parkinson IS, Ward MK, and Kerr DNS: Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: the aluminium intoxication syndrome during regular haemodialysis. *J Clin Pathol* 1981; 34: 1285-94 **【184】**
- ^{1 8 5} Platts MM, Goode GC, and Hislop JS: Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis. *BMJ* 1977; 2: 657-60 **【185】**
- ^{1 8 6} Kerr DNS, Ward MK, Ellis HA, Simpson W, and Parkinson IS: Aluminium intoxication in renal disease. In Chadwick DJ & Whelan J (ed.) *Aluminium in biology and medicine* (Ciba Foundation Symposium). Wiley, Chichester, 1992; 169: 123-41 **【186】**
- ^{1 8 7} Starkey BJ: Aluminium in renal disease: current knowledge and future developments. *Ann Clin Biochem* 1987; 24: 337-44 **【187】**
- ^{1 8 8} Drüeke TB: Intestinal absorption of aluminium in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl. 2): 13-6 **【188】**
- ^{1 8 9} Meyer-Baron M, Schäper M, Knapp G, and van Thriel C: Occupational aluminium exposure: evidence in support of its neurobehavioral impact. *Neurotoxicology* 2007; 28(6): 1068-78 **【179】**
- ^{1 9 0} Kiesswetter E, Schäper M, Buchta M, Schaller KH, Rossbach B, Kraus T, et al.: Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: I. Assessment of exposure and neurobehavioral performance of Al welders in the train and truck construction industry over 4 years. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 81: 41-67 **【180】**
- ^{1 9 1} Kiesswetter E, Schäper M, Buchta M, Schaller KH, Rossbach B, Kraus T, et al.: Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: II. Assessment of exposure and neurobehavioral performance of Al welders in the automobile industry over 4 years. *Int Arch Occup Environ Health* 2009; 82(10): 1191-210 **【181】**

-
- 192 Sakr CJ, Taiwo OA, Galusha DH, Slade MD, Fiellin MG, Bayer F, et al.: Reproductive outcomes among male and female workers at an aluminium smelter. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 137-43 【182】
- 193 佐藤 恭子, 久保田 浩樹, 建部 千絵, 大槻 崇, 穉山 浩, 平成 23 年度 食品・添加物等規格基準に関する試験検査等調査研究 食品添加物等 (アルミニウム) の一日摂取量調査研究報告書 【189】
- 194 佐藤 恭子, 久保田 浩樹, 建部 (佐々木) 千絵, 大槻 崇, 穉山 浩, 平成 24 年度 食品・添加物等規格基準に関する試験検査等調査研究 食品添加物等 (アルミニウム) の一日摂取量調査研究報告書 【190】
- 195 荻本真美, 鈴木公美, 樺島順一郎, 中里光男, 植松洋子: アルミニウム含有食品添加物を使用した食品中のアルミニウム含有量. *食品衛生学雑誌* 2012; 53(1): 57-62 【191】
- 196 佐藤恭子, 食品添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する研究 分担研究 食品添加物規格基準の向上と使用実態に関する調査研究その 1 指定添加物品目 (第 9 回最終報告). 平成 22 年度 【26】
- 197 佐藤恭子, 食品添加物の生産量統計を基にした摂取量の推定に関わる研究 その 1 指定添加物品目 (第 10 回最終報告). 平成 25 年度 【192】
- 198 一般財団法人日本食品分析センター, 平成 25 年度陰膳サンプルを用いた化学物質・汚染物質の分析調査報告書. 平成 26 年 3 月
- 199 西信雄: 食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務 追加資料別添 1. 平成 25 年 5 月 27 日; 1-35 【194】
- 200 厚生労働省, アルミニウムを含有する添加物の使用実態に関する調査について (平成 26 年) 【193】
- 201 河村葉子, 馬場二夫, 渡辺悠二, 六鹿元雄: 我が国におけるアルミニウム製アルミ製器具・容器包装由来のアルミニウム摂取量の推定. *日本食品化学学会誌*. 2016; 23 巻 1 号: 1-8 【196】
- 202 国包章一, 遠藤卓郎, 西村哲治監訳: アルミニウム. *WHO 飲料水水質ガイドライン 第 3 版第 1 巻 (WHO 2004)*, 社団法人日本水道協会. 2008; 302-4, 483-4 【197】
- 203 FSANZ: The 23rd Australian total diet study. *Food Standards Australia New Zealand*; 2011: 1-41, 109-17 【198】